

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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

جامعة محمد الصديق بن يحي-جيجل -
Université Mohammed Seddik Ben Yahia –Jijel-

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**

Option : Biochimie

Thème

Activité anti-inflammatoire d'*Aloysia citriodora*.

Membres de Jury :

Président : Mme REZZAGUI Abir

Examineur : Dr CHERBAL Asma

Encadrant : Mme HIRECHE Saliha

Présenté par :

ABDI Ibtissam

LAHOUEL Noudjoud

LEBIOD Bochra

Année Universitaire 2019-2020

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciements

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères et les plus profonds tout d'abord à ALLAH, le tout puissant, de nous avoir accordé la santé, le courage, la volonté et surtout la patience pour accomplir ce modeste travail.

*À Mme **HIRECHE Saliha**, notre guide par excellence, qui a accepté de nous encadrer, on vous remercie pour tous vos conseils et remarques qui nous ont permis de mener à bien ce travail. On vous remercie pour votre gentillesse, votre disponibilité, tout le long de notre travail et surtout pour votre patience.*

*Nous tenons à remercier les membres du jury : Melle **REZZAGUI Abir** pour avoir accepté de présider le jury et d'évaluer notre travail.*

*On remercie vivement Dr **CHERBAL Asma** pour avoir accepté d'examiner notre travail.*

Dédicaces

À mes chers parents

À Ibtissam et Noudjoud pour les bons et les mauvais moments partagés ensemble

À ceux qui me poussent pour être à la hauteur

À ceux qui me soutien tout le long de mes études

À ceux qui n'ont donné sans rien en retour

À ceux qui m'ont aimé

Merci, je vous aime

Bohra

Dédicaces

*Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie que je
dédie ce travail à :*

*Mes chers et magnifiques parents pour leur patience, leur amour, leur
soutien, leur encouragement et leurs sacrifices tout au long de ma vie,
aucune expression ne serait exprimer mon grand amour, que dieu les
gardes*

*A mes très chers frères et sœurs, à qui je souhaite tout le
bonheur du monde*

A ma grand mère

A Bochra et Noudjoud

A mes amis

Ibtissam

Dédicaces

Je dédie ce travail

*À mes très chers parents, tout mon amour pour leur soutien tout au long
de mes études*

À mes chers collègues Bochra et Ibtissam

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passé ensemble, je vous souhaite une vie pleine de
santé et de bonheur*

Et à tous ceux qui ont une place dans mon cœur

Noudjoud

Table des matières

Table des matières	I
Liste des abréviations	III
Liste des figures	V
Liste des tableaux	VI
Introduction	1
Chapitre 1 : Généralités sur l'inflammation	
1. Généralités sur l'inflammation	2
2. Types d'inflammation.....	2
2.1. Inflammation aiguë	2
2.2. Inflammation chronique.....	3
3. Mécanisme d'action de l'inflammation	4
4. Cellules de l'inflammation	4
4.1. Polymorphonucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles et basophiles.....	4
4.2. Monocytes/macrophages.....	5
4.3. Lymphocytes.....	6
4.4. Plaquettes et autres types de cellules	7
5. Médiateurs de l'inflammation	8
5.1. Cytokines	8
5.2. Médiateurs lipidiques.....	8
5.3. Autres médiateurs	9
6. Voies de l'inflammation	11
6.1. Voie NF- κ B.....	11
6.2. Voie MAPK	11
6.3. Voie JAK-STAT	12
7. Pathologies inflammatoires	13
8. Exploration biologique de l'inflammation	13
8.1. Vitesse de sédimentation (VS).....	13
8.2. Protéine C-réactive (CRP)	14
8.3. Procalcitonine (PCT)	14

8.4. Transferrine.....	15
8.5. Ferritine.....	15
8.6. Orosomucoïde.....	15
8.7. Haptoglobine.....	15
9. Douleur et inflammation.....	16
9.1. Définition de la douleur.....	16
9.2. Classifications de la douleur.....	16
9.3. Mécanisme d'action des substances analgésiques.....	18
10. Traitement de l'inflammation.....	19
10.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (les glucocorticoïdes).....	19
10.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	19
10.3. Anti-inflammatoires naturels.....	20
Chapitre 2 : <i>Aloysia citriodora</i>	
1. Généralités sur <i>Aloysia citriodora</i>	21
2. Description botanique.....	21
3. Classification botanique.....	22
4. Composition chimique.....	22
5. Mode de préparation de l'infusé.....	23
6. Principaux pays producteurs.....	23
7. Effet thérapeutique.....	24
8. Activités biologiques.....	24
8.1. Activité antioxydante.....	24
8.2. Activité antibactérienne.....	25
8.3. Activité insecticide.....	25
8.4. Activité génotoxique ou cytoprotectrice.....	25
8.5. Activité antiproliférative.....	26
Chapitre 3 : Activités anti-inflammatoires d'<i>Aloysia citriodora</i>	
1. Relation douleur-inflammation.....	27
2. Activités analgésiques et anti-inflammatoires.....	28
Conclusion.....	40
Références bibliographiques.....	42
Résumé	

Liste des abréviations

- **AGP:** Acid Glycoprotéin.
- **AINS:** Anti-inflammatoire non Stéroïdien.
- **AIS:** Anti-inflammatoire Stéroïdien.
- **AMPK:** AMP Activeted Protein Kinase.
- **ATHE:** *Aloysia triphylla* Hexan Extract.
- **C3a :** Complément 3 a.
- **C5a :** Complément 5 a.
- **Caco2 :** Cellules d'adénocarcinome colorectal 2.
- **CCI :** Lésion de constriction chronique du nerf sciatique.
- **CCR2:** C-C chemokine Receptor type 2.
- **CD:** Cluster of Differentiation.
- **CG:** Glucocorticoïde.
- **CGRP:** Calcitonin Gene-Related Peptide.
- **CL 50:** Concentration Létale 50.
- **CMI:** Concentration Minimale inhibitrice.
- **COX :** Cyclo-oxygénase.
- **CRP :** C-Réactive Protéine.
- **CXC :** Chemiokine.
- **DPPH:** 2,2'-Diphényl-1-Picryhydrazyle.
- **DSS :** Sulfate de Dextrane Sodique.
- **E.coli:** *Escherichia coli*.
- **EO:** Essential Oil.
- **ERK:** Extracellular Signal-Regulated Kinases.
- **FRAP:** Ferric Reducing Antioxydant Power.
- **GR :** Récepteurs des glucocorticoïdes.
- **HepG2 :** Human hepatoma G2.
- **HFD :** High Fat Diet.
- **IFN:** Interféron.
- **IL :** Interleukine.
- **JAK:** Janus kinase.
- **JNK:** Kinase N-terminale c-Jun.

- **LCE** : *Lippia citriodora* Extract.
- **LT**: Leucotriène.
- **LV**: *Lemen verbena*.
- **M** : Macrophage.
- **MAPK**: Mitogen-Activated Protein Kinases.
- **MCF-7**: Michigan Cancer Foundation-7.
- **M-CSF**: Monocyte/Mcrophage-Colony Stimulating Factor.
- **MDA**: Malondialdéhyde.
- **MIA** : Mono-Iodo-Acétate de sodium.
- **MIP**: Macrophage Inflammatory Protein.
- **NF-κB**: Nuclear Factor-kappa B.
- **NK**: Naturel killer.
- **NOS** : Monoxyde d'azote synthase.
- **PAF** : Platelet Activating Factor.
- **PCT** : Procalcitonine.
- **PG**: Prostaglandine.
- **PMN**: Polymorphonucléaires Neutrophiles.
- **PRR** : Pathogen Recognition Receptor.
- **RELA/ p 50**: Transcription Factor p50.
- **SOD**: Superoxyde Dismutase.
- **SOS** : Save Our Souls.
- **STAT**: Signal Transducer and Activators of Transcription.
- **TGF-β**: Transforming Growth Factor.
- **Th**: T-helper.
- **THP 1**: Tamm-Horsfall Protein 1.
- **TLR**: Toll-like receptors.
- **TNF-α**: Tumor Necrosis Factor-α.
- **TRPA**: Transient Receptor Potential A.
- **TRPV**: Transient Receptor Potential Vanilloïd.
- **VS** : Vitesse de Sédimentation.

Liste des figures

Figures	Titre	P
Figure 1	Evénements majeurs dans la réponse inflammatoire aiguë.	3
Figure 2	Voie NF-KB.	11
Figure 3	Voie MAPK.	12
Figure 4	Voie JAK-STAT.	13
Figure 5	Facteurs pouvant activer ou sensibiliser les nocicepteurs après une lésion tissulaire.	18
Figure 6	Mécanisme d'action des AINS.	20
Figure 7	Photographie des fleurs et feuilles d' <i>Aloysia citriodora</i>	21
Figure 8	Altération de l'activité analgésique dans le test de contorsions induit par l'acide acétique chez les souris traité avec différentes doses d'huile essentielle (EO) d' <i>A. citriodora</i> .	29
Figure 9	Effet de l'huile essentielle (EO) d' <i>A. citriodora</i> à différentes doses sur la douleur induite par la chaleur (activité analgésique) chez la souris.	30
Figure 10	Latences, en secondes, des réponses de coup de queue avant (en pointillés colonnes) et 20 min après (colonnes remplies) les traitements avec des salines (Sal., contrôle), extrait de verveine citronnée (LV ; 10, 100, 500, et 1000 mg/kg), la morphine (Mor., 10 mg/kg), et la naloxane (Nal.) + extrait de LV (1000 mg/kg).	31
Figure 11	Effets de l'administration d'une solution saline normale, différente dose d'extrait de verveine citronnée (LV), de morphine et de naloxane + extrait LV sur le nombre de tordillements induits par l'acide acétique dans une période d'observation de 60 minutes.	31
Figure 12	Effets de l'extrait de <i>Lippia citriodora</i> (LCE) (1, 10 et 25 mg / kg) sur l'expression des gènes hépatiques et graisseux de (A) Tnf- α et Il-6; (B) Jnk-1 et Ampk.	33
Figure 13	Activités anti-inflammatoires des composés phénoliques.	33
Figure 14	Analyse histologique de la muqueuse colique.	37
Figure 15	Effet de l'extrait hexane d' <i>Aloysia triphylla</i> (ATHE) et de l'indométacine sur l'œdème de la patte induit par la carragénine chez le rat.	38
Figure 16	Effet de citral et de l'indométacine sur l'œdème de la patte induit par la carragénine chez le rat.	38

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	P
Tableau 1	Origines cellulaires et fonctions des principaux médiateurs inflammatoires.	9
Tableau 2	Classification botanique d' <i>Aloysia citriodora</i> .	22
Tableau 3	Principaux constituants chimiques d' <i>Aloysia citriodora</i> .	23
Tableau 4	Effet de l'huile essentielle (EO) d' <i>A. citriodora</i> sur les contorsions induites par l'acide acétique chez la souris.	30
Tableau 5	Effet de l'huile essentielle (EO) d' <i>A. citriodora</i> observé avec le test de la plaque chauffante chez la souris.	30
Tableau 6	Activité anti-inflammatoire aiguë de l'huile essentielle d' <i>Aloysia citriodora</i> chez les rats albinos mâles (n = 10).	34
Tableau 7	Activité analgésique de l'huile essentielle d' <i>Aloysia citriodora</i> chez les rats albinos mâles (n = 10).	34
Tableau 8	Activité antipyrétique de l'huile essentielle d' <i>Aloysia citriodora</i> chez les rats albinos mâles (n = 10).	35
Tableau 9	Activité anti-inflammatoire aiguë des extraits alcooliques et aqueux d' <i>A. citriodora</i> et d'indométacine chez les rats albinos mâles (n = 6).	35
Tableau 10	Activité analgésique des extraits alcooliques et aqueux d' <i>A. citriodora</i> et novalgine chez les rats albinos mâles (n = 6).	36
Tableau 11	Activité antipyrétique des extraits alcooliques et aqueux d' <i>A. citriodora</i> et paracétamol chez les rats albinos mâles (n = 6).	36
Tableau 12	Apport alimentaire, gain de poids corporel et longueur du côlon.	37

Introduction

L'inflammation est un mécanisme immunologique de défense de l'organisme en réponse à des dommages mécaniques, brûlures, infections microbiennes, produits chimiques toxiques, allergènes et tout autre stimulus nocif. Elle est considérée en tant que le mécanisme physiologique primaire de défense qui aide le corps à se protéger de ces agressions, en assurant la cicatrisation, la défense et la stérilisation des tissus lésés (Masresha *et al.*, 2012).

D'autre part, l'inflammation est un élément central de nombreuses conditions physiopathologiques, d'où Les cellules pro-inflammatoires, principalement les macrophages activés, assurent la médiation de la plupart des physiopathologies inflammatoires cellulaires et moléculaires en produisant des cytokines et d'autres molécules pro-inflammatoires. Ces molécules sont impliquées dans la pathogenèse de nombreuses maladies chroniques, comme la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et le cancer du côlon (Cuong *et al.*, 2015).

Le traitement actuel de l'inflammation fait appel à plusieurs thérapies parmi lesquelles les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Ces molécules bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent d'effets indésirables (Smahia *et al.*, 2016). Les plantes médicinales sont considérées comme une alternative idéale aux médicaments chimiques qui ont dans la plupart de temps des effets secondaires trop importants et qui sont très coûteux pour les pays en voie de développement (Bnouham *et al.*, 2006)

Les tisanes représentent une source majeure de composés phénoliques dans notre alimentation. Parmi les tisanes les plus consommées, l'infusé de verveine odorante (*Aloysia citriodora* ou *Aloysia triphylla*) est connu pour ses propriétés aromatiques, digestives et antispasmodiques (Lenoir, 2011).

Le choix de la verveine est basé d'une part sur l'importance de la famille «des Verbénacées» qui est parmi les plantes aromatiques les plus populaires dans le monde. Elle est riche en composés phénoliques (polyphénols et flavonoïdes) et d'autre part, sur son usage traditionnel connu et fréquent dans le monde, dans le domaine culinaire et celui de la médecine traditionnelle (Belkamel *et al.*, 2018).

Dans ce contexte, s'inscrit le présent travail de fin d'étude, dont le but principal est d'étudier l'activité anti-inflammatoire et analgésique d'*Aloysia citriodora* à partir de quelques études réalisées par avant.

Chapitre 1 : Généralités sur l'inflammation

1. Généralités sur l'inflammation

L'inflammation est la réponse du système de défense immunologique aux infections microbiennes et virales, brûlures, allergènes et autres stimuli, elle est caractérisée par une perte de fonction avec de la douleur, de la chaleur, des rougeurs et un gonflement (Taofiq et *al.*, 2016). L'objectif principal de l'inflammation est de détruire l'agent nocif et / ou de minimiser ses effets néfastes en limitant sa propagation (Foe et *al.*, 2016). L'inflammation engage une série complexe de cascade de réactions comprenant l'activation d'enzymes, la libération de médiateurs chimiques, l'épanchement de fluides, la migration cellulaire, les lésions tissulaires et leur réparation (Thanh et *al.*, 2017).

2. Types d'inflammation

On peut distinguer deux types de réaction inflammatoire l'une aiguë et l'autre chronique (Espinosa et Chillet, 2006).

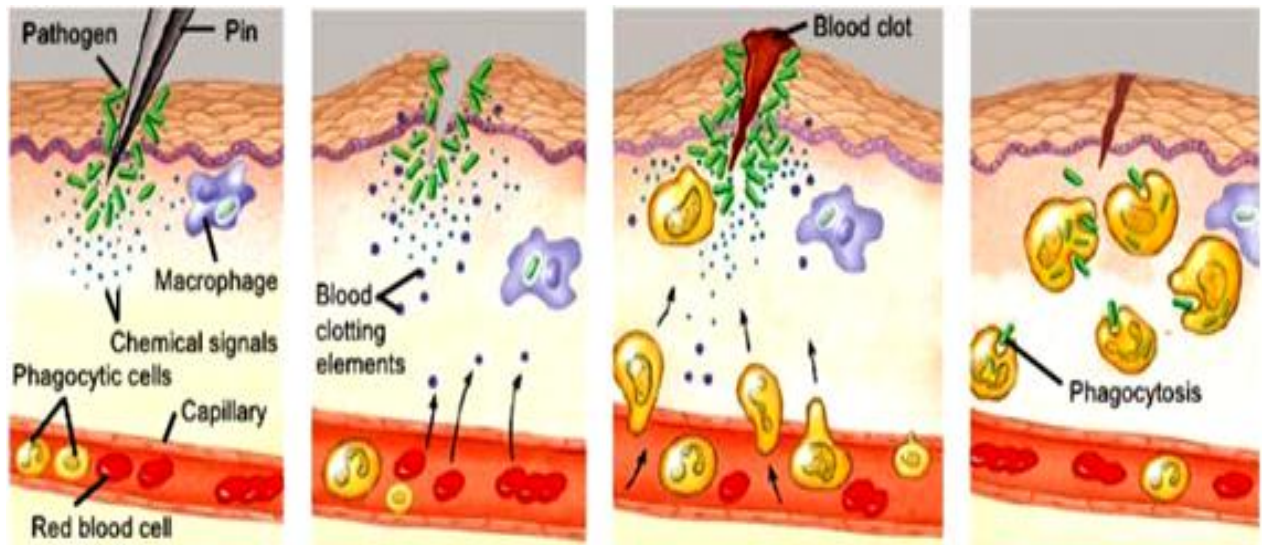
2.1. Inflammation aiguë

C'est une réponse qui se manifeste immédiatement après intrusion d'un agent agresseur et dure jusqu'à 48 heures environ. Elle est la réponse typique du système immunitaire inné (Espinosa et Chillet, 2006). L'inflammation aiguë est caractérisée par une rapide modification du taux de diverses protéines plasmatiques et par 4 phénomènes, tumor, dolor, calor, colar, signes cardinaux de Celsius, qui sont le gonflement (œdème), la douleur, la chaleur et l'érythème (Kindt et *al.*, 2008 ; Weill et Batteux, 2003). Cette réaction peut s'accompagner d'atteintes fonctionnelles régionales selon la gravité de l'agression, elle se guérit spontanément ou avec un traitement, mais elle peut laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Weill et Batteux, 2003 ; Rousselet et *al.*, 2005).

La réponse inflammatoire aiguë peut être divisée en trois phases :

- **Phase d'initiation (réaction vasculaire):** elle fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène qui provoque la vasodilatation et donc une rougeur, douleur, fièvre, et gonflement (Dorward et *al.*, 2012 ; Headland et Norling, 2015).

- **Phase d'amplification (réaction cellulaire):** caractérisée par la migration et l'activation des cellules inflammatoires (neutrophiles, monocytes / macrophages) (Dorward et *al.*, 2012; Headland et Norling, 2015) (Figure 1).



Chemical signals released by activated macrophages and mast cells at injury site cause nearby capillaries to widen and become more permeable.

Fluid, antimicrobial proteins, and clotting elements move from the blood to the site. Clotting begins.

Chemokines released by various kinds of cells attract more phagocytic cells from the blood to the injury site.

Neutrophils and macrophages phagocytose pathogens and cell debris at the site, and tissue heals.

Figure 1: Evénements majeurs dans la réponse inflammatoire aiguë (Dorward et *al.*, 2012).

- **Phase de résolution et de réparation:** qui tend à régénérer les tissus lésés, pour prévenir la progression de l'inflammation aiguë en inflammation chronique persistante (Serhan, 2011 ; Dorward et *al.*, 2012 ; Headland et Norling, 2015).

Cependant, un échec dans la résolution provoque une infiltration incontrôlée et persistante des cellules inflammatoires, conduisant ainsi à la progression en inflammation chronique (Nathan et Ding, 2010 ; Khanna et *al.*, 2010 ; Lee et Surh, 2012).

2.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique se manifeste pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois (Stevens et *al.*, 2004). C'est une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée (Charles et *al.*, 2010). Elle conduit souvent à une perte des tissus ou des fonctions des organes (Lee et Surh, 2012 ; Howcroft et *al.*, 2013 ; Park et *al.*, 2014).

Ce terme recouvre un ensemble d'aspects morphologiques différents, de stimuli et de mécanismes variés. Elle correspond à un échec de l'inflammation aiguë dont les principales caractéristiques sont la persistance de la lésion tissulaire, due en général aux cellules inflammatoires de l'infiltrat, la présence d'un infiltrat inflammatoire chronique et l'existence d'une fibrose (Stevens *et al.*, 2004 ; Abbal *et al.*, 2013). Au cours de cette inflammation apparaissent des modifications vasculaires durables et des cellules inflammatoires comprennent les lymphocytes, les plasmocytes, les polynucléaires éosinophiles et les macrophages qui constituent habituellement l'infiltrat tissulaire (Blétry *et al.*, 2006).

3. Mécanisme d'action de l'inflammation

La réponse immunitaire innée ainsi que la réponse immunitaire adaptative sont impliquées dans la formation de l'inflammation. Le système immunitaire inné est le principal mécanisme de défense contre les micro-organismes envahisseurs et les cellules cancéreuses, impliquant l'activité de diverses cellules, notamment les macrophages, les mastocytes et les cellules dendritiques. Les systèmes immunitaires adaptatifs impliquent l'activité de cellules plus spécialisées, telles que les cellules B et T, responsables de l'éradication des agents pathogènes envahissants et des cellules cancéreuses en produisant des récepteurs et des anticorps spécifiques (Azab *et al.*, 2016).

La réponse inflammatoire implique de nombreux enzymes parmi lesquels les lipoxgénases et les cyclooxgénases (COX 1 et COX 2) qui synthétisent des médiateurs pro-inflammatoires tels que les leucotriènes et les prostaglandines à partir de l'acide arachidonique (Yougbaré-Ziébro *et al.*, 2016). Les macrophages jouent un rôle important dans les mécanismes de défense de l'hôte et l'inflammation. Les macrophages activés sécrètent un certain nombre de médiateurs inflammatoires différents, notamment NO, TNF α , IL1 β et IL-6. La surproduction de ces médiateurs a été impliquée dans plusieurs maladies inflammatoires et le cancer. Ainsi, l'inhibition de l'activation de ces cellules semble être une cible importante pour le traitement des maladies inflammatoires (Moro *et al.*, 2012).

4. Cellules de l'inflammation

Le processus inflammatoire mis en jeu différents types de cellules, qui sont à la fois des cellules circulantes qui migrent vers le tissu interstitiel ou des cellules du foyer inflammatoire.

4.1. Polymorphonucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles et basophiles

Les PMNs constituent un puissant système de défense contre les agents pathogènes (bactéries, champignons parasites et virus) et les structures reconnues comme étrangères telles que

les cellules et les molécules endogènes altérées (Hurtado-Nedelec et *al.*, 2014). Grâce à leur rôle de sentinelle, ils constituent la première ligne de cellules immunitaires recrutées vers le site de l'inflammation (Demaret et *al.*, 2014). Une fois arrivés au site enflammé, les neutrophiles vont phagocyter l'agent pathogène, puis pour le détruire (Gougerot-Pocidallo et *al.*, 2007).

En effet, les PMNs peuvent produire des cytokines pro-inflammatoire comme l'IL-1 β et le TNF- α , des cytokines régulatrices comme le récepteur antagoniste de l'IL-1 et le TGF- β , des chimiokines comme l'IL-8 et les MIP (macrophage inflammatory protein), des interférons (IFNs), des facteurs de croissance comme le GM-CSF (granulocyte/macrophage-colony stimulating factor), le G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) et le M-CSF (monocyte/macrophage-colony stimulating factor) et d'autre médiateurs comme le PAF (facteur d'activation plaquettaire) et LTB4 (Lapinet-vera et *al.*, 2000 ; Hurtado-Nedelec et *al.*, 2014 ; Tecchio et *al.*, 2014).

Les polynucléaires éosinophiles et basophiles jouent un rôle très important dans la réaction inflammatoire en produisant différentes molécules inflammatoires telles que les eicosanoïdes, le PAF, les amines vasoactifs et les cytokines (Ribeiro et *al.*, 2000 ; Stone et *al.*, 2010).

4.2. Monocytes/macrophages

Les monocytes constituent une population hétérogène de cellules qui peuvent être divisés selon le taux d'expression de certains déterminants antigéniques tels que le CD16 et le CD14 en trois sous-types : les monocytes classiques (CD14 $^{++}$, CD16 $^{\text{R}}$), intermédiaires (CD14 $^{+}$, CD16 $^{+}$) et non classiques (CD14 $^{+}$, CD16 $^{++}$) (Kratofil et *al.*, 2017).

Durant le processus inflammatoire, les monocytes classiques semblent être parmi les premières cellules recrutées vers le site inflammatoire. Le recrutement de ces cellules est contrôlé par le récepteur des chimiokines de type CC (CCR2) et leurs ligands. Arrivé au site inflammatoire, ce type de monocytes exerce une réponse immunitaire immédiate et puissante en produisant des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires, à savoir IL-1 β et le TNF- α . En outre, les monocytes classiques digèrent localement la matrice extracellulaire et phagocytent les débris cellulaires et produisent l'IL-18 qui active les cellules NK, jouant ainsi un rôle important dans la progression de la réponse immunitaire (Sprangers et *al.*, 2016). Quelques jours après le début de l'inflammation, les monocytes classiques seront remplacés par les monocytes intermédiaires. Dans le site inflammatoire, ces cellules vont renforcer la réponse immunitaire induite par les monocytes classiques via ses différentes propriétés pro-inflammatoires comme la sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires (TNF- α et IL-1 β) et la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les monocytes non classiques accumulés tardivement dans le tissu lésé participent à la résolution de la

réponse immunitaire en sécrétant des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et le TGF- β (Sprangers et *al.*, 2016).

Dans le foyer inflammatoire les monocytes ont une longue durée de vie et ils évoluent vers le stade de macrophages. La différenciation des monocytes en macrophages dépend de leur phénotype ainsi que de leur microenvironnement dans lequel ils vont se différencier. En effet, les monocytes classiques doués de propriétés pro-inflammatoires et recrutés pendant des phases précoces de l'inflammation ou le milieu réactionnel est riche en médiateurs pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IFN- γ et le LPS (lipopolysaccharides) se transforment en macrophages pro-inflammatoires M1 (Dalmas et *al.*, 2011 ; Fukui et *al.*, 2018). Les monocytes non classiques recrutés dans les phases tardives de l'inflammation ou le microenvironnement est prédominé par les médiateurs anti-inflammatoires (IL-4, IL-13, IL-10, TGF- β , les hormones glucocorticoïdes) se différencient préférentiellement en macrophages anti-inflammatoires M2 (Kratofil et *al.*, 2017).

Les macrophages M1 sont caractérisés par une augmentation de la production d'IL-12. Ils produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6, les interférons de type I et les chimiokines de type CXC. Les macrophages M1 contrôlent la phase aiguë de l'infection, mais elles peuvent via ces propriétés pro-inflammatoires excessives ou prolongées être délétères et conduisent à des maladies inflammatoires (Wang et *al.*, 2014). Ces cellules reconnaissent aussi des signaux de mort cellulaire exprimés à la surface des neutrophiles, qui favorisent l'élimination de ces derniers et qui induisent une reprogrammation et le passage d'un phénotype pro-inflammatoire à un phénotype anti-inflammatoire (macrophages M2). Ces derniers jouent un rôle dans les phases de résolution de l'inflammation et de la réparation tissulaire par leur sécrétion des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10 et le TGF- β (Shapouri-Moghaddam et *al.*, 2018).

4.3. Lymphocytes

Malgré que les lymphocytes soient des cellules effectrices de l'immunité adaptative, une activation adéquate de ces cellules notamment les lymphocytes T helper (Th) peut appuyer la réponse inflammatoire (London et *al.*, 1998). Ils produisent des cytokines et en fonction du microenvironnement peuvent être différenciés en cellules effectrices Th1 ou Th2 (O'Garra, 1998 ; Viallard et *al.*, 2000). Les cellules Th1 secrètent majoritairement l'IFN- γ et le TNF- α ce qui amplifie la réponse immunitaire. Cependant, le phénotype Th2 qui induit la reprogrammation des macrophages en macrophage M2 via ses sécrétions (IL-4 et IL-10) ont la tendance à résoudre la réponse immunitaire (Baraut et *al.*, 2012). D'autres classes de lymphocytes comme les lymphocytes

T régulateurs, les cellules NK et les lymphocytes T $\gamma\delta$ sont aussi impliquées dans la réponse innée (Weill et *al.*, 2003).

4.4. Plaquettes et autres types de cellules

4.4.1. Plaquettes

Les plaquettes sont impliquées dans le processus inflammatoire par la libération de nombreux médiateurs comme le fibrinogène, le plasminogène, les protéases plasmatiques, les cytokines, les médiateurs lipidiques ainsi que les amines vasoactifs (Steinhubl, 2007).

4.4.2. Mastocytes

Les mastocytes sont des cellules du tissu conjonctif qui ont des ressemblances fonctionnelles et histologiques aux basophiles (Caughey, 2011). Ils contiennent de nombreux granules renfermant des médiateurs chimiques comme l'histamine, la tryptase, la sérotonine, des prostaglandines et des leucotriènes (Caughey, 2007).

Les mastocytes jouent un rôle très important dans la réaction inflammatoire en produisant différentes molécules inflammatoires telles que les eicosanoïdes, le PAF, les amines vasoactifs et les cytokines (Stone et *al.*, 2010 ; Ribeiro et *al.*, 2015).

4.4.3. Fibroblastes

Lors d'une inflammation, les fibroblastes interviennent avec ses enzymes et lysent les macromolécules et les débris cellulaires. Ils synthétisent également des cytokines et des produits de la matrice extracellulaire (collagène et élastine) et interviennent alors dans la réparation des tissus lésés par élaboration du tissu conjonctif cicatriciel (Kendall et Feghali-Bostwick, 2014).

4.4.4. Cellules endothéliales

Les cellules endothéliales sont capables de participer aux phénomènes de réparation post inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases (Aggarwal et Shishodia, 2006).

Les acteurs de la réaction inflammatoire sont donc nombreux et fonctionnent tous en lien les uns avec les autres par l'intermédiaire de différents médiateurs.

5. Médiateurs de l'inflammation

Lors de l'introduction d'un pathogène dans l'organisme, des cellules de l'immunité innée résidentes des tissus (macrophages, cellules dendritiques et mastocytes) produisent des médiateurs chimiques qui déclenchent et stimulent la réaction inflammatoire.

Ce sont ces médiateurs qui sont responsables des manifestations caractéristiques de l'inflammation : augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation, fièvre et douleur (Florimond, 2018). Il existe un grand nombre de médiateurs impliqués dans les réactions inflammatoires dont on distingue :

5.1. Cytokines

Le terme cytokine regroupe un ensemble de protéines ou de glycoprotéines de faible poids moléculaire impliquées dans la communication entre les cellules (Henrotin et *al.*, 2001). Elles régulent l'intensité et la durée de la réponse immunitaire en stimulant ou en inhibant l'activation, la prolifération et/ou la différenciation de différentes cellules et en régulant la sécrétion des anticorps (Kindt et *al.*, 2008). Les cytokines agissent à faible concentration, généralement localement (à proximité de leur lieu de synthèse), sur les cellules qui les ont synthétisées (action autocrine) ou sur des cellules voisines (action paracrine), par l'intermédiaire d'une fixation à des récepteurs membranaires de haute affinité (Rousselet et *al.*, 2005). Certaines cytokines sont pro inflammatoires (TNF α , IL-1, IL-8), d'autres en revanche sont anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, IL-12, IL-13) (Le Bars et Adam, 2002).

5.2. Médiateurs lipidiques

Les médiateurs lipidiques regroupent les leucotriènes, les lipoxines, le PAF et les prostaglandines (Louis et *al.*, 2005). Les leucotriènes dérivés des oméga-6 acides gras polyinsaturés (AGPI), sont de puissants stimulateurs d'activité immunitaire innée et adaptative et sont impliqués dans nombreux troubles inflammatoires (De Paula Rogerio et *al.*, 2015). Les prostaglandines (PG) dérivées du métabolisme COX de l'acide arachidonique régule les changements du flux sanguin requis pour les leucocytes ainsi que la médiation du changement de classe des médiateurs lipidiques (Buckley et *al.*, 2014). Le PAF résulte de l'action successive de deux enzymes, la phospholipase A2 et l'acétyl transférase. La production de PAF est en général, simultanée à l'activation des voies des COX et des lipo-oxygénases. Les leucotriènes stimulent la production de PAF alors que les PG l'inhibent. Le PAF stimule l'agrégation plaquettaire, augmente la perméabilité vasculaire et active les leucocytes (Henrotin et *al.*, 2001).

5.3. Autres médiateurs

- **Le monoxyde d'azote (NO)** est un radical libre produit par oxydation de l'arginine sous l'action d'une famille d'enzymes : les NO synthases ou NOS. L'activation de certaines NOS inductibles au cours de l'inflammation génère des quantités importantes de NO. Le NO possède des propriétés inflammatoires : vasodilatation, œdème, érythème (Abbal et *al.*, 2013).

- **Les neuropeptides** participent à la régulation des réactions inflammatoires : le peptide vaso-actif intestinal (VIP), la somatostatine (SOM), la cholécystokinine (CCK) et le peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP). Tous ces peptides participent à des circuits complexes de rétroaction positive ou négative qui contrôlent la production de cytokines et des médiateurs lipidiques (Revillard, 2001).

- **Les amines vasoactives** favorisent l'afflux de cellules sur le site inflammatoire. Il s'agit de l'histamine, de la sérotonine, des kinines, plus particulièrement de la bradykinine, qui induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire (Semogyi, 2017).

- **Les enzymes protéolytiques** ou les protéases (plasmine, trypsine, métalloprotéases, granzyme B) qui peuvent activer le système du complément, la fibrinolyse, favoriser la migration des cellules au sein de la matrice extracellulaire (Semogyi, 2017). Les fonctions de la plupart des principaux médiateurs inflammatoires sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Origines cellulaires et fonctions des principaux médiateurs inflammatoires (Rousselet et *al.*, 2005 ; Espinosa et Chillet, 2006 ; Kindt et *al.*, 2008 ; Abbal et *al.*, 2013 ; Blank et vitte, 2015).

Médiateurs	Origines	Fonctions
Histamine, Sérotonine	Mastocyte	-Augmentation de la perméabilité capillaire
Bradykinines	Plasmatiche	
Leucotriènes C4, D4, E4	Mastocyte, Macrophage	
PAF	Tous les leucocytes	
Substance P	Terminaisons nerveuses	
Histamine, Sérotonine	Mastocyte	-Vasodilatation
NO, Prostaglandines	Mastocyte, Macrophage	
Bradykinines	Plasmatiche	
CGRP	Terminaisons nerveuses	
Prostaglandines	Mastocyte	-Fièvre
IL-1, TNF- α	Macrophage	

Bradykinines	Plasmique	-Douleur
Prostaglandines, NO	Mastocyte, Macrophage	
Facteur XII (Hageman)	Plasmique	-Active les kinines, le système du complément, la coagulation et la fibrinolyse.
Thrombine	Plasmique	-Active plaquettes et cellules endothéliales ;chimiotactique pour polynucléaires et monocytes-macrophages.
PAF	Tous les leucocytes	-Agrégation des plaquettes, -Stimulation de l'attraction des leucocytes et de leur adhésion à l'endothélium...
IL-6	Monocytes, Fibroblastes, Ostéoblastes	-Stimule la production hépatocytaire des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, -Favorise la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, -Stimule la prolifération des lymphocytes T en association avec l'IL2.
IL-8	Monocytes, Macrophages, Fibroblastes, cellules endothéliales, Hépatocytes	-Chimiotactisme et l'activation des polynucléaires avec induction de cyclooxygénase, de lipooxygénase et de NO-synthase. -Induction de cyclooxygénase, de lipooxygénase et de NO-synthase.
IL-10	Lymphocyte T de type Th2, Monocyte	-Inhibe la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigène, -Freine la production de différentes cytokines : TNF- α , IL1, IL6, IL8
C3a	Complément C5	-Dégranulation avec libération
C5a	Complément C3	d'histamines et d'autres médiateurs, -Induire l'adhésion des monocytes et des neutrophiles aux cellules endothéliales vasculaires.

6. Voies de l'inflammation

L'inflammation peut être vue comme une cascade d'évènements dirigés par des molécules responsables d'envoyer des signaux d'activation ou d'inhibition, dépendamment du contexte et du moment. À la fin de la phase initiale d'inflammation, l'organisme doit être capable de passer à un processus régénératoire, favorisant la réparation des tissus (Nathan, 2002).

6.1. Voie NF- κ B

Le facteur de transcription NF- κ B (nuclear factor-kappa B) joue un rôle important dans les processus inflammatoires, de réponse immunitaire, de survie et d'apoptose (Girard *et al.*, 2009). L'activité de NF- κ B est induite par une gamme de stimuli, comprenant des substances dérivées d'agents pathogènes, des cytokines inflammatoires intercellulaires (Pasparakis *et al.*, 2006; Basak *et al.*, 2007). Cette voie régule la production de cytokines proinflammatoires et le recrutement de cellules inflammatoires, qui contribuent à la réponse inflammatoire (Figure 2).

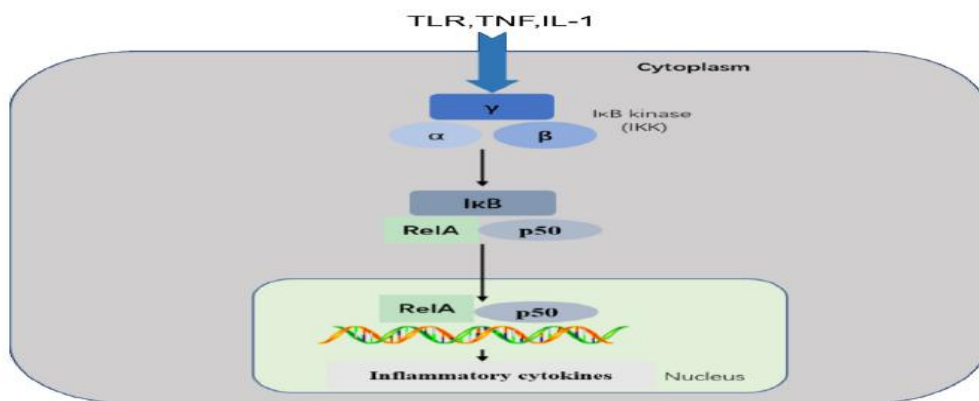


Figure 2 : Voie NF-KB (Chen *et al.*, 2018).

Cette voie est déclenchée par les TLR et les cytokines inflammatoires, telles que le TNF et l'IL-1, conduisant à une activation de complexes RelA / p50 qui régulent l'expression de cytokines inflammatoires.

6.2. Voie MAPK

Les MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases) forment une famille de sérine / thréonine protéine kinases qui dirigent les réponses cellulaires vers divers stimuli, notamment le stress osmotique, les mitogènes, le choc thermique et les cytokines inflammatoires (telles que IL-1, TNF- α et IL-6) qui régulent la prolifération cellulaire, la différenciation, la survie cellulaire et l'apoptose (Pearson *et al.*, 2001 ; Kaminska, 2005). Les MAPK des mammifères comprennent la kinase ERK1 / 2 régulée par le signal extracellulaire, la MAP kinase p38 et la kinase N-terminale c-Jun (JNK) (Kim et Choi, 2010). Chaque voie de signalisation MAPK comprend au moins trois composants:

une MAPK, une kinase MAPK (MAPKK) et une kinase MAPK kinase (MAPKKK). Les MAPKKK phosphorylent et activent les MAPKK, qui à leur tour phosphorylent et activent les MAPK (Dhillon *et al.*, 2007 ; Kim et Choi, 2010). Les ERK sont généralement activées par des mitogènes et des signaux de différenciation, présents dans le cytoplasme ou le noyau, qui initient la réponse inflammatoire (Figure 3).

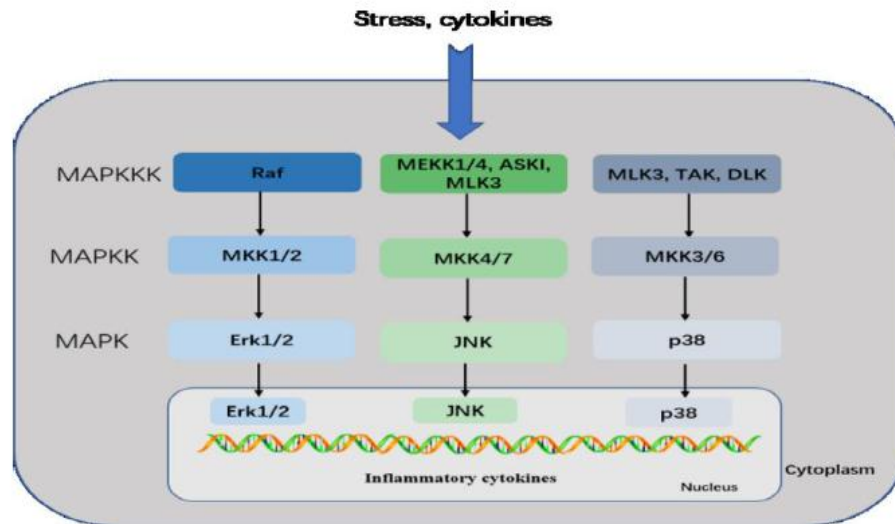


Figure 3 : Voie MAPK (Chen *et al.*, 2018).

6.3. Voie JAK-STAT

La voie JAK-STAT (Janus Kinase-Signal Transducer and Activators of Transcription) implique diverses cytokines, facteurs de croissance, interférons, et constitue un mécanisme de signalisation par lequel des facteurs extracellulaires peuvent contrôler l'expression des gènes (O'Shea *et al.*, 2015).

La signalisation JAK / STAT permet la traduction directe d'un signal extracellulaire dans une réponse transcriptionnelle. Par exemple, la liaison des membres de la famille IL-6 aux récepteurs de la membrane plasmique active les protéines JAK-STAT. Les protéines STATs transférées dans le noyau se lient aux régions promotrices du gène cible pour réguler la transcription des gènes inflammatoires (Figure 4) (Boengler *et al.*, 2008). La dérégulation de l'activité de NF-KB, MAPK ou JAK-STAT est associée à des maladies inflammatoires, auto mmunes, métaboliques et au cancer (Oeckinghaus *et al.*, 2011).

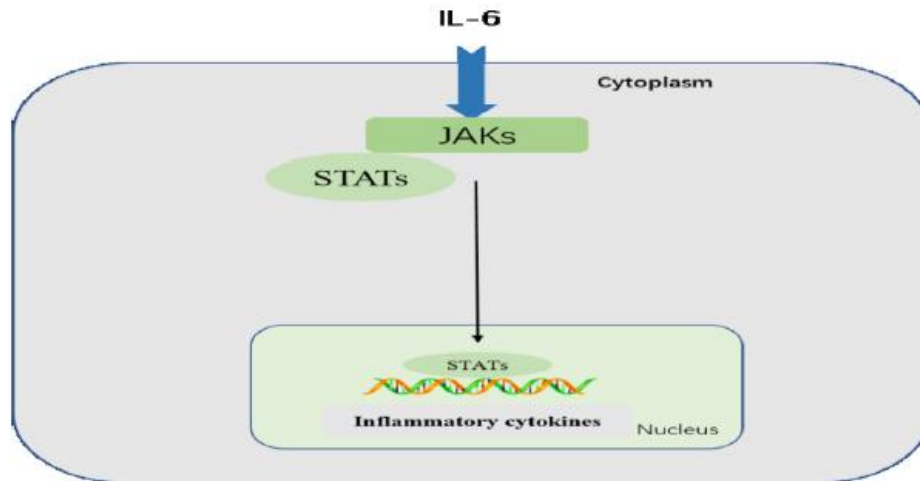


Figure 4 : Voie JAK-STAT (Chen *et al.*, 2018).

Après la liaison à l'IL-6, le signal transmet par un récepteur pour activer les JAKs, qui ensuite activent les STATs. Les STATs sont déphosphorylés dans le noyau, entraînant l'activation des cytokines.

7. Pathologies inflammatoires

L'inflammation provoque le développement de plusieurs maladies humaines telles que le cancer, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose, les maladies pulmonaires, l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoporose, les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, et les maladies intestinales inflammatoires (Serhan *et al.*, 2007).

8. Exploration biologique de l'inflammation

La sémiologie clinique de l'inflammation est pauvre et ne donne pas une idée de la complexité des phénomènes. Il faut donc disposer de marqueurs susceptibles de compléter la clinique et de reconnaître rapidement une inflammation. Donc, il est apparu nécessaire de recourir au dosage de plusieurs protéines pour détecter, suivre, et quantifier la réaction inflammatoire (Durand et Beaudoux, 2008).

8.1. Vitesse de sédimentation (VS)

La vitesse de sédimentation est encore fréquemment utilisée, en raison de la simplicité de sa réalisation et de son faible coût. Cet examen permet de détecter et suivre un éventuel état inflammatoire, quelle que soit l'étiologie (Lessing et Delminico, 2007).

La vitesse de sédimentation est la distance parcourue par les globules rouges sédimentés dans un tube, mesurée en millimètres après une heure du dépôt du sang dans le tube, puis à deux heures du début et à la 24^{ème} heure, mais sont inutiles car elles n'apportent pas plus de renseignements supplémentaires que la mesure à la 1^{ère} heure (Durand et Beaudeau, 2008).

Lors d'une inflammation, il y a une augmentation de la VS, mais cette augmentation varie selon plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, et certaines situations pathologiques (Emile, 2012).

8.2. Protéine C-réactive (CRP)

La CRP est un constituant important de l'immunité innée. Elle représente le premier récepteur de ce type d'immunité (*pathogen recognition receptor* (PRR)) grâce à sa capacité à reconnaître les agents pathogènes en se liant à des structures comme la phosphorylcholine présente à leur surface. La CRP possède une affinité dépendante du calcium pour de nombreux autres ligands. Cette liaison initie l'activation de différents systèmes de défense de l'hôte (Gall et Desideri-Vaillant, 2011).

La protéine C-réactive (*C-reactive protein*) représente l'archétype des protéines de l'inflammation aiguë chez l'homme : élévation rapide de sa concentration circulante après un stimulus inflammatoire, forte amplitude de variation et demi-vie courte (Bienvenu et Bienvenu, 2016 ; Gall et Desideri-Vaillant, 2011).

La synthèse hépatique de la CRP débute rapidement après un stimulus inflammatoire avec des concentrations circulantes qui s'élèvent dès six à huit heures après ce stimulus, et un pic sanguin est observé à 48 heures environ. La demi-vie de la CRP est de 19 heures (Gall et Desideri-Vaillant, 2011). La valeur de la CRP ne permet pas de prédire l'origine de l'inflammation (Emile, 2012).

8.3. Procalcitonine (PCT)

Polypeptide pro-hormone de calcitonine, est produit en réponse à un stimulus pro-inflammatoire. Elle s'élève tôt, comme la CRP, selon une cinétique encore plus rapide (elle augmente dès 3 heures après le début de l'infection, atteint un pic en 6 à 12 h, et sa demi-vie est de l'ordre de 20-24 h). Contrairement à la CRP, la PCT n'augmente pas à la phase tardive de l'inflammation (Emile, 2012).

8.4. Transferrine

La transferrine ou sidérophiline est une protéine sérique de type bêtaglobuline. Il s'agit d'une protéine de transport du fer qui est synthétisée par le foie. Sa cinétique est lente : sa concentration sérique baisse 3 ou 4 jours après le début de la réaction inflammatoire et sa demi-vie est de 8 jours. Sa concentration sérique est régulée par les concentrations en fer des tissus de l'organisme. La concentration sérique normale est de 2 à 3 g/l (Durand et Beaudeau, 2008).

8.5. Ferritine

Les ferritines sont des molécules ubiquitaires présentes dans toutes les cellules de l'organisme des mammifères. Elles représentent les principales protéines de stockage intracellulaire du fer soluble. Celui-ci peut alors être mobilisé en cas de besoin et rapidement mis à disposition de l'organisme. La concentration sérique de ferritine évolue parallèlement à la ferritine tissulaire et est un bon reflet de l'importance des réserves en fer de l'organisme. Sa durée de vie est de 50 à 70 heures. Lors d'une inflammation, il y a une hyperferritinémie qui est en plusieurs pathologies (Maachi et *al.*, 2004).

8.6. Orosomucoïde

L'orosomucoïde ou α 1-glycoprotéine acide (AGP) est une glycoprotéine fortement glycosylée. Sa synthèse est principalement hépatique et sa demi-vie est de 3 à 6 jours. La concentration sérique normale de l'orosomucoïde est de 0,3 à 0,9 mg/ml et augmente avec l'âge. (Vasson et *al.*, 1996 ; Durand et Beaudeau, 2008).

La concentration sérique en orosomucoïde augmente dans un délai de 2 à 4 jours après le début de la réaction inflammatoire, Cette augmentation est parallèle à l'augmentation de la concentration sérique en haptoglobine en cas d'inflammation. Enfin, sa concentration sérique est diminuée lors des traitements par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou corticoïdes (Durand et Beaudeau, 2008).

8.7. Haptoglobine

C'est une glycoprotéine plasmatique, synthétisée par le foie, appartenant au groupe des alfa globulines. Sa cinétique est d'évolution lente : son pic est atteint en 3 à 4 jours ; sa demi-vie est 3 à 5 jours ; elle se normalise en 10 à 15 jours (Durand et Beaudeau, 2008).

L'haptoglobine est une protéine positive de l'inflammation, l'augmentation de l'haptoglobine (12h après le début de RI) est corrélée à celle de l'orosomucoïde (Kubab et *al.*, 2014).

9. Douleur et inflammation

Les données physiopathologiques récentes montrent une étroite relation entre les douleurs et l'inflammation, du fait d'une interaction bidirectionnelle entre le système neurosensoriel et le système immunitaire. Le système immunitaire est capable de sensibiliser en périphérie les nocicepteurs responsables de la genèse de la douleur ; il interagit aussi, soit en amplifiant soit en inhibant la conduction douloureuse, au niveau de la corne postérieure de la moelle. Inversement, le système neurosensoriel, par leur synthèse de neuropeptides engendre une vasodilatation et une activation des cellules immunitaires pour aboutir à une réaction inflammatoire nommée neuro-inflammation (Bertin et Vergne-Salle ; 2019).

9.1. Définition de la douleur

La douleur est définie depuis 1979 selon 'International Association for the Study of Pain' (IASP) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». La douleur est donc un phénomène complexe, qui implique une composante biologique et une composante émotionnelle. Elle est subjective et individu-dépendante.

9.2. Classifications de la douleur

La douleur est multimodale, on peut donc en distinguer plusieurs types et proposer différentes classifications :

9.2.1. Douleur physiologique et douleur pathologique

On distingue la douleur physiologique, nécessaire, de la douleur pathologique, qui est inutile voire dangereuse pour l'organisme (Guatteo et *al.*, 2013). La douleur physiologique permet de protéger l'individu : c'est une alarme qui permet de se soustraire au stimulus douloureux et donc au danger par le biais de différentes réactions (musculaires et comportementales). Au contraire, la douleur pathologique n'est plus protectrice, on parle aussi de « douleur inadaptée » (Guatteo et *al.*, 2013).

9.2.2. Douleur aiguë et douleur chronique

On peut classer la douleur selon son évolution dans le temps :

- **Douleur aiguë** : La douleur aiguë est un signal d'alarme pour l'organisme. Elle est d'apparition brutale et signale une lésion tissulaire résultant d'un traumatisme (rupture, brûlure, distension...) qui est généralement associée à un phénomène inflammatoire aigu (Woolf, 1995).

- **Douleur chronique :** La douleur chronique n'est donc pas la conséquence exclusive et directe d'une lésion ou d'une inflammation mais résulte d'une activité inappropriée du système neurosensoriel : décharges neuronales ectopiques et sensibilisation périphérique et centrale des neurones de la douleur. Dans ce dysfonctionnement du système neurosensoriel, le rôle du système immunitaire (cellules immunitaires et médiateurs) est de plus en plus démontré comme participant à la genèse de la douleur chronique (Bertin et Vergne-Salle ; 2019).

9.2.3. Douleurs nociceptive, inflammatoire et neurogène

D'un point de vue neurobiologique, il existe trois types de douleur (Le Bars et Willer, 2004 ; Woolf, 2010) qui diffèrent selon leur étiologie et leur mécanisme respectifs, mais qui peuvent coexister.

- **Douleur nociceptive :** La douleur nociceptive est celle entraînée par un stimulus activant directement ou par l'inflammation des terminaisons libres des nocicepteurs (Figure 5). Cette douleur a un rôle protecteur, permettant d'avertir l'organisme d'un danger potentiel pouvant conduire à une lésion tissulaire. Cette douleur est physiologique (Guirimand et Le Bars, 1996).

- **Douleur inflammatoire :** Suite à une lésion, on observe des transformations tissulaires de type inflammatoire où de nombreuses molécules neuroactives sont libérées. En cas d'inflammation, il y a rupture du périneurium, la barrière protectrice des terminaisons nerveuses, qui ne laisse normalement pas passer les grosses molécules et les molécules hydrophiles comme les peptides. Or l'inflammation permet la libération de nombreuses molécules neuroactives qui proviennent soit des cellules lésées, soit des cellules de l'inflammation, soit des nocicepteurs. Il s'agit de l'ATP, l'ion hydrogène, la bradykinine, l'histamine, les prostaglandines, certaines cytokines... Ces substances sont soit excitatrices (ATP, H⁺), soit sensibilisantes, ce qui va entraîner une amplification du stimulus nociceptif (Figure 5) (Le Bars et Willer, 2004).

Le système de la douleur fonctionne alors différemment, par activation de nocicepteurs qui ne sont normalement pas stimulés. La douleur peut devenir spontanée, on peut observer des phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie, l'hypersensibilité peut s'étendre à une zone plus large que la zone lésée et la douleur peut perdurer dans le temps (alors que la stimulation est terminée). La douleur disparaît avec la guérison de la lésion. Cette douleur permet de protéger la zone lésée afin de ne pas créer de nouveaux dommages mais aussi de favoriser la cicatrisation. Si la douleur ne disparaît pas avec la lésion, on assiste à un phénomène de douleur pathologique (Le Bars et Willer, 2004).

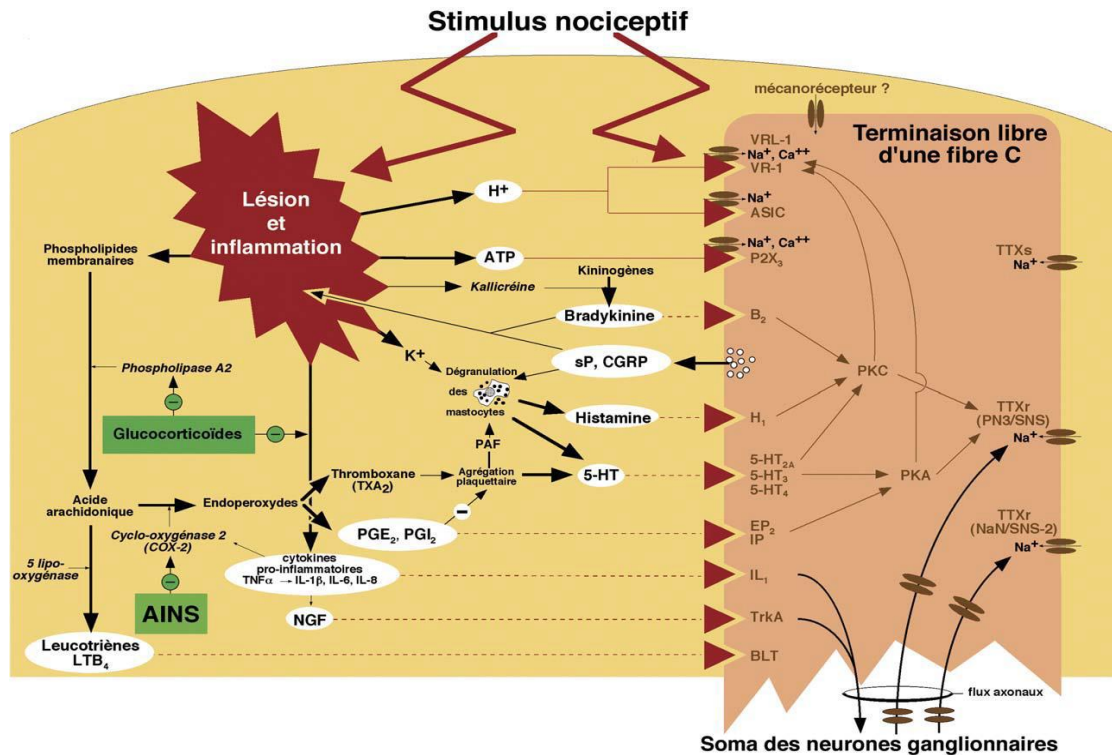


Figure 5 : Facteurs pouvant activer ou sensibiliser les nocicepteurs après une lésion tissulaire (Le Bars et Willer, 2004).

- **Douleur neurogène** : La douleur neurogène, encore appelée neuropathique, est une douleur qui ne met pas en jeu de nocicepteur (donc sans implication d'un stimulus) mais qui est liée directement à une atteinte du système nerveux (central ou périphérique) (Woolf et Mannion, 1999).

9.3. Mécanisme d'action des substances analgésiques

Les AINS sont généralement classés parmi les analgésiques à activité modérée, toutefois, leur action varie en fonction du type de douleur et ils s'avèrent très efficaces dans le traitement de la douleur associée à l'inflammation (Bianco et al., 2006).

Ce type de douleur semble être contrôlé par la bradykinine et certaines cytokines (TNF- α , interleukines 1 et 8) par induction de la synthèse de prostaglandines et d'autres médiateurs (Sawadogo et al., 2006).

Le principal mode d'action antalgique est lié à l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX-1) puisque les prostaglandines peuvent sensibiliser les récepteurs de la douleur aux stimulations mécaniques et chimiques (Bianco et al., 2006).

10. Traitement de l'inflammation

La thérapeutique anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de la réaction aspécifique de l'inflammation. Sa suppression ne constitue pas forcément un acte thérapeutique bénéfique (Muster, 2005). Les anti-inflammatoires appartiennent à des classes chimiques différentes les unes des autres et sont souvent doués d'une activité antipyrétique et antalgique périphériques.

10.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (les glucocorticoïdes)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes (GC) sont des dérivés du cortisol. Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques (arthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes). Le mode d'action des AIS se situe essentiellement au niveau transcriptionnel, ils se lient à leurs récepteurs intracellulaires pour exercer leurs effets par la répression ou l'induction de gènes.

Les GC suppriment la libération des prostaglandines, des leucotriènes, des cytokines inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α), des chimiokines comme l'IL-8 et du NO. De plus, ils inhibent l'expression des molécules d'adhésion et la prolifération et la différenciation des lymphocytes T par des mécanismes multiples. Malheureusement, l'usage des GC est associé à de nombreux effets indésirables avec des risque d'apparition qui s'accroît avec la durée du traitement et peut conduire à des troubles aigus tels que l'hypertension artérielle et d'ulcères gastro-duodénaux (Hellal, 2007).

10.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments à propriétés antiinflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils regroupent l'ensemble des inhibiteurs non sélectifs, préférentiels, ou sélectifs des cyclo-oxygénases (COX) capables de synthétiser les prostaglandines (COX-1 et COX-2). Les prostaglandines produites par la COX-1 jouent surtout un rôle physiologique (en particulier la protection gastrique), alors que celles produites par la COX-2 sont surtout générées dans des conditions inflammatoires (Shaikh *et al.*, 2015). Bien que les actions thérapeutiques des AINS justifient leur consommation généralisée, mais peuvent exercer des actions toxiques en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif, irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique (Pereira-Leite *et al.*, 2013).

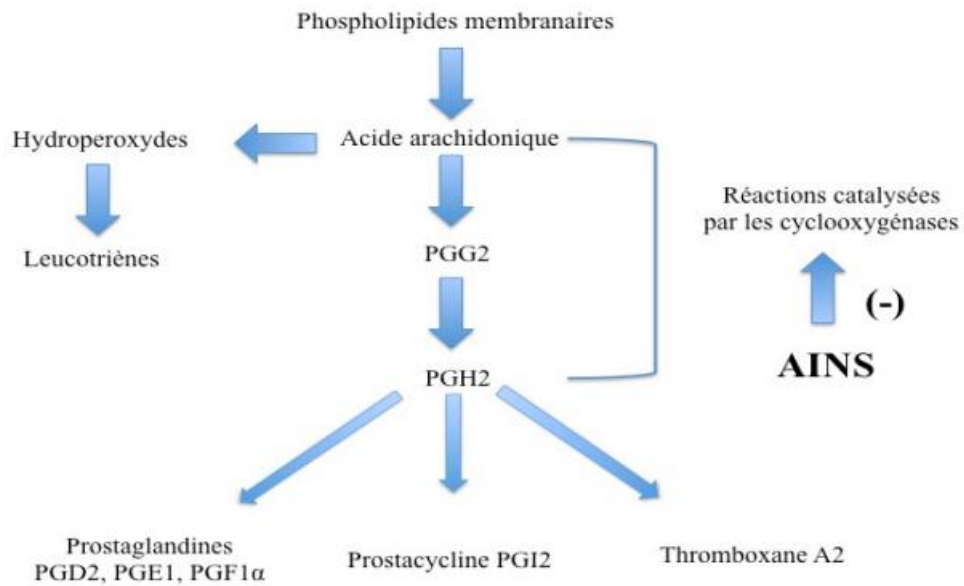


Figure 6 : Mécanisme d'action des AINS (Nicolas et *al.*, 2001).

10.3. Anti-inflammatoires naturels

Le nombre de composés phytochimiques, trouvé dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composés phytochimiques ont des propriétés anti-inflammatoires. Beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipoxygénase, et de supprimer les différents types de médiateurs inflammatoires impliqués dans le processus inflammatoire (Han et *al.*, 2007).

Chapitre 2 : *Aloysia citriodora*

1. Généralités sur *Aloysia citriodora*

L'infusé de cette plante odorante ou verveine citronnelle est l'une des tisanes les plus consommées (Lenoir, 2011). Cette plante est originaire du Chili et du Pérou (Ghédira et Goetz, 2017), elle a été introduite en Europe à la fin du XVII^e siècle par plusieurs botanistes ; puis cultivée sous les climats tempérés au bord de la Méditerranée : Europe du sud et Afrique du nord (Naser Aldeen et *al.*, 2015) .

2. Description botanique

La verveine odorante, *Aloysia citriodora*, *Lippia citriodora* (Kunth.) ou *Aloysia triphylla* est un sous arbrisseau vivace de la famille des Verbénacées (Lenoir, 2011) mesurant 1,50 à 3,00 m de hauteur (De Figueiredo et *al.*, 2002). Les tiges sont anguleuses, cannelées à branches droites et ramifiées (Cheurfa et Allem, 2015), portant des feuilles vertes pâles, allongées, celle-ci ont une longueur de 3 à 7 centimètres et une largeur de 1 à 2 centimètres, verticillées par trois ou quatre sur les tiges, à pétioles très courts, rudes au toucher.

Elles dégagent une odeur caractéristique de citron lorsqu'elles sont froissées. Les fleurs longues, disposées en épis, possèdent quatre pétales soudées à la base en un tube et étalés en quatre lobes bicolores: blancs sur la face externe et bleu violacé sur la face interne (Figure 7) (Ghédira et Goetz, 2017).



Figure 7 : Photographie des fleurs et feuilles d'*Aloysia citriodora* (Ghédira et Goetz, 2017).

3. Classification botanique

La littérature botanique révèle une variété de noms, y compris *Aloysia triphylla*. En Amérique du Sud, les botanistes lui donnèrent le nom du genre *Lippi*, en mémoire d'un naturaliste Italien d'origine Française, Augustin Lippi et puis un autre botaniste d'origine Espagnol en 1785, la nomma *Aloysia* en l'honneur de Maria Luisa, princesse de Parme et épouse de Charles IV d'Espagne propriétaire du jardin Real Jardin de Madrid où la plante a été importée (Ghédira et Goetz, 2017).

Tableau 2 : Classification botanique d'*Aloysia citriodora* (Ghédira et Goetz, 2017).

Règne	<i>Plantae</i>
Super-division	<i>Embryophyta</i>
Division	<i>Tracheophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Superordre	<i>Asteranae</i>
Ordre	Lamiales
Famille	Verbenaceae
Genre	<i>Aloysia Juss</i>
Espèce	<i>Aloysia citriodora</i>

4. Composition chimique

Bien que l'infusé de feuilles de la verveine odorante soit largement consommé, sa composition qualitative et quantitative en polyphénols est encore mal connue. Une première analyse de sa composition avait été réalisée au laboratoire par Carnat et *al.* (1999) Cette étude rapportent la présence dans l'infusé de flavonoïdes, principalement la lutéoline 7- diglucuronide, et de dérivés hydroxycinnamiques dont le principal est le verbascoside. Récemment, des études ont identifié dans l'infusion de verveine odorante, outre la lutéoline 7-diglucuronide et le verbascoside, des dérivés diglucuronidés d'apigénine et de chrysoériol ainsi qu'un isomère du verbascoside, l'isoverbascoside (Tableau 3).

Tableau 3 : Principaux constituants chimiques d'*Aloysia citriodora* (Ghédira et Goetz, 2017).

Familles de constituants chimiques	Constituants principaux
Flavonoïdes	Salvigénine, eupatorine, eupafoline, 6-hydroxylutéoline, lutéoline, lutéoline-7-O- β -glucoside, hispidutine, cirsimarine, diosmétine, chrysoériol, apigénine, pectolarigénine et cirsiliol
Huile essentielle (0,1 à 0,7 %)	Limonène, néral, géranial, citronellol, géranol, cinéole, curcumène, alphapinène, sabinène, bêta-ocimène, bêta-caryophyllène
Acides phénols	Actéoside, acide dihydrocafféique, acide 4-hydroxycinnamique
Iridoïdes	Verbénaline, aspéruloside, gardoside, thévéside
Autres dérivés phénylpropanoïques	Eukovoside, forsythoside, martinosite

5. Mode de préparation de l'infusé

C'est la forme de préparation la plus simple, elle se prépare en versant de l'eau bouillante sur les parties de plantes fraîches ou séchées et les bien tremper afin d'extraire leurs principes actifs. En laissant reposer la mixture pendant 5 à 10 minutes. Elle convient pour l'extraction de parties délicates ou finement hachées des plantes: feuilles, fleurs, graines, écorces et racines, ayant des constituants volatiles ou thermolabiles comme les huiles essentielles (Kraft et Hobbs, 2004).

Pour conserver les infusions, il faut les embouteiller à chaud (à environ 80 °C ou 90-100°C selon les plantes), elles sont stockées pour quelques jours au froid (Chaboussou et Chabauty, 2013).

6. Principaux pays producteurs

Les pays producteurs sont le Mexique, le Chili, le Brésil, le pourtour Méditerranéen (Maroc, Algérie, Turquie et France), l'Afrique du sud et l'Inde. Le marché est réservé principalement pour la consommation en herboristerie mais aussi pour la production de l'huile essentielle (EL Hmamouchi, 2006).

7. Effet thérapeutique

Aloysia citriodora est une herbe largement utilisée à des fins alimentaires. Elle a connu une longue histoire dans la médecine traditionnelle tel que le traitement de l'asthme, du rhume, de la fièvre et de la grippe, elle est utilisée pour lutter contre les flatulences, les coliques, la diarrhée, l'indigestion, l'insomnie et l'anxiété (Abuhamdah et Mohammed, 2013). La verveine odorante est également utilisée contre les états nerveux, les palpitations, les migraines, les bourdonnements d'oreille et les vertiges (Pascual et al., 2001), elle est également utilisée pour baisser le taux de glycémie. Les huiles essentielles de cette plante sont utilisées dans le traitement des cancers (Yousef zadeh et Meshkatalasadat, 2013). Des analyses menées *in vitro* à l'aide de différents tests ont permis de montrer les propriétés antioxydantes, antispasmodiques et anti-inflammatoires de l'infusé. Des chercheurs ont montré que l'huile essentielle d'*Aloysia citriodora* possède une activité antibactérienne *vis-à-vis* d'*Escherichia coli*, de *Mycobacterium tuberculosis*, de *Staphylococcus aureus* et d'*Helicobacter pylori* (Cheurfa et Allem, 2015).

8. Activités biologiques

Aloysia citriodora, en tant que épice et plante médicinale, il contient plusieurs composés flavonoïdes et acides phénoliques, et ses feuilles présentent des propriétés antispasmodiques, antipyrétiques, sédatives et digestives. L'huile essentielle aussi utilisé en pharmacie, parfumerie et cosmétique industrie (Kaskoos, 2019). Dans cette étude, nous mettrons en lumière les activités les plus importantes de la plante tout en tenant compte des activités anti-inflammatoire et analgésique.

Les composés phénoliques (principalement flavonoïdes, acides phénoliques et phénylpropanoïdes) seraient responsables de la plupart des activités pharmacologiques de la verveine citronnelle, (Carnat et al., 1999 ; Pascual et al., 2001 , Quirantes-Piné et al., 2009) telles que les effets analgésiques, anti-inflammatoires et antioxydants (Nakamura et al., 1997, Laporta et al., 2004).

Il y a un manque de recherche clinique évaluant les effets d'*Aloysia citriodora*. Des études randomisées et des essais cliniques contrôlés et rigoureux devraient être requis (Ghédira et Goetz, 2017).

8.1. Activité antioxydante

Des analyses menées *in vitro* à l'aide de différents tests ont permis de montrer les propriétés antioxydantes de l'infusé de verveine odorante. L'infusé a une forte activité de piégeage du radical

superoxyde et une activité plus modérée vis-à-vis du radical hydroxyle et de l'acide hypochloreux. (Valentao et al., 2002).

Un extrait de verveine odorante standardisé à 25% de verbascoside a montré une forte activité antioxydant dans un milieu lipophile, ce qui pourrait indiquer une capacité à piéger les radicaux libres au niveau des membranes biologiques (Funes et al., 2009).

D'après Cheurfa et Allem, 2015, les extraits des feuilles d'*A. triphylla* ont une importante activité antioxydante qui est due à la présence des composés phénoliques tels que les flavonoïdes.

L'étude indique que les antioxydants contenus dans les extraits des feuilles d'*A. triphylla*, sont capables de piéger les radicaux libres et réduire les oxydants (Cheurfa et Allem, 2015).

8.2. Activité antibactérienne

D'après Hanaa et al. (2011), L'HE a montré une activité antibactérienne intéressante contre *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus*. Aucune activité antibactérienne n'a été observée contre *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhi*, et *Escherichia*.

Les huiles essentielles obtenus à partir de la plante cultivée au Maroc ont montrés une activité antibactérienne contre les bactéries Gram-négatif commun (*Escherichia coli*) et (*Staphylococcus aureus*) (Paun et al., 2013).

8.3. Activité insecticide

L'étude de Khani et al. (2012), donne une idée sur l'activité insecticide de l'huile essentielle d'*Aloysia citriodora* contre *C. maculatus* que *T. confusum*. Les résultats de cette étude suggèrent que l'huile essentielle pourrait être utilisée comme un agent de contrôle potentiel contre les insectes (Khani et al., 2012).

8.4. Activité génotoxique ou cytoprotectrice

D'après Fitsiou et al., (2018) l'huile essentielle et le citral ont montrés un effet protecteur contre les dommages induit par l'oxydation de H₂O₂.

L'huile ainsi que le citral ont déjà été évalués pour leur effet antigénotoxique contre les dommages à l'ADN induits par le rayonnement ultraviolet en utilisant le chromosome SOS test, où ils ont tous deux montrés une antigénotoxicité (Quintero Ruiz et al., 2017).

8.5. Activité antiproliférative

L'étude de Fitsiou *et al.*, (2018) montre que l'huile essentielle d'*Aloysia citriodora* était le plus cytotoxique contre les cellules A375 (mélanome) ($CE_{50} = 9,1 \pm 0,6 \mu\text{g} / \text{mL}$), une activité huit à dix fois plus élevée par rapport aux autres lignées cellulaires testées. De plus, il a montré des niveaux de viabilité similaires contre HepG2 (carcinome hépatocellulaire), MCF-7 (adénocarcinome du sein) et Caco2 (adénocarcinome du côlon) ($CE_{50} = 74 \pm 2,8 \mu\text{g} / \text{mL}$, $89 \pm 1,4 \mu\text{g} / \text{mL}$ et $71 \pm 2,6 \text{mg} / \text{mL}$, respectivement), alors qu'elle était légèrement inférieure cytotoxique contre les cellules THP-1 (monocytes leucémiques) ($CE_{50} = 111 \pm 3,6 \mu\text{g} / \text{mL}$).

Chapitre 3 : Activités anti-inflammatoires d'*Aloysia citriodora*

1. Relation douleur-inflammation

L'inflammation et la douleur sont deux processus physiologiques intimement liés et impliqués dans un grand nombre de maladies aiguës ou chroniques (Riahi et *al.*, 2011). Tel que rapporté par Omoigui (2007) la loi de la douleur déclare: l'origine de toute douleur est l'inflammation et la réponse inflammatoire. Quel que soit le type de douleur qu'il s'agisse de douleur aiguë ou chronique, de douleur périphérique ou centrale, douleur nociceptive ou neuropathique, l'origine de cette douleur est l'inflammation et la réponse inflammatoire.

Le système immunitaire régule le système de la douleur : en périphérie les cytokines et autres médiateurs synthétisés par les cellules immunitaires stimulent et sensibilisent les nocicepteurs périphériques ; au niveau de la corne postérieure de la moelle, les cellules microgliales régulent, vers l'amplification ou l'inhibition, la transmission synaptique de l'influx douloureux. Inversement le système neurosensoriel, par le biais de la synthèse de neuropeptides (neuro-inflammation), engendre une vasodilatation, une activation des cellules immunitaires et finalement une réaction inflammatoire (Bertin et Vergne-Salle, 2019).

La stimulation des nocicepteurs peut être due à de multiples substances algogènes telles que la bradykinine, les ions potassium, l'ATP, la sérotonine, l'histamine, les protons mais aussi des cytokines, chemokines, médiateurs lipidiques et facteurs de croissance issus du système immunitaire. Toutes ces molécules interagissent avec leurs récepteurs exprimés à la surface des nocicepteurs et conduisent par l'activation des récepteurs TRPV1 et TRPA1, et des canaux sodiques Na1.8 et Na1.9, à un afflux ionique sodique et calcique déclenchant un potentiel d'action neuronal (Bertin et Vergne-Salle, 2019).

Le système neurosensoriel et le système immunitaire, ayant tous les deux vocations à protéger l'organisme contre une agression, communiquent de façon bidirectionnelle pour amplifier ou réduire leurs effets respectifs (Bertin et Vergne-Salle, 2019).

Cependant, les médicaments commercialisés (anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti-inflammatoires stéroïdiens, opioïdes, anesthésiques locaux...) sont insatisfaisants, contraignants et entraînant beaucoup d'effets indésirables ; Il est devenu nécessaire d'intensifier la recherche de nouvelles molécules qui pourraient agir directement sur les médiateurs de l'inflammation et de la douleur ayant ainsi moins d'effets secondaires (Riahi et *al.*, 2011).

Aloysia citriodora est une plante aromatique connu pour ses propriétés anti-inflammatoires et analgésiques, et comme nous avons déjà mentionné que l'inflammation est à l'origine de la douleur, dans le chapitre ci-dessous nous avons combinées les deux propriétés tout en tenant compte les travaux scientifiques les plus importante qui ont étudié cet aspect.

2. Activités analgésiques et anti-inflammatoires

Le traitement pharmacologique actuel de la douleur neuropathique comprend des antidépresseurs tricycliques, anticonvulsivants, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les opioïdes (Isacchi et *al.*, 2011). Ces derniers sont les médicaments les plus puissants contre la douleur intense, mais leur utilisation est entravée par des effets secondaires tels que la dépression respiratoire, nausée, trouble de la conscience, constipation, dépendance et la tolérance (Zöllner et Stein, 2007). Ainsi, le développement des opioïdes dépourvus de tels effets a toujours été un objectif dans la recherche sur la douleur.

Les neurones sensoriels périphériques expriment des récepteurs opioïdes et peptides opioïdes, et la fonction de ces neurones peut être modulée par des opioïdes endogènes dérivés de cellules immunitaires ou par des médicaments opioïdes (Stein et *al.*, 2009).

La douleur neuropathique est caractérisée par des lésions nerveuses provoque un syndrome de douleur chronique caractérisé par une hyperalgésie (Isacchi et *al.*, 2011).

D'après Isacchi et *al.* (2011) les composés naturels du verbascoside possèdent des propriétés antihyperalgésiques qui peuvent aider au développement d'une nouvelle stratégie thérapeutique des douleurs neuropathiques, notamment compte tenu de son excellent profil de sécurité. Dans la même étude ils ont réalisés un isolement rapide du verbascoside d'*Aloysia citriodora*, une source peu coûteuse et répandue, et l'évaluation de son activité antihyperalgésique par un test *in vivo* en utilisant le test de pression de patte dans deux modèles animaux de douleur neuropathique: une mononeuropathie périphérique produit soit par une lésion de constriction chronique du nerf sciatique (CCI) soit par une injection intra-articulaire de monoiodoacétate de sodium (MIA). Les tests ont été effectués en utilisant des doses de verbascoside allant de 10 à 600 mg/kg. Une dose de 100 mg/kg a été sélectionnée pour l'injection intrapéritonéale et 300 mg/kg pour l'administration orale car ces doses ont montré les meilleures performances *in vivo*.

Le verbascoside administré par voie intrapéritonéale à une dose de 100 mg/kg a inversé l'hyperalgésie mécanique chez les rats CCI, l'effet antihyperalgésique a débuté 15 min après l'administration et a persisté jusqu'à 45 min. Dans le cas des rats traités par MIA, verbascoside

administré par voie intrapéritonéale à la même dose de 100 mg/kg était active contre l'hyperalgésie 15 min après l'administration et persistante jusqu'à 30 minutes.

Le verbascoside était également efficace contre l'hyperalgésie après administration orale à des doses de 300 et 600 mg/kg, il a inversé l'hyperalgésie induite par CCI et l'hyperalgésie secondaire induite par MIA à un effet de longue durée: L'effet antihyperalgésique a commencé 15 min après l'administration et il était toujours significatif à 60 min.

Tel que rapporté par Nakamura et al. (1997), l'activité analgésique d'*A. citriodora* peut être due à la présence de verbascoside (acteoside) un phényléthanoïde glycoside qui était auparavant séparé de la Plante péruvienne.

D'après l'étude réalisée par Kaskoos, (2019), l'huile essentielle de la partie aérienne d'*A. citriodora* est également été examinée pour son effet analgésique par deux Méthodes ; la première c'est le test de réflexe de contorsion provoqué par l'acide acétique qui a été administré par voie intrapéritonéale (i.p.) à toutes les souris albinos pour induire une douleur caractérisée par des contractions abdominales ou des contorsions (Figure 8, Tableau 4). La deuxième méthode consiste à utiliser une plaque chauffante (55 ° C) et observer en fonction du temps la réaction au stimulus thermique (Figure 9, Tableau 5).

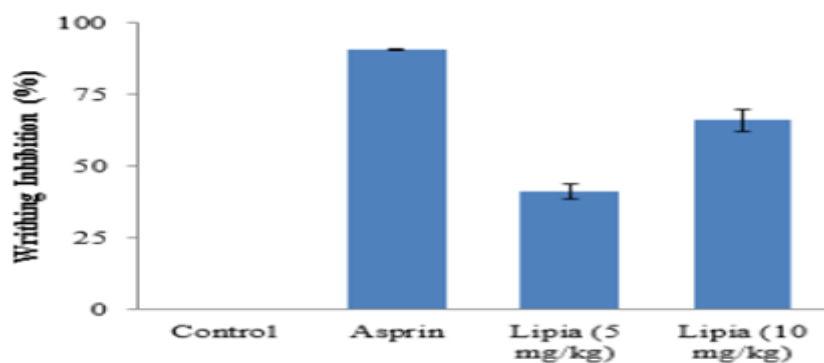


Figure 8 : Altération de l'activité analgésique dans le test de contorsions induit par l'acide acétique chez les souris traité avec différentes doses d'huile essentielle (EO) d'*A. citriodora* (Kaskoos, 2019).

Tableau 4 : Effet de l'huile essentielle (EO) d'*A. citriodora* sur les contorsions induites par l'acide acétique chez la souris (Kaskoos, 2019).

Group	Writhing number	Inhibition (%)
Control	30.3±3.7	-
Aspirin (400 mg/kg, p.o.)	2.8±0.4	90.7
<i>Lippia</i> EO (5 mg/kg, p.o.)	17.8±2.8*	41.2
<i>Lippia</i> EO (10 mg/kg, p.o.)	10.3±3.9*	66.1

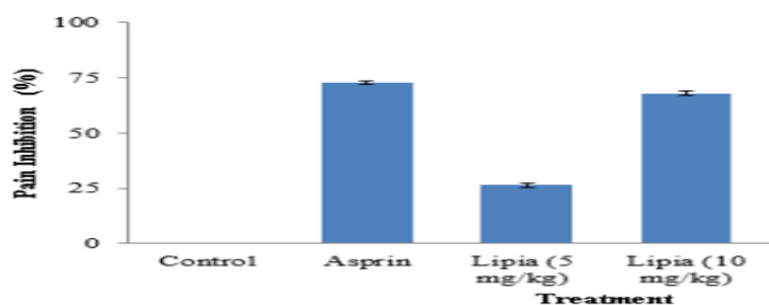


Figure 9 : Effet de l'huile essentielle (EO) d'*A. citriodora* à différentes doses sur la douleur induite par la chaleur (activité analgésique) chez la souris (Kaskoos, 2019).

Tableau 5 : Effet de l'huile essentielle (EO) d'*A. citriodora* observé avec le test de la plaque chauffante chez la souris (Kaskoos, 2019).

Group	Reaction time (s)	Inhibition (%)
Control	10.6±0.76	
Aspirin (400 mg/kg, p.o.)	18.3±1.65*	72.6
<i>Lippia</i> EO (5 mg/kg, p.o.)	13.4±1.20	26.4
<i>Lippia</i> EO (10 mg/kg, p.o.)	17.8±1.72*	67.9

Selon les résultats obtenus par l'auteur, l'huile essentielle de la partie aérienne d'*A. citriodora* présente des effets analgésiques dose-dépendants dans les deux tests de réflexe de contorsion à l'acide acétique et de plaque chauffante. Cette étude démontre que *A. citriodora* a une action analgésique due à la présence de constituants volatils dans la plante principalement le citral (Kaskoos, 2019).

Veisi et al., 2016 ont montrés l'effet analgésique du citron aqueux extrait de la verveine chez les rats par les tests liés à la nociception, le battement de queue et le tortillement .

D'après leurs résultats, les Injections de 500 et 1000 mg/kg de l'extrait augmentait significativement la latence du coup de queue, par rapport à celle du groupe témoin ($P < <0,001$). Le nombre de contorsions par heure a diminué après les injections de l'extrait (100-1000 mg/kg). Les effets analgésiques maximaux de l'extrait étaient comparables à ceux de la morphine (10 mg/kg). La naloxane a complètement aboli l'effet de l'extrait de LV (extrait de verveine citronnée) dans le test de coup de queue et partiellement supprimé une telle action dans le test de contorsion. Ainsi, l'extrait aqueux à un effet anti-nociceptif notable et c'est possible de l'utiliser dans les douleurs.

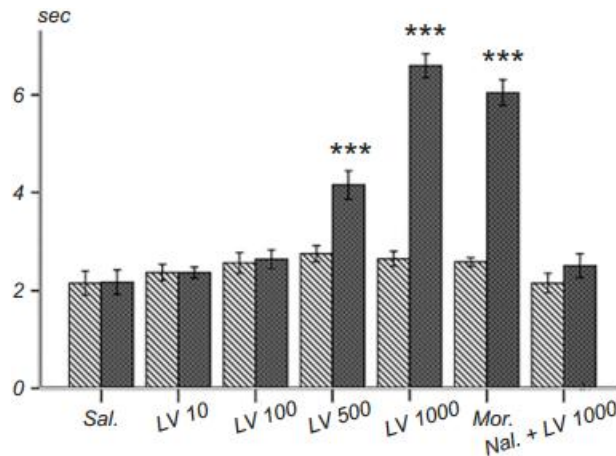


Figure 10 : Latences, en secondes, des réponses de coup de queue avant (en pointillés colonnes) et 20 min après (colonnes remplies) les traitements avec des saline (Sal., contrôle), extrait de verveine citronnée (LV ; 10, 100, 500, et 1000 mg/kg), la morphine (Mor., 10 mg/kg), et la naloxane (Nal.) + extrait de LV (1000 mg/kg) (Veisi et *al.*, 2016).

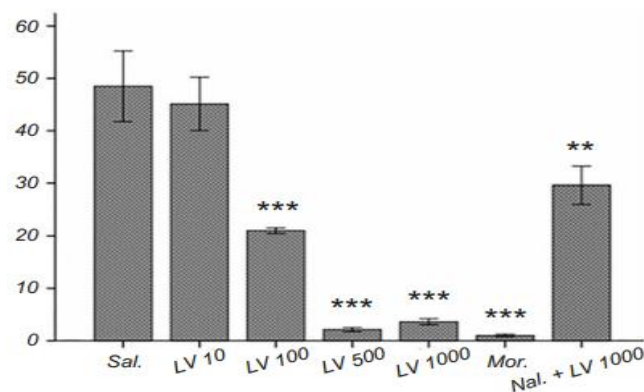


Figure 11 : Effets de l'administration d'une solution saline normale, différentes doses d'extrait de verveine citronnée (LV), de morphine et de naloxane + extrait LV sur le nombre de tordillements induits par l'acide acétique dans une période d'observation de 60 minutes (Veisi et *al.*, 2016).

Il est possible que l'effet de l'extrait LV est également basé sur l'inhibition de synthèse et / ou de libération de prostaglandines. Veisi et al. (2016) ont rapporté que les feuilles de LV sont riches en flavonoïdes et aldéhydes (en particulier, citral et citronellal). Les flavonoïdes sont des agents bien connus exerçant une action anti-inflammatoire et effets analgésiques; en outre, leur effet sur les prostaglandines a été prouvé. En effet une partie de l'effet analgésique de l'extrait LV est lié à un composé appelé verbascoside qui est capable d'exercer l'effet anti nociceptif sans l'activation de système opioïde et en même temps l'extrait exerce un effet analgésique dépend de la dose, d'où une partie de l'effet est due à l'activation de système opioïde.

Chez les patients obèses, il a été récemment rapporté l'association entre l'augmentation de la masse de tissu adipeux et la présence d'un état inflammatoire subclinique, caractérisé par une sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoire, y compris TNF- α et IL-6, dans le foie et les tissus adipeux. Cet état conduit à l'activation de différentes voies inflammatoires, telles que la kinase N-terminale c-jun (JNK), voie de signalisation, qui interfère avec la signalisation de l'insuline et altèrent par la suite le métabolisme du glucose (Diez-Echave et al., 2020). En conséquence, dans l'étude de Diez-Echave et al. (2020) les souris HFD (High Fat Diet ou régime riche en graisses) non traitées ont montré une augmentation de l'expression d'ARNm des cytokines pro-inflammatoires Tnf- α et Il-6 dans le foie et la graisse. Cependant, le traitement LCE (*Lippia citriodora* Extract) qui contient des niveaux élevés de polyphénol propanoïdes réduit de manière significative l'expression des deux cytokines dans le foie bien que seule la Tnf- α soit significativement faible en gras (Figure 12A). De même, l'expression de Jnk-1 a été significativement augmentée dans le foie de souris HFD non traitées par rapport aux groupes de régime témoin, mais réduites par le traitement (Figure 12B).

Les souris nourries par HFD de l'étude de Diez-Echave et al. (2020) ont montré une expression d'AMPK dans le tissu adipeux, qui était réduite mais complètement restauré par traitement LCE (Figure 12B). En outre, il est signalé que l'AMPK peut supprimer l'activation de la voie NF- κ B, et ainsi inhiber l'expression de différentes cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-1 β ou IL-6, qui ont également été améliorées dans les souris traitées avec LCE.

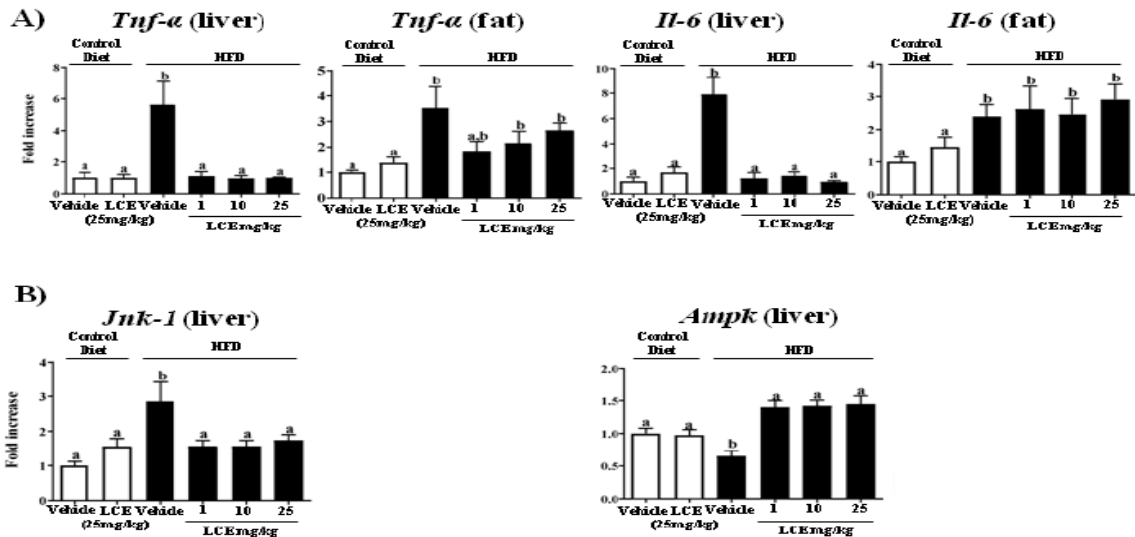


Figure 12 : Effets de l'extrait de *Lippia citriodora* (LCE) (1, 10 et 25 mg / kg) sur l'expression des gènes hépatiques et graisseux de (A) Tnf-α et Il-6; (B) Jnk-1 et Ampk (Diez-Echave et *al.*, 2020).

Selon l'étude de Buchwald-Werner et *al.* (2018) un exercice intense provoque des lésions musculaires accompagnées d'inflammation entraînant une fatigue musculaire et des courbatures. Feuilles de verveine citronnée, couramment utilisées comme thé et rafraîchissantes boisson, a démontré des propriétés anti-inflammatoires. Ainsi, un extrait exclusif de verveine citronnée (Recoverben®), riche en polyphénols, a été développé et récemment identifié comme agent anti-inflammatoire ou le mode d'action responsable des propriétés anti-inflammatoires est l'inhibition de la cyclooxygénase (COX) (Buchwald-Werner et *al.*, 2018) (Figure 13).

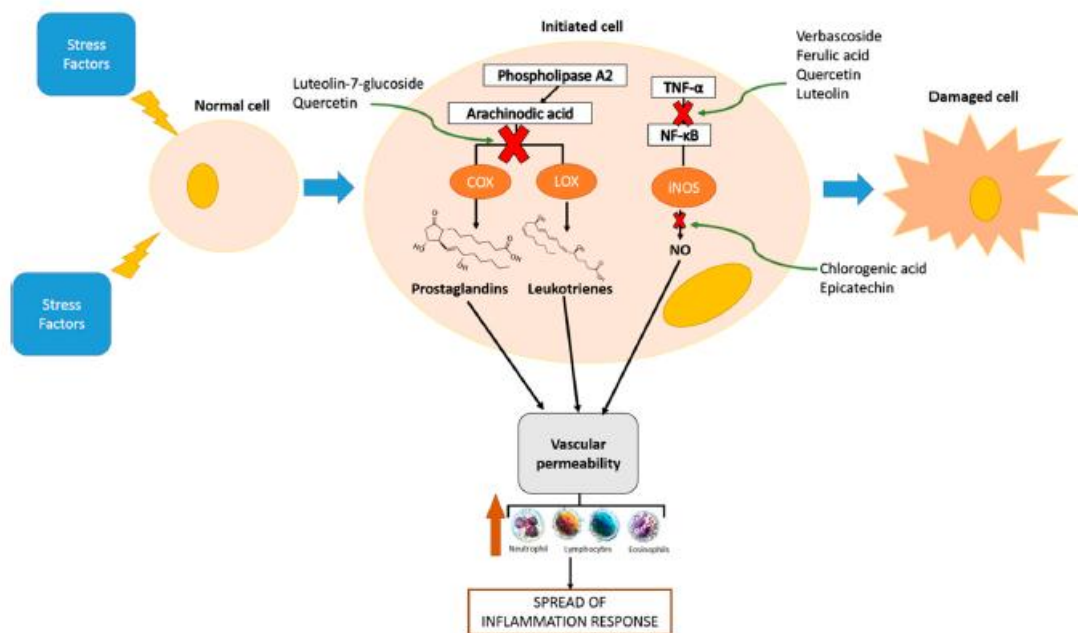


Figure 13 : Activités anti-inflammatoires des composés phénoliques (Leyva-Jiménez et *al.*, 2019).

Deux études d'El Hawary et *al.* ont été fait sur *Aloysia citriodora*, cultivées en Egypte. La 1^{er} était en 2011 concernant l'hydrodistillation des feuilles fraîches de *A. citriodora* qui produit un huile jaune pâle ayant une forte odeur de citron dont lequel le citral (représenté par le mélange géranial et néral) était le composé dominant dans l'huile essentielle puis le limonène. L'huile essentielle possédait une activité anti-inflammatoire car elle a montré un 48,7% de modification de l'œdème par rapport à 65,3% de l'indométacine (Tableau 6). L'activité anti-inflammatoire pourrait être attribuée à la présence de citral et / ou caryophyllène. Il a été déclaré que le citral, qui est présent dans l'huile essentielle de *A. citriodora* en des quantités élevées, ainsi que le limonène ont un sédatif effet. On peut donc s'attendre à ce qu'ils aient un rôle dans l'effet analgésique de l'huile essentielle qui présentait la moitié de celle de Novalgine (Tableau 7). Egalement l'activité antipyrétique était comparable à celle de paracétamol (Tableau 8).

Tableau 6 : Activité anti-inflammatoire aiguë de l'huile essentiel d'*Aloysia citriodora* chez les rats albinos mâles (n = 10) (El Hawary et *al.*, 2011).

Group	Dose in mg/kg b.wt	% oedema	
		Mean \pm S.E.	% of change
Control	1 ml saline	61.7 \pm 1.9	-
Volatile oil (0.01 ml/kg b.wt.)	0.01	*31.6 \pm 1.1	48.784
Indomethacin	20	*21.4 \pm 0.6	65.316

* P <0.01 vs control group

% of change calculated as regard to the control group; b.wt, body weight

Tableau 7 : Activité analgésique de l'huile essentielle d'*Aloysia citriodora* chez les rats albinos mâles (n = 10) (El Hawary et *al.*, 2011).

Group	Dose in mg/kg b.wt	Volts needed after single oral dose		Volts needed before treatment(zero time)			
				One hour		Two hours	
				Mean	% of change	Mean	% of change
Control	1 ml saline	74.3 \pm 1.4	75.1	1.6	1.077	74.8 \pm 2.1	0.673
Volatile oil (0.01 ml/kg b.wt.)	0.01	79.5	1.4	*108.2 \pm 3.7	36.1	*129.6 \pm 4.2	63.019
Novalgin	50	78.2 \pm 1.2	*151.6 \pm 5.8	93.862	*172.4 \pm 6.3	120.460	

* P <0.01 vs control group

% of change calculated as regard to the control group; b.wt, body weight

Tableau 8 : Activité antipyrétique de l'huile essentielle d'*Aloysia citriodora* chez les rats albinos mâles (n = 10) (El Hawary et al., 2011).

Group	Dose in mg/kg b.wt	Induced rise in temperature	Body temperature change				
			One hour		Two hours		
			Mean S.E	% of change	Mean S.E	% of change	
Control	1ml Saline	38.7 ± 0.2	39.1	0.2	1.034	39.2 ± 0.3	1.292
Volatile oil (0.01 ml/kg b.wt.)	0.01	39.6 ± 0.3	*38.3 ± 0.2	3.283		*37.9 ± 0.1	4.293
Paracetamol	20	39.2 ± 0.3	*37.8 ± 0.1	3.571		*36.8 ± 0.1	6.122

* P < 0.01 corresponding induced rise in temperature of the tested group
% of change calculated as regard to the control group; b.wt, body weight

A partir de la 2^{ème} étude d'El Hawary et al. (2012) les extraits aqueux et alcooliques des parties aériennes fraîches d'*Aloysia citriodora*, cultivées en Egypte, présentaient aussi des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques, analgésiques variables. Trois composés phénoliques; deux acides phénoliques, l'acide dihydrocaféique et l'acide 4-hydroxycinnamique et un glycoside flavonoïde, la lutéoline-7-O-glucoside, ont été isolés et identifié à partir de la fraction d'acétate d'éthyle de la plante.

Selon El Hawary et al. (2012) l'extrait alcoolique a montré une activité anti-inflammatoire et analgésique plus élevé (Tableaux 9, 10), tandis que l'extrait aqueux possédait une activité antipyrétique plus élevée (Tableau 11). Le pourcentage de changement d'œdème pour l'extrait alcoolique était de 57,5% atteignant près de 88% de celui de l'indométacine qui a provoqué une variation de 65,3% (Tableau 9). Concernant l'activité antipyrétique, la solution aqueuse d'extrait exerce un effet légèrement supérieur à celui du paracétamol (Tableau 11). En fait, *A. citriodora* est traditionnellement connue pour être une bonne herbe contre la fièvre.

Tableau 9 : Activité anti-inflammatoire aiguë des extraits alcooliques et aqueux de *A. citriodora* et d'indométacine chez les rats albinos mâles (n = 6) (El Hawary et al., 2012).

Group	Dose (mg/kg b.wt)	% edema	
		Mean ± SE	% of change ^a
Control	1 ml saline	61.7 ± 1.9	–
Alcoholic extract	50	26.2 ± 0.5*	57.536
Aqueous extract	50	29.3 ± 0.8*	52.512
Indomethacin	20	21.4 ± 0.6*	65.316

^a Calculated as regard to the control group; b.wt, body weight.
* P < 0.01 vs. control group.

Tableau 10 : Activité analgésique des extraits alcooliques et aqueux de *A. citriodora* et novalgine chez les rats albinos mâles (n = 6) (El Hawary et al., 2012).

Group	Dose (mg/kg b.wt)	Volts needed after single oral dose				
		Volts needed before treatment(zero time)	1 h		2 h	
			Mean ± SE	% of change ^a	Mean ± SE	% of change ^a
Control	1 ml saline	74.3 ± 1.4	75.1 ± 1.6	1.077	74.8 ± 2.1	0.673
Alcoholic extract	50	76.2 ± 1.5	126.2 ± 4.3*	65.617	143.2 ± 5.7*	87.927
Aqueous extract	50	79.3 ± 1.4	112.6 ± 3.7*	41.992	131.8 ± 5.2*	66.204
Novalgin	50	78.2 ± 1.2	151.6 ± 5.8*	93.862	172.4 ± 6.3*	120.460

^a Calculated as regard to the control group; b.wt, body weight.
* P < 0.01 vs. control group.

Tableau 11: Activité antipyrétique des extraits alcooliques et aqueux de *A. citriodora* et paracétamol chez les rats albinos mâles (n = 6) (El Hawary et al., 2012).

Group	Dose (mg/kg b.wt)	Body temperature change				
		Induced rise in temperature	1 h		2 h	
			Mean ± SE	% of change ^a	Mean ± SE	% of change ^a
Control	1 ml saline	38.7 ± 0.2	39.1 ± 0.2	1.034	39.2 ± 0.3	1.292
Alcoholic extract	50	39.4 ± 0.3	38.1 ± 0.3*	3.299	37.2 ± 0.1*	5.584
Aqueous extract	50	39.8 ± 0.4	38.3 ± 0.4*	3.769	37.1 ± 0.2*	6.784
Paracetamol	20	39.2 ± 0.3	37.8 ± 0.1*	3.571	36.8 ± 0.1*	6.122

^a Calculated as regard to the control group; b.wt, body weight.
* P < 0.01 vs. control group.

L'administration de sulfate de dextrane sodique (DSS) dans l'eau est largement utilisée comme modèle expérimental de l'inflammation. Lenoir et al. (2011) dans leur étude visait à évaluer les effets protecteurs de la consommation d'infusion de verveine citronnée contenant des acides phénoliques (verbascoside: 1,21 mmol / L et son isomère isoverbascoside: 0,46 mmol/ L) et dérivés de flavones (lutéoline-7-diglucuronide: 0,25 mmol / L , un glycoside d'apigénine: 0,042 mmol / L et un glycoside de diosmétine: 0,62 mmol / L) sur la colite induite par le DSS chez le rat.

L'administration de DSS a considérablement réduit la consommation de nourriture et gain de poids corporel (Tableau 12). La consommation préventive d'infusion de verveine citronnelle n'a pas neutralisé la diminution de la consommation alimentaire mais maintient le gain du poids corporel.

La colite DSS a induit une réduction de la longueur du côlon, alors que la consommation d'infusion de verveine citronnée a empêché le raccourcissement du côlon (Tableau 12).

Tableau 12 : Apport alimentaire, gain de poids corporel et longueur du côlon (Lenoir et *al.*, 2011).

Group	Food intake (g)	Body weight gain (%)	Colon length (cm)
C	195 ± 6.4	5.01 ± 0.50	17.1 ± 0.40
DSS	174 ± 4.9 ^{**}	3.36 ± 0.38 [†]	15.1 ± 0.44 ^{**}
V-DSS	178 ± 5.2	5.53 ± 0.59 ^{††}	16.5 ± 0.37 [†]

Values are mean ± SEM (n = 12). C, control group; DSS, DSS group; V-DSS, verbena infusion-plus-DSS group. *P < 0.05 vs C group; **P < 0.01 vs C group; †P < 0.05 vs DSS group; ††P < 0.01 vs DSS group (one-way ANOVA, Fisher's LSD test). Food intake and body weight gain correspond to the final week of the experiment.

Le côlon de rats traités par DSS a présenté une destruction épithéliale avec dilatation glandulaire, œdème et infiltration de neutrophiles polymorphonucléaires (Figure 14B). L'infusion de verveine citronnée a empêché la destruction épithéliale, la dilatation glandulaire et l'œdème (Figure 14C) et réduit significativement la sévérité des altérations du côlon, car le score histologique était d'environ 1,5 fois plus faible chez les rats V-DSS que chez les rats DSS (Figure 14D).

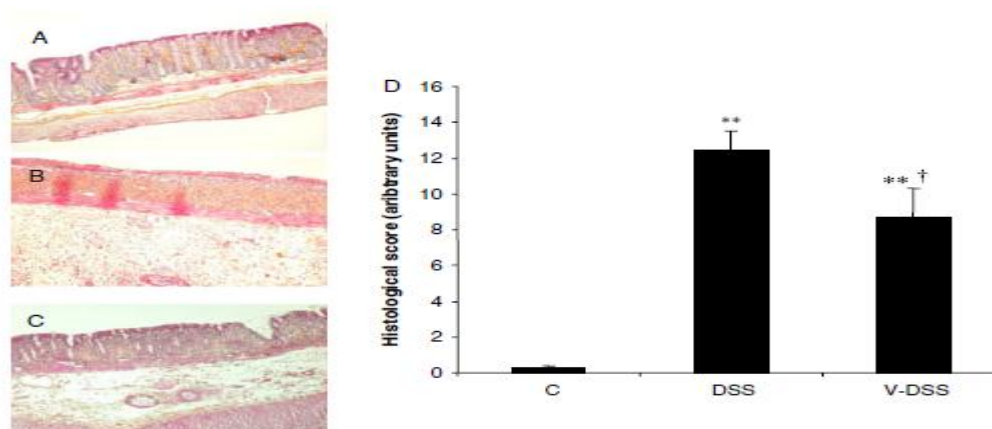


Figure 14 : Analyse histologique de la muqueuse colique. La résection des deux point témoins (A) a montré une muqueuse normale avec une surface épithéliale intacte, alors que le DSS rat colites (B) ont présenté une destruction épithéliale et glandulaire massive, une infiltration polymorphonucléaire, une ulcération et une inflammation sous-muqueuse. La consommation d'infusion de verveine citronnée (C) a protégé la muqueuse contre la destruction épithéliale et glandulaire (Lenoir et *al.*, 2011).

Aloysia triphylla est traditionnellement utilisée pour le traitement des coliques menstruelles (dysménorrhée primaire) au Mexique. Les effets de l'extrait d'hexane d'*Aloysia triphylla* et de citral sur les contractions utérines ont été évalués *in vitro* ainsi que leurs propriétés anti-inflammatoires et leurs capacités de plaie gastrique ont été évaluées *in vivo* (Ponce-Monter et *al.*, 2010).

L'étude de Ponce-Monter et *al.* (2010) a montré que l'administration orale de l'extrait hexane d'*Aloysia triphylla* (100-800 mg / kg) et du citral (100-800 mg / kg) a une activité anti-inflammatoire. L'injection donc de carragénine dans la patte arrière de rats a entraîné une augmentation marquée du volume de la patte en fonction du temps en raison de la formation d'un œdème. L'inflammation augmentée a été significativement inhibée par ATHE ainsi que par le citral, de manière dose-dépendante, en outre, ATHE a mis en évidence un meilleur résultat anti-inflammatoire 6 h après l'injection de carragénine que le citral. D'autre part, l'indométacine était considérablement plus puissante que l'ATHE et le citral en tant qu'agent anti-inflammatoire (Figure 15, 16).

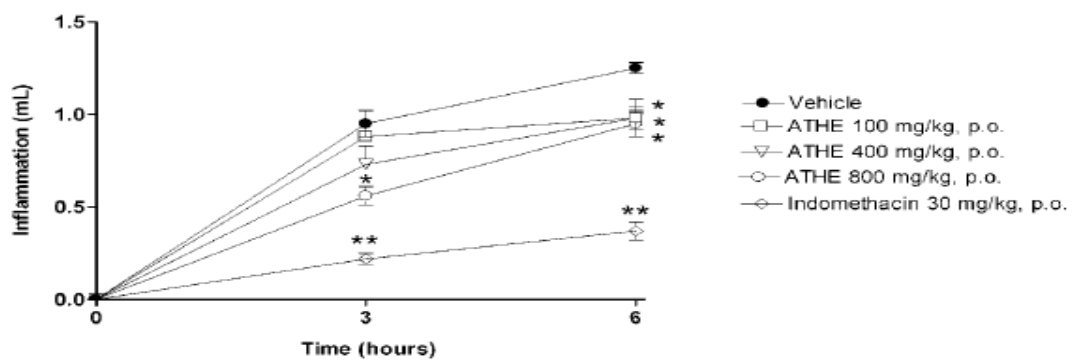


Figure 15 : Effet de l'extrait hexane d'*Aloysia triphylla* (ATHE) et de l'indométacine sur l'œdème de la patte induit par la carragénine chez le rat (Ponce-Monter et *al.*, 2010).

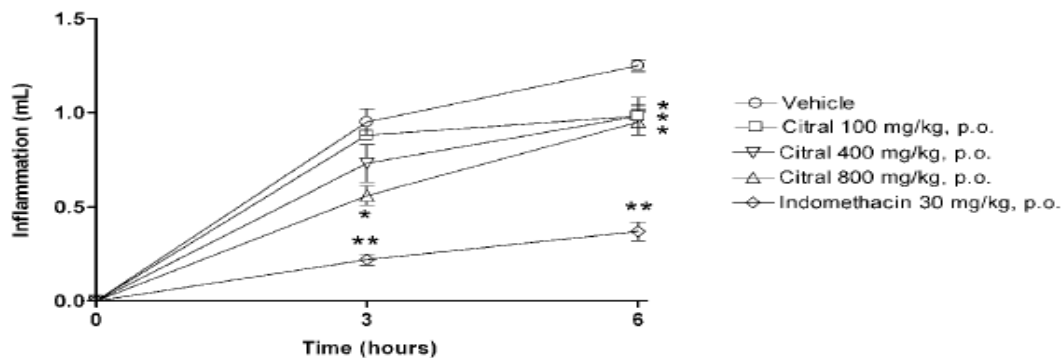


Figure 16: Effet de citral et de l'indométacine sur l'œdème de la patte induit par la carragénine chez le rat (Ponce-Monter et *al.*, 2010).

Il est à noter que l'ATHE a montré un effet inhibiteur sur la contraction spontanée du muscle lisse myométrial, car on sait qu'une telle activité peut participer au développement de la sensation de douleur chez les femmes menstruées.

D'après cette étude l'extrait d'*Aloysia triphylla* et le citral ont montré un effet inhibiteur significatif sur la contraction induite par PGF2 α . L'administration orale de l'extrait (100–800 mg / kg) et du citral (100–800 mg / kg) a montré également une activité anti-inflammatoire; en outre, la dose maximale d'utilisation n'a pas produit de lésion gastrique.

D'après la même étude l'effet relaxant de l'utérus et l'activité anti-inflammatoire montrés par ATHE, peuvent probablement expliquer le mode d'action de la plante médicinale *Aloysia triphylla* dans le traitement traditionnel des coliques menstruelles (dysménorrhée primaire). Cependant, une étude plus approfondie est nécessaire sur le mécanisme d'action de l'ATHE et du citral en tant que relaxants et anti-inflammatoires.

Conclusion

L'utilisation thérapeutique des plantes pour le traitement de maladies est très ancienne et les plantes sont considérées jusqu'à ce jour comme source essentielle pour la découverte de nouvelles molécules de futurs médicaments.

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont été conduites concernant les effets biologiques des composants d'*Alloysia citriodora*: parmi les principaux, on distingue surtout des effets anti-inflammatoires et analgésiques. Cependant, il existe un manque très important d'études scientifiques qui permettraient de confirmer les effets biologiques de cette plante. C'est pourquoi nous avons envisagé dans le cadre de ce travail, d'illustrer, à la faveur de la collecte de quelques études scientifiques, l'efficacité potentielle de ces thérapeutiques.

Au cours de cette étude on a constaté que *A. citriodora* lyophilisée en infusion a une puissante activité antioxydante, obtenue grâce aux capacités de piégeage observées contre superoxyde, les radicaux hydroxyle et l'acide hypochloreux, bien qu'un effet pro-oxydant ait été obtenu pour des concentrations plus élevées de la perfusion lyophilisée. Les effets protecteurs de la plante sont en raison de la présence de composés phénoliques, à savoir les dérivés du verbascoside et de la lutéoline. Aussi, les extraits des feuilles d'*A. triphylla* ont une importante activité antioxydante qui est due à la présence des composés phénoliques tels que les flavonoïdes.

Selon les études mentionnés précédemment l'huile essentielle d'*A. triphylla* présente une activité antibactérienne intéressante contre *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus* et la souche *E.coli*, ainsi une activité insecticide contre *Tribolium confusum* et *Callosobruchus maculatus*.

Egalement, l'huile essentielle d'*A. triphylla* et le citral présentent de puissantes activités antiprolifératives *in vitro* et le citral était plus cytotoxiques contre toutes les lignées de cellules cancéreuses utilisées dans l'étude. Aussi ils présentent un effet protecteur contre les dommages induits par l'oxydation de H₂O₂ et le rayonnement UV ce qui résulte l'activité cytoprotectrice.

Les études ont montré une activité analgésique importante des extraits de la plante à cause de son richesse en flavonoïdes et en aldéhydes qui permettent l'inhibition de synthèse et / ou de libération de prostaglandines. Ainsi la plante est capable d'exercer un effet antinociceptif à cause d'un composé appelé le verbascoside. De plus, elle a une action relaxante dans le traitement des coliques menstruelles. L'huile essentielle d'*A. citriodora* a également montré une action analgésique due à la présence de constituants volatils (citral).

Les tests évaluant l'activité anti-inflammatoire ont montré que l'huile essentielle et l'extrait aqueux de *L. citriodora* possèdent une activité anti-inflammatoire due à la présence de citral et de limonène d'où il y'a un changement de pourcentage d'œdème remarquable, ainsi la consommation d'infusion de verveine citronnelle limite l'inflammation du colon induit par le DSS chez le rat par la protection des mucus contre la destruction épithéliale et glandulaire.

L'extrait de *L. citriodora* qui contient des niveaux élevés de polyphénols propanoïdes active l'expression d'AMPK qui supprime l'activation des voies de signalisations et ainsi inhiber l'expression de différentes cytokines pro-inflammatoires. De plus l'extrait améliore le processus inflammatoire et le dysfonctionnement vasculaire qui caractérise cette condition et ces effets médiés par des composés phénoliques, notamment verbascoside et autres phénylpropanoïdes glycosylés.

L'extrait exclusif de verveine citronnée (Recoverben®) riche en polyphénols, a des propriétés anti-inflammatoires qui permettent l'inhibition de la cyclooxygénase.

Sur la base de ces propriétés et la réalisation d'autres études in vitro et in vivo pour mieux connaître les propriétés pharmacologiques de cette plante, il sera possible de l'utiliser comme une matière première pour formuler de nouveaux produits destinés à l'industrie pharmaceutique où l'industrie agro-alimentaire.

Mais des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires de ces effets. Ces études doivent être aussi orientées vers l'évaluation de l'effet sur la signalisation impliqué dans le processus inflammatoire.

Références bibliographiques

- Abbal M, Alric L, Cantagrel A et Delisle B**, 2013. Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir.
- Abuhamdah R et Mohammed A**, 2013. Chemical, molecular pharmacology and neuroprotective properties of the essential oil derived from *Aloysia citrodora Palau*: *Durham University*.
- Aggarwal BB et Shishodia S**, 2006. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochemical Pharmacology*, 71: 1397-1421.
- Azab A, Nassar A et Azab AN**, 2016. Anti-inflammatory activity of natural products. *Molecules*, 21(10): 1321.
- Baraut J, Farge D, Jean-Louis F, Kesmandt H, Durant C, Verrecchia F et Michel L**, 2012. Les cytokines dans la sclérodémie systémique. *Pathologie Biologie*, 60(2) : 127-139.
- Basak S, Kim H, Kearns J D, Tergaonkar V, O'Dea E, Werner S L, Benedict C A, Ware C F, Ghosh G, Verma I M et Hoffmann A**, 2007. A fourth I κ B protein within the NF- κ B signaling module. *Cell*, 128(2): 369-381.
- Belkamel AJ, Bammi J, Janneot V, Belkamel AF, Dehbi Y et Douira A**, 2018. Contribution à l'étude de la composition chimique de la verveine odorante : *Aloysia triphylla* (L'Hert.) Britt cultivée au Maroc. *International Journal of Environment, Agriculture and Biotechnology*, 3(2): 321-331.
- Bertin P et Vergne-Salle P**, 2019. Douleur et inflammation. *Revue du Rhumatisme*, 86 : 25-29.
- Bianco A, Chiacchio M, Grassi G, Iannazzo D, Piperno A et Romeo R**, 2006. Phenolic components of *Olea europaea*: Isolation of new tyrosol and hydroxytyrosol derivatives. *Food Chemistry*, 95(4): 562-565.
- Bienvenu J et Bienvenu F**, 2016. Protéine C-réactive. *EMC - Biologie médicale*, 11(2): 1-7.
- Blank V et Vitte J**, 2001. Les médiateurs du mastocyte. *Revue Française d'Allergologie*, 55(1) : 31-38.
- Bletry O, Kahn JE et Somogyi A**, 2006. Immunopathologie et réaction inflammatoire (module 8). 2^e Edition Masson, Paris, page 4-6.

- Bnouham M, Merhfour FZ, Elachoui M, Legssyer A, Mekhfi H, Lamnaouer D et Ziyat A**, 2006. Toxic Effects of Some Medicinal Plants Used in Moroccan Traditional Medicine. *Moroccan Journal of Biology*, 2(3): 21-30.
- Boengler K, Hilfiker-Kleiner D, Drexler H, Heusch G, et Schulz R**, 2008. The myocardial JAK/STAT pathway: from protection to failure. *Pharmacology & therapeutics*, 120(2): 172-185.
- Buchwald-Werner S, Naka L, Wilhelm M, Schütz E, Schoen C et Reule C**, 2018. Effects of lemon verbena extract (Recoverben®) supplementation on muscle strength and recovery after exhaustive exercise: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15(5): 1-10.
- Buckley CD, Gilroy DW et Serhan CN**, 2014. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity*, 40(3): 315-327.
- Carnat A, Fraisse D et Lamaison J**, 1999. The aromatic and polyphenolic composition of lemon verbena tea. *Fitoterapia*, 70(1): 44-49.
- Caughey GH**, 2007. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. *Immunological Reviews*, 217(1): 141–154.
- Caughey GH**, 2011. Mast cell proteases as protective and inflammatory mediators. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 716: 212–234.
- Chaboussou AD, Chabauty A**, 2013. Modes opératoires des extraits végétaux en viticulture biologique. *L'Agriculture Biologique en pays de la Loire*, 1-4.
- Cheurfa M et Allem R**, 2015. Évaluation de l'activité anti-oxydante de différents extraits des feuilles d'*Aloysia triphylla*. *Phytothérapie*, 14(3): 181-187.
- Cuong TD, Hung TM, Lee JS, Weon KY, Woo MH et Min BS**, 2015. Antiinflammatory activity of phenolic compounds from the whole plant of *Scutellaria indica*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 25(5): 1129-1134.
- Dalmas E, Tordjman J, Guerre-Millo M et Clément K**, 2011. Le tissu adipeux un nouveau terrain de jeu pour les cellules immunitaires. *Medecine science*, 27(11): 993-999.
- De Figueiredo RO, Stefanini MB, Ming LC, Marques M et Facanali R**, 2002. Essential Oil Composition of *Aloysia triphylla* (L'Herit) Britton Leaves Cultivated in Botucatu, São Paulo, Brazil, page 131-134.

- De Paula Rogerio A, Sorgi CA, Sadikot R et Carlo T**, 2015. The role of lipids mediators in inflammation and resolution. *BioMed Research International*, 10 (1155) : 2.
- Demaret J, Monneret G et Venet F**, 2014. Altérations phénotypiques et fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles au cours des états septiques sévères. *Revue francophone des laboratoires*, 2014(462): 65-70.
- Dhillon A S, Hagan S, Rath O et Kolch W**, 2007. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene*, 26(22): 3279-3290.
- Diez-Echave P, Vezza T, Rodríguez-Nogales A, Hidalgo-Garcia L, Garrido-Mesa J, Ruiz-Malagon A, Molina-Tijeras J-A, Romero M, Robles-Vera I, Leyva-Jiménez F-J, Lozano-Sanchez J, Arráez-Román D, Segura-Carretero A, Micol V, García F, Morón R, Duarte J, Rodríguez-Cabezas M-E et Gálv J**, 2020. The beneficial effects of *Lippia citriodora* extract on diet-induced obesity in mice are associated with the modulation in the gut microbiota composition. *Molecular Nutrition & Food Research*, 64(13): 1-20.
- Dorward DA, Lucas CD, Rossi AG, Haslett C et Dhaliwal K**, 2012. Imaging inflammation: Molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade, from initiation to resolution. *Pharmacology and Therapeutics*, 135(2): 182-199.
- Durand G et Beaudoux JL**, 2008. Biochimie médicale biomarqueurs actuels et perspectives. 2^e Edition Revue et Augmentée, Paris, page 100-112.
- El Hawary S, Yousif M, Abdel Motaal A et Abd-El Hameed L**, 2011. Composition and bioactivities of the essential oil from leaves of *Lippia citriodora* Kunth cultivated in Egypt. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 1(2): 112-119.
- El Hawary S, Yousif M, Abdel Motaal A et Abd-El Hameed L**, 2012. Bioactivities, phenolic compounds and *in-vitro* propagation of *Lippia citriodora* Kunth cultivated in Egypt. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 50(1): 1-6.
- El Hmamouchi ME**, 2006. Partenariats Agricoles pour la productivité et la prospérité. Numéro special : L'Institut Nationale des Plantes Médicinales et Aromatiques (INPMA) de Taounate, 4.
- Emile C**, 2012. Marqueurs de l'inflammation : à partir de deux cas cliniques. *Option Bio*, 23(476): 22-24.
- Espinosa E et Chillet P**, 2006. Immunologie. Edition Ellipses, Paris, page 107-114.
- Fitsiou E, Mitropoulou G, Spyridopoulou K, Vamvakias M, Bardouki H, Galanis A, Chlichlia K, Kourkoutas Y, Panayiotidis M I et Pappa A**, 2018. Chemical composition and

evaluation of the biological properties of the essential oil of the dietary phytochemical *Lippia citriodora*. *Molecules*, 23(1): 123.

Florimond A, 2018. Les médiateurs chimiques de l'inflammation.

Foe FMCN, Tchintang TFK, Nyegue AM, Abdou JP, Yaya AJG, Tchinda AT, Oyono Essame J L et Etoa FX, 2016. Chemical composition, in vitro antioxidant and anti-inflammatory properties of essential oils of four dietary and medicinal plants from Cameroon. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1): 117.

Fukui S, Iwamoto N, Takatani A, Igawa T, Shimizu T, Umeda M, Nishino A, Horai Y, Hirai Y, Koga T, Kawashiri SY, Tamai M, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Masuyama R, Kosai K, Yanagihara K et Kawakami A, 2018. M1 and M2 Monocytes in rheumatoid arthritis: A contribution of imbalance of M1/M2 monocytes to osteoclastogenesis. *Frontiers in Immunology*, 8, 1958.

Funes L, Fernández-Arroyo S et Laporta O, 2009. Correlation between plasma antioxidant capacity and verbascoside levels in rats after oral administration of lemon verbena extract. *Food Chemistry*, 117(4): 589-598.

Ghédira K et Goetz P, 2017. Verveine odorante *Aloysia citriodora Paláu (Lippia citriodora)*. *Phytothérapie*, 15(1): 33-37.

Girard S, Kadhim H, Roy M, Lavoie K, Brochu M E, Larouche A et Sébire G, 2009. Role of perinatal inflammation in cerebral palsy. *Pediatric neurology*, 40(3): 168-174.

Gougerot-Pocidal MA, El Benna J, Dangpmc PMC et Elbim C, 2007. Quand les polynucléaires neutrophiles attrapent les agents pathogènes dans leurs filets. *Medecine Science*, 5 (23) : 464-465.

Guatteo R, Holopherne Doran D et Fortineau O, 2013. Gestion de la douleur bovine, Editions Med'Com, Paris, page 51.

Guirimand F et Le Bars D, 1996. Physiologie de la nociception. *Annales française d'anesthésie et de réanimation*, 15(7) : 1048-80.

Han T, Li HL, Zhang QY, Han P, Zheng HC, Rahman K et Qin LP, 2007. Bioactivity-guided fractionation for anti-inflammatory and analgesic properties and constituents of *Xanthium strumarium L.* *Phytomedicine*, 14(12): 825-829.

- Hanaa F M A, El-Beltagi H et Nasr F**, 2011. Evaluation of antioxidant and antimicrobial activity of *Aloysia triphylla*. *Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry*, 10 (8): 2689-2699.
- Headland SE et Norling LV**, 2015. The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Seminars in Immunology*, 27(3): 149-160.
- Hellal M**, 2007. Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinones dérivées de l'azélastine : synthèses et activités anti-cytokine. Thèse de doctorat. Université Louis Pasteur, Strasbourg, page 15-35.
- Henrotin Y, Doby-Dupont G et Reginster J Y**, 2001. Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *Revue Medical de Liege*, 56(6): 433- 442.
- Hurtado-Nedelec M, Dang PMC, Monteiro RC, El Bennab J et Gougerot-Pocidaloa MA**, 2014. Physiologie des polynucléaires neutrophiles humains. *Revue francophone des laboratoires*, 2014(462): 25-38.
- Isacchi B, Iacopi R, Bergonzi M C, Ghelardini C, Galeotti N, Norcini M, Elisa Vivoli, Vincieri FF et Bilia AR**, 2011. Antihyperalgesic activity of verbascoside in two models of neuropathic pain. *Journal of Pharmacy and pharmacology*, 63(4): 594-601.
- Kaminska B**, 2005. MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy—from molecular mechanisms to therapeutic benefits. *Biochimicaet Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1754(1-2): 253-262.
- Kaskoos RA**, 2019. Essential oil analysis by GC-MS and analgesic activity of *Lippia citriodora* and *Citrus limon*. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 22(1): 273 – 281.
- Kendall RT et Feghali-Bostwick CA**, 2014. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Front Pharmacol*, 5: 123.
- Khani A, Basavand F et Rakhshani E**, 2012. Chemical composition and insecticide activity of lemon verbena essential oil. *Journal of Crop Protection ; university of Zabol- Iran* ,1(4): 313-320.
- Kim E K et Choi E J**, 2010. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *BiochimicaetBiophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1802(4): 396-405.
- Kindt T J, Goldsby R A et Osborne B A**, 2008. Immunologie : Le cours de Janis kuby. 6^e Edition Dunod, Paris, page 306, 342, 343.
- Kraft K et Hobbs C**, 2004. Pocket guide to herbal medicine: Georg Thieme Verlag.
- Kratofil RM, Kubes P et Deniset JF**, 2017. Monocyte conversion during inflammation and injury. *Arterioscler, Thrombosis and Vascular Biology*, 37(1): 35-42.

Kubab N, Hakawati I et Alajati-kubab S, 2014. Guide des examens biologiques 6^e Edition Lamarre, Paris, page 340.

Lapinet-vera JA, Scapini P, Calzetti F, Pérez O, Cassatella MA, 2000. Gene expression and production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 β (IL-1 β), IL-8, macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α), MIP-1 β , and gamma interferon-inducible protein 10 by human neutrophils stimulated with group B meningococcal outer membrane vesicles. *Infection and Immunity*, 68(12): 6917-6923.

Laporta O, Pérez-Fons L, Balan K, Paper D, Cartagena V et Micol V, 2004. Bifunctional antioxidative oligosaccharides with antiinflammatory activity for joint health. *Agro Food Industry Hi-Tech*, 15(5): 30–3.

Le Bars D et Willer JC, 2004. Physiologie de la douleur. *Anesthésie.-Réanimation*, 1(4): 227–266.

Le Bras D et Adam F, 2002. Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur aigue inflammatoire. *Annales française d'anesthésie et de réanimation*, 21(4): 315-335.

Lenoir L, 2011. Effet protecteur des polyphénols de la verveine odorante dans un modèle d'inflammation colique chez le rat: *Université d'Auvergne-Clermont-Ferrand I*.

Lenoir L, Joubert-Zakeyh J, Texier O, Lamaison J-L, Vassond M P et Felginesa C, 2011. *Aloysia triphylla* infusion protects rats against dextran sulfate sodium-induced colonic damage. *Society of Chemical Industry*, 92(7): 1570-1572.

Lessing P et Delminico S, 2007. Une vitesse de sédimentation élevée. *In Forum Medical Suisse*, 7(37): 765–769.

Leyva-Jiménez F J, Lozano-Sánchez J, Cádiz-Gurrea M, Arráez-Román D et Segura-Carretero A, 2019. Functional ingredients based on nutritional phenolics. A case study against inflammation: *Lippia Genus. Nutrients*, 11(7): 1-24.

London CA, Abbas AK et Kelso A, 1998. Helper T cell subsets: heterogeneity, functions and development. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 63(1-2): 37-44.

Louis NA, Hamilton KE et Colgan SP, 2005. Lipid mediators networks and leukocyte transmigration. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 73(3): 197-202.

Maachi M, Fellahi S et al, 2005. Difficultés d'interprétation d'un résultat de ferritine en 2004. *Revue française des laboratoires*, 2005(371): 21-24.

Masresha B, Makonnen E, Debella A, 2012. *In-vivo* anti-inflammatory activities of *Ocimum suave* mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 142(1), 201-205.

- Moro C, Palacios I, Lozano M, D'Arrigo M, Guillamón E, Villares A, Martínez J A et GarcíaLafuente A**, 2012. Anti-inflammatory activity of methanolic extracts from edible mushrooms in LPS activated RAW 264.7 macrophages. *Food chemistry*, 130(2): 350-355.
- Muster D**, 2005. Médicaments De L'inflammation. *EMC-Stomatologie*, 1(1): 21-29.
- Nakamura T, Okuyama E, Tsukada A, Yamazaki M, Satake M, Nishibe S, et Deyama T, Moriya A, Maruno M, Nishimura H**, 1997. Acteoside as the analgesic principle of Cedron (*Lippia triphylla*), a Peruvian medicinal plant. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 45(3): 499–504.
- Naser Aldeen MG, Mansoor R et Aljoubbeh M**, 2015. Fluctuations of phenols and flavonoids in infusion of lemon verbena (*Lippia citriodora*) dried leaves during growth stages. *Nutrition et Food Science*, 45(5): 766-773.
- Nathan C**, 2002. Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917): 846-852.
- Nicolas J F, Florence C et Jean T**, 2001. Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. *John Libbey Eurotext*, 55-58.
- O'Garra A**, 1998. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity*, 8(3): 275-283.
- Oeckinghaus A, Hayden MS et Ghosh S**, 2011. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways. *Nature immunology*, 12(8): 695.
- Omoigui S**, 2007. The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 – Inflammatory profile of pain syndromes. *Medical Hypotheses*, 69(6): 1169-1178.
- O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB et Laurence A**, 2015. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annual review of medicine*, 66: 311-328.
- Pascual M, Slowing K, Carretero E, Mata DS et Villar A**, 2001. Lippia: traditional uses, chemistry and pharmacology: a review. *Journal of ethnopharmacology*, 76(3): 201-214.
- Pasparakis M, Luedde T et Schmidt-Supprian M**, 2006. Dissection of the NF- κ B signaling cascade in transgenic and knockout mice. *Cell death and differentiation*, 13(5): 861-872.

- Paun G, Zrira S, Boutakiout A, Ungureanu O, Simion D, Chelaru C et Radu GL**, 2013. Chemical composition, antioxidant and antibacterial activity of essential oils from Moroccan aromatic herbs. *Revue Romaine de chimie*, 58 (11-12): 891-897.
- Pereira-Leite C, Nunes C et Reis S**, 2013. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with, membranes: *in vitro* assessment and relevance for their biological actions. *Progress in Lipid Research*. 52(4): 571-584.
- Ponce-Monter H, Ferandez-Martinez E, Ortiz M-I, Ramirez-Montiel M L, Cruz-Elizalde D, Perez-Hernandez N et Carino-Cortes R**, 2010. Spasmolytic and anti-inflammatory effect of *Aloysia triphylla* and citral, *in vitro* and *in vivo* studies. *Journal of Smooth Muscle Research*, 46 (6): 309-319.
- Quintero Ruiz N, Córdoba Campo Y, Stashenko EE et Fuentes JL**, 2017. Antigenotoxic effect against ultraviolet radiation-induced DNA damage of the essential oils from *Lippia* species. *Photochemistry and Photobiology*, 93(4):1063–1072.
- Quirantes-Piné R, Funes L, Micol V, Segura-Carretero A et Fernandez-Gutierrez A**, 2009. High-performance liquid chromatography with diode array detection coupled to electrospray time-offlight and ion-trap tandem mass spectrometry to identify phenolic compounds from a lemon verbena extract. *Journal of Chromatography A*, 1216(28) : 5391-5397.
- Revillard J P**, 2001. Immunologie. 4^e Edition De Boeck et Larcier, Bruxelles, page 230.
- Riahi RC, Tarhouni S et Kharrat R**, 2011. Criblage de l'effet anti-inflammatoire et analgesique des algues marines de la mer mediterrane. *Archives de l' Institut Pasteur de Tunis*, 88: 1- 4.
- Ribeiro RA, Vale ML, Thomazzi SM, Paschoalato AB, Poole S, Ferreira SH et Cunha FQ**, 2000. Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. *European Journal of Pharmacology*, 387(1): 111-118.
- Rousselet M, Vignaud JM, Hofman P et Chatalet F P**, 2005. Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3), page 1-75.
- Sawadogo WR, Boly R et Lompo M**, 2006. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of *Dicliptera verticillata*. *International Journal of Pharmacology*, 2(4): 435-438.
- Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'neill LA et al**, 2007. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB Journal*, 21(2): 325-332.
- Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili SA, Mardani F, Seifi B, Mohammadi A, Afshari JT et Sahebkar A**, 2018. Macrophage plasticity, polarization and function in health and disease. *Journal of Cellular Physiology*, 233(9): 6425-6440.

Smahia R, Nasser B, Khaled S et Abdelkrim C, 2016. Evaluate the Anti Inflammatory of the of the Aqueous Extract from Leaves of *Limoniastrum Feei* (*Plumbaginacea*). *Algerian Journal of Arid Environment*, 6(1).

Somogyi A, 2017. ENCI : Le tout en un. 2^e Edition Elsevier Masson, Paris, page 1254.

Sprangers S, Vries TJD et Everts V, 2016. Monocyte Heterogeneity: Consequences for Monocyte-Derived Immune Cells. *Journal of Immunology Research*, 2-4.

Stein C, Clark JD, Oh U, Vasko MR, Wilcox GL, Overland AC, Vanderah TW et Spencer RH, 2009. Peripheral mechanisms of pain and analgesia. *Brain Research Reviews*, 60(1): 90-113.

Steinhubl SR, 2007. Platelets as mediators of inflammation. *Hematology, Oncology Clinics of North America*, 21(1): 115-121.

Stevens A, Lowe JS et Young B, 2004. Anatomie pathologique : Atlas de wheater. 1^e Edition De Boeck et Larcier, Bruxelles, page 25.

Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD, 2010. IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2): 73-80.

Taofiq O, Martins A, Barreiro MF et Ferreira IC, 2016. Anti-inflammatory potential of mushroom extracts and isolated metabolites. *Trends in Food Science & Technology*, 50: 193-210.

Tecchio C, Micheletti A et Cassatella MA, 2014. Neutrophil-Derived Cytokines: Facts Beyond Expression. *Frontiers in Immunology*, 5(508): 1-3.

Thanh TB, Duc LV, Thanh HN et Tien VN, 2017. *In vitro* antioxidant and anti-inflammatory activities of isolated compounds of ethanol extract from *Sanchezia speciosa* Leonard's leaves. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 28(1): 79-84.

Valentao P, Fernandes E, Carvaiho F, Andrade PB, Seabra RM et De Lourdes Basto M, 2002. Studies on the antioxidant activity of *Lippia citriodora* infusion scavenging effect on superoxide radical, hydroxyl radical and hypochlorous acid. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25(10): 1324-1327.

Vasson MP, Cynober L et Raichvarg D, 1996. L'alpha-1 glycoprotéine acide (orosomucoïde). *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 10(3): 177-196.

- Viallard JF, Taupin JL, Ranchin V, Leng B, Pellegrin JL et Moreau JF**, 2000. Rôle des cytokines dans la physiopathologie du lupus. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*, 15(4): 233-242.
- Wang N, Liang H et Zen K**, 2014. Molecular mechanisms that influence the macrophage M1-M2 polarization balance. *Frontiers in Immunology*, 5 : 614.
- Weill B, Batteux F et Dhainaut J**, 2003. Immunopathologie et réactions inflammatoires. 1re édition De Boeck Université, Paris, page 12-23.
- Woolf CJ et Mannion RJ**, 1999. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet*, 353(9168): 1959–1964.
- Woolf CJ**, 1995. Somatic pain–pathogenesis and prevention. *British Journal of Anaesthesia*, 75(2): 169–176.
- Woolf CJ**, 2010. What is this thing called pain? *The Journal of clinical investigation*, 120(11): 3742–3744.
- Yougaré-Ziébrou M, Ouédraogo N, Lompo M, Bationo H, Yaro B, Gnoula C, Sawadogo W R et Guissou I**, 2016. Activités anti-inflammatoire, analgésique et antioxydante de l'extrait aqueux des tiges feuillées de *Saba senegalensis* Pichon (*Apocynaceae*). *Phytothérapie*, 14(4): 213-219.
- Yousefzadeh N et Meshkatalasadat Mh**, 2013. Quantitative and qualitative study of bioactive compounds of essential oils of plant *Lippia citriodora* by use of GC-MS technique. *Journal of Novel Applied Sciences*, 2(2S): 964-968.
- Zöllner C et Stein C**, 2007. Opioïde. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 177: 31–63.

Réalisé par : <ul style="list-style-type: none">• ABDI Ibtissam• LAHOUEL Noudjoud• LEBIOD Bochra	Membres de jury : Président : Mme REZZAGUI Abir Examineur : Dr CHERBAL Asma Encadrant : Mme HIRECHE Saliha
Activité anti-inflammatoire d'<i>Aloysia citriodora</i>.	
Résumé : <p>Dans le cadre de la valorisation des ressources naturelles, nous avons essayé dans cette étude de contribuer à la connaissance de certaines activités biologiques d'<i>Aloysia citriodora</i> qui est une plante médicinale aromatique. Nous avons tentés dans cette étude de résumer certaines activités biologiques telles que l'activité antioxydante, antibactérienne, antiproliférative, insecticide et antigénotoxique et nous avons basés plus particulièrement sur l'activité anti-inflammatoire et analgésique. D'après les articles scientifiques étudiés, nous avons constatés que l'infusion de la plante, l'extrait aqueux et alcoolique en plus de l'huile essentielle ont de nombreuses activités biologiques, alors que l'importance de l'effet anti-inflammatoire et analgésique est due à la présence de composants volatils de la plante dont le plus important est le citral.</p> <p>Mots clés : <i>Aloysia citriodora</i>, Inflammation, Activité anti-inflammatoire, Activité analgésique.</p>	
Abstract : <p>To contribute to clarifying the importance of natural resources, we tried in this study to summarize some of the biological activities of <i>Aloysia citriodora</i> which is an aromatic medicinal plant such as the antioxidant, antibacterial, antiproliferative, insecticidal, and antigenotoxic activity. We have based more particularly on the anti-inflammatory and analgesic activity. According to the scientific articles we have studied, we found that the infusion of the plant, aqueous and alcoholic extract in addition to the essential oil has many biological activities, while the importance of the anti-inflammatory and analgesic effect is due to the presence of volatile components in the plant mainly the most important of which is citral.</p> <p>Key words: <i>Aloysia citriodora</i>, Inflammation, Anti-inflammatory activity, Analgesic activity.</p>	
الملخص: <p>للمساهمة في تبيان أهمية الموارد الطبيعية، حاولنا في هذه الدراسة تلخيص بعض النشاطات البيولوجية لـ <i>Aloysia citriodora</i> مثل النشاط المضاد للأكسدة، المضاد للجراثيم، المضاد للسرطان، المضاد للحشرات والنشاط المضاد للتأثير السام على العتاد الوراثي والحفاظ على الخلايا. وتناولنا بشكل موسع النشاط المضاد للالتهاب والمسكن للألم. وفقا للمقالات العلمية التي قمنا بدراستها، وجدنا أن لمنقوع النبتة، المستخلص المائي والكحولي بالإضافة إلى الزيت العطري العديد من الأنشطة البيولوجية في حين ترجع أهمية التأثير المضاد للالتهاب والمسكن للألم لوجود مكونات متطايرة في النبتة بشكل رئيسي أهمها السترال.</p> <p>الكلمات المفتاحية: <i>Aloysia citriodora</i>، الالتهاب، النشاط المضاد للالتهاب، النشاط المسكن للألم.</p>	