

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بو عريريج
Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A
كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers
قسم العلوم البيولوجية
Département des Sciences Biologiques

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : sciences biologiques

Spécialité : toxicologie

Intitulé :

Etude de l'activité anti inflammatoire des racines de la
plante *thapsia garganica*

Présenté par:

DERARDJA Aicha

BEN KAEI Rahma

Devant le Jury :

	Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président :	MIBARKI Radhia	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant :	DIAFAT Abdelouahab	Pr	Université de Bordj Bou Arreridj
Examineur :	MEZDOUR Hicham	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj

Année Universitaire 2023/2024

*Remercions tout d'abord **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné la force, le courage, la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles afin d'accomplir ce modeste travail.*

*Nos remerciements s'adressent en particulier **Mr.DIAFAT Abdelouahab** qui nous a encadré et diriger ce travail avec une grande rigueur scientifique. Sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'il a nous accordé et nous a permis de réaliser ce travail.*

Nous remercions l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail, notamment :

- ***Dr. MEZDOUR Hicham***
- ***Dr. MEBARKI Radhia***

*Nous remercions les ingénieurs des laboratoires de biochimie et de microbiologie surtout madame **SAHLI Ismahane Sabrina** qui nous a aimé, nous a aidé, nous a guidé et nous a encouragé.*

Un grand merci pour toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci infiniment.

إهداء

الحمد لله حبا و شكرا و امتنانا على البدء و الختام. (و اخر دعواهم ان الحمد لله رب العالمين).

بعد رحلة مليئة بالتعب و المشقة دامت خمس سنوات في سبيل الحلم و العلم حملت في طياتها امنيات الليالي و اصبح
عناني اليوم للعين قرّة .

ها انا اليوم اقف على عتبة تخرجي اقطف ثمار تعبتي و ارفع قبعتي بكل فخر. فاللهم لك الحمد قبل ان ترضى و لك الحمد
اذا رضيت و لك الحمد بعد الرضا لأنك و فقتني على اتمام هذا النجاح و تحقيق حلمي

و بكل حب اهدي ثمرة نجاحي و تخرج

الى الذي زين اسمي بأجمل الالقاب. من دعمني بلا حدود و قدم لي بلا مقابل من علمني ان الدنيا كفاح و سلاحها العلم و
المعرفة . داعمي الاول في مسيرتي و سندي و قوتي و ملاذي بعد الله فخري و اعتزازي ابي "رؤوف "

الى من جعل الله الجنة تحت اقدامها . و احتضني قلبها قبل يديها و سهلت لي الشدائد بدعمها. الى القلب الحنون و
الشمعة التي كانت لي في الليالي المظلمات سر قوتي و نجاحي .جنتي امي "قرمية"

الى من سانداني بكل حب عند ضعفي و ازاحا عن طريقي المتاعب ممهدان لي الطريق . زرعا الثقة و الاصرار بداخلي .
الى من شد الله بهما عضدي فكانا خير معين اخاي "ايوب و معتصم"

الى ملائكة رزقني الله بهما لأعرف من خلالهما طعم الحياة الجميلة . تلك الاختان اللتان غيرتا مفاهيم الاخوة . الحب.
الصدائة و السند في السراء و الضراء "نور الهدى و رزان"

Dédicace

Louange à Dieu qui m'a donné la capacité d'écrire et la patience

Pour lever la main vers le ciel et dire

"Oh kayoum"

Je dédie cet travail

*A mes chers parents, ma mère « **Nadjia** » et mon père « **Al-Sadj** », pour votre bien*

Sans le soutien de mes études. Parce que vous êtes toujours arrivé, vous avez toujours été soutenu dans les moments difficiles.

*À mes chers frères « **Mouadh** » et « **Amine** ».*

Mes meilleurs vœux de réussite.

*À mon mari « **Amine** » et à sa famille.*

*Atouts ma familles « **Zouaoui** » « **Benkari** ».*

*A tous mes collègues, surtout « **Souhila Louissi** ».*

À tous mes professeurs.

À tous ceux qui m'aiment

À tous ceux qui contribuent directement ou indirectement

Notre formation

Résumé

La plante *thapsia garganica* est une plante largement répandue dans la région méditerranéenne qui a de nombreux effets bénéfiques et peut traiter diverses maladies.

Nous avons étudié l'effet anti-inflammatoire et antioxydant de l'extrait méthanolique et éthanolique des racines de l'espèce *Thapsia garganica. L.*

Le rendement d'extraction hydro-méthanolique est de 5,4% et 4,91% hydro-éthanolique.

Les racines de *Thapsia garganica* sont riche en composés phénolique notamment les polyphénols (137,95 ug EAG/mg) pour l'extrait méthanolique, et (69.59 ug EAG/mg d'extrait) pour l'extrait éthanolique. Les flavonoïdes (5,04 mg/ml) dans l'extrait méthanolique et (3.57 ug EQ/mg d'extrait) pour l'extrait éthanolique. Les deux extraits sont été quantifiés à l'aide de techniques colorimétriques.

L'activité antioxydant a été évaluée en utilisant la technique de piégeage des radicaux DPPH, pouvoir réducteur et l'activité anti hémolytique. Les différents extraits (E Meth/ Etha) Leur capacité à prévenir la dénaturation de la BSA, afin d'évaluer leur efficacité contre l'inflammation in vitro. Selon les résultats d'une étude de leur effet anti-inflammatoire en laboratoire confirment notre résultat, avec une activité anti-inflammatoire in vivo confirmée.

Thapsia garganica peut être une source de substances bioactives en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et anti oxydantes.

Abstract

Thapsia garganica is a plant widely spread in the Mediterranean region that has many beneficial effects and can treat various diseases. We studied the anti-inflammatory and antioxidant effect of methanolic and ethanolic root extract of the species. The yield of hydro-methanolic extraction is 5.4% and 4.91% hydro-ethanolic. The roots of *Thapsia garganica* are rich in phenolic compound including polyphenols (137.95 ug EAG/mg) for methanolic extract, and (69.59 ug EAG/mg extract) for ethanolic extract. Flavonoids (5.04 mg/ml) in methanolic extract and (3.57 ug EQ/mg extract) for ethanolic extract.

The DPPH radical scavenging technique was used to evaluate antioxidant activity, which resulted in reducing power and anti-hemolytic activity. The different extracts (E Meth/ Etha) have been evaluated for their ability to prevent denaturation of BSA in order to evaluate their effectiveness against inflammation in vitro. The results of a laboratory study on their anti-inflammatory effect have been confirmed, and anti-inflammatory activity has been confirmed in vivo.

Thapsia garganica anti-inflammatory and antioxidant properties make it a source of bioactive substances.

ملخص

نبات التابسيا جارجانیکا (بونافع او الدرياس) هو نبات منتشر على نطاق واسع في منطقة البحر الأبيض المتوسط وله العديد من الآثار المفيدة ويمكنه علاج مختلف الأمراض.

لقد درسنا التأثير المضاد للالتهابات ومضادات الأكسدة لمستخلص جذور نبات تابسيا جارجانیکا في محلول الميثانوليك والإيثانوليك

المحصول المستخلص الميثانوليك المائي هو 5.4% و 4.91% إيثانوليك مائي.

جذور نبات تابسيا جارجانیکا غنية بالمركبات الفينولية بما في ذلك البوليفينول (137.95 ميكروغرام EAG/mg) لمستخلص الميثانوليك، و (69.59 ميكروغرام EAG/mg مستخلص) لمستخلص الإيثانوليك. الفلافونويد (5.04 ملغم/مل) في مستخلص الميثانوليك و (3.57 ميكروغرام من مستخلص EQ/mg) لمستخلص الإيثانوليك. يتم تحديد كمية كلا المستخلصين باستخدام تقنيات قياس الألوان.

تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة باستخدام تقنية القمامة الجذرية DPPH، مما يقلل من الطاقة والنشاط المضاد لانحلال الدم. المستخلصات المختلفة (E Meth/Etha) قدرتها على منع تشریح BSA، من أجل تقييم فعاليتها ضد الالتهاب في المختبر. وفقاً لنتائج دراسة لتأثيرها المضاد للالتهابات في المختبر، تؤكد نتيجتنا، مع تأكيد النشاط المضاد للالتهابات في الجسم الحي.

يمكن أن تكون نبتة تابسيا جارجانیکا مصدرًا للمواد النشطة بيولوجيًا بسبب خصائصه المضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AlCl₃: Aluminium chlorid EExa hydrate

BSA : Albumine sérique bovine

CPG : Chromatographie in phase gazeuse

DCF : Diclofénac

DPPH : 2 ,2-Diphényle-1-picrylhydrazyl

EAG : Equivalent d'acide gallique.

EEth : Extrait éthanolique

EMet : Extrait méthanoïque

EQ : Equivalent de quercétine.

FeCl₃ : Chlorure de fer

HCL: Hydrochloricacide

HPLC : High performance liquid chromatography

IC₅₀: Half maximal inhibitory concentration.

K₃Fe(CN)₆ : Ferricyanure de potassium

MS : Matière sèche

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

Pf : poids final.

PH : Potentiel Hydrogène

Pi: Poids initial de la prise d'essai.

Rdt : Rendement

Rpm: Rotation par minute

TCA: Acide Trichloracétique

TG: *Thapsia garganica*

Vit C : Acide ascorbique

Liste des figures

Figure 01 : Photographie du plant <i>Thapsia garganica</i> (A).....	04
Figure 02 : Photographie des racines du <i>Thapsia garganica</i> (B).....	04
Figure 03 : structures des sesquiterpènes de <i>Thapsia garganica</i>	08
Figure 04 : Site d'échantillonnage de la plante de <i>Thapsia garganica</i>	10
Figure 05 : Poudre fine des racines de la plante de <i>Thapsia garganica</i>	10
Figure 06 : Préparation de l'extrait méthanolique	11
Figure 07 : Réaction de réduction de radical DPPH.....	15
Figure 08 : Taux d'humidité des racines de <i>Thapsia garganica</i>	20
Figure 09 : Taux de cendre des racines de <i>Thapsia garganica</i>	20
Figure 10 : Courbe D'étalonnage de l'acide gallique.....	21
Figure 11 : Teneur en polyphénols des extraits des racines de <i>Thapsia garganica</i> .	22
Figure 12 : Courbe d'étalonnage de la Quercétine.....	22
Figure 13 : Teneur en flavonoïdes des deux extraits des racines de <i>Thapsia garganica</i>	23
Figure 14 : Courbe d'étalonnages de la vit c des deux extraits (Méthanolique /Ethanolique).....	24
Figure 15 : La concentration inhibitrice des 2 extraits par rapport au standard (vit C).....	24
Figure 16 : Courbe d'étalonnage du vit C pour le pouvoir réducteur.....	25
Figure 17 : pouvoir réducteur des deux extraits des racines de <i>Thapsia garganica</i> .	25
Figure 18 : Le pourcentage d'inhibition des deux extraits (Meth/Etha).....	26
Figure 19 : Courbe d'étalonnage de la vit C (control) et Diclofénac (référence).....	26
Figure 20 : Activité anti-inflammatoire des deux extraits des différentes concentrations.....	27
Figure 21 : La différence du volume des œdèmes entre les oreilles droit et gauche des souris traité avec E Meth/ E Etha et groupe témoin négative.....	28
Figure 22 : Le pourcentage d'inhibition d'œdème.....	28

Liste des tableaux

Tableau1 : Classification botanique de <i>Thapsia garganica</i> L.....	03
Tableau2 : Structures des principales composées phénoliques de <i>Thapsia garganica</i> L.....	06
Tableau3 : Rendement d'extraction.....	19

Remerciements.**Dédicace****Liste des abréviations****Liste des tableaux****Liste des figures****Chapitre 1 : Généralité sur *Thapsia garganica* L.**

Introduction.....	01
-------------------	----

Chapitre 2 : Revu bibliographique

1. Définition.....	03
2. Classification botanique.....	03
3. Distribution.....	04
4. La partie utilisée.....	04
5. Utilisation traditionnelles.....	05
6. Composition chimique de <i>Thapsia garganica</i> L.....	05
6.1. Les composés phénoliques.....	05
6.1.1. Acide phénolique.....	05
6.1.2. Flavonoïdes.....	06
6.1.3. Coumarines.....	06
6.2. Les composés terpéniques.....	07
6.3. Huiles essentielles.....	08
7. La toxicité de la plante	08
8. Les études réalisées sur la plante.....	08

Chapitre 3 : Reaction inflammatoire

1. Définition de l'inflammation	10
2. Les Types de la réaction inflammatoire	10
➤ L'inflammation aigue	10
➤ L'inflammation chronique	10
3. Les médiateurs de l'inflammation	10
4. Les anti-inflammatoires	11
a) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	11
b) Les anti-inflammatoires stéroïdiens	11

c) Les anti-inflammatoires d'origine végétales	11
--	----

Chapitre 4 : Matériel et méthodes

I. Matériel	12
1. La plante	12
2. les animaux.....	13
II. Méthode.....	13
1. Extractions de la plante.....	13
a) Extrait méthanolique.....	13
b) Extrait éthanolique.....	14
III. Analyse physico-chimique.....	14
1. Détermination de taux d'humidité.....	14
2. Détermination de taux de cendre.....	14
3. Dosage des composés phénolique.....	15
3.1.Dosage des polyphénols totaux	15
a) principe.....	15
b) protocole.....	15
3.2.Dosage des flavonoïdes.....	15
a) principe.....	16
b) protocole.....	16
4. Activités biologiques de la plante	16
4.1. Etude de l'activité antioxydante.....	16
4.1.1. Teste de DPPH.....	16
a) principe.....	16
b) protocole.....	17
4.1.2. Réduction des ions métalliques.....	17
a) principe.....	17
b) protocole.....	18
5. Activité anti-hémolytique.....	18
a) Principe.....	18
b) protocole.....	18
6. Activité anti-inflammatoire	19
6.1.Activité anti-inflammatoire in vitro.....	19
a) principe.....	19

b) protocole.....	19
6.2 Activité anti-inflammatoire in vivo « Œdème de l'oreille induit par le xylène »	19
a) principe.....	19
b) protocole.....	19
Chapitre 5 : Résultat et Discussion	
1. Résultat.....	21
1.1 Rendement d'extraction.....	21
2. Analyse physico-chimique.....	21
2.1 Taux d'humidité	21
2.2 Taux de cendre	22
3. Dosage des polyphénols totaux.....	22
3.1 Dosage des flavonoïdes.....	23
4. Activité antioxydante.....	24
4.1 Test de DPPH.....	24
4.2 Pouvoir réducteur	26
5. Activité anti- hémolytique.....	27
6. Activité anti-inflammatoire.....	28
6.1. In vitro	28
6.2. In vivo.....	29
7. Discussion	30
Conclusion	34

Introduction

Depuis des siècles, l'être humain utilise diverses ressources trouvées dans son environnement, pour traiter et soigner certaines maladies. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) environ 80% des habitants utilisent des préparations traditionnelles à base de plantes (**Karou et al. 2005**).

Malgré son ancienneté, l'étude des activités des plantes est toujours d'actualité. En raison du fait que la règne végétal est une source majeure de diverses molécules bioactives qui font un sujet d'intérêt scientifique (**Falleh et al. 2008**).

Les propriétés anti inflammatoires des plantes aromatiques et médicinales sont bien connues. Mais c'est seulement à partir du début du 20ème siècle pour que les scientifiques ont commencé (**Christensen et Brandt, 2006 ; Medini et al. 2014**).

Dans l'industrie, l'alimentation, la cosmétologie et la pharmacologie, les substances naturelles issues des végétaux sont utilisées à de multiples fins. Parmi ces composés, on retrouve principalement les métabolites secondaires, qui sont principalement abordés en thérapeutique (**Bahorun, 1997**).

La famille des Apiacées, rassemble plus de 3000 espèces de plantes, aux propriétés médicinales et utilisées en médecine (**Pae et al. 2002**). Les particularités de cette famille résident dans la présence des métabolites secondaires bioactifs tels qu'huiles essentielles, poly phénols, flavonoïdes, acides phénoliques, les coumarines, saponines, alcaloïdes et poly acétylènes dans tous les organes (**Hegnauer, 1997**).

Thapsia garganica L. (Apiaceae) est une plante ombellifère développé dans la région méditerranéenne. Depuis des millénaires, cette plante médicinale elle est utilisée pour traiter l'asthme, l'arthrite, la stérilité féminine (**Ladjel et al. 2011**). La médecine traditionnel arabe utilise les effets irritant de la plante pour soulager les symptômes de la toxicité, les effets néfastes de certaines parties de la plante dans le fourrage sont bien documentés depuis des siècles (**Perrot, 1943**).

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'activité anti inflammatoires des racines de la plante *Thapsia garganica* L.

Cette étude subdivise en deux parties essentielles :

- La première partie de ce document est consacrée à une synthèse bibliographique sur l'inflammation, la plante *Thapsia garganica L.*, un aperçu général sur ses composés bioactifs et l'activité anti-inflammatoire des composés phénoliques
- La seconde partie est consacrée à la partie expérimentale, à savoir :
 - Extraction des composés phénoliques à partir des racines de la plante *Thapsia garganica L.*
 - Dosage des composés phénoliques de ces extraits.
 - Evaluation de leurs activités anti inflammatoires.
 - Puis nous avons exposé l'ensemble des résultats obtenus et leur discussion et enfin, nous finirons par une conclusion et perspectives.

1. Définition

Thapsia garganica L. appartient à la famille des Apiacées, qui comprend des plantes dicotylédones, caractérisées par leurs homogénéités (**Ombellifères**) (**Guignard, 1998**).

Le nom *Thapsia garganica* L, est constitué de deux mots d'après **Lauzer (1968)**.

Thapsia : qui est tiré de l'île de Thapsos, où elle été découverte pour la première fois.

Garganica : qu'est le nom d'une montagne en Italie (Gargano), où elle est présente en grande quantité (**Soubeiran et Regwuld, 1988**).

En Kabylie, utilise le terme « Adéryés », en Arabe « bounafaa » et en Français « Thapsia ou faux fenouil » (**Crété, 1965**).

2. Classification botanique

D'après la classification de **Gómez (2007)** *Thapsia garganica* peut être classé en :

Tableau1 : Classification botanique de *Thapsia garganica*

Division	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous-classe	Archychlamideae
Ordre	Umbeliflorales
Famille	Umbelliferae = Apiaceae
Genre	<i>Thapsia</i>
Espèce	<i>Thapsia garganica</i>
Nom commun	Tapisia, بونافع. درياس.

Thapsia garganica est une Plante vivace avec une racine épaisse et allongée, de couleur grise à l'extérieur et blanche à l'intérieur, qui contient un suc laiteux très caustique. La tige de cette plante est robuste, droite et légèrement striée avec une fistule. Elle se divise en branches lâches, étalés, avec des feuilles pétiolées, deux ou trois fois ailées, glabres et lancéolées, d'un vert lumineux en haut et plus clair, nerveuses et ridées en bas. Les pétioles se dilatent à leur base en une gaine large et membraneuse. Les fleurs sont de couleur jaune pâle, se présent sous

la forme de plusieurs ombelles composées de huit à douze rayons. Les fruits ont une taille comprise de 15 à 25 mm -10 à 15mm (Roques, 1835 ; Kadda et al., 2017).



Figure01et 02 : Photographie du plant *Thapsia garganica* (A), ces racines(B).

3. Distribution

On peut trouver *Thapsia garganica* L. dans le bassin méditerranéen, fréquemment retrouvée le long des routes et dans les champs (Gómez, 2007).

Il se développe de manière spontanée en Algérie, Tunis et au Maroc, Espagne, aux îles Baléares, en Italie, en Sicile, en Sardaigne, dans plusieurs îles Grecques, et dans plusieurs îles de l'Archipel, à Constantinople et dans l'Asie occidentale. Elle résiste aux conditions climatiques sèches de la méditerranée et à l'aridité des steppes et des montagnes du Sahara (Leleux, 1857).

4. La partie utilisée

Les parties largement utilisées sont les racines de la plante, tandis que l'écorce des racines est encore employée en médecine traditionnelle maghrébine pour traiter la stérilité féminine, les douleurs rhumatismales, les entorses et surtout pour les maladies pulmonaires graves et comme usage externe. La racine est préparée et appliquée sur les articulations enflammées, morsures de serpents, plaies, atones, Abcès sont traité par des racines décoctée (Ladjel et al. 2011).

5. Utilisation traditionnelle

Dans la thérapeutique traditionnelle utilise fréquemment *Thapsia garganica* L. on lui attribue des propriétés diurétiques, émétiques et purgatifs. Toujours pensé que la plante était spécifique pour le traitement de la douleur, mais il est important de rester prudent car elle peut être toxique pour certains Mammifères. La plante est aussi très irritante, provoquant des cloques et des démangeaisons intenses (Ladjel et al. 2011).

Il a été prouvé que la racine de *Thapsia garganica* possède des vertus thérapeutiques similaires à celles d'un vaccin, car elle agit comme un véritable médicament qui renforce le système immunitaire et combat les allergies (Gómez, 2007).

Thapsia garganica peut aussi être utilisée comme anti-inflammatoire pour soulager les douleurs rhumatismales (Ali et al. 1985 ; Srikrishna et Anebouselvy, 2009). Et dans la prise en charge des maladies pulmonaires et le catarrhe (Nelson et Stoltz, 2008 ; Srikrishna et Anebouselvy, 2009).

6. Composition chimique de *Thapsia garganica* L

Différentes classes de métabolites secondaire ont été mis en évidence dans la plante *Thapsia garganica*.

6.1. Composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires, présents en grande quantité dans le règne végétal (Martin et Andriantsitohaina, 2002). La caractéristique principale de ces composés est la présence d'un ou plusieurs noyaux aromatiques avec lesquels un ou plusieurs groupements hydroxyles libres où lie dans une autre fonction (Bruneton, 1999 ; Crozier et al. 2006).

6.1.1 Acides phénoliques

Les acides phénoliques sont des composés organiques qui possèdent une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique, provenant des acides benzoïques ou des acides cinnamiques (Bruneton, 1999). Les acides phénoliques se composent principalement des acides hydroxycinnamique (C6-C3) et les l'acide hydroxybenzoïque (C6-C1). (Cheyner, 2005 ; Chira et al. 2008).

Les analyses chimiques effectuées sur *Thapsia garganica L.* ont révélé que les extraits de cette plante renferment des dérivés de l'acide hydroxycinnamique qui représentent 2% des composés phénoliques totaux tandis que la variation de l'acide hydroxybenzoïque sont inexistantes (Stocker et al. 2004).

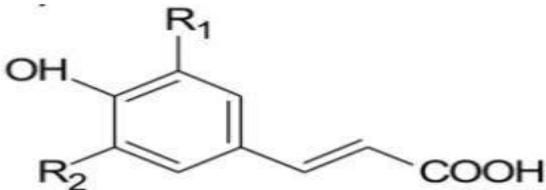
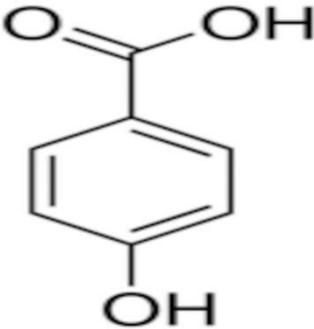
6.1.2. Flavonoïdes

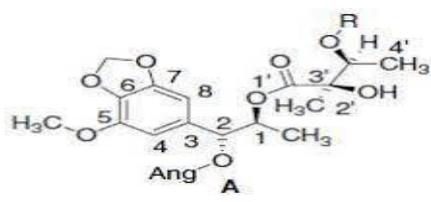
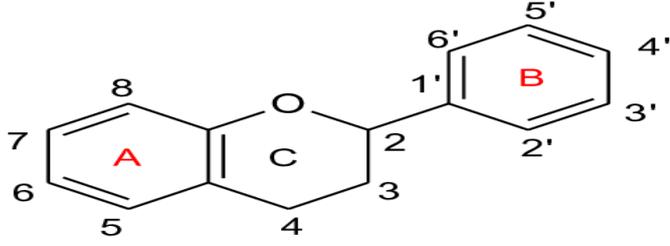
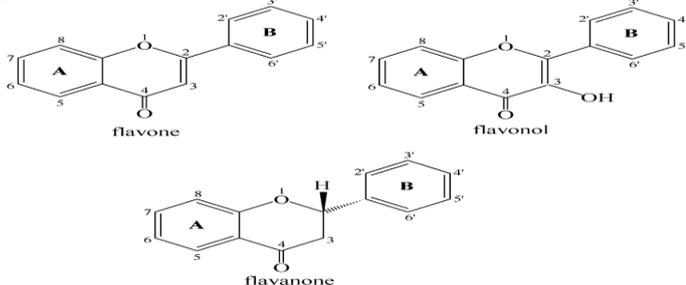
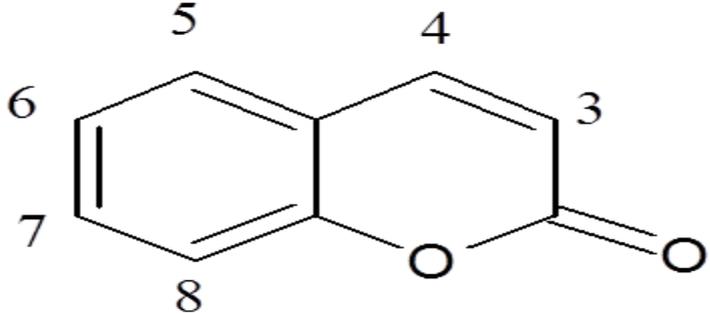
Les parties aériennes de *Thapsia garganica L.* Renferment une grande quantité de flavonoïdes tels que les flavones et les flavonoles (Harrorne et Williams, 1972 ; Stocker et al. 2004 ; Djeridane et al. 2006). Les flavonoïdes parmi plus de 6000 composés naturels, qui sont quasiment universels chez les plantes (Erlund, 2004). Leur structure est composée de carbone C6-C3-C6, ou plus précisément une fonction phénylbenzopyrane (Marais et al. 2006). Les flavonoïdes constituent des pigments qui produisent des teintes jaune, orange et rouge des diverses parties végétales (Ghedira, 2005).

6.1.3 Coumarines

Les coumarines se trouvent dans les racines de *Thapsia garganica L.* (Larsen et Sandberg, 1970). Les Apiacées abritent des molécules hétérosides dans de nombreuses familles dicotylédones, qu'elles soient libres ou sous forme hétérosides. Ces molécules sont extrêmement complexes (Bruneton, 1999 ; Ojala et al. 2000).

Tableau 2 : Structures des principaux composés phénolique de *Thapsia garganica L.*

Acide hydroxycinnamique (Cheynier, 2005)	 <p>The structure shows a benzene ring with a hydroxyl group (OH) at the 3-position, a substituent R₁ at the 4-position, and another substituent R₂ at the 5-position. A propenoic acid side chain (-CH=CH-COOH) is attached at the 1-position.</p>
Acide hydroxybenzoïque (Cheynier, 2005)	 <p>The structure shows a benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position and a hydroxyl group (OH) at the 4-position.</p>

<p>Phénylpropanoïdes</p> <p>(Liu et al., 2006)</p>	
<p>Structure de base des flavonoïdes</p> <p>(Yumiko et al., 2003)</p>	
<p>Flavones /Flavonoles</p> <p>(Aruoma et al., 2003)</p>	
<p>Coumarine</p> <p>(Larsen et Sandberg, 1970)</p>	

6.2. Composés terpéniques

Des analyses GC-FID et GC /MS ont été effectuées pour examiner la composition chimique des huiles volatiles extraites des racines, des feuilles, des fleurs et des tiges de *Tapsia garganica* originaire de Tunisie. Il y avait une prédominance d'hydrocarbure sesquiterpéniques et mono terpéniques oxygénés dans les huiles de toutes les parties de la plante. Dans la première classe de composés, on retrouvait principalement le bicyclogermacrène (21,59 – 35,09 %), tandis que dans la dernière classe, on comptait principalement le géraniol avec 3,31 – 14,84 % et le linalol avec 0,81 – 10,9 % et étaient les plus importants (Hassen et al. 2015).

Parmi les constituants volatiles présents dans les racines, on retrouve principalement: les lactones sesquiterpènes, δ -cadinène, α - et δ -guaïène, élémol, guaïol et la thapsigargine (**Drew et al. 2012**).

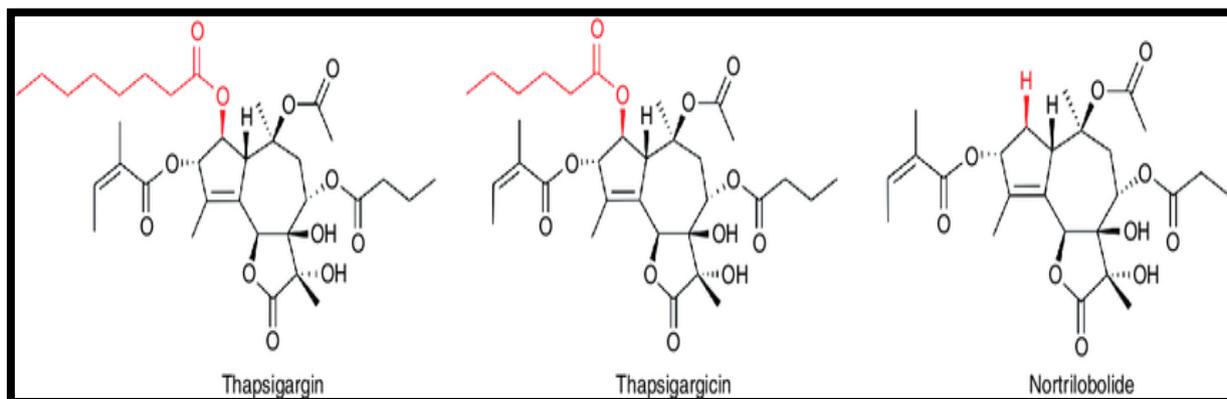


Figure 03 : structures des sesquiterpènes de *Thapsia garganica L*

6.3. Huiles essentielles

Thapsia garganica L. contient des huiles essentielles (HE) surtout des mono terpènes. Les HE appelées aussi huiles volatiles, sont constituées d'un mélange complexe d'oxygéné et d'hydrocarbures de formule chimique générale $(C_5H_8)_n$ (**Schulz et al. 2004**). Les composés principaux des différentes parties aériennes de *Thapsia garganica L* sont p- vinylguaïacol à 59-63%, Linalol à 6-8% et 1,4-diméthylazulène à 6-7% (**Ladjel et al. 2011**).

7. La toxicité de *Thapsia garganica*

Les substances toxiques et irritantes de la *Thapsia garganica* sont connues pour leur effet agressif sur la peau, en particulier la racine qui se forme une résine très agressive (**Hammiche et al., 2014**). La toxicité de la thapsie provient à la présence de dermatite survient lorsque les fleurs de *T. garganica* sont contactées directement ce qui provoque un érythème, des démangeaisons et la formation de petites vésicules (**Mohamed Ibrahim et al. 2018**). Des testes ont été réalisés sur des cellules cancéreuses de la leucémie, du carcinome du sein traité par la thapsigarginine et des phénylpropanoïdes isolés des fleurs de *Tapsia Garganica L.*

8. Les études réalisées sur *Thapsia garganica*

Titre 01 : Optimisation des conditions d'extraction des composés phénoliques chez *Thapsia garganica L.*

L'objectif de cette étude est d'évaluer les meilleures conditions d'extraction des composés phénolique totaux chez *Thapsia garganica* L. Les polyphénols connus pour leurs propriétés antioxydantes, sont actuellement largement utilisées pour extraits des principes actifs à haute valeur ajoutée à partir de la matière végétale, cette étape est d'une grande importance dans l'isolement et l'identification des composés phénoliques.

Par conséquence, un grand nombre d'auteurs ont examiné l'impact de différentes conditions d'extraction sur le rendement d'isolement des composés phénoliques provenant de source végétale (**Khali et al. 2013**).

D'après les résultats la thapsigargine a une grande toxicité par rapport aux phénylpropanoïdes (**Liu et al. 2006**).

Titre 02 : La cytotoxicité de *Thapsia garganica*

Une étude a été réalisée par **Liu et al., (2006)** sur la toxicité de la thapsigargine et des esters des phénylpropanoïdes extraits des fleurs de *Thapsia garganica*. Des lignées cellulaires cancéreuses de la leucémie, du carcinome et du sein ont été testées. Les IC50 ont révélé que la thapsigargine possède un potentiel cytotoxique plus élevé par rapport aux esters phénylpropanoïdes.

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus répandu et l'une des principales causes de mortalité dans le monde occidental. Il se produit lorsqu'il y a une prolifération incontrôlable de cellules anormales sous l'influence d'hormone sexuelles males : les androgènes (**Christensen et al. 2009**).

Selon Arnold et Isaacs (2002), le traitement du cancer de la prostate par ablation androgénique n'est pas totalement efficace car cette thérapie n'est efficace que sur des cellules cancéreuses androgéno-dépendantes. Les cellules cancéreuses androgéno-indépendantes ne réagissent pas à cette thérapie et continuent à proliférer, entraînant ainsi une rechute et la mort du patient.

Thapsia garganica a démontré sa capacité à provoquer l'apoptose dans le traitement du cancer de la prostate, principalement pour combattre les cellules cancéreuses androgéno-indépendantes (**Gomez, 2007**).

1. Définition

Depuis longtemps, l'inflammation est un phénomène reconnu et existe.

La réaction inflammatoire est un processus naturel physiologique qui se produit lorsque l'organisme est exposé à des agents chimique, toxique, microbienne, traumatique, environnementale, etc.... (Ryan et Majono, 1977 ; Iwalewa et al. 2007 ; Barton, 2008). La réaction inflammatoire peut être caractérisée par un ensemble de mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme est capable de reconnaître, détruire et éliminer toute substance étrangère.

Il y a des formes d'agresseur telles qu'une infection (bactérienne, virale, parasitaire ou fongique), un agent physique (une blessure, une piqûre d'insecte, une brûlure, une gelure, une radiation, un corps étranger), un agent chimique (une toxine, un venin, un agent caustique), ou même une fausse menace, comme par exemple lors des réactions allergiques ou des maladies auto-immunes. De cette manière, l'organisme des patients qui atteints des maladies auto-immune font face en permanence à une menace inexistante, compromettant de leur propre intégrité (Sy et al. 2008).

2. On distingue deux types de réaction inflammatoire

- **L'inflammation aiguë** : qui n'est pas spécifique et se développée très rapidement. Nécessite l'intervention des cellules capables de tuer l'agresseur. Une fois l'agression contrôlée, le tissu est réparé et l'inflammation se termine (Charles et al. 2010).
- **L'inflammation chronique** : survient lorsque l'inflammation n'est pas contrôlée et persiste sur une longue période. Dans ce cas, les mécanismes de défense sont renforcés par les mécanismes immunitaires qui sont plus spécifiques. Autrement dit, la réaction inflammatoire dévient défavorable et nécessite la prise des médicaments, elle peut durer plusieurs semaines à plusieurs années (Iwalewa et al, 2007 ; Charles et al, 2010).

3. Les médiateurs de l'inflammation solubles et cellulaires

La réponse inflammatoire est initiée et contrôlée par de nombreux médiateurs chimique, pro ou anti inflammatoires, qui peuvent être des substances protéiques plasmatiques, présentes

dans le sang circulant, ou proviennent de cellules telles que les mastocytes, les thrombocytes, les neutrophiles, les monocytes et les macrophages (**Henrotin et al, 2001 ; Iwalewa et al, 2007**).

Les principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire sont : l'histamine, sérotonine, platelet activating factor (PAF), leucotriènes, prostaglandines, bradykinine, thrombine, fibrine, l'interleukine 8 (IL8), protéine 3a du complément C3a, protéine 5a du complément C5a (**Kumar et al. 2007**).

4. Les anti-inflammatoires

a) Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont l'une des classes thérapeutiques largement utilisés à l'échelle mondiale en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétique.

En ce moment, il existe plus de 50 différents AINS sont disponible sur le marché mondial (**Blain et al. 2000**).

b) Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) font partie d'une large gamme de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien (**Barnes, 1998**).

c) Anti-inflammatoires d'origine végétale

Le nombre de composés phytochimiques, découverts dans la régénération végétal est extrêmement important, et leur spectre d'activité est tout aussi étendu. Certains de ces composés phytochimiques possèdent des propriétés anti-inflammatoires.

Il est supposé que beaucoup agissent en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipooxygénases, ainsi que par d'autres processus (**Barnes, 1998**).

I. Matériels

1. La plante *Thapsia garganica* L

Les racines de la plante *Thapsia garganica* ont été récoltées à partir de la région de Belimour wilaya de Bordj Bou Arreridj.



Figure 04 : Site d'échantillonnage de la plante *Thapsia garganica*.

Les racines de *Thapsia garganica* ont été nettoyé et rincer par l'eau, ensuite séchées à température ambiante et broyés à l'aide d'un mortier en poudre moyennement fine.

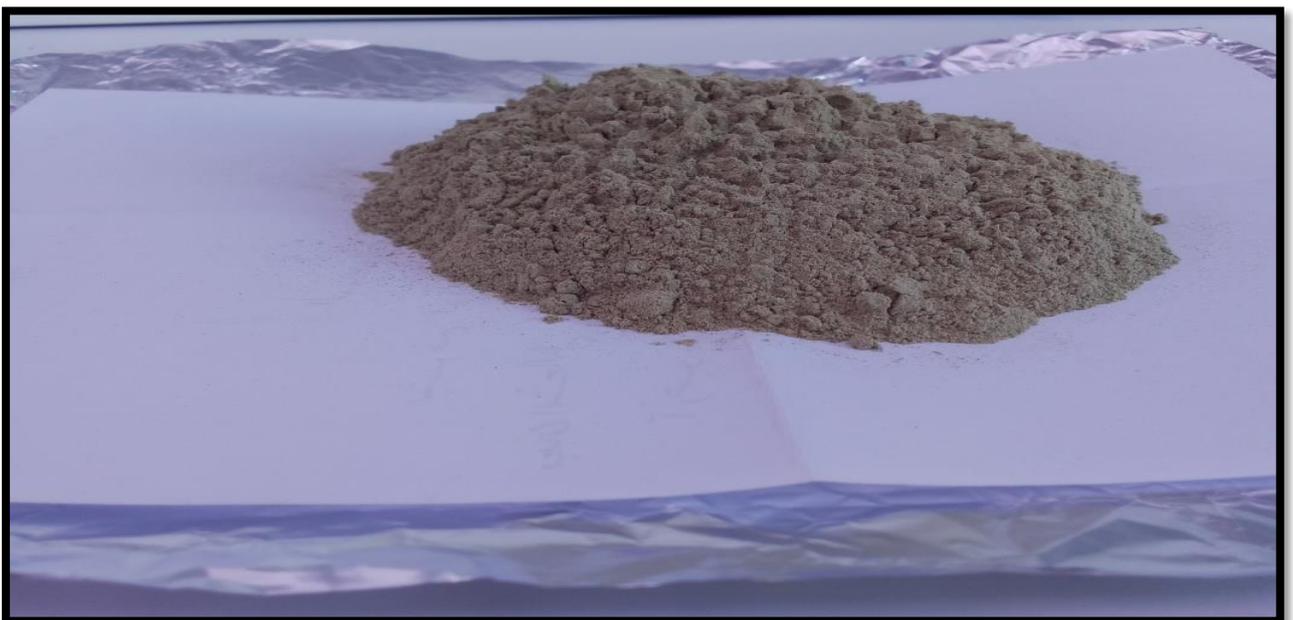


Figure 05 : Poudre fine des racines de la plante *Thapsia garganica*.

2. Les animaux

Les souris albinos femelle de souche Wistar, proviennent tous d'animalerie de Sétif, à des poids (25 à 30g).

II. Méthodes

1. Extraction de la plante :

a) Extrait méthanoïques :

L'extrait méthanolique (EMeth) est préparé par la macération de 50 g de poudre des racines de la plante *thapsia garganica* dans 100ml le méthanol 80%. Le mélange a été trempé pendant 72 heures puis le mélange est filtré par le papier Wattman (N 3) pour récupérer le filtrat(1). On a ajouté 100ml de méthanol 80% pour faire une 2^{ème} macération. Après 3 jours, une deuxième filtration a été effectuée et les deux filtrats sont mélangés. Ensuite, évaporés à sec. L'extrait obtenu a été conservé à (4C°) jusqu'à son utilisation (**Markham, 1982**). (**Figure : 06**).

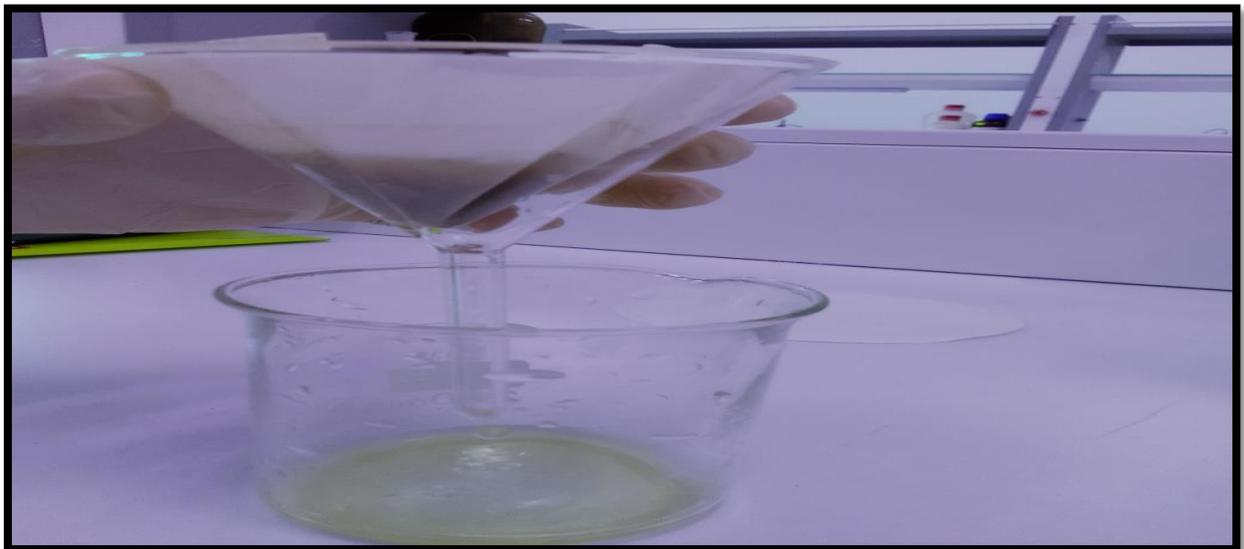


Figure 06 : Préparation de l'extrait méthanoïque.

b) Extrait éthanolique :

La préparation de l'extrait éthanolique se fait selon la méthode décrite par **Markham (1982)**.

La macération consiste à mélanger la poudre des racines de *Thapsia garganica* dans d'éthanol 80% (0,3 mg/ml), puis on à tremper pendant 3 jours. La première étape consiste à filtrer sur un papier wattman. Ensuite, on récupère le filtrat (1) et on ajoute le même volume pour la deuxième macération. Ensuite, on à récupéré les deux filtrats et mélanger. Puis, l'extrait à été évaporé à sec. Conservé par la suite à 4C° jusqu'à son utilisation.

L'extrait méthanolique (Eeth) est préparé par la macération de 50 g de poudre des racines de la plante *thapsia garganica* dans 100ml le méthanol 80%. Le mélange a été trempé pendant 72 heures puis le mélange est filtré par le papier Wattman (N 3) pour récupère le filtrat(1). On ajouté 100ml de méthanol 80% pour faire une 2ème macération.

III. Analyse physico-chimique de la plante

1) Détermination de taux d'humidité

a. Principe de la méthode

La méthode d'**Amadou (2004)** permet de déterminer la teneur en humidité de la poudre végétale en effectuant une dessiccation à l'étuve à 105 C°. Le taux d'humidité est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Taux d'humidité \%} = ((P_i - P_f) / P_i) * 100$$

P_i : poids initial de la prise d'essai

P_f : poids final

b. Protocole

Trois prises d'essai d'une quantité des racines fraîches d'une masse de 2g a été exposée à une température de 105 C° dans l'étuve jusqu'a' l'obtention d'un poids.

2) Détermination du taux de cendre

a. Principe de la méthode :

Le taux des matières minérales a été déterminé par minéralisation dans le four à moufle. (**Brulant**).

b. Protocole :

Nous avons pesé une quantité de matière sèche des racines de *Thapsia garganica* L. 2 g mettons dans trois creusés après les avoir pesés (vide) et exposé à température de 800 °C pendant 8h.

Pesé les creusés avec produit minéralisé pour calculer le taux de cendre par la formule suivante :

Taux de Cendre % = $(m_1 - m_2)/m_1 * 100$

m₁ = masse finale (creuset + cendres totales)

m₂ = masse du creuset vide

3) Dosage des composés phénolique :

3.1. Dosage des polyphénols totaux :

Différentes techniques analytiques sont utilisées pour quantifier ces métabolites, notamment la méthode Folin-Ciocalteu est l'approche la plus couramment utilisée (**Georgé et al, 2005**).

a. Principe :

Le réactif de Folin-Ciocalteu (H₃PMO₁₂O₄₀) est formé en combinant d'acide phosphotungstique (H₃PW₁₂O₄₀) et d'acide phosphomolybdique. Lorsque les composés phénoliques sont oxydés dans une solution alcaline, les groupes oxydables de Folin-Ciocalteu subissent une oxydation, ce qui provoque la formation d'un mélange d'oxydes bleus. La quantité de polyphénols dans l'extrait examiné est déterminée par l'intensité de la couleur produite, qui absorbe maximale à 765 nm.

b. Protocole :

A 200 µl d'échantillon ou standard (préparés dans le méthanol/ éthanol), on ajoute 1000 µl de réactif de Folin (dilution 10 fois) avec les dilutions convenables. Après 4 minutes, 800 µl de solution de carbonate de sodium (75 mg/ml) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après 2 heures d'incubation à température ambiante, on mesure l'absorbance à 765 nm. La concentration en polyphénols totaux est calculée à partir de l'équation de régression de la gamme d'étalonnage établie avec l'acide gallique (0-160 µg/ml) et est exprimée en µg d'équivalent acide gallique par milligramme d'extrait (µg EAG/mg extrait).

3.2. Dosage des flavonoïdes

a. Principe

Cette méthode fonctionne en établissant un lien covalent entre l'ALCL₃ et les groupes OH des flavonoïdes, ce qui permet de créer une couleur jaune avec une absorbance maximale de 430nm (Huang et al ,2004).

b. Protocol

1ml de solution d'ALCL₃ (2% dans le méthanol / éthanol) est ajouté à 1ml d'échantillon (3ml de méthanol / éthanol + 18 mg d'extrait), après 10min d'incubation à température ambiante et à l'abri de la lumière, on mesure les absorbances à l'aide d'un spectrophotomètre à 430nm. Toutes les manipulations sont effectuées trois fois.

La gamme d'étalonnage de la quercétine (5-40 g/ml) est établie dans les mêmes conditions. L'équation de régression de la ligne d'étalonnage est utilisée pour calculer la quantité des flavonoïdes. Les résultats sont donnés en équivalents quercétine par milligramme d'extrait (g QE / mg d'extrait).

4) Activités biologiques de la plante

4.1. Etude de l'activité antioxydante

4.1.1. Méthode DPPH

a. Principe

La méthode de Blois (1958) consiste à bloquer le radical libre 2,2-diphényle-2-picrylhydrazyl (DPPH.). Cette méthode permet de déterminer la concentration inhibitrice médiane (IC₅₀) des composés antioxydants et de mesurer leur capacité à être piégés. Le DPPH est un radical libre violet (forme oxydée) qui devient jaune (forme réduite) lorsque des produits chimiques antioxydants qui lui donnent un proton interagissent avec lui. L'activité anti-radicalaire libres de l'extrait est inversement proportionnelle à sa couleur violet foncé, qui peut être mesurée à 517nm (Locatelli et al, 2010).

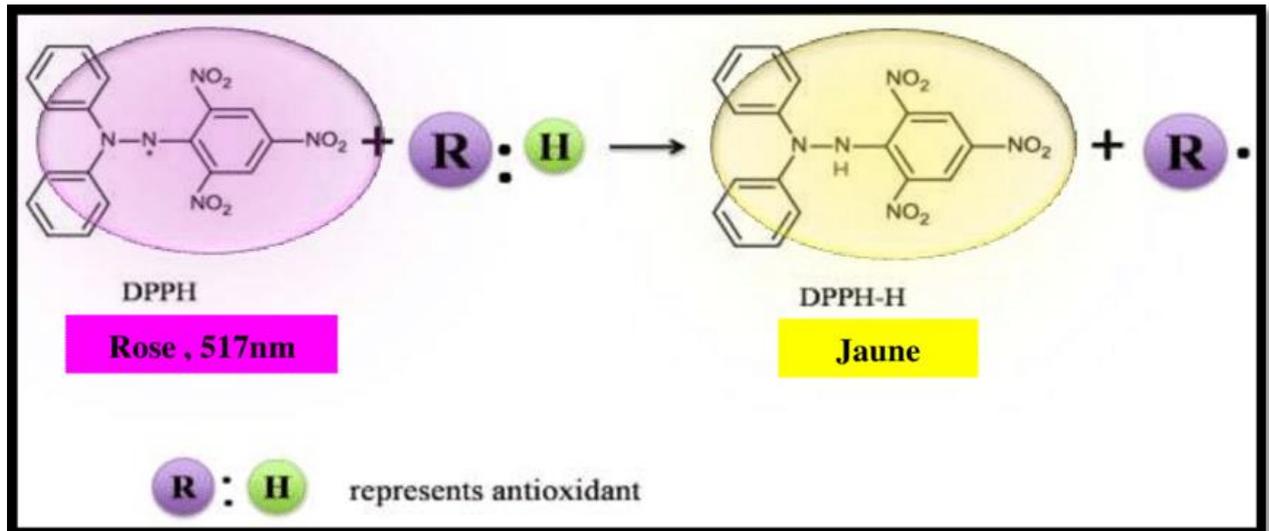


Figure 07 : Réaction de réduction de radical DPPH (Goudjil ., 2019).

b. Protocole

On ajoute 1,5 ml de l'extrait ou de la solution standard à 0,5 ml de solution DPPH à des concentrations précises (0,004 %). Après avoir été agités, les tubes sont placés dans l'obscurité pendant 30 minutes à température ambiante. Un spectrophotomètre réglé sur 517 nm détecte l'absorbance par rapport à un blanc produit pour chaque concentration. L'examen est effectué trois fois. L'équation suivante est utilisée pour calculer le pourcentage de piégeage des radicaux DPPH :

$$\% \text{ de piégeage} = [(A1 - A2) / A1] * 100$$

A1 : absorbance du contrôle (solution du DPPH sans extrait).

A2 : absorbance en présence d'extrait

4.1.2. Réduction des ions métallique : « Pouvoir réducteur »

a. Principe

Selon **Yildirim et al (2001)** la capacité des extraits à transformer le fer ferrique (Fe³⁺) en fer ferreux (Fe²⁺), Ce mécanisme est reconnu comme un indicateur de l'activité donatrice d'électrons, caractéristique de l'action antioxydante des polyphénols.

b. Protocole

La méthode décrite par (**Oyaizu en 1986**) permet de déterminer le pouvoir réducteur. On mélange 1ml de l'extrait à différentes concentrations avec 1,25ml d'une solution tampon phosphate 0,2M (pH 6,6) et 1,25ml d'une solution de ferricyanure de potassium $K_3Fe(CN)_6$ à 1%. L'ensemble est incubé au bain-marie à 50°C pendant 20 min ensuite, 1,25ml d'acide trichloracétique TCA à 10% sont ajoutés pour stopper la réaction et les tubes sont centrifugés à 3000 rpm pendant 10 min. Un aliquote 1,25ml de surnageant est combinée avec 1,25ml d'eau distillée et 0,5ml d'une solution aqueuse de $FeCl_3$ à 0,1% .La lecture de l'absorbance du milieu réactionnel se fait à 700nm contre un blanc semblablement préparé.

5) Activité anti-hémolytique

a. Principe

La préparation de la suspension d'érythrocytes a été effectuée conformément à la méthode décrite par (**Shin de et al**), avec quelques modifications. Un échantillon sanguin total a été prélevé sur un individu en bonne santé. On a centrifugé le sang à 3 000 tr/min pendant 5 min dans des tubes à centrifuger héparines puis lavé trois fois avec un volume régulier de solution saline normale (0,9 % de NaCl). Après la centrifugation. On a mesuré et reconstitué le volume sanguin en utilisant une suspension à 10 % (v/v) avec une solution tampon isotonique (tampon phosphate de sodium 10 m M pH 7,4). La solution tampon utilisée contenait du NaH_2PO_4 (0,2), Na_2HPO_4 (1,15) et NaCl (9,0) (g/l).

Le % d'inhibition de l'hémolyse est calculé par l'équation suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = (1 - A_2 / A_1) * 100$$

A1 : l'absorbance de contrôle.

A2 : l'absorbance du teste.

b. Protocole

Ce test a été réalisé comme décrit par (**Okoli et al**), avec quelques modifications comme décrit dans (**Gunathilake et al**),. 0,05 ml de suspension de cellules sanguines et 0,05 ml d'extraits hydrométhanoliques et hydrométhanolique des racines de la plante *Thapsia garganica* ont été mélangés avec 2,95 ml de tampon phosphate (ph7.4). Le mélange a été incubé à 54°C pendant 20 minutes dans un bain-marie agité. Après l'incubation, le mélange a été centrifugé (2 500 tr/min pendant 3 min) et l'absorbance du surnageant a été mesurée à 540 nm à l'aide d'un

spectromètre UV/VIS. Une solution tampon de phosphate a été utilisée comme contrôle pour l'expérience.

6) Activité anti-inflammatoire

6.1. Activité anti- inflammatoire in vitro

a. Principe

Selon (**Willians et al, 2002**) la méthode montre que l'utilisation de test d'inhibition de la dénaturation de la BSA, pour l'évaluer l'effet anti-inflammatoire de plusieurs extraits de *Thapsia garganica L.*

$$\%d'inhibition = (A \text{ contrôle} - A \text{ test}) / \text{Contrôle} * 100$$

b. Protocole

500 ul de BSA (0,2%) préalablement préparés dans un tampon tris-Hcl, ont été ajustés à pH = 6,3 et ajoutés à 500 ul des différentes concentrations de l'extrait, ce mélange a été incubé à 37C° pendant 20 min puis à 65C° pendant 10 min dans un bain maris après refroidissement. Les absorbances ont été mesurées à 660nm, et le pourcentage d'inhibition a été calculé en utilisant l'équation d'inhibition.

6.2. Activité anti-inflammatoire in vivo

a. Principe

L'évaluation de l'inhibition de l'œdème de l'oreille induit *in vivo* chez la souris par l'application topique du xylène est effectuée dans cette étude. L'œdème de l'oreille est induit chez les souris en se basant sur la méthode de **Hosseinzadeh et al. (2002)**.

$$\% \text{ inhibition} = (E_c - E_e / E_c) * 100$$

Ec: Moyenne de l'épaisseur de l'œdème du groupe témoin.

Ee: Moyenne de l'épaisseur de l'œdème du groupe de souris traité (tests).

b. Protocole

Le test a porté sur un groupe des souris (femelle Albinos, pesant entre 20 et 30 g), réparties sur 4 groupes.

- Le premier groupe est traité avec 400mg/kg de l'extrait méthanolique du plante *Thapsia garganica*.
- Le deuxième groupe est traité avec 400mg/kg de l'extrait éthanolique.
- Le troisième groupe est traité avec 50mg/kg de Diclofénac (anti-inflammatoire standard).
- Le quatrième groupe (témoin) est traité avec du sérum physiologique (véhicule).

Chacun des quatre groupes a reçu un volume de 1ml soit de l'extrait méthanolique ou éthanolique de *Thapsia garganica* ou de Diclofénac ou du sérum physiologique,

Les souris reçoivent les solutions par voie orale (gavage). Après une heure, les souris reçoivent une application topique de 0,03 ml de Xylène en utilisant une micropipette sur la surface antérieure de l'oreille droit. Après 30min, l'épaisseur des oreilles est déterminée à l'aide d'un pied à coulisse numérique.

On évalue le pourcentage d'inhibition de l'œdème en fonction du résultat du groupe contrôle (témoin) qui est considéré comme le 100 d'œdème.

I. Résultats

1. Rendement d'extraction

Le rendement d'extraction est évalué en fonction au pourcentage de substances naturelles extraites d'une plante par l'utilisation d'un solvant, par rapport à la quantité de ces substances présentes dans la plante elle-même. Ce rapport dépend de divers facteurs, tel que le type de solvant utilisé, le pH, la température, la durée d'extraction et la composition de l'échantillon végétal (Do et al, 2024).

En employant la méthode d'extraction par macération dans le méthanol (80%) et l'éthanol (80%), et on a utilisé la formule suivante pour calculer les rendements.

$$\text{Rdt \%} = \text{PF/MS} * 100$$

Rdt : rendement en %

PF : produit final

MS : Matière sèche.

Les rendements obtenus pour les différents extraits sont représentés dans le **Tableau 03**.

Tableau 03 : Rendement d'extraction

Extraits	Ethanol	Méthanol
Rendements(%)	5.33	4.91

Le résultat obtenu indique que le rendement d'extraction diffère entre l'extrait méthanolique et l'extrait éthanolique, En effet le rendement le plus élevé a été enregistré avec l'extrait éthanolique (5.33%), puis l'extrait méthanolique (4.91%).

2. Analyse physico-chimique :

2.1.Taux d'humidité :

La poudre des racines de *Thapsia garganica* a montré un taux d'humidité de 0.36% lors de l'analyse (**figure 08**).

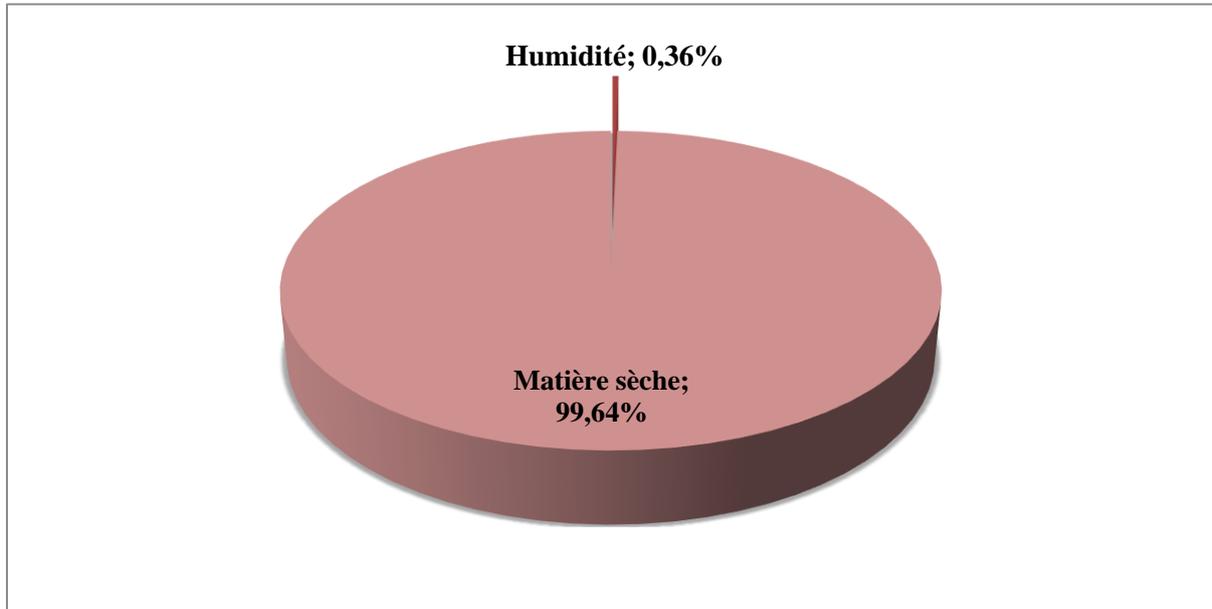


Figure 08 : Taux d'humidité des racines de *Thapsia garganica*.

2.2.Taux de cendre :

Les résultats d'analyse ont montré que la poudre des racines contenait 0,22 %.

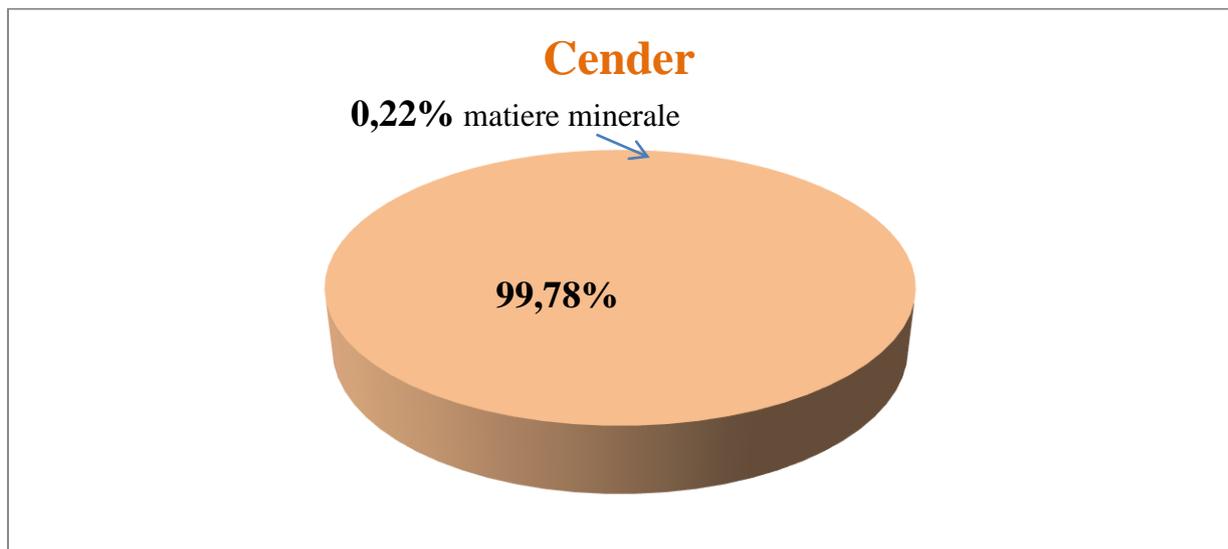
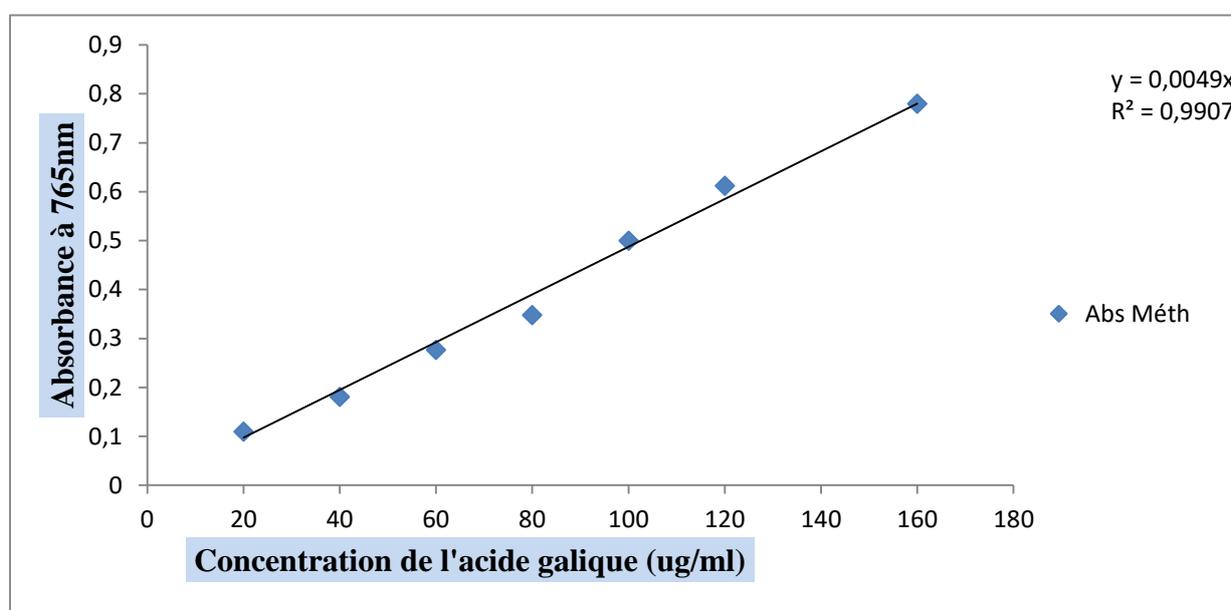


Figure 09 : Taux de cendre des racines de *Thapsia garganica*.

3. Dosages

3.1. Dosage des polyphénols totaux

Nous utilisons une courbe standard avec l'acide gallique comme étalon de



référence pour déterminer la teneur en composés phénoliques totaux de nos échantillons.

Figure 10 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.

Les résultats de dosage des composés phénoliques montrent que la teneur en polyphénols varie selon le solvant utilisée, cependant, la teneur la plus élevée a été trouvée dans l'extrait méthanolique (137.95 ug EAG/mg d'extrait) ensuite l'extrait éthanolique (69.59 ug EAG/mg d'extrait).

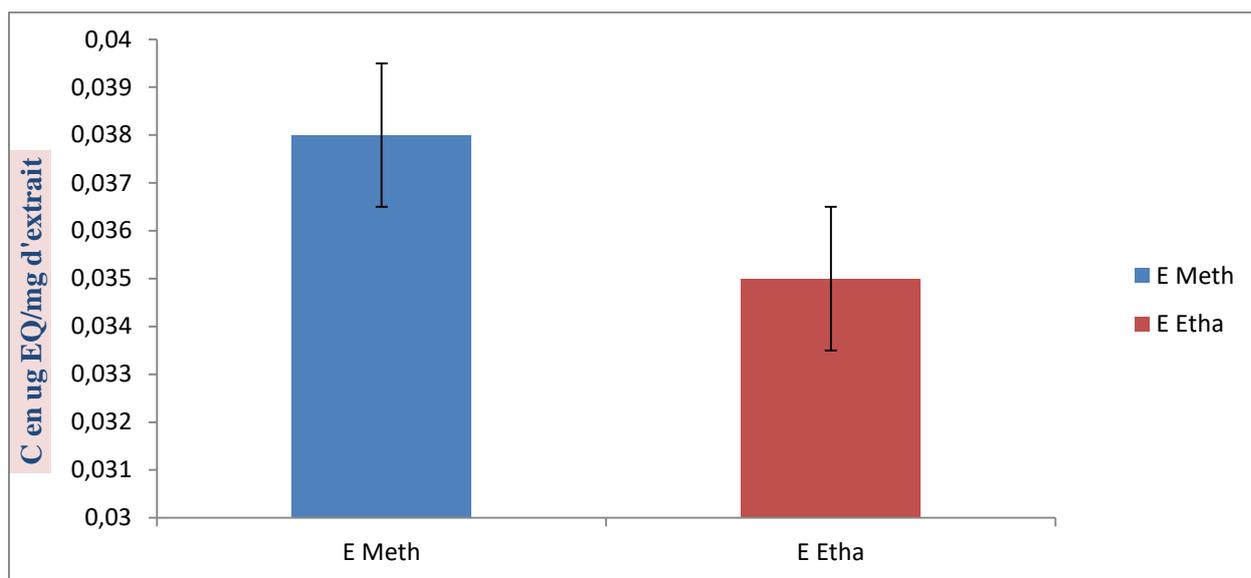


Figure 11 : Teneur en polyphénols des extraits des racines de *Thapsia garganica*.

3.2. Dosage des flavonoïdes :

On évalue la teneur en flavonoïdes en utilisant la méthode au trichlorure d'aluminium, et on exprime les résultats en (ug EQ/mg d'extrait) en se basant sur l'équation de la droite de régression de la courbe d'étalonnage de la quercétine. (**Figure 12**)

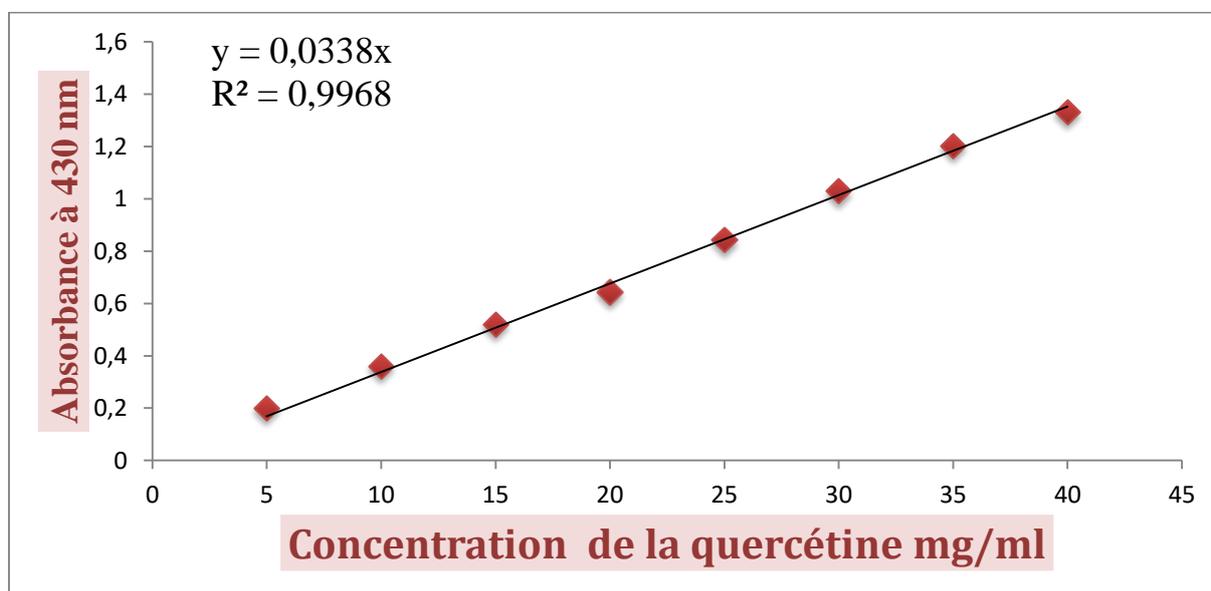


Figure 12 : Courbe d'étalonnage de la Quercétine.

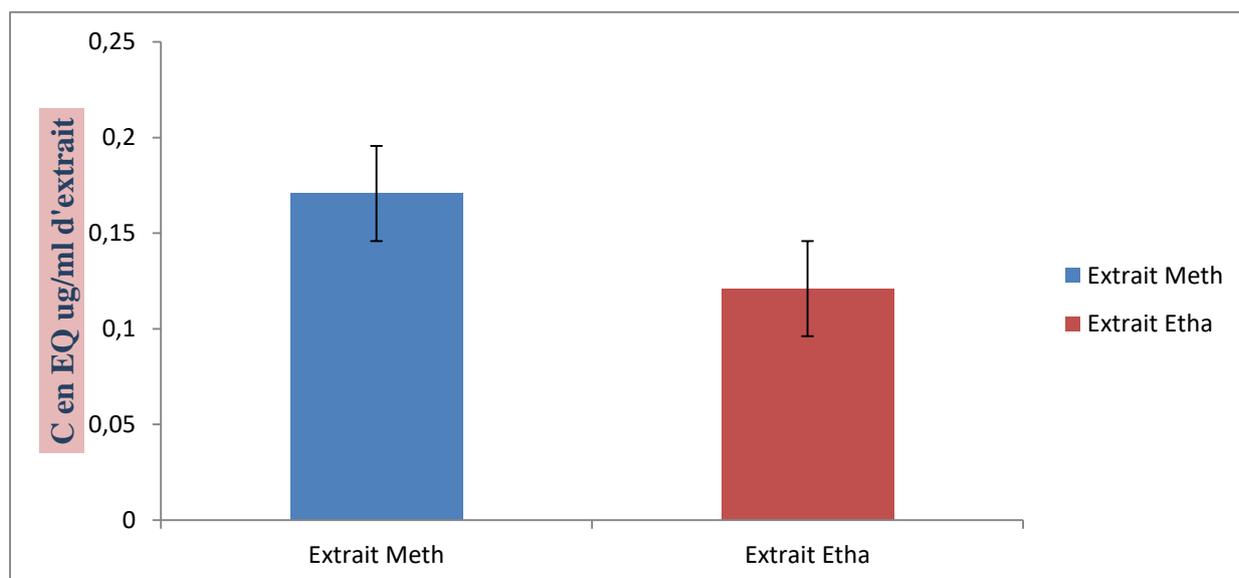


Figure 13 : Teneur en flavonoïdes des deux extraits des racines de *Thapsia garganica*.

Nous avons remarqué que l'extrait le plus riche en flavonoïdes est l'extrait méthanolique (5,04 ug EQ/mg d'extrait) puis l'extrait éthanolique (3.57 ug EQ/mg d'extrait).

4. Activité antioxydante

4.1. Test de DPPH

Les extraits ont été évalués pour leur capacité antioxydante en se basant sur la valeur IC50 (également appelée concentration inhibitrice à 50%), qui représente la concentration requise pour réduire 50% du radical DPPH. plus cette valeur est faible, plus l'activité est élevée.

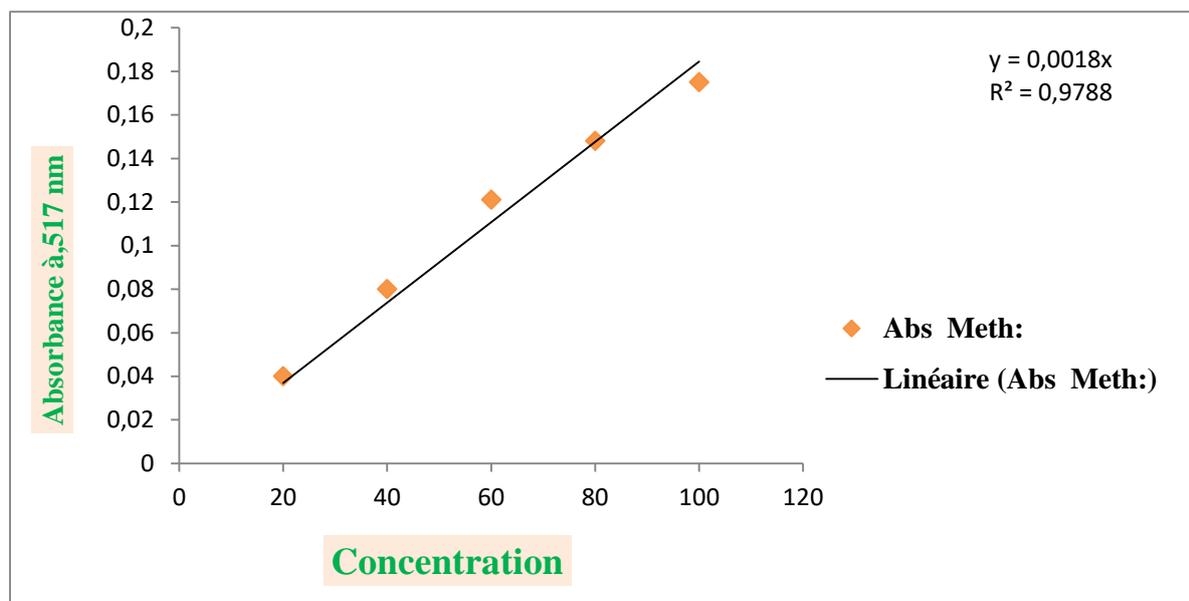


Figure 14 : Courbes d'étalonnages de la Vit C des deux extraits (Méthanolique / Ethanolique)

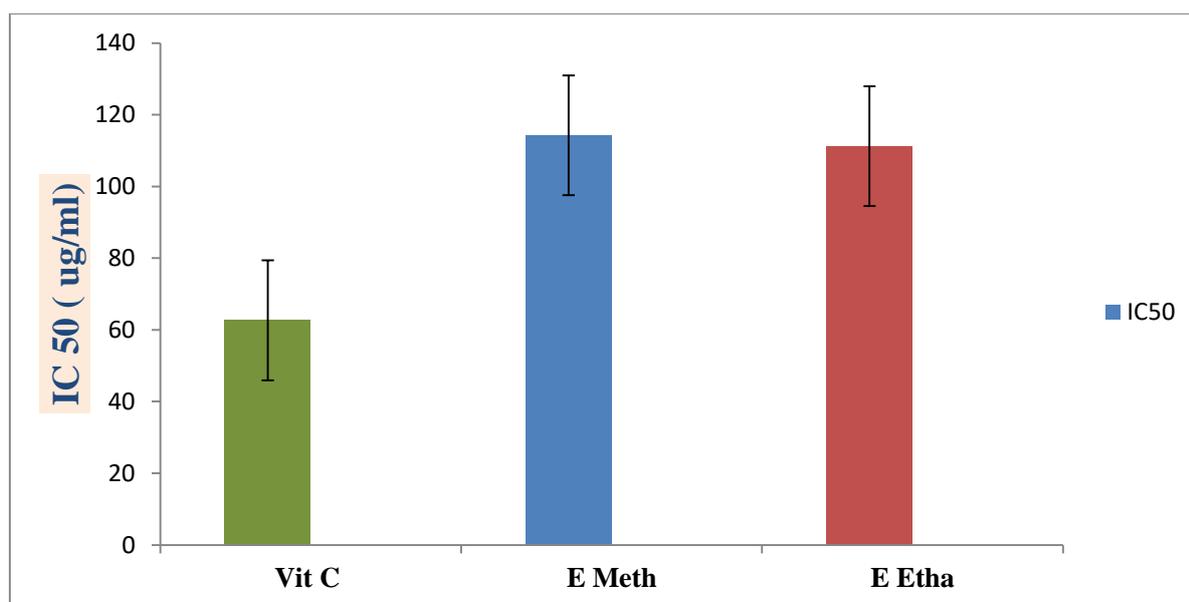


Figure 15: La concentration inhibitrice des 2 extraits par rapport au standard (vit C).

D'après les résultats, nous avons remarqué que les deux extraits sont capable de capturer les radicaux DPPH avec IC₅₀ (114,24 ug/ml) d'extrait méthanolique, et (111,24 ug/ml) d'extrait éthanolique.

4.2.Pouvoir réducteur :

La détermination du pouvoir réducteur obtenu à partir des extraits de *Thapsia garganica* s'est basée sur une courbe standard qui utilise l'acide ascorbique comme étalon de référence (**Figure : 16**).

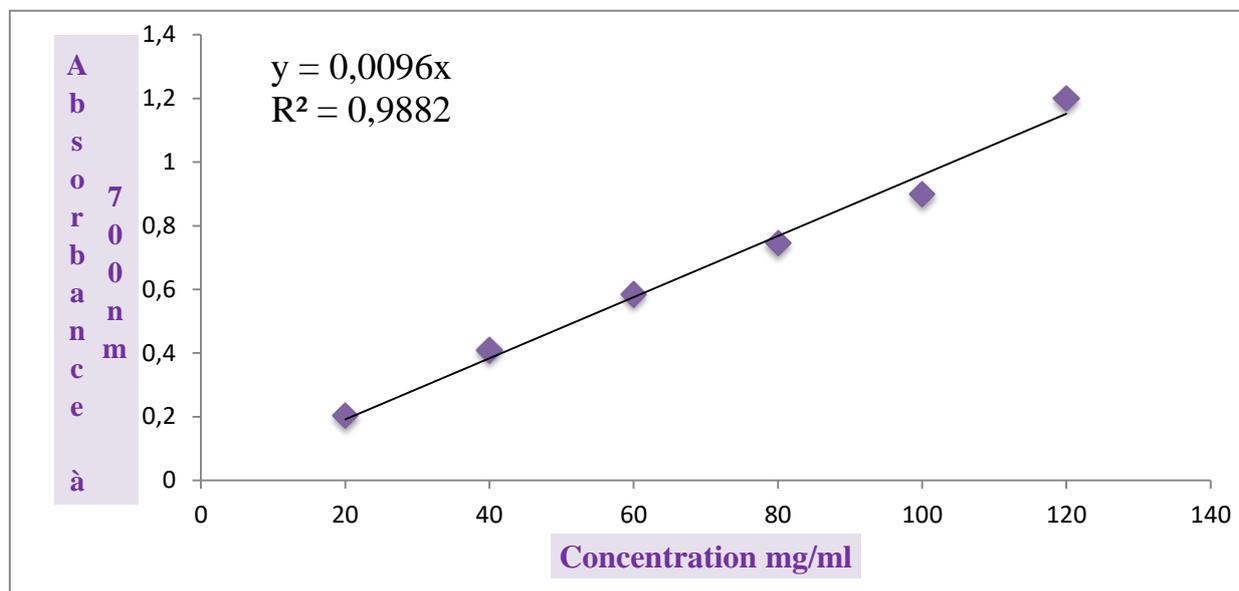


Figure 16 : Courbe d'étalonnage du vit C pour le pouvoir réducteur.

Les résultats obtenus montrent que le pouvoir réducteur de l'extrait méthanolique est $(0.85 \pm 0.69 \text{ mg/ml})$ et pour l'extrait éthanolique $(0.67 \pm 0.26 \text{ mg/ml})$.

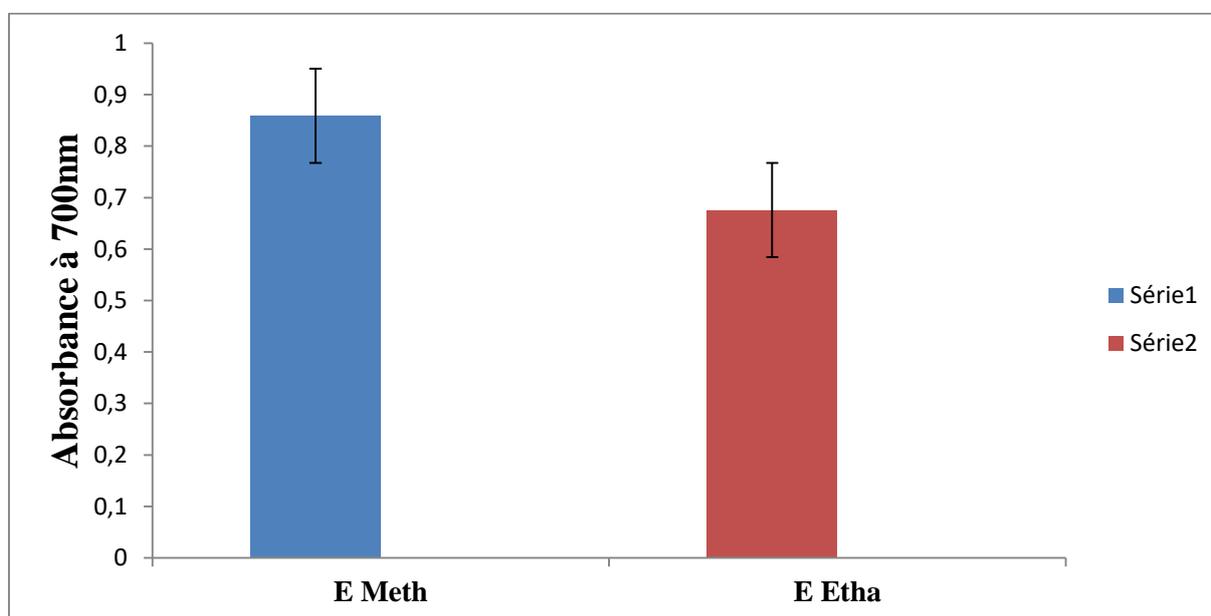


Figure 17 : Pouvoir réducteur des deux extraits des racines de *Thapsia garganica* L.

5. Activité anti hémolytique

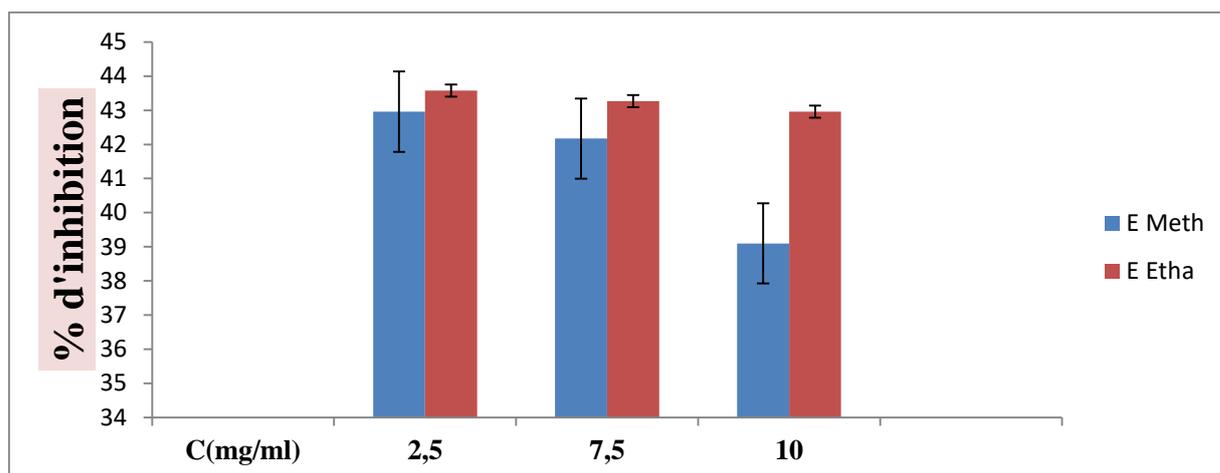


Figure 18 : Le pourcentage d'inhibition des deux extraits (Meth/Etha).

Les résultats à été obtenu présentent l'extrait méthanolique des racines de la plante *Thapsia garganica* à des valeurs (2.039 ± 0.103) avec un % d'inhibition diminue avec l'augmentation de la concentration de l'extrait, ensuite l'extrait éthanolique ($1,948 \pm 0.013$).

Le pourcentage d'inhibition de l'extrait méthanolique est plus fort (39.10% avec la concentration 10mg/ml) que l'extrait éthanolique (42,96% dans 10mg/ml),

5. Activité anti- inflammatoire

5.1. Activité anti-inflammatoire in vitro

Des mesures ont été prises sur les extraits méthanolique et éthanolique des racines de *Thapsia garganica* pour évaluer leur capacité à supprimer la dénaturation due à la BSA et leur effet anti-inflammatoire *in vitro*.

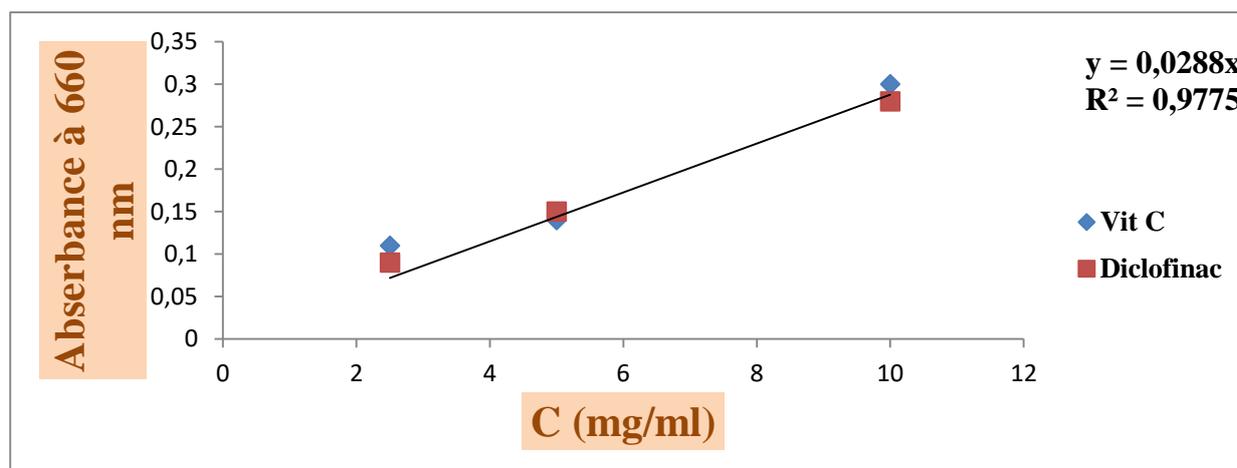


Figure 19 : Courbe d'étalonnage de la vit C (control) et Diclofénac (référence).

D'après les résultats, les extraits méthanolique préparés des racines de *Thapsia garganica* inhibent la dénaturation de la BSA. Cette suppression est comparable à

celle observée pour l'activité anti-inflammatoire standard (Diclofénac) à la même concentration.

L'activité anti-inflammatoire in vitro d'E Meth des racines de *Thapsia garganica* est de l'ordre ($0,324 \pm 0,102$) et E Etha ($0,295 \pm 0,295$).

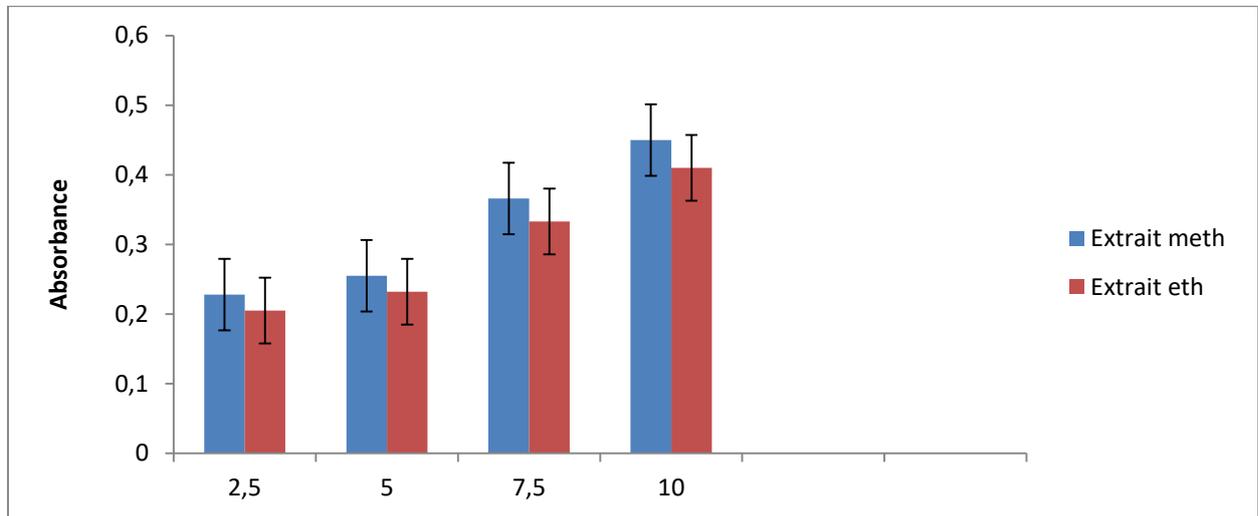


Figure 20 : Activité anti-inflammatoire in vitro des deux extraits des différentes concentrations.

5.2. Activité anti-inflammatoire in vivo

Les souris ont été utilisées pour mesurer l'effet anti-œdémateux de l'extrait méthanolique et éthanolique de *Thapsia garganica* sur l'œdème de l'oreille causé par le xylène, qui est un exemple d'inflammation aigue. L'évaluation de l'effet anti-oedémeux des extraits de notre plante a été basée sur la différence de volume entre l'oreille droite et gauche des souris après application topique du xylène dans cette étude.

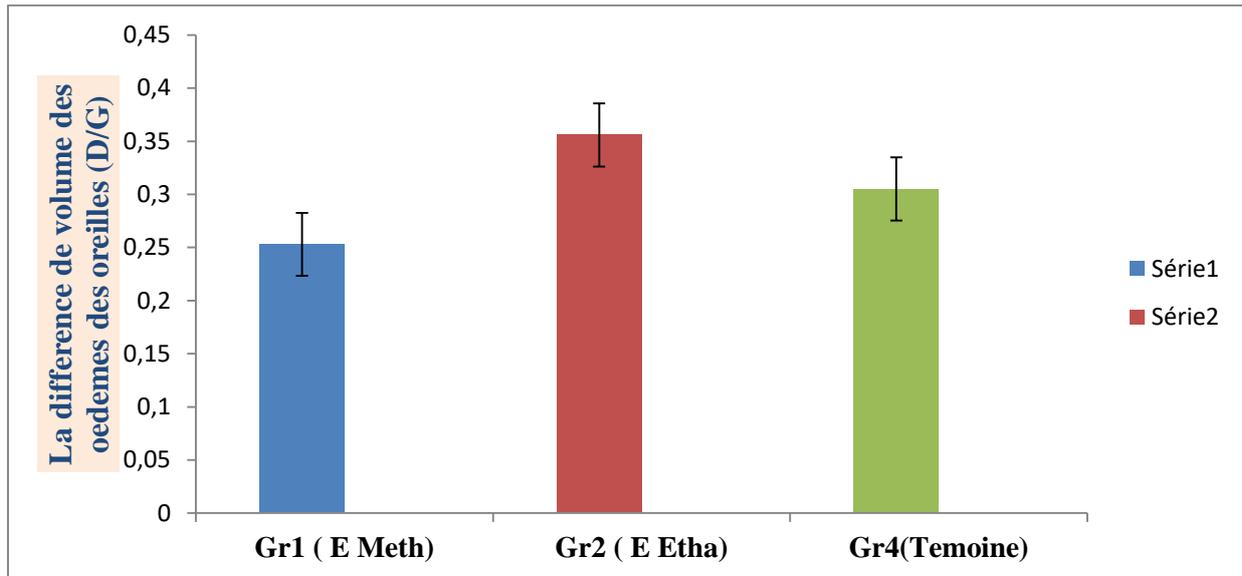


Figure 21 : La différence du volume des œdèmes entre les oreilles droites et gauche des souris traité avec E Meth/ E Etha et groupe témoin négative.

Le taux d'inhibition de l'œdème a été évalué par rapport au groupe traité par l'indométhacine (référence), et les résultats ont été affichés. (**Figure 22**).

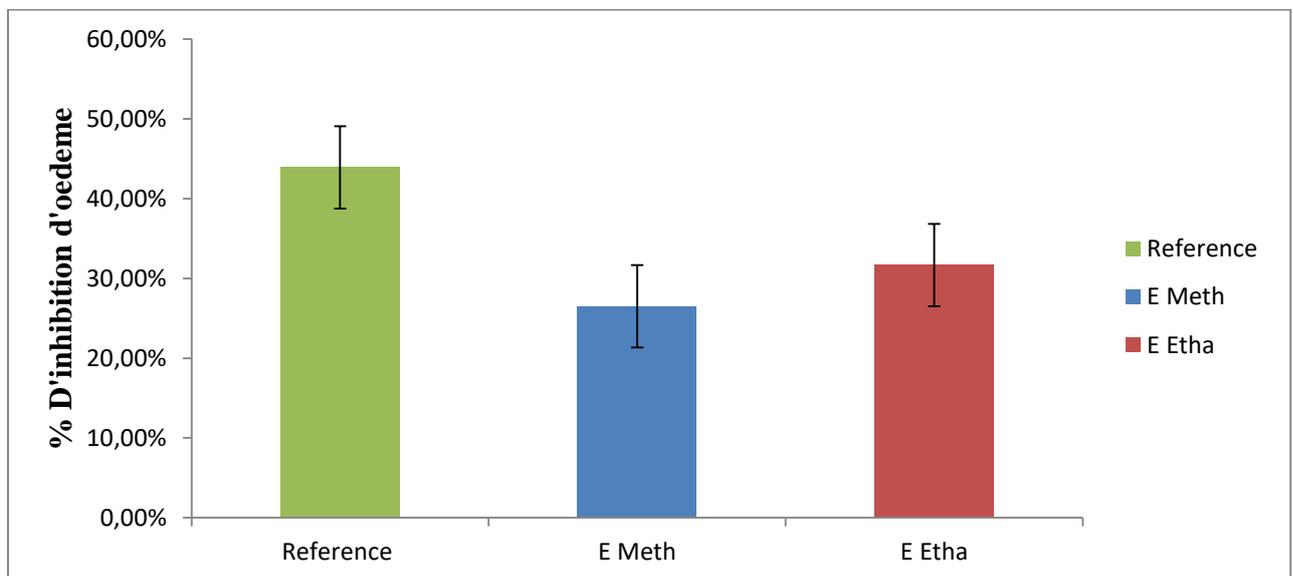


Figure 22 : Le pourcentage d'inhibition d'œdème.

L'efficacité anti-inflammatoire des extrais méthanolique et éthanolique de *Thapsia garganica* a été confirmée une heure après l'application du xylène, ce qui confirme son action dans la phase aiguë de l'inflammation.

Les deux extraits ont un effet anti-inflammatoire de l'ordre (26,51%), méthanolique et (31,68%) éthanolique, Ainsi que, l'indométhacine à un pourcentage d'inhibition de l'ordre (43,92%).

Les résultats ont révélé que l'extrait éthanolique a un effet anti-inflammatoire supérieur à celui de l'extrait méthanolique.

II. Discussion

Les plantes médicinales ont fait l'objet de nombreuses études en raison de la diversité de leurs principes actifs, créant ainsi une diversité biologique remarquable. Plus de cinq mille substances naturelles différentes ont été identifiées (**Farombi, 2003**).

Les anti-inflammatoires sont des substances capables de combattre le processus inflammatoire, quelle qu'en soit la cause (**Nantel et al, 1999**). D'après les statistiques, le pourcentage des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens les plus utilisées en Algérie sont (Aspirine, Diclofinac, Indométacine...).

Dans le but d'évaluer les activités biologiques de *Thapsia garganica*, nous avons utilisé plusieurs tests *in vitro* et *in vivo*.

Le test d'humidité a été effectué pour estimer la teneur en humidité des racines de *Thapsia garganica* et évaluer l'efficacité du séchage.

Selon **Timbo (2003)** et **Amadou (2004)**, pour une meilleure conservation des poudres végétales, le taux d'humidité doit être inférieur à 10 %.

Selon l'étude de **Berri (2011)**, l'humidité de la poudre de racine de *Thapsia garganica* obtenue était de 7,12%, ce qui était supérieur aux 0,36% d'humidité de notre étude. Cette différence était due au bon séchage de la plante.

Les résultats de l'analyse ont montré que la poudre de racines de *Thapsia garganica* contient 0.22 % de cendre, ce qui répond à la norme de 14 % spécifiée par la Pharmacopée européenne (**Fettah, 2019**).

Selon **Vermani** et ses collègues (**2010**), la composition minérale du matériel végétal peut changer considérablement en fonction de divers facteurs tels que la partie de la plante et son âge.

Le rendement d'extraction de l'extrait méthanolique était d'environ 5,41 %, qui est supérieur au rendement de l'extrait éthanolique, qui était d'environ 4,91 %. Cette différence peut être due à la polarité du solvant. Les résultats obtenus sont supérieurs à ceux rapportés par **Seoud et Touahria (2022)**, qui ont trouvé un rendement d'extraction méthanolique d'environ 4,69 %.

De nombreux chercheurs s'intéressent aux polyphénols en raison de leurs propriétés antioxydantes et de leur rôle potentiel dans la prévention des maladies liées au stress oxydatif, notamment le cancer, les maladies cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives (**Scalbert et al. 2005**).

Dans notre étude nous avons trouvé que l'extrait méthanolique est le plus riche en polyphénols avec un teneur de $(137.95 \pm 0,038 \text{ ug EAG/mg d'extrait})$, alors que l'extrait éthanolique est de l'ordre de $(69.59 \pm 0,035 \text{ ug EAG/mg d'extrait})$, représente l'extrait le plus faible teneur en polyphénols. Des études qui ont été effectuée par **Asmouni (2015)**. Il a trouvé une teneur en polyphénols de l'EMeth de l'ordre de $(10,44 \pm 1,3 \text{ mg EAG/g d'extrait})$, par contre, ils ont constaté que la teneur en EEth et en eau de *Thapsia garganica* était d'environ $(7,63 \pm 0,61 \text{ mg GAE/g})$, **Boumezzough et al., (2018)** ont également constaté que l'extrait méthanolique contient $(9,74 \pm 0,15 \text{ mg de GAE/g d'extrait})$ ces résultats sont supérieure aux valeurs mesurées dans notre étude.

Plusieurs facteurs peut influencer qualitativement et quantitativement la teneur des polyphénols, tels que la partie de la plante utilisée, les conditions climatiques et environnementales (climat, sécheresse, sol, agressions et maladies), le patrimoine génétique de la plante, la période de récolte et le stade de développement de la plante (**Miliauskas et al, 2004**). Chaque facteur peut entraîner une augmentation des métabolites phénolique.

D'après les résultats des dosages de flavonoïdes totaux, on a constaté que l'extrait méthanolique présente une teneur en flavonoïdes $(5,04 \pm 0.098 \text{ ug EQ/mg d'extrait})$ supérieure à celle de l'extrait éthanolique $(3,57 \pm 0.010 \text{ ug EQ/mg})$. Cette teneur est inférieure à celle mentionnée dans le travail de **Boumezzough et al (2018)**, qui a trouvé une teneur en flavonoïdes de $(24,31 \pm 0,3 \text{ EQ/g})$ de l'extrait méthanolique de *Thapsia garganica L.*

On peut expliquer cette disparité dans les niveaux en fonction des conditions environnementales, climatiques et de la période de récolte, qui peuvent influencer les compositions de la plante, ainsi que des facteurs génétiques et des conditions expérimentales. De plus, il est connu que les composés phénoliques ont un impact considérable sur les teneurs à différents stades de maturation et pour différentes conditions de culture, comme la température et les précipitations.

Selon **Gulçin et al. (2010)**, l'activité anti-radicalaire revêt une grande importance en raison de l'impact néfaste des radicaux libres sur les systèmes alimentaires et biologiques. La méthode du radical de DPPH est une méthode courante où l'activité antioxydante de l'extrait étudié est évaluée en fonction du degré de piégeage des radicaux libres (**Gulçin et al. 2010**).

On a trouvé une concentration d'inhibition de l'extrait méthanolique IC₅₀ $(114,24 \text{ ug/ml})$ alors que la concentration d'inhibition pour l'extrait éthanolique était IC₅₀ $(111,24 \text{ ug/ml})$. Les travaux de recherches réalisées par **Bouimdja, (2022)**, à découvert une IC₅₀ de $113,18 \pm 0,0007 \text{ ug/ml}$.

La capacité d'une molécule à céder des électrons dans une réaction d'oxydoréduction est appelée pouvoir réducteur et est employée pour évaluer l'activité antioxydante d'un composé (Yuan et al., 2018., González-Ballesteros et al., 2021).

Le pouvoir réducteur évalue la capacité de l'extrait à fournir un électron en transformant le fer ferrique Fe³⁺ en fer ferreux Fe²⁺. Une absorbance élevée témoigne d'une capacité réductrice importante de l'extrait, ce qui est considéré comme un indicateur important de son pouvoir antioxydant (Tep et al., 2005).

D'après les résultats obtenus l'extrait méthanolique des racines de *Thapsia garganica* à été de (0,858 ± 0,692 mg/ml), ce qui est supérieure que celui de l'extrait éthanolique (0.67±0.26 mg/ml). Khaled Athmouni et al. (2015) ont à observé que la concentration inhibitrice 50 de l'extrait méthanolique était de (0.24 ± 0.04 mg/ml).

On peut expliquer cette différence des résultats par la différence de récolte et les conditions climatiques et édaphiques, car la température et le climat différents, ainsi que la méthode de travail différente, peuvent entraîner des résultats différents.

L'hémolyse est le processus irréversible où les globules rouges sont détruits et libèrent leur contenu hémoglobinique dans l'environnement externe.

Selon les résultats obtenus, on constate un taux d'inhibition de l'hémolyse de l'extrait méthanolique de *Thapsia garganica* avec des concentrations allant de 2,5 à 10 mg/ml. Est supérieur à celui de l'extrait éthanolique (42,96 à 43,58%) à des concentrations similaires.

D'autres études ont été réalisées, pour évaluer l'activité anti hémolytique sur différents extraits des feuilles montre que, le pourcentage d'inhibition d'hémolyse de l'extrait méthanolique des *Passiflora edulis* et *Olox zeylanica* à des niveaux d'inhibition élevés (3,8 – 23,1%) à 25-100 ug/ml. (Gunathilake et al, 2018).

La dénaturation protéique est la méthode la plus appropriée pour évaluer l'activité anti-inflammatoire in vitro (Rathiste et al., 2013). La méthode de Rahman et al. (2012) est utilisée pour étudier l'activité anti-inflammatoire de deux extraits en inhibant la dénaturation de la BSA. Les résultats obtenus de l'extrait méthanolique (0.32±0.10) supérieure que l'extrait éthanolique (0.29±0.09)

Selon les résultats de (Shaimila et al. 2018), il a été constaté que le taux d'inhibition à une concentration de 10 (ug/ml) (24.74±0.75) est plus élevé que notre résultat.

Selon Adarash et al. (2011), la dénaturation protéique se produit lorsque la protéine perd sa structure tridimensionnelle ou secondaire en raison de son exposition à la chaleur, à un agent infectieux ou chimique, ce qui entraîne l'exposition de certains sites qui se transforment en auto-antigènes.

Les résultats des tests anti-inflammatoires révèlent que l'extrait éthanolique de *Thapsia garganica* diminue l'œdème causé par le xylène, de manière plus significative que l'extrait méthanolique. Une heure après la mise en place du xylène, l'inhibition de l'œdème est atteinte par E Meth (26,51 %) et par E Etha (31,68 %), tandis que le pourcentage d'inhibition de l'indométhacine est (43,92%).

D'après les études qui ont été réalisées par **Sellal et al. (2009)** sur le gingembre montre que l'E Etha de gingembre à des pourcentage d'inhibition (54%). Ces résultats sont supérieurs aux résultats de notre travail (31,68%) de l'E Etha des racines de *Thapsia garganica*. Cette différence peut être due à la variation de la composition chimique des deux plantes ainsi que la méthode d'extraction utilisés.

Conclusion et perspectives

Ce présent travail à porter sur l'étude comparative entre deux extraits (méthanolique et éthanolique) des racines de *Thapsia garganica L* pour évaluer l'activité anti-inflammatoires de ce dernier.

Les diverses analyses réalisées sur les extraits méthanolique et éthanolique des racines de *Thapsia garganica L* révèlent qu'ils contiennent des substances actives comme:

- Les composés phénoliques totaux : l'extrait méthanolique présente une teneur importante (137,95 ug EAG/mg d'extrait) et l'extrait éthanolique présent une teneur de (69,59 ug EAG/mg). des composés phénoliques.
- Les flavonoïdes : les résultats indiquent que la teneur en flavonoïdes varie significativement entre les extraits avec (5,04 ug EQ/mg d'extrait) et (3,57 ug EQ /mg d'extrait) respectivement pour l'E Meth et E Etha.

Par ailleurs, l'évaluation de l'activité antioxydante a révélé que :

Les deux extraits présentent des activités anti-radicalaires puissantes contre le radical DPPH.

- Un pouvoir réducteur important par les deux extraits
- Une forte activité anti-hémolytique par l'extrait méthanolique du *Thapsia garganica*.
- Un effet anti-inflammatoire ou les deux extraits du *Thapsia garganica* ont diminué la dénaturation de BSA de l'ordre de (11,27 mg/ml) par E Meth et (10,24 mg/ml) par E Etha, ces résultats sont confirmés par une activité anti-inflammatoire *in vivo*.

En perspective, il serait important de :

- ✓ Une analyse phytochimique des différents extraits par HPLC ou CPG
- ✓ Réaliser des tests enzymatiques pour évaluer l'activité de substances bioactives de notre plante sur les enzymes inflammatoires comme les cyclooxygénase
- ✓ Evaluer l'activité de la plante contre d'autres maladies telles que l'arthrite
- ✓ Envisager également la possibilité d'utilisation des extraits de *Thapsia garganica* comme substances anti tumorales.

Références

A

Adarashverma., Ajay Kumar P., Kavitha D., Anurag K.B., (2011) : Anti denaturation and antioxidant activities of Annonacherimola In-Vitro. International Journal of Pharma and bio Sciences **2**, 1 – 6.

Ali H., Christensen S. B., Foreman I.J.C., Pearce F. L., Piotrowski W. & Thastrup O. (1985): The ability of thapsigargin and thapsigarginin to activate cells involved in the inflammatory response. Br. J. Pharmac. **85**, 705-712.

Amadou, B. S. (2004) : Etude de la phytochimie et des activités biologiques de *Combretum glutinosum* Perr. Ex DC (combretaceae). Université de Bamako.

Arnold J. T. & Isaacs J. T., (2002): Mechanism involved in the progression of androgen-independent prostate cancers: it is not only the cancer cell's fault, Endcr.Relat. Cancer, **9**, 61.

Aruoma O. I., Bahorun T & Jen L S., (2003): Neuroprotection by bioactive components in medicinal and Food plant extracts. Mutation Research, **544**, 203 - 215.

Athmouni K., Belghith T., Bellassouad K., El Feki A & Ayadi H., (2015): Effect of solvent polarity on the content of biomolecules and antioxidant activity of *Thapsia garganica* (Apiaceae). Algerian Journal of Natural Products **3** (3), 194 – 208.

B

Bahorun T., (1997) : Substances naturelles actives la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. Food and agricultural resarch council, Réduit, Mauritius. **60**: 83 - 94.

Barnes Peter J., (1998): Anti-inflammatory action of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science* **94**, 557-572.

Berri Y., (2011) : Etude des activites anti-inflammatoire, analgésique, toxiques et antioxydants des extraits de *Thapsia garganica L.* Mémoire pour le diplôme de Magister en Biochimie Appliquée aux substances végétales bioactives. Université de Bejaia.

Blain J., Jouzeau M., Netter F. & Jeandel A., (2000) : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. Rev Med Interne **21**,978-88.

Blois M.S., (1958): Antioxidant determination by the uses of a stable free radical. Nature, 1199-1200.

Bouimdja B., (2022) : Thèse de doctorat Evaluation des activités antioxydante, anti-inflammatoire et analgésique de *Thapsia garganica L.* et *Lactuca serriola L* dans l'atténuation des effets des envenimations scorpioniques. Biologie et physiologie animales-Toxicologie.

Boumezzough A., Bouimeja B., El Hidan M.A., Touloun O., Ait Laaradia M., Ait Dra L., El Khoudri N & Chait A., (2018):Anti-Scorpion venom activity of *Thapsia garganica* methanolic extract: Histopathological and biochemical evidences. Journal of Ethnopharmacology **211**, 340 – 347.

Bruneton J., (1999): Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales. 1120.

C

Charles N. S., Peter A.W & Derek W.G., (2010): Fundamentals of Inflammation. *Cambridge University Press*, 2-3.

Cheyrier & Ralph Nicholson Sarin-Manchado P., (2005): Phenolic Compound Biochemistry Par Wilfred Vermerris. Les polyphénols en agroalimentaire, 2, 10.

Chira K., Suh JH., Saucier C., & Teissèdre PL., (2008): Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie* 6: 75- 82.

Christensen S. B., Skytte D. M., Denmeade S.R., Dionne C., Moller J. V., Nissen P. & John T. Isaacs J. T., (2009): A Trojan Horse in Drug Development: Targeting of Thapsigargin Towards Prostate Cancer Cells. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9, 3, 276-294.

Crété P. (1965): Précis de botanique: systématiques des angiospermes. Edition: Masson, 301.

Cushnie T. P. T & Lamb A., (2005): Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26, 343 - 356.

D

Djeridane A., Yousfi M., Nadjemi B., Boutassouna D., Stocker P. & Vidal N., (2006): Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry*. 97: 654–660.

Do, Q. D., Angkawijaya, A. E., Tran-Nguyen, P. L., Huynh, L. H., Soetredjo, F. E., Ismadji, S., & Ju, Y. H.,(2014):Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of *Limnophila aromatica*. *Journal of Food and Drug Analysis*, 22(3), 296-302.

Drew D.P., Rasmussen S.K., Avato P., Simonsen H.T., (2012): Comparisons of headspace solid-phase micro extraction and classic hydro distillation for the identification of volatile constituents from *Thapsia* spp. Provides insights into guaianolide biosynthesis in Apiaceae. *Phytochimie. Anal.*, 23, 44 - 51.

E

Erlund I., (2004): The flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability and epidemiology. *Nutrition Research*, 24, 851-874.

F

Falleh H., ksouri R., Chaieb K., Karray-Bouraoui N., Trabelsi N., Boulaaba M & Abdelly C., (2008): Phenolic Composition of *Cynara cardunculus L.* organs, and their biological activities. *Compt. Rend. Biol*, 33, 372 - 379.

Farombi E.O., (2003): African indigenous plants with chemotherapeutic potentials and biotechnological approach to the production of bioactive prophylactic agents. *African journal of biotechnology* 12, 662 - 671.

Fettah, A., (2019): Etude phytochimique et évaluation de l'activité biologique (antioxydante-antibactérienne) des extraits de la *Teucrium polium L.* sous espèce Thymoides de la région Béni Souik, Biskra (Doctoral dissertation). Université Mohamed Khider, Biskra.

G

Georgé S., Brat P. Alter P. & Amiot J.M., (2005): Rapid determination of polyphénols and vitamin C in plant-derived products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **53**, 1370-1373.

Ghedira K., (2005): Les flavonoïdes structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*, **4**, 162-169.

Gomez F. L. M., (2007): Sintesis de analogos de les tapsigarginas. Mémoire en vue d'obtention du grade de doctorat en chimie. Département de chimie organique. Faculté des sciences. Université de Cadiz. Puerto real. Espagne.

Gonzalez – Ballesteros N., Machado S., Goncalves A., Magalhaes L., Pereira M.S., Rodriguez-Arguelles M.C., & Gomes A.C., (2021): Toxicity in vitro and in Zebrafish Embryonic Development of Gold Nanoparticles Biosynthesized Using *Cystoseira* Macroalgae: *Journal of Nanomedicine*, **10**(2147), 5017 – 5036.

Goudjil M.B., (2019): Biological activities of essential oils extracted from *Thymus capitatus* (Lamiaceae), Université Kasdi Merbah, Ouargla.

Guignard J L., (1998): Abrégé de biochimie végétale. Paris, 259.

Gulçin I., Bursal E., Sehitoglu M.H., Blisel M., Goren A.C., (2010): Polyphenol contents and antioxidant activity of lyophilized aqueous extract of propolis from Erzurum, Turkey. *Food and Chemical Toxicology* **48**, (8-9), 2227 – 2238.

Gunathilake K.D.P.P., Ranaweera K.K.D.S & Vasantha Rupasinghe., (2018): In Vitro Anti-Inflammatory Properties of Selected Green Leafy Vegetables. *Biomedicine* **6**, 107.

H

Hammiche V., (2014): Traitement de la toux à travers la pharmacopée traditionnelle kabyle. *Journal de phytothérapie*. **13**: 358-372.

Harrorne & Williams., (1972): Stocker et al 2004 Flavonoid patterns in the fruits of The Umbelliferae. *Phytochemistry*, **11**, 1741-1750.

Hassen I., M'Rabet Y., Belgacem C., Kesraoui O., Casabianca H, Hosni K., (2015): Chemo diversity of volatile oils in *Thapsia garganica L.* (Apiaceae). *Chem Biodiversity.*, **12**, 637–651.

Hegnauer .R ., (1997): Chemotaxonomie der Pflanzen. Basel and Studgart: Birkhauser Verlag band VI, IX, X.

Henrotin Y., Deby-Dupont G., & Reginster J.Y., (2001): Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *Revue medical de Liege*, **56**(6), 433- 42.

Hosseinzadeh H., Ramezani M., Fadishei M and Mahmoudi M., (2002): Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Zhumeria majdae* extracts in mice and rats. *Phytomedicine*. **9**, 135 - 141.

Hung H.Y., CaballeroB., ChangS., AlberjA.J., Semba R.D., Schneyer C., WilsonR.F., cheng T.Y., Prokopowicz G., Barnes(2), G.J., Vassy,J., & Bass E.B., (2007):Multivitamin/miniral supplement and prevention of chonic disease: executive summary. The American journal of clinical nutrition **85**,265-285.

I

Iwalewa, E. O., McGaw, L. J., Naidoo, V., & Eloff, J. N., (2007): Inflammation: the foundation of diseases and disorders. A review of phytochemicals of South African origin used to treat pain and inflammatory conditions. *African Journal of Biotechnology* **6**, 25.

K

Kadda H., Mébarki M., Hartani A., Benabdesslem Y. & Kaid-Harche M., (2017): Essential oil composition of the root bark of *Thapsia garganica L.* growing in northwestern Algeria. *Journal of Essential oil bearing plants*.

Karou, D., Dicko, M., Simpoire, J., & A.S, T., (2005): Antioxydant and antibacterial activities of polyphénols from ethno medicinal plants of Burkina Faso. *African Journal of Biotechnology*, **4** (8), 823 - 828.

Khali M., Mahmoudi S., & Mahmoudi N., (2013): Etude de l'extraction des composés phénolique de différentes parties de la fleur d'artichaut (*Cynara scolymus L.*). Université de M'sila. Algérie.

Kumar V., Abul K. A, Nelson F. & Richard Mitchell ., (2007): Robbins Basic Pathology. Ed: *Elsevier*: UK, USA, 20-60.

L

Ladjel S, Zellagui A., & Gherraf N., (2011): Reinvestigation of oil content of *Thapsia Garganica* grown in the east of Algeria. *Journal of Fundam Appl Sci*, **3**(2), 165-168.

Larsen P. K & Sandberg F., (1970): Constituents of umbelliferous plants. *Acta chem. Scand* **24**, 1113 - 1114.

Lauzer M., (1868): Revue de thérapeutique médicochirurgicale.

Leleux A., (1857): Revue Archéologique ou Recueil de documents et de mémoires. Relatifs à l'étude des monuments, à la numismatique et à la philologie de l'antiquité du moyen âge *L. p. archéologues*, Ed, 68.

Liu H., Jensen K. G., Linh My Tran L. M., Chen M., Zhai L., Olsen C. E., Sohoel H., Denmeade S. R., Isaacs J.T. & Christensen S.B., (2006): Cytotoxic phenylpropanoids and an additional thapsigargin analogu isolated from *Thapsia garganica*. *Phytochemistry*. **67**, 2651-2658.

Locatelli M., Travaglia F., Coïsson J.D., Martelli A., Stévigny S., & Arlorio M., (2010): Total antioxidant activity of hazelnut skin (Nocciola Piemonte PGI): Impact of different roasting conditions **119**, 1647 – 1655.

M

Marais J P J., Deavours B., Dixon R A & Ferreira D., (2006): The Stereochemistry of Flavonoids In The science of flavonoids. USA, 1-4

Markham K.R., (1982): Techniques of flavonid identification. *London journal of Academic Press*, 1-113.

Martin S ., & Andriantsitohaina R.,(2002): Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. Cellular mechanism of vasculoprotection induced by polyphenols on the endothelium, *Annels de cardiologie et d'angéiologie*, **51**: 304 - 315.

Medini F, Fellah H, Ksouri K, Abdely A (2014): Total phenolic, flavonoid and tannin contents and antioxidant and antimicrobial activities of organic extracts of shoots of the plant *Limonium delicatulum*, *Journal of Taibah University for Science*, **8**, 216 -224.

Miliauskas G., Venskutonis P.R., & Ven Beek T.A., (2004): Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extract. *Food Chemistry*, **85**, 231 – 23.

Mohamed Ibrahim., (2018): Effet de différentes irradiations électromagnétique sur l'espèce qualitatif et quantitatif des substances chimiques extraites à partir de *Thapsia garganica L.* Thèse de doctorat, Sciences Agronomiques.

N

Nantel F., Denis D., Gordon R., Northey A., Cirino M., Metters K.M., & Chan C.C, (1999) : Distribution and regulation of cyclooxygenase -2 in carrageenan-induced inflammation. *British journal of Pharmacology* **128** (4), 853 – 859.

Nelson H.M., & Stoltz B.M., (2008): Progress toward the Synthesis of the Basiliolides and Transtaganolides an Intermolecular Pyron Diels-Alder Entry into a novel Class of Natural Products. *The Journal of organic Chemistry*, **79**(20) 9740 - 9747.

O

Ojala T., Remes S., Haansuu P., Vuorela H., Hiltunen R., Haahtela K & Vuorela P., (2000): Antimicrobial activity of some coumarin containing herbal plants growing in Finland. *Journal of Ethno pharmacology*, **73**, 299 - 305.

Okoli C.O., Akah P.A., Nwafor S.V., Anisiobi A.I., Ibegbunam I.N., & Erojikwe O., (2007): Anti-inflammatory activity of hexane leaf extract of *Aspilia africana C.D. Adams*. *J Ethnopharmacol*, **109**, 219 – 225.

Oyaizu M., (1986): Studies on product of browning reaction prepared from glucose amine. *Journal Nutr* **44**, 307-315.

P

Pae H.O., Oh H., Yun Y. G., Oh G.S., Jang S. I., & Hwang K.M., (2002): Imperatorin, a furanocoumarin from *Angelica dahurica* (Umbelliferae), induces cytochrome c-dependent apoptosis in human promyelocytic leukemia, HL-60 cells, *Pharmacology and Toxicology*. **91**,40–48.

Perrot E., (1943): *Matières premières usuelles du règne végétal : thérapeutique- hygiène-industrie*, University of Minnesota.2343.

R

Rahman S.M., Janssen R.C., Choudhry M., Baquero K.C., Aikens M.R., Houssaye B.A., & Friedman J., (2012) : Expression of *Regulator of Inflammation 1* Regulates Dietary-induced Inflammation in Macrophages and Adipose Tissue in Mice. *The Journal of Biological Chemistry* **287**, 34349–34360.

Rathiste P.R., Mohan R., & Murugesan K., (2013): In vitro Anti-inflammatory Activity of Methanolic Root Extract of *Erythrina Indicalam*. *International Journal of Research in Chemistry and Environment*, **3**, 48 – 51.

Roques J., (1835): *Phytographie médicale, histoire des substances héroïques et des poisons*, 411.

Ryan, G. B., & Majono, G., (1977): Acute inflammation. A review. *The American journal of pathology*, **86**(1), 183.

S

Scalbert A., Manach C., Morand C., Rémesy C., & Jiménez L., (2005): Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **45**, 287 – 306.

Schulz A., & Northridge M., (2004): Social Determinants of Health Implications for Environmental Health Promotion, *Health Education & Behavior*, **31**(4), 455 – 471.

Sellal A.H., (2009): *Activité antioxydante et anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique du gingembre. Mémoire de Magister en Biochimie et physiologie Expérimentales, Université Ferhat Abbas, Sétif.*

Seoud & Touahria., (2022): Suivi des insectes pollinisateurs et leurs préférences en réponse à l'abondance et la richesse des espèces florales

Shaimila D., Lahiru S. G., Prasadine C., Nishatha K., (2018): In Vitro Anti-inflammatory activity of *Ficus racemosa* L. Bark using albumin denaturation method. *Medknow* **39**, 240 – 241.

Shinde, U.A., Phadke, A.S., Nari, A.M., Mungantiwar, A.A., Dikshit, V.J., & Saraf, M.N., (1999): Membrane stabilization activity-A possible mechanism of action for the anti-inflammatory activity of *Cedrus deodora* Wood oil. *Fitoterapia* **70**, 251-257.

Soubeiran E., & Regwuld J., (1988): *Traité de pharmacie* 1170.

Srikrishna A., & Aneouselvy K., (2009): Enantioselective total synthesis of ent-10,11-thapsane 10-ol. *Indian Journal of Chemistry*, **48**, 413 – 422.

Stocker P, Yousfi M, Djerridane O, Perrier J, Amziani R, El Boustani S & Moulin A. (2004):. Effect of flavonoids from various Mediterranean plants on enzymatic activity of intestinal carboxyl esterase. *Biochimie*, **86**, 919-925.

Sy G., Wélé A., Ndiaye M., Diatta W., Barbosa F., Dièye A., Touré M., Bassène E. & Faye B., (2008): Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'annona reticulata (Annonaceae) sur l'œdème aigu de la patte de rat induit par la carraghenine, *Pharmacopée et médecine traditionnelle africaines* **15**, 23-25.

T

Tep B., Noel G., Bollet M.A., Noel S., Feuvert L., Boissrie G., Delattre J.V., Baillet F., Ambrois Varlery C., Cornu Ph & Mazon J.J., (2005): Linac stereotactic radiosurgery: An effective and safe treatment for elderly patients with brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* **63**, 1555 – 1561.

Timbo B., (2004): Etude phytochimique et des activités biologiques de *Trichilia emetica* VAHL (Meliaceae). Thèse présentée et soutenue publiquement en vue d'obtention du grade de docteur en pharmacie dans la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'université de Bamako-Mali. 1 - 112.

V

Vermani A., Prabhat N., & Chauhan A., (2010): Physico-Chemical Analysis of Ash of Some Medicinal Plants Growing in Uttarakhand, India. *Nature and Science* **8(6)**, 88 - 91.

W

Williams L.A.D., Vasquez E.A., Milan P.P., Zebitz C., Kraus W., (2002): In vitro Anti-inflammatory and Antimicrobial Activities of Phenylpropanoids from *Piper betle* L. (Piperaceae). *Natural Products in the New Millennium: Prospects and Industrial Application*, 221 – 227.

Y

Yildirim A., Mavi A & Kara A., (2001): Determination of antioxidant and antimicrobial activities of *Rumex crispus* L. extract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **49**, 4083-4089.

Yuan Y., Xu X., Jing C., Zou P., Zhang C., & Li Y., (2018): Microwave assisted hydrothermal extraction of polysaccharides from *Ulva prolifera*: Functional properties and bioactivities. *Carbohydrate Polymers*. **181**, 902 – 910.

Yumiko Y. S, Ya-pie H & Takeshi S., (2003): Distribution of flavonoids and related compounds from seaweed in Japan. *Journal of Tokyo. University of Fisheries*, **89**, 1-6.