

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

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 Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie

Thème

**Activité anti-inflammatoire de la
plante *Laurus nobilis***

Membres de Jury

Présidente : Dr DERAÏ H
Examinatrice : Dr BOURIDANE.H
Encadreur : M^{eme} HIRECHE Saliha

Présenté par :

M^{elle} MERROUCHE Fadila
M^{elle} BETTACHE Fatene
M^{elle} MERZOUK Cheyma

Année Universitaire 2019-2020

Remerciements

Avant tout, nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir donné la force, le courage, la persistance et nous a permis d'accomplir ce modeste travail.

*Nous exprimons nos plus vifs et sincères remerciements à notre
Encadreur M^{me} **HIRECHE SALIHA***

On lui exprime notre immense reconnaissance et nos gratitude pour son aide précieuse, le partage de ses connaissances, son expérience et son enthousiasme.

*Nous tenons vivement à remercier le **Dr DERAÏ**, pour l'immense privilège qu'elle nous fait en acceptant de présider ce jury.*

*Notre plus profonde gratitude au **Dr BOURIDANE**, pour l'attention qu'elle portera à notre document, en acceptant d'examiner notre travail.*

Nous remercions enfin toute personne ayant aidé de près ou de loin, peu ou prou à la réalisation de notre projet.

Un grand merci à tous.

Dédicace

C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie :

A ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

A mon très cher père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A mes frères et sœurs

Ali, Naamane, Yaakoub, Zakaria, Moufida ,Habiba et Sara.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite

A mes chères amies

Cheyma et Faten

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Enfin à toute personne qui m'ont encouragé ou aidée toute au long de mes études.

Fadila

Dédicaces

A l'aide de Dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie

Je dédie ce travail à

Ma mère Samira

pour son amour inestimable, sa confiance, son soutien, ses sacrifices et toutes les valeurs qu'elle m'a inculqué.

A mon père Nour Eddine

*qui m'a encouragé et conseillé, tous les mots ne puissent exprimer mon amour et mon respect
Que Dieu le Tout Puissant te procure, santé et longue vie.*

A mes chères sœurs Imene et Asma

pour leurs soutiens et leurs conseils précieux tout au long de mes études, Pour tout ce que vous m'avez donné jusqu'à présent. Je suis très fier que vous soyez mes sœurs.

A mes chères frères Hachem et Wail

qui étaient toujours là pour m'écouter, me reconforter et m'encourager dans les moments de doute.

A mes chères amies Cheyma et Fadila

*A tous mes camarades de la promotion de **Master biochimie**.*

*A toute **ma famille BETTACHE et KAOUANE**.*

A tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à me remonter le moral et me soutenir dans les moments difficiles.

Fatene

Dédicace

A l'aide de Dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

*A la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie **ma mère «Djohra »** qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.*

***A mon cher père «Mahmoud»** qui m'a appris le sens de la persévérance tout au long de mes études, pour son sacrifice, ses conseils et ses encouragements.*

***A mes sœurs «Hanane, Nabila, Ghania, Fairouz, Fouzia, Ahlam»,** Je vous suis particulièrement remerciant pour votre confiance et votre amour sincère. Merci d'avoir été à mes côtés dans les moments difficiles et d'avoir partagé avec moi les moments de bonheur.
Je vous aime mes chères.*

***Ames très chers frères «Zino et Khaled»** Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie me comble de bonheur. Puisse Dieu vous garde, éclaire votre route et vous aide à réaliser vos vœux les plus chers.*

A tous ma famille MERZOUK et LATRECHE

A mes meilleurs amis Faten B, Fadila M, Nadjiba H, Miyada B.

A tous mes enseignants depuis primaire jusqu'à mon cursus universitaire.

A toute la promotion de master « Biochimie», année 2018 – 2019.

Cheyma

Table des matières

| | |
|--|------------|
| Table des matières | i |
| Liste des abréviations | iii |
| Liste des figures | vi |
| Liste des tableaux | vii |
| Introduction | 1 |
| Chapitre 1 : L'inflammation | |
| 1. Généralités sur l'inflammation | 3 |
| 2. Type d'inflammation | 3 |
| 2.1. Inflammation aiguë | 3 |
| 2.2. Inflammation chronique | 4 |
| 3. Le déroulement de la réaction inflammatoire | 5 |
| 3.1. Phase vasculaire (initiation) | 5 |
| 3.2. Phase cellulaire (amplification) | 5 |
| 3.3. Réparation et cicatrisation (résolution) | 6 |
| 4. Acteurs de la réaction inflammatoire | 7 |
| 4.1. Plaquettes et cellules | 7 |
| 4.1.1. Cellules non phagocytaires | 7 |
| 4.1.1.1. Les lymphocytes | 7 |
| 4.1.1.2. Les mastocytes | 7 |
| 4.1.1.3. Les fibroblastes | 8 |
| 4.1.1.4. Les cellules endothéliales | 8 |
| 4.1.2. Cellules phagocytaires | 8 |
| 4.1.2.1. Phagocytes mononucléaires | 8 |
| 4.1.2.2. Les polynucléaires ou granulocytes | 9 |
| A. Les polynucléaires neutrophiles | 9 |
| B. Les polynucléaires basophiles | 9 |
| C. Les polynucléaires éosinophiles | 10 |
| 4.1.2.3. Les plaquettes sanguines | 10 |
| 4.2. Les médiateurs de la réaction inflammatoire | 10 |
| 4.2.1. Les cytokines | 10 |
| 4.2.2. Les médiateurs lipidiques | 11 |
| 4.2.3. Autres médiateurs | 11 |
| Chapitre 2 : Les voies inflammatoires | |
| 1. Activation du récepteur de reconnaissance des modèles PRR | 15 |
| 2. Activation des voies inflammatoires | 16 |
| 2.1. Voie NF-KB | 16 |
| 2.2. Voie MAPK | 18 |
| 2.3. Voie JAK-STAT | 19 |
| Chapitre 3 : <i>Laurus nobilis</i>. | |
| 1. Généralités sur <i>Laurus nobilis</i> | 21 |
| 2. Description de la plante | 21 |
| 2. Classification botanique | 22 |
| 3. Utilisations traditionnelles | 23 |
| 4. La composition chimique de <i>Laurus nobilis</i> | 23 |
| 5. Les Activités biologiques de <i>Laurus nobilis</i> | 24 |

Chapitre 4 : Activités anti inflammatoire et analgésique

- 1. La relation entre l'inflammation et la douleur26
- 2. Activités analgésique et anti inflammatoire27

Conclusion.....37

Références bibliographique38

Annexes

Résumé

Liste des abréviations

- **ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- **AINS** : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien.
- **AP-1** : Protéine Activateur-1.
- **ATP** : Adénosine Triphosphate.
- **C2b** : Complément 2b.
- **C3a** : Complément 3a.
- **C3b** : Complément 3b.
- **C4a** : Complément 4a.
- **C5a** : Complément 5a.
- **C5b-7** : Complément 5b-7.
- **CD** : Cellule Dendritique.
- **CE** : Cellules Endothéliales.
- **CGRP** : Calcitonin Gene-Related Peptide.
- **CLR** : C-Type Lectin *Receptor*.
- **COX-2** : Cyclooxygénase-2.
- **CytR** : Cytokin Receptor.
- **DAMPs** : Damage-Associated Molecular Pattern.
- **EOR** : Enhanced oil recovery.
- **ERK** : Etracellulaire Signal-Regulated Kinases.
- **HE** : Huile Essentiel.
- **IA** : Inflammation Aigue.
- **IC** : Inflammation Chronique.
- **ICAM-1** : Intercellular Adhesion Molecule-1.
- **IFN** : Interférons.

- **IKK** : IκB kinase.
- **IL** : Interleukin.
- **IL-1** : Interleukin-1.
- **IL-1β** : Interleukin-1 beta.
- **IL-1R** : Interleukin 1 Receptor.
- **IL-6** : Interleukin 6.
- **IL-12** : Interleukin 12.
- **IL-18** : Interleukin 12.
- **iNOS** : inducible Nitric Oxide Synthase.
- **IP** : Intra péritonéale.
- **IRF3** : Interferon Regulatory Factor 3.
- **JAK** : Janus kinase.
- **JNK** : *c-Jun N-terminal kinase*.
- **LB** : Lymphocyte B.
- **LMC** : Leucémie Myéloïde Chronique.
- **LNE** : *Laurus nobilis* Extrait.
- **LPS** : Lipopolysaccharides.
- **LT** : Lymphocyte T.
- **LT** : Leucotriènes.
- **LX** : Lipoxines.
- **MAPK** : Mitogène-Activated Proteine Kinases.
- **MC** : Mastocytes.
- **MMP** : Matrix Metalloproteinase.
- **MN** : Monocytes.
- **MyD88** : Myeloïde Differentiation primary reponse 88.

- **N**: Neutrophiles.
- **NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.
- **N-cad** : N-cadhérine.
- **NF- κ B** : Nuclear Factor- kappa B.
- **NIG** : Nigéricine.
- **NLR** : NOD-Like Receptor.
- **NLRP3** : domaine pyrine du récepteur de type NOD contenant 3.
- **NO** : Monoxyde D'azote.
- **NK** : Natural Killer.
- **NPY** : Neuropeptide Y.
- **PAF** : Platelet-Activating Factor.
- **PAMP** : Pathogene Associated Molecular Patterns.
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction.
- **PRR** : Pattern Recognition Receptor.
- **ROS** : *Reactive Oxygen Species*.
- **RLR** : RIG-I-Like Receptors.
- **SP**: Substance P.
- **TAM**: *receptor* protein tyrosine kinases – TYRO3, AXL and MER.
- **TCR** : T Cell Receptor.
- **TGF** : Transforming Growth Factor.
- **TLR** : Toll-like Receptor.
- **TNF- α** : Tumor Necrosis Factor- α .
- **TNFR** : Tumor Necrosis Factor Receptor.
- **TRAF 6** : TNF Receptor-Associated Factor 6.

- **TX** : Thromboxanes.
- **VCAM-1** : Vascular Cell Adhesion Molecule-1.
- **VIP** : Peptide Intestinal Vasoactif.
- **VPF** : Vascular Permeability Factor.

Liste des figures

| Figures | Titre | Page |
|------------------|--|------|
| Figure 1 | Migration trans-endothéliale des leucocytes. | 6 |
| Figure 2 | Mécanisme bactéricide du neutrophile. | 9 |
| Figure 3 | Signalisation TLR. | 16 |
| Figure 4 | Voie NF- κ B. | 17 |
| Figure 5 | Voie MAPK. | 19 |
| Figure 6 | Voie JAK-STAT. | 20 |
| Figure 7 | Aspect morphologique de <i>Laurus nobilis</i> . | 22 |
| Figure 8 | Activation immunitaire et sensibilisation aux nocicepteurs après une blessure. | 26 |
| Figure 9 | Effet analgésique de huiles essentielles de <i>L. nobilis L</i> (0,015, 0,03 et 0,06 ml / kg) sur le test de coup de queue 30 et 60 min après injection intrapéritonéale aux souris. | 28 |
| Figure 10 | L'effet de l'huile essentielle de <i>L. nobilis Linn</i> sur les phases précoce et la phase tardive du test de formaline. | 28 |
| Figure 11 | Effet du prétraitement à dose unique avec huile l'essentiel de <i>L. nobilis L</i> et Piroxicam sur œdème de la patte de rat. | 29 |
| Figure 12 | Effet de l'administration chronique de <i>L. nobilis Linn</i> . huile essentielle sur l'inflammation établie de la patte de rat induite par la formaline. | 29 |
| Figure 13 | Effets inhibiteurs de <i>Laurus nobilis</i> sur la production de médiateurs inflammatoires dans les BMDMs stimulées par le LPS. | 31 |
| Figure 14 | Effets inhibiteurs de <i>Laurus nobilis</i> sur l'activation de l'inflammasome NLRP3. | 33 |
| Figure 15 | Effets inhibiteurs de l'extrait de <i>Laurus nobilis</i> sur l'expression de cytokines pro-inflammatoires dans les tissus pulmonaires de souris ALI (lésion pulmonaire aigue). | 35 |

Liste des Tableaux

| Tableaux | Titre | Page |
|------------------|---|-------------|
| Tableau 1 | Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires. | 13 |
| Tableau 2 | Classification botanique de <i>Laurus nobilis</i> . | 22 |
| Tableau 3 | Le rendement et les principaux composés des HE dans les fruits et les feuilles du <i>Laurus nobilis</i> | 24 |
| Tableau 4 | Effet des composés de <i>L. nobilis</i> sur l'activité du promoteur NF- κ B. | 30 |

Introduction

L'inflammation est un mécanisme de défense indispensable pour l'intégrité de l'organisme, dont le but est d'éliminer l'agent pathogène et réparer les lésions tissulaires (Rousselet et al., 2005). Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation. Elle peut se développer également en certaines maladies comme la maladie d'Alzheimer, l'arthrite rhumatoïde, l'arthrose, l'athérosclérose, l'obésité, le diabète, l'asthme et le cancer (Jain et al., 2014 ; Viladomiu et al., 2016).

Bien que les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens actuellement utilisés traitent des désordres inflammatoires aigus, ces médicaments conventionnels n'ont pas été couronnés de succès pour guérir des désordres inflammatoires chroniques comme la polyarthrite chronique évolutive et la dermatite atopique sans oublier leurs effets indésirables néfastes pour la santé (Kim et al., 2004).

Pour pallier à ces effets, l'industrie pharmaceutique développe des recherches pour identifier de nouvelles molécules à activités anti-inflammatoires plus efficaces et à moindre effets secondaires. Dans cette optique, un des axes de recherche développé est orienté vers la découverte de molécules bioactives d'origine végétale, principalement à partir de plantes médicinales (Karthik et al, 2013).

Parmi les plantes réputées pour leurs propriétés médicinales, *Laurus nobilis* dont leurs feuilles sont parmi les assaisonnements les plus connus dans tout les pays, elles sont généralement utilisées comme épice valable en culinaire et aromatisant en industrie alimentaire. Cette plante a aussi des applications importantes en médecine traditionnelle et représente récemment un sujet de recherche scientifique intéressant. Cette plante a aussi des applications importantes en médecine traditionnelle ; elle est utilisée dans le traitement symptomatique de troubles digestifs, aussi comme agent antirhumatismale,

antiseptique et carminatif (Simic et al., 2003 ; Chaudhry, 2006).

Dans ce mémoire, nous avons analysé certains travaux qui traitent l'activité anti-inflammatoire de cette plante afin d'attirer l'attention sur son importance dans l'utilisation quotidienne d'une part et d'orienter vers des études scientifiques pour détecter plus de substances actives dans l'inflammation d'origine végétale.

Chapitre 1 : Le processus inflammatoire

1. Généralités sur l'inflammation

L'inflammation est un processus physiologique complexe de défense utilisée par l'organisme, après une agression étrangère, vasculaire et tissulaire, vise à éliminer ou isoler l'agresseur et maintenir l'intégrité des tissus infectés (Sarkhel, 2015).

L'inflammation est un état morbide caractérisé par les signes cardinaux suivants: des rougeurs, des gonflements, de la chaleur, de la douleur et une perte de la fonction tissulaire, qui résultent des réponses cellulaires immunitaires, vasculaires et inflammatoires locales à une infection ou à une blessure (Chen et al., 2018).

Le processus inflammatoire est caractérisé par une vasodilatation des vaisseaux sanguins locaux, avec un excès de sang local couler; augmentation de la perméabilité des capillaires, permettant la fuite de grandes quantités de fluide dans les espaces interstitiels; la coagulation du liquide dans les espaces interstitiels en raison de quantités excessives de fibrinogène et d'autres protéines s'échappant du capillaires; la migration d'un grand nombre de granulocytes et monocytes dans le tissu; et gonflement des cellules tissulaire(Chen et al., 2018).

2. Types d'inflammation

L'inflammation est classée en deux catégories selon la durée et la cinétique du processus inflammatoire :

2.1. Inflammation aiguë

C'est une première réponse du corps à une lésion ou à une infection, elle est immédiate et courte, elle est caractérisé par une augmentation du débit sanguin (circulation accrue de plasma, les leucocytes et les protéines sériques) dans les sites infectés. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Charles et al., 2010).

L'inflammation aiguë, est un phénomène bénéfique pour l'organisme qui peut ainsi retrouver son intégrité physiologique.

Habituellement, pendant les réponses inflammatoires aiguës, les événements et interactions cellulaires et moléculaires minimisent efficacement les blessures ou les infections imminentes. Ce

processus d'atténuation contribue à la restauration de l'homéostasie tissulaire et à la résolution de l'inflammation aiguë. Cependant, une inflammation aiguë non contrôlée peut devenir chronique, contribuant à une variété de maladies inflammatoires chroniques (Weill et al., 2003).

2.2. Inflammation chronique

C'est une inflammation de durée prolongée, due à la persistance des facteurs d'agression. Elle peut suivre l'inflammation aiguë ou débiter de façon insidieuse sous forme d'une réponse de faible intensité et souvent asymptomatique (Jackson et Evers, 2006).

L'inflammation chronique se manifeste lorsque l'inflammatoire aiguë se produit de façon répétée ou continue, avec un processus durable pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, voire plusieurs années (Khemasili et al., 2018).

Les signes de début sont identiques à ceux d'une inflammation aiguë, mais les destructions tissulaires sont plus graves et ont des conséquences fonctionnelles profondes. La définition de caractère chronique d'une inflammation n'est pas toujours aisée : le meilleur critère de chronicité est une durée supérieure à six semaines. Dans de nombreux cas l'inflammation semble chronique d'emblée, comportant dès le départ des phénomènes de remodelage du tissu conjonctif, de destruction et de réparation. Le mécanisme de la chronicité n'est pas toujours évident. Dans certains cas elle due à la persistance d'une substance pathogène que l'organisme est incapable d'éliminer : l'inflammation échoue dans sa finalité première qui est le maintien de l'intégrité de soi. Dans d'autres cas on peut supposer qu'elle est auto-entretenu, les mécanismes intermédiaires continuant à opérer alors que la substance pathogène qui l'a déclenchée a été éliminée. Sur le plan phénoménologique, l'inflammation chronique s'oppose point par point à l'inflammation aiguë (Weill et al., 2003).

3. Le déroulement de la réaction inflammatoire

3.1. Phase vasculaire (initiation)

Immédiate, de l'ordre de minute, se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë: rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur (Weill et al., 2003 ; Béné et al., 2005). Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un oedème inflammatoire (l'exsudat) et une diapédèse leucocytaire (Rousselet et al., 2005).

- **Congestion active**

Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. Les petits vaisseaux sont dilatés et gorgés d'hématies, bordés d'un endothélium turgescent. La congestion est déclenchée par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques (Rousselet et al., 2005).

- **Oedème inflammatoire**

L'exsudation plasmatique va induire un œdème par distension des tissus et provoquer une hyper-pression sur les terminaisons nerveuses locales. Ainsi s'expliquent les sensations de tuméfaction et de douleur (Weill et al., 2003).

- **Diapédèse leucocytaire**

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes (Rousselet et al., 2005).

3.2. La phase cellulaire (amplification)

Après avoir créé un environnement propice à la mise en place des systèmes de défense, la lutte contre les microorganismes peut avoir lieu ce qui conduit à l'élimination de l'agent infectieux. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) constituent les premiers agents de défense mis en place. Ces cellules exercent leurs fonction par phagocytose sous l'effet de plusieurs enzymes tels que les hydrolases, les cathepsines G et des protéinases-3 (Bartton *et al.*, 2008) (Figure 1)(Weill et al., 2003).

Cependant, ces agents peuvent persister et il y'aura intervention des monocytes /macrophages, ce qui constitue le passage de la réaction inflammatoire vers la forme immunitaire (Béné et al., 2005).

Si ces mécanismes de défense ne sont pas efficaces, d'autres systèmes de défense se mettront en place avec notamment l'intervention des lymphocytes T ou B (Weill et al., 2003).

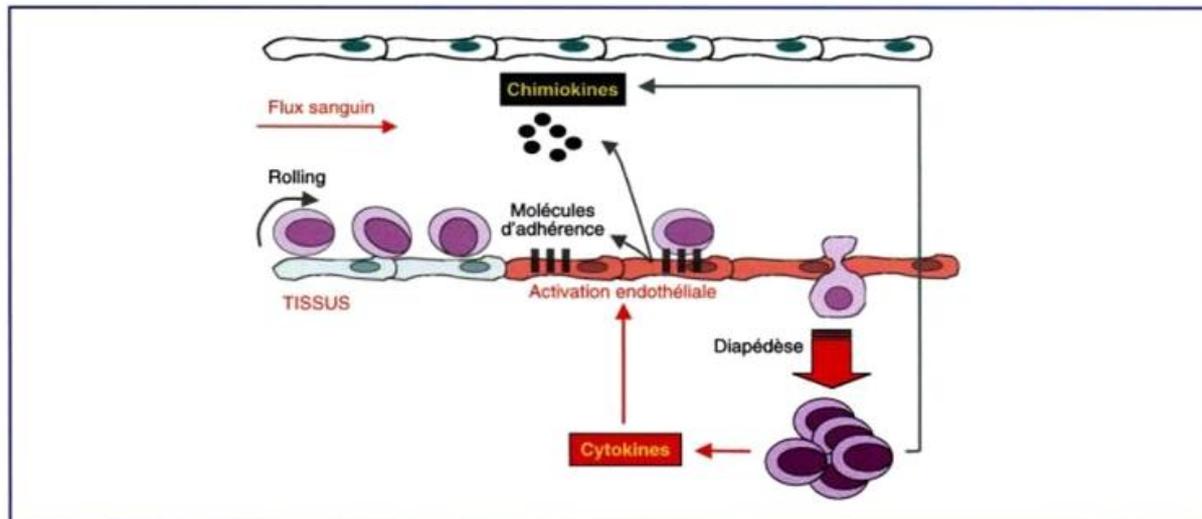


Figure 1 : Migration trans-endothéliale des leucocytes (Weill et al., 2003).

3.3. Réparation et cicatrisation (résolution)

La phase de résolution, ou de réparation, dépend du degré des lésions tissulaires. En effet, dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires neutrophiles, et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages. Les macrophages vont alors sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire. Le retour à une étape physiologique consiste dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V, laminine). Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu. Les macrophages vont participer à l'angiogénèse, mais ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui vont produire les protéines matricielles des tissus intercellulaires, comme le collagène, la fibronectine et la laminine pour permettre la reconstruction des tissus. Le système de l'angiogénèse est ainsi remis au repos et la réaction inflammatoire peut s'éteindre (Weill et al., 2003).

La phase de résolution de l'inflammation est essentielle pour limiter l'inflammation et restaurer les tissus (rétablir l'homéostasie) une fois le signal de danger éliminé (Georg et Markus, 2018).

4. Acteurs de la réaction inflammatoire

La réponse inflammatoire implique un réseau coordonné de nombreux types de cellules (King, 2007).

4.1. Plaquettes et cellules

4.1.1. Cellules non phagocytaires

4.1.1.1. Les lymphocytes

Les lymphocytes, cellules de l'immunité spécifique, humorale et cellulaire, sont de type B et T ou NK (pour Natural killer) (Medzhitov, 2008).

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

Les cellules NK tentent de lyser les cellules hôtes infectées par des moyens cytotoxiques (Cronkite, 2018).

4.1.1.2. Les mastocytes

Les mastocytes sont des cellules immunitaires relativement volumineuses qui remplies de granules constitués de médiateurs préformés (Luisa et al., 2016), ils résident dans les matrices de tissu conjonctif et sur surface d'épithélium, ils sont des cellules effectrices qui déclenchent la réponse inflammatoire, et jouent un rôle prépondérant dans le recrutement précoce de cellules immunitaires telles que les neutrophiles ou les lymphocytes T (Chen et al., 2018 ; Milliat et François, 2018) et ce type cellulaire participe aussi dans la réparation tissulaire (Eming et al., 2007).

4.1.1.3. Les fibroblastes

Les fibroblastes de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase...etc, et ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine (Botting et Botting, 2000)

4.1.1.4. Les cellules endothéliales (CE)

Les CE forment l'endothélium vasculaire, elles effectuent plusieurs processus essentiels tels que le maintien de l'intégrité des vaisseaux, l'apport d'oxygène et de nutriments aux tissus sous-jacents et la surveillance du trafic de cellules immunitaires (Al-Soudi et al., 2017). En réponse aux agents pathogènes, les cellules endothéliales ont tendance à s'activer et à produire des médiateurs inflammatoires conduisant au recrutement de cellules immunitaires; ce sont des cellules immunostimulantes (Al-Soudi et al., 2017 ; Young, 2012). Les CE sont capables de participer aux phénomènes de réparation post-inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases (Aggarwal et Shishodia, 2006).

4.1.2. Cellules phagocytaires

4.1.2.1. Phagocytes mononucléaires

Les monocytes sont recrutés dans le tissu pendant la blessure, où ils se différencient en macrophages en réponse aux signaux fournis par le microenvironnement lésé (Satoshi et al, 2019). Les macrophages, sont des composants importants du système phagocyte mononucléaire et sont critiques dans l'initiation, le maintien et la résolution de l'inflammation (Fujiwara et al, 2005). Lors de l'inflammation, les macrophages présentent des antigènes subissent une phagocytose et modulent la réponse immunitaire en produisant des cytokines et des facteurs de croissance, ils pourraient favoriser la résolution de l'inflammation par la sécrétion de médiateurs anti-inflammatoires et pro-réparateurs, y compris des intermédiaires métaboliques, des médiateurs lipidiques pro-résolution, des cytokines anti-inflammatoires et des protéines de remodelage de la matrice (Chen et al., 2018; Satoshi et al, 2019).

4.1.2.2. Les polynucléaires ou granulocytes

A. Les polynucléaires neutrophiles

Les neutrophiles sont les leucocytes les plus abondants dans la circulation et ont été considérés comme la première ligne de défense dans la réponse innée du système immunitaire (Rosales, 2018). 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 inflammé, les neutrophiles vont phagocyter l'agent pathogène, puis pour le détruire ils font recours à deux

types de mécanismes qui interviennent de façon coopérative, l'un dépendant de l'oxygène et l'autre indépendant de celui-ci (Gougerot et al., 2007). Elles sont également impliquées dans la réparation tissulaire (Eminget al., 2007) (Figure 2) (Mócsai, 2013).

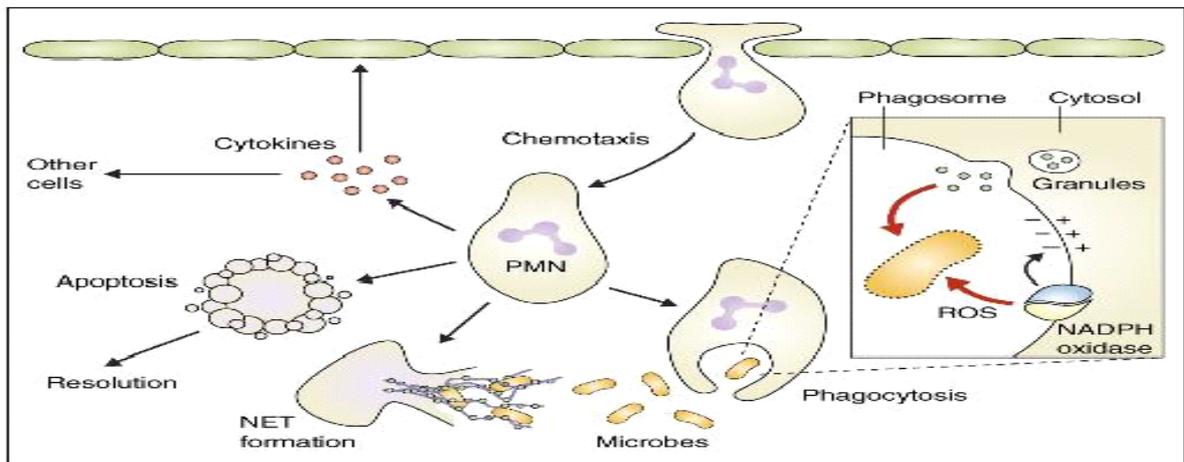


Figure 2 : Mécanisme bactéricide du neutrophile (Mócsai, 2013).

B. Les Polynucléaires basophiles

Les basophiles sont des cellules phagocytaires manifestement capables de provoquer des réponses pro-inflammatoires par leur migration vers le site de l'inflammation et sécrétion de divers médiateurs, y compris les cytokines, les chimiokines et les protéases ; et en recrutant des cellules effectrices telles que les cellules Th2, éosinophiles et macrophages inflammatoires sur le site de l'inflammation (Schwartz et al., 2016). Ils interviennent principalement dans les réactions allergiques (Miyake et al., 2017 ; Rankin, 2004). En même temps, ils sont capables de limiter l'inflammation par libération d'amphiréguline (Schwartz et al., 2016).

C. Les polynucléaires éosinophiles

Une cellule effectrice participant à la réponse de l'immunité adaptative au cours des parasitoses et des allergies par la libération de médiateurs cytotoxiques ; elles sécrètent aussi de nombreuses cytokines effectrices et régulatrices, ils pourraient alors contribuer à initier ou entretenir une réponse inflammatoire (Driss et al., 2010).

4.1.2.3. Les plaquettes sanguines

Les plaquettes des mammifères sont de petits fragments cytoplasmiques liés à la membrane (2-4µm) dérivé de mégacaryocytes dans la moelle osseuse et circulant abondamment dans le sang (Mescher, 2017). Elles ont de multiples rôles au-delà de l'hémostase et de la thrombose et ont été

décrites comme des cellules inflammatoires (Arman et al., 2015). Ils contiennent un certain nombre de médiateurs peptidiques et protéiques inflammatoires, dont certains conservent la capacité de synthétiser de novo, tandis que d'autres sont stockées et sécrétées à partir de granules (granules denses, α -granules et lysosomes) (Shi et al., 2011). 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 ce qui permet aux plaquettes de recruter des leucocytes sur le site de l'inflammation ou de la blessure (Steinhubl, 2007; Mekaj et al., 2016 ; Arman et al., 2015).

4.2. Les médiateurs de la réaction inflammatoire

Les changements locaux qui surviennent au niveau du site inflammatoire sont le résultat de la formation et/ou la libération séquentielle de médiateurs pro et anti-inflammatoires de nature divers; amine (histamine et sérotonine), médiateurs lipidiques (prostaglandines et leukotriènes), et des cytokines de nature peptidique, protéique ou glycoprotéique (Botting *et* Botting, 2000).

4.2.1. Les cytokines

Les cytokines sont une large gamme de petites protéines de signalisation non structurales impliquées dans les voies de signalisation cellulaire et communication intercellulaire, ils sont principalement libérés des cellules immunitaires, y compris les monocytes, les macrophages, et les lymphocytes. (Turner et al., 2014).

Les cytokines peuvent être divisées en plusieurs catégories, y compris les interférons, facteurs stimulants de colonisation, interleukines, chimiokines, facteurs de croissance transformant (TGF), et les facteurs de nécrose tumorale. Ils sont libérés dans un certain nombre de voies paracrines, autocrines ou endocrines. Les cytokines ont été impliquées dans une variété d'infections et de troubles affectant le système immunitaire par des mécanismes à la fois pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. L'inflammation progresse en raison de l'action des cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL-1, l'IL-6, le TNF- α inflammatoire, IFN- γ , IL-12 et IL-18, et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages. L'inflammation régresse en réponse aux cytokines anti-inflammatoires telles que IL-4, IL-10, IL-1ra, IL-13, IFN α et TGF β (Ulloa, 2005; Miller et McInnes, 2011; Monastero et Pentylala, 2017).

4.2.2. Les médiateurs lipidiques

Les médiateurs pro-inflammatoires les plus courants produits et impliqués dans les réponses inflammatoires sont les eicosanoïdes et les facteurs d'activation plaquettaire (PAF); les eicosanoïdes des dérivés de l'acide arachidonique comprenant une large gamme de molécules telles que Prostaglandines, thromboxanes (TX), leucotriènes (LT) et lipoxines (LX), qui régulent un ensemble diversifié de processus homéostatiques et inflammatoires (Dennis et Norris, 2015; Lordan et al., 2017).

Le PAF stimule l'agrégation plaquettaire, augmente la perméabilité vasculaire et active les leucocytes (Henrotin et al., 2001).

Les leucotriènes augmentent la perméabilité capillaire et exercent une chimioattractivité sur les polynucléaires, tandis que les prostaglandines produisent une vasodilatation locale, favorisent l'œdème et l'afflux leucocytaire. Les thromboxanes stimulent les mécanismes de l'agrégation plaquettaire (Sanchez-Munoz et al., 2008).

4.2.3. Autres médiateurs:

- **Le monoxyde d'azote (NO°)**

Le NO joue un rôle important dans la neurotransmission, la fonction vasculaire, la défense de l'hôte et la régulation immunitaire (Xue et al., 2018). Le NO est un médiateur pro-inflammatoire important qui peut moduler la libération de divers médiateurs inflammatoires à partir d'un large éventail de cellules participant aux réponses. Il peut également moduler le flux sanguin, l'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire et l'activité de nombreuses enzymes, qui peuvent tous avoir un impact sur les réponses inflammatoires (Wallace, 2005).

- **Les neuropeptides**

Les neuropeptides sont un groupe de petits peptides trouvés dans le système nerveux central et périphérique (Averbeck, 2007).

Ils peuvent avoir des effets pro-inflammatoires (neuropeptide Y (NPY), substance P et le VPF (Vascular Permeability Factor), ou anti-inflammatoires (peptide intestinal vasoactif (VIP), galanine). Le VIP régule à la baisse les cytokines pro-inflammatoires et les médiateurs comme l'IL-6, le TNF- α , l'IL-12, l'oxyde nitrique et les chimiokines (Chandrasekharan, 2013).

La substance P est l'un des vasodilatateurs les plus puissants, il active les mastocytes, augmente la production d'histamine, de leucotriènes et de TNF-alpha; et augmentent l'expression de la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM-1), (VCAM-1) et de l'interleukine (IL) (Gersonet al., 2015).

- **Les amines vasoactives**

Telles que l'histamine et la sérotonine ; libérées par les mastocytes, les polynucléaires basophiles et les plaquettes (Sanchez-Munoz et al., 2008). Ces molécules induisent une vasodilatation, une augmentation de débit sanguin, une augmentation de la perméabilité, et possèdent un pouvoir chimiotactique pour les polynucléaire (Clos, 2012).

- **Enzymes protéolytiques**

Les protéases plasmatiques comprennent les enzymes de destruction de la matrice : collagénase, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase...etc), le complément(activation par la voie classique ou par la voie alterne en fonction des stimuli, produisant des fragments chemoattractants tels que le C3a et le C5a), les kinines dont la cascade est initiée par différentes lésions tissulaires exposant du collagène ou des membranes basales et permettent d'activer le facteur XII, enfin des facteurs protéiques de coagulation et de fibrinolyse activant également le facteur XII qui génère de la plasmine, elle-même responsable de la production de médiateurs inflammatoires (Botting et Botting, 2000 ; Charles et al.,2010). Donc, le rôle des protéinase est de dégrader les particules phagocytées, les protéines extracellulaires de la matrice et d'activer d'autres protéines du système du complément (Lakhani et al., 2016).

Tableau 1: Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires (Rankin, 2004).

| Médiateurs | Origine principale | Action |
|---|--|---|
| Histamine | Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes. | -Assure la vasodilatation -Augment la perméabilité vasculaire. -Induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire. |
| Sérotonine | Mastocytes et plaquettes. | -Augmente la perméabilité vasculaire. -dilata les capillaires et stimule la contraction des muscles lisses. |
| Facteur activateur des plaquettes (PAF) | Plaquettes, neutrophiles, monocytes et cellules endothéliales. | -Assure la vasodilatation. -Augment l'adhésivité de la paroi vasculaires. - Stimule le bronchoconstruction, l'agrégation des plaquettes et la libération des médiateurs qu'elles renferment. -Induit la production des EOR et la libération des enzymes lysosomales par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages. |
| Kalicroïne | Présente dans le plasma. | -Transforme et active le système des kinines. |
| Plasmine | Présente dans le plasma. | -Clive le composant du compliment C3 pour générer le C3a et C3b. |
| Leucotriènes: LTC4, LTD4, LTE4. | Essentiellement par les leucocytes. | -Augmentent la perméabilité des micro-vaisseaux. |
| LTB4 | Essentiellement par les leucocytes. | -Augment la perméabilité vasculaires et le flux sanguins local. - Induit la production des EOR et la libération des enzymes lysosomales et attire et active les cellules inflammatoires. |
| Prostaglandine E2 | Essentiellement par les leucocytes. | -Provoque la vasodilatation. -Renforce l'action de l'histamine. |

| | | |
|--------------------|---|---|
| Bradykinine | Présent dans le plasma sous forme kininogènes. | -Accroît la vasodilatation, la perméabilité et stimule la contraction des muscles lisses. |
| Facteur de Hageman | Présent dans le plasma et activé par l'adhésion des plaquettes. | -Impliqué dans la cascade de coagulation. |
| Thrombine | Présent dans le plasma. | -Catalyse la transformation de fibrinogène en fibrine et induit la libération de la sérotonine des plaquettes. |
| C3a | Fraction C3 du complément Inactif. | -Provoque la dégranulation des mastocytes. |
| C5b | Fraction C5 du complément inactif. | -Provoque la dégranulation des mastocytes et des neutrophiles. -Exerce un effet chimiotactique en vers les phagocytes et stimule la contraction du muscle lisse. |

Chapitre 2. Les voies inflammatoires

La réponse inflammatoire est l'activation coordonnée des voies de signalisation qui régulent les niveaux de médiateurs inflammatoires dans les cellules tissulaires résidentes et les cellules inflammatoires recrutées dans le sang (Lawrence, 2009). Les processus de réponse inflammatoire dépendent de la nature précise du stimulus initial et de son emplacement dans le corps, ils partagent tous un mécanisme commun, qui peut être résumé comme suit: les récepteurs de la surface cellulaire reconnaissent les stimuli nuisibles; les voies inflammatoires sont activées; des marqueurs inflammatoires sont libérés; et des cellules inflammatoires sont recrutées (Chen et al., 2018).

1. Activation du récepteur de reconnaissance des modèles PRR

Les structures microbiennes connues sous le nom de modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) peuvent déclencher la réponse inflammatoire par l'activation de récepteurs de reconnaissance de formes (PRR). Certains PRR reconnaissent également divers signaux endogènes activés lors de lésions tissulaires ou cellulaires et sont connus sous le nom de modèles moléculaires associés au danger (DAMPs). Les DAMP sont des biomolécules hôtes qui peuvent déclencher et perpétuer une réponse inflammatoire non infectieuse. Les cellules perturbées peuvent également recruter des cellules inflammatoires innées en l'absence d'agents pathogènes en libérant des DAMP (Chen et al., 2018)..

Les classes de familles de PRR comprennent les récepteurs Toll-like (TLR), les récepteurs de lectine de type C (CLR), les récepteurs de type I-like gène inductible par l'acide rétinoïque (RIG) (RLR) et les récepteurs NOD-like (NLR). Les TLR sont une famille de PRR de mammifères hautement conservés qui participent à l'activation de la réponse inflammatoire. La transmission des PAMP et des DAMP est médiée par le facteur de différenciation myéloïde 88 (MyD88) avec les TLR. La signalisation via les TLR active une cascade de signalisation intracellulaire qui conduit à la translocation nucléaire de facteurs de transcription, tels que l'activateur protéine-1 (AP-1) et NF- κ B ou le facteur de régulation de l'interféron 3 (IRF3) (Figure 4). Les DAMP et les PAMP partagent des récepteurs, tels que TLR4 (Figure 3) (Chen et al., 2018).

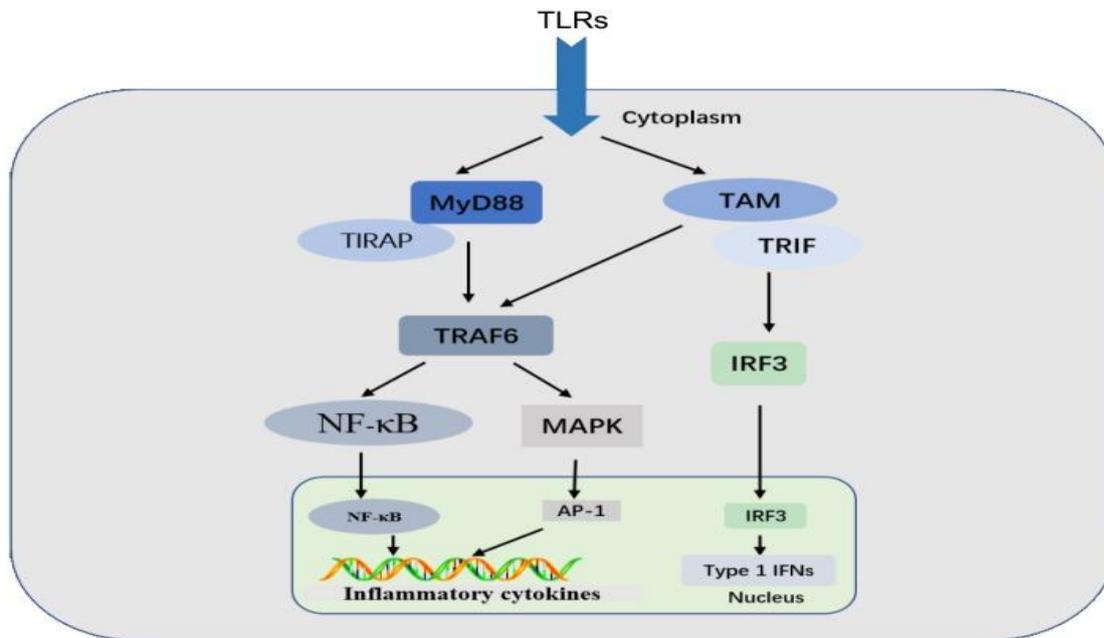


Figure 3 : Signalisation TLR (Chen et al., 2018).

2. Activation des voies inflammatoires

Les stimuli inflammatoires activent les voies de signalisation intracellulaires qui activent ensuite la production de médiateurs inflammatoires. L'activation des récepteurs déclenche d'importantes voies de signalisation intracellulaires, y compris la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK), le facteur nucléaire kappa-B (NF-κB) et le transducteur de signal Janus kinase (JAK) et l'activateur de transcription (STAT) (Chen et al., 2018).

2.1. La voie NF-κB

Le facteur nucléaire-κB (NF-κB) représente une famille de facteurs de transcription inductibles, qui régule un large éventail de gènes impliqués dans différents processus des réponses immunitaires et inflammatoires (Oeckinghaus et Ghosh, 2009). Cette famille est composée de cinq membres structurellement liés, dont NF-κB1 (également appelé p50), NF-κB2 (également appelé p52), RelA (également appelé p65), RelB et c-Rel, qui médie la transcription des gènes cibles en se liant à un élément d'ADN spécifique, κB enhancer, comme divers hétéro ou homo-dimères (Sun et al, 2013). Les protéines NF-κB sont normalement séquestrées dans le cytoplasme par une famille de protéines inhibitrices, y compris des membres de la famille IκB et des protéines apparentées caractérisées par la présence de répétitions d'ankyrine (Sun, 2011). À ce jour, la famille IκB la mieux étudiée et la plus importante le membre est IκBα. De plus, les protéines précurseurs de NF-κB1 et NF-κB2, p105 et p100, servent de protéines de type IκB, car leur portion C-terminale ressemble à la structure de IκB et a des fonctions inhibitrices de NF-κB (Beinke et Ley, 2004).

L'activation du NF- κ B implique deux voies de signalisation majeures, les voies canoniques et non-canoniques (ou alternatives), toutes deux importantes pour réguler les réponses immunitaires et inflammatoires malgré leurs différences dans le mécanisme de signalisation. La voie canonique du NF- κ B répond à divers stimuli, y compris les ligands de divers récepteurs de cytokines, les récepteurs de reconnaissance de formes (PRR), les membres de la superfamille des récepteurs du TNF (TNFR), ainsi que les récepteurs des lymphocytes T (TCR) et des lymphocytes B. Le principal mécanisme du NF- κ B canonique l'activation est la dégradation inductible d'I κ B α déclenchée par sa phosphorylation spécifique au site par un complexe I κ B kinase (IKK) à plusieurs sous-unités. Modulateur (NEMO) ou IKK γ . IKK peut être activé par différents stimuli, y compris les cytokines, les facteurs de croissance, les mitogènes, les composants microbiens et les agents de stress. Lors de l'activation, IKK phosphoryle I κ B α à deux séries N-terminales et, par conséquent, déclenche la dégradation de l'I κ B α dépendant de l'ubiquitine dans le protéasome, entraînant une translocation nucléaire rapide et transitoire des membres canoniques de NF- κ B, principalement les dimères p50 / RelA et p50 / c-Rel (Liu et al., 2017) (Figure 4) (Chen et al., 2018).

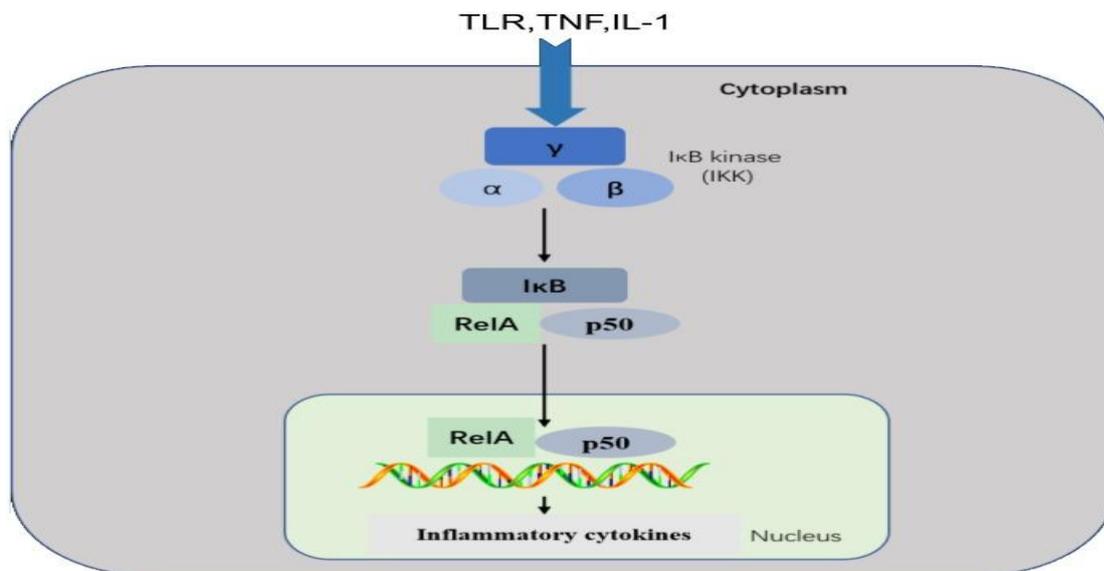


Figure 4 : Voie NF- κ B (Chen et al., 2018).

Contrairement à la voie canonique NF- κ B, la voie non canonique NF- κ B répond sélectivement à un groupe spécifique de stimuli, y compris les ligands d'un sous-ensemble de membres de la superfamille TNFR tels que LT β R, BAFFR, CD40 et RANK. En outre, l'activation de NF- κ B non canonique n'implique pas de dégradation de I κ B α mais repose plutôt sur le traitement de la protéine précurseur de NF- κ B2, p100. Une molécule centrale de signalisation pour cette voie est la NF- κ B-inducing kinase (NIK), qui active et coopère fonctionnellement avec IKK α pour médier la phosphorylation de p100, qui à son tour induit une ubiquitination et un traitement de p100. Le

traitement de p100 implique la dégradation de sa structure de type IκB C-terminale, entraînant la génération de NF-κB2 p52 mature et la translocation nucléaire de complexe NF-κB non canonique p52 / RelB. Fonctionnellement, le NF-κB canonique est impliqué dans presque tous les aspects des réponses immunitaires, alors que la voie NF-κB non canonique semble évoluer comme un axe de signalisation supplémentaire que coopère avec la voie canonique NF-κB dans la régulation de fonctions spécifiques du système immunitaire adaptatif (Liu et al., 2017).

2.2. Voie MAPK

Les MAPK comprennent une famille de sérine / thréonine protéine kinases hautement conservées qui ont été impliquées dans la régulation de processus cellulaires clés, y compris l'induction génique, la survie / apoptose cellulaire, la prolifération et la différenciation ainsi que le stress cellulaire et les réponses inflammatoires (Thalhammer et al., 2008). Les MAPK de mammifères comprennent la kinase ERK1 / 2 régulée par le signal extracellulaire, la MAP kinase p38 et les kinases N-terminales c-Jun (JNK) (Kim et Choi, 2010). Les ERK sont généralement activés par des mitogènes et des signaux de différenciation, tandis que les stimuli inflammatoires et le stress activent JNK et p38 (Sabio et Davis, 2014).

Chaque voie de signalisation MAPK comprend au moins trois composants: une MAPK, une MAPK kinase (MAPKK) et une MAPK kinase kinase (MAPKKK). Les MAPKKK phosphorylent et activent les MAPKK, qui à leur tour phosphorylent et activent les MAPK (Kim et Choi, 2010 ; Dhillon et al., 2007). L'activité des MAPK est gérée par phosphorylation de deux résidus; une thréonine et une tyrosine, trouvé dans la lèvre de phosphorylation ou la boucle d'activation (Manzoor et Koh, 2012). L'activation des MAPK, y compris ERK1 / 2, JNK, conduit à la phosphorylation et à l'activation des facteurs de transcription p38 présents dans le cytoplasme ou le noyau, qui initie la réponse inflammatoire (Pearson et al., 2001 ; Raingeaud et al., 1996) (Figure 5) (Chen et al., 2018).

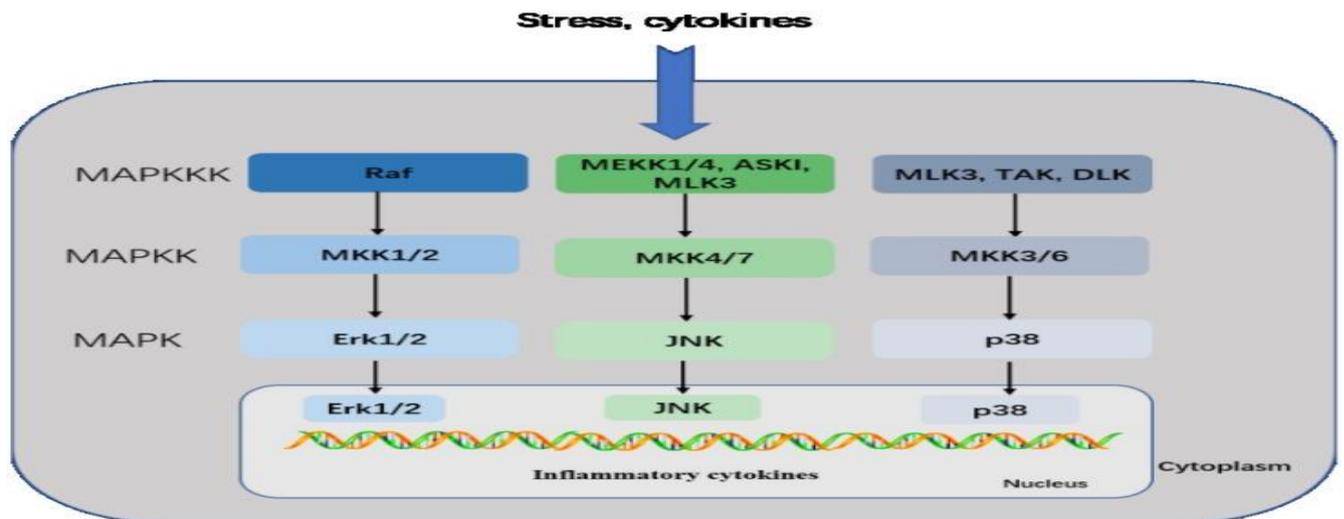


Figure 5 : La Voie MAPK (Chen et al., 2018).

2.3. Voie JAK-STAT

La voie JAK-STAT hautement conservée implique diverses cytokines, facteurs de croissance, interférons et molécules apparentées, telles que la leptine et l'hormone de croissance, et constitue un mécanisme de signalisation par lequel les facteurs extracellulaires peuvent contrôler l'expression des gènes (O'Shea et al., 2015). Les JAK associées aux récepteurs sont activées par des ligands et se phosphorylent les unes les autres, créant des sites d'ancrage pour les STAT, qui sont des facteurs de transcription cytoplasmiques latents. Les STAT cytoplasmiques recrutés sur ces sites subissent une phosphorylation puis une dimérisation avant translocation vers le noyau (Walker et Smith, 2005). La phosphorylation de la tyrosine est essentielle pour la dimérisation STAT et la liaison à l'ADN (Ivashkiv et Hu ; 2003). Dans le noyau, ils reconnaissent et se lient à des séquences d'ADN de régulation génique spécifiques des gènes cibles, et induisent ou répriment la transcription génique (Levy et Darnell, 2002) (Figure 6) (Coskun et al., 2013). Par exemple, la liaison des membres de la famille IL-6 aux récepteurs de la membrane plasmique active les protéines JAK-STAT. Les protéines STAT transloquées dans le noyau se lient aux régions promotrices du gène cible pour réguler la transcription des gènes inflammatoires (Boengler et al . 2008).

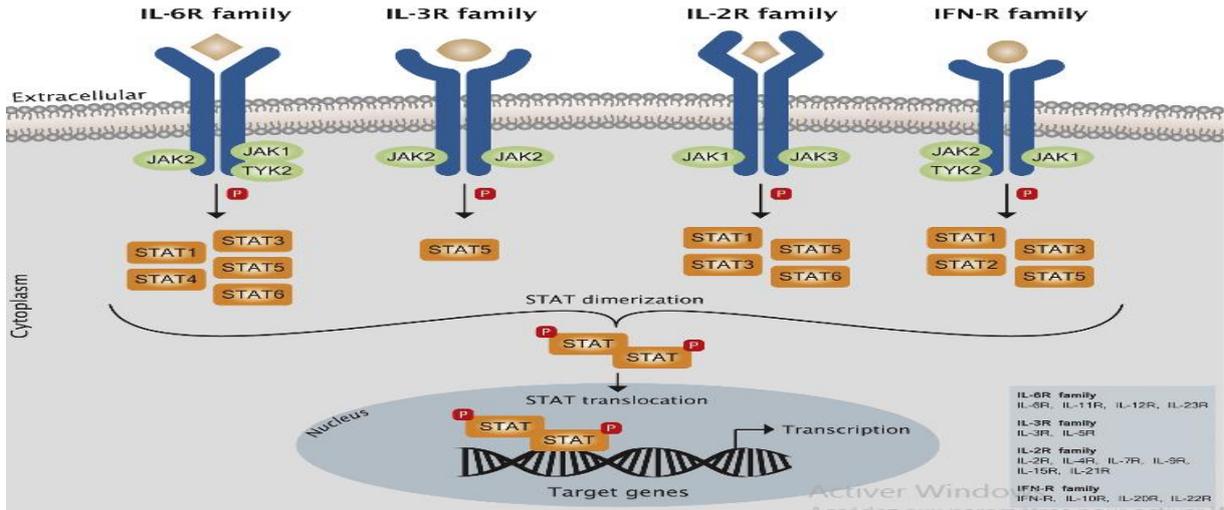


Figure 6 : Voie JAK-STAT (Coskun et al., 2013).

Chapitre 3 : *Laurus nobilis*

1. Généralités sur *Laurus nobilis*

Laurus nobilis L appartient à la famille des lauriers (Lauracées) qui comprend 32 genres et une gamme de 24,00 à 25,00 espèces (Saima, 2019), ce nom latin est d'origine celte qui veut dire « toujours vert » allusion au feuillage persistant de la plante (Pariente, 2001).

Les feuilles sont largement appliquées et connues comme assaisonnement et herbe médicinale depuis les périodes antiques grecs et romain (OuldYerou et al., 2015), ou il revêt un aspect sacré dans la mythologie grecque puisque la nymphe Daphné préféra être changée en laurier plutôt que de céder aux avances d'Apollon (Lobstein et al., 2017). Il est intéressant de noter que cette herbe qui était pendant longtemps employée dans la nourriture comme condiment et en médecine traditionnelle a, en fait, des propriétés qui peuvent suggérer de nouvelles applications (OuldYerou et al., 2015).

2. Description de la plante

Laurus nobilis, arbuste ou arbre aromatique de 2 à 10m de hauteur avec une tige droite, les tiges des lauracées ont un péricycle scléreux hétérogène (fibres et cellules scléreuses) et une essence cellulaire (Miliani et al., 2017). Les feuilles de cette plante sont étroitement oblongues-lancéolées et coriaces et elle est dioïque, avec des fleurs mâles et femelles sur des plants séparés.

Chaque fleur est jaune-vert pâle, d'environ 1 cm de diamètre, et elles sont portées par paires à côté d'une feuille. Les fleurs mâles ont 8 à 12 étamines avec deux glandes à la base et les fleurs femelles ont 2-4 staminodes. Les fruits des spécimens femelles mûrissent à l'automne sous forme de drupes ovoïdes (10 à 15 mm) en forme de baies noires brillantes avec une seule graine (Alfonso et al., 2017).

Laurus nobilis pousse dans une forêt ombragée et humide près des côtes souvent plantée comme plante ornementale et aromatique, elle est courant dans les ravins et les forêts humides comme ceux d'Alger et de Constantine. *Laurus nobilis* est cultivé pour des raisons commerciales en Turquie, en Algérie, en France, en Grèce, au Maroc, en Amérique centrale, dans le sud des États-Unis (Miliani et al., 2017)(Figure 7).



Figure 7 : Aspect morphologique de *Laurus nobilis* (Beloued, 2005).

3. Classification botanique de *Laurus nobilis*

Tableau 2 : Classification botanique de *Laurus nobilis* (Quezel et Santa, 1962).

| | |
|--------------------|--------------------------|
| Règne | Plantes |
| Sous Règne | Plantes vasculaires |
| Embranchement | Spermaphytes |
| Sous Embranchement | Angiospermes |
| Classe | Dicotylédones |
| Sous Classe | Dialypétales |
| Ordre | Laurales |
| Famille | Lauracées |
| Genre | <i>Laurus</i> |
| Espèce | <i>Laurus nobilis</i> L. |

4. Utilisations traditionnelles

Leurs feuilles séchées et l'huile essentielle (HE) de laurier sont utilisées comme épice et agent aromatisant précieux dans l'industrie culinaire et alimentaire (Muñiz et al., 2013), sont traditionnellement utilisés par voie orale pour traiter les symptômes de problèmes gastro-intestinaux, tels que ballonnements et flatulences épigastriques (Qnais et al., 2012) et sont utilisés comme phytothérapie contre un certain nombre de maladies telles que, entorses, indigestion, maux d'oreille et améliore la transpiration (Fang et al., 2005).

Les feuilles ont été utilisées également dans la médecine populaire iranienne pour traiter l'épilepsie, la névralgie et le parkinsonisme (Caputo et al., 2017).

L'extrait aqueux est utilisé dans la médecine populaire turque comme anti-hémorroïdaire, antirhumatismal, diurétique, comme un antidote contre les morsures de serpent, pour le traitement des maux d'estomac et diurétique. Récemment, il est utilisé dans le traitement de diabète et prévention de la migraine (Oussama et al., 2018).

L'HE de feuilles de laurier est largement utilisé dans le parfum et industries du savon (Caputo et al., 2017).

5. La composition chimique de *Laurus nobilis*

Les analyses phytochimiques de *Laurus nobilis* ont montré la présence des huiles volatiles et non volatiles, de flavonoïdes polaires (dérivées glycosylées de quercétine, kaempferol et de catéchine) et apolaires (quatre dérivés acylés de kaempferol), de tanins, lactones sesquiterpéniques, d'alcaloïdes, de minéraux et de vitamines (Abu-Dahab et al., 2014 ; Simic, 2003).

Il a été démontré que le rendement et la composition de l'HE du laurier étaient influencés par divers facteurs, tels que l'environnement de croissance, la saison de récolte, les parties de la plante, la méthode d'extraction, etc (Tableau 3) (Fidan et al., 2019).

Tableau 3 : Le rendement et les principaux composés des HE dans les fruits et les feuilles du *Laurus nobilis* (Fidan et al., 2019).

| | Les fruits | Les feuilles |
|---------------------------------------|--|---|
| La teneur en HE | 0,60 à 4,30% | 0,5 à 4,3%. |
| Les principaux composés des HE | -Le 1,8-cinéole (8,10–48,0%) - L'acétate d' α -terpinyle (3,67–10,4%) -Le sabinène (4,49–11,4%) -L' α -phellandrène -L'eugénol -Le méthyleugénol - α -pinène - β -ocimène - β -pinène | -Le 1,8-cinéole (30–70%) -linalol (0,9–26,9%) -acétate d' α -terpinyle (4,50–25,7%) - α -pinène - β -pinène -sabinène - α -terpinéol -terpinéol-4 |

Les racines et les feuilles sont une source de lactones sesquiterpéniques, et deux types chimiques distincts ont été trouvés contenant respectivement du laurénobiolide et du costunolide comme composés principaux (Kaurinovic, 2010).

6. Les Activités biologiques de *Laurus nobilis*

La feuille de laurier a de nombreuses activités biologiques telles que l'activité cicatrisante, l'activité antioxydante, l'activité antibactérienne, l'activité antivirale, l'activité immunostimulante, l'activité anticholinergique, l'activité antifongique, l'activité insectifuge, l'activité anticonvulsivante, l'activité antimutagène et l'activité analgésique et anti-inflammatoire (Saima, 2019).

- **Antibactérienne et antivirale**

L'HE de Laurier possède une notable activité anti-infectieuse à cause de sa forte concentration en 1,8-cinéole associé notamment à l'eugénol ou son méthyl (Demir et al., 2004 ; Taban et al., 2018).

- **Mucolytique et expectorante**

Les oxydes terpéniques comme le 1,8-cinéole contenus dans cette HE stimulent les glandes à mucine ainsi que le mouvement des cils de la muqueuse de l'arbre respiratoire. Le rôle de ces molécules est de dissoudre les complexes colloïdo-lipidiques des sécrétions afin de permettre la destruction des germes qui y sont enfouis (Lobstein et al., 2017).

- **Effet de rééquilibrage de la glycémie**

L'HE de *Laurus nobilis* a une capacité d'inhiber l' α -glycosidase intestinale (à plus de 90% à la concentration de 7.5 μ L/ml, par inhibition compétitive) ; donc peut être mise à profit pour réguler la glycémie (Khan, 2009).

- **Immunorégulatrice**

L'HE de *Laurier* noble est également capable de stimuler l'immunité. Le 1,8-cinéole a démontré, lors d'expériences, son caractère immunostimulant en augmentant les γ -globulines et les β -globulines (Lobstein et al., 2017).

- **Insecticide et répulsive**

L'HE de *Laurier* noble possède une activité répulsive significative sur *Culex pipiens* : jusqu'à 83 % de répulsion à 315 secondes d'exposition pour une dose de 10 μ L (Mediouni et al., 2012).

- **Cytotoxique, antioxydante et antiproliférative**

L'HE de *Laurier* noble a montré une action antiproliférative sur des cellules rencontrées dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). Par ailleurs, elle permet d'obtenir une synergie d'action antitumorale lorsqu'elle est associée aux chimiothérapies à base de cytarabine (Saab A. et al., 2012), un impact significatif est observé sur une lignée de cellules tumorales mammaires (Al-Kalaldehy et al., 2010).

Chapitre 4 : Activité anti-inflammatoire et analgésique

1. Relation douleur-inflammation

La loi de la douleur déclare: l'origine de toute douleur est l'inflammation et la réponse inflammatoire (Omoigui, 2007).

Des 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 via les médiateurs inflammatoires tels que la prostaglandine, les cytokines pro-inflammatoires et les chimiokines 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, via la synthèse de neuropeptides engendre la vasodilatation et l'activation des cellules immunitaires pour aboutir à une réaction inflammatoire nommée neuro-inflammation. Si la douleur aiguë est un symptôme corrélé à l'intensité et l'étendue de la lésion causale, la douleur chronique relève plutôt d'une activité inappropriée du système neurosensoriel dans laquelle le système immunitaire prend un rôle important (Bertin et Vergne-Salle, 2019 ; Oswald et al., 2016) (Figure 8) (Ren et Dubner., 2010).

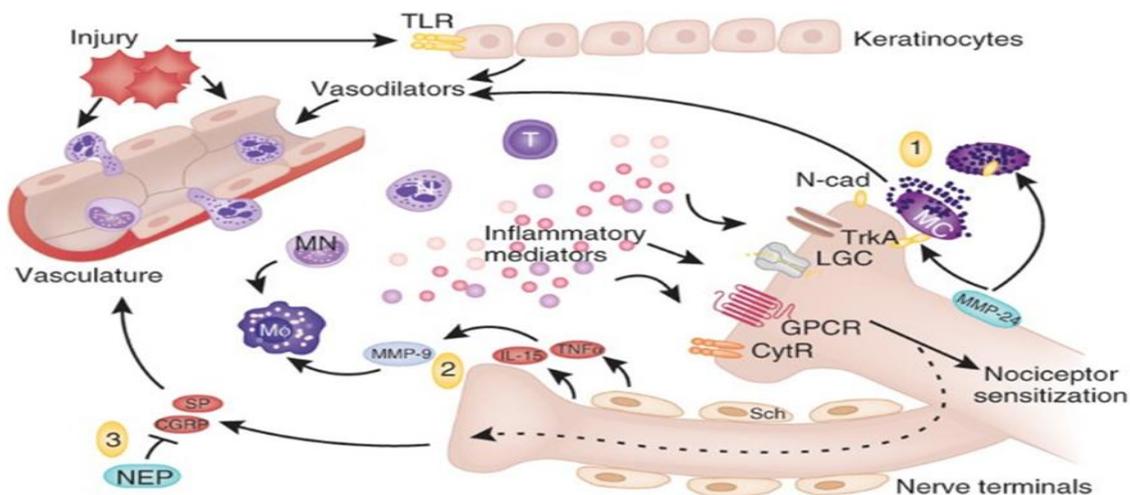


Figure 8 : Activation immunitaire et sensibilisation aux nocicepteurs après une blessure (Ren et Dubner., 2010).

Chapitre 4 : Activité anti-inflammatoire et analgésique

(1) La dégranulation des mastocytes nécessite un contact direct entre les mastocytes et les terminaisons nerveuses, médiée par la N-cadhérine (N-cad). La métalloprotéinase MMP-24 empêche la dégranulation des mastocytes en digérant la N-cad.

(2) La libération de TNF- α et d'IL-15 par les nerfs périphériques et les cellules de Schwann active la MMP-9 et facilite le recrutement des macrophages.

(3) Les terminaisons nerveuses nociceptives peuvent sécréter la substance P (SP) et CGRP par activation antidromique des branches terminales nerveuses voisines.

2. Activité analgésique et anti-inflammatoire

L'évaluation de l'activité anti inflammatoire et antalgique de *Laurusnobilis* a été l'objectif de plusieurs études.

L'étude de Sayyah et al., 2003 a été réalisée *in vivo* pour évaluer l'effet analgésique et anti inflammatoire de l'huile essentielle de feuille de *L. nobilis* chez les souris mâles NMRI et les rats Wistar, en utilisant le test de coup de queue (Tail-flick à la chaleur radiante) et le test de formaline pour mesurer les réponses nociceptives aiguës et le test d'induction d'œdème par la formaline pour l'activité anti inflammatoire (formaldéhyde 2,5% a été utilisé pour induire l'inflammation aiguë et chronique). Six groupes de souris ont été prétraités par voie intra péritonéale (i.p) avec une solution saline (10 ml / kg, contrôle), préparation Tween (10 ml / kg, contrôle), morphine (10 mg / kg, contrôle positif), et l'huile essentielle (0,015, 0,03 et 0,06 ml / kg). En d'autres deux groupes, les souris ont été respectivement prétraités avec naloxone (2 mg / kg, i.p) et naloxone (2 mg / kg, i.p) plus l'huile essentielle (0,03 ml / kg, i.p à 15 min d'intervalle) et la latence du coup de queue a été mesurée. La réponse anti nociceptive est représentée en pourcentage de l'indice d'analgésie (% AI). Pour mesurer les réponses nociceptives de longue durée dans le test de formaline, 30 min après injection (i.p) de l'huile essentielle, une solution de formaldéhyde 2,5% a été injecté par voie sous-cutanée dans la surface plante de la patte arrière gauche des rats. Les réponses comportementales au nociception, y compris morsure, léchage et des égratignures de la patte injectée ont été notées et le temps passé a été enregistré jusqu'à 1 h. Les 5 premières minutes ont été considérées en phase précoce et la période de 15 à 60 min en phase retardée de la réponse nociceptive.

L'étude démontre que l'HE de *Laurus nobilis* possède une action analgésique aussi puissante que la morphine (figure 9, 10) et une action anti-inflammatoire comparable au Piroxicam (AINS) (figure 11,12) (Sayyah et al., 2003).

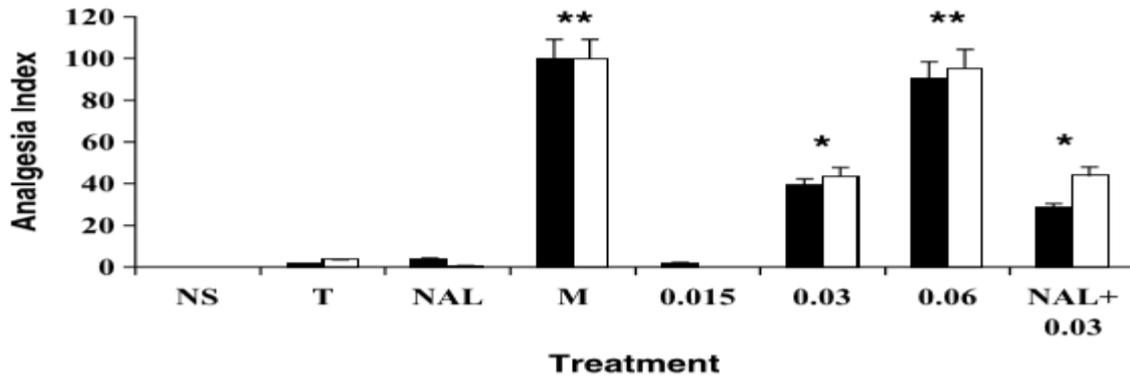


Figure 9: Effet analgésique de huile essentielle de *L. nobilis* L (0,015, 0,03 et 0,06 ml / kg) sur le test de coup de queue 30 () e 60 () mi □ après injection intrapéritonéale aux souris) (Sayyah et al., 2003).

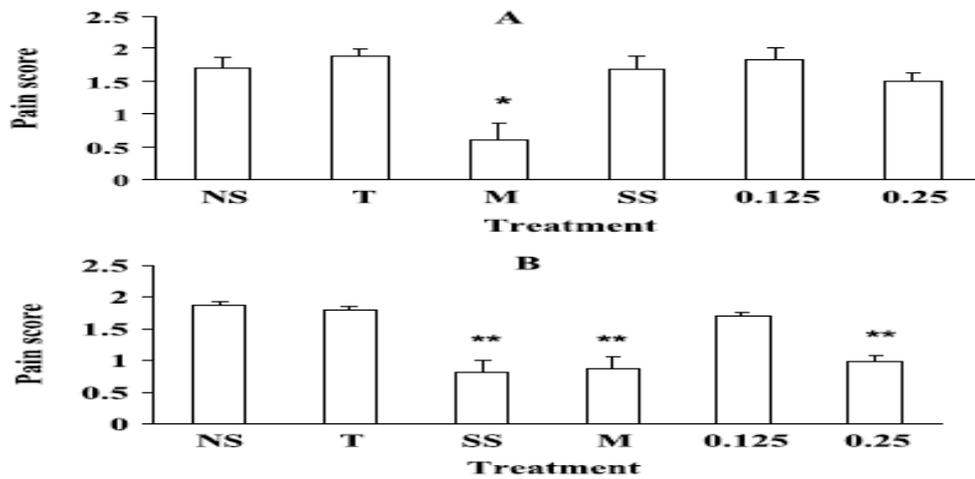


Figure 10. L'effet de l'huile essentielle de *L. nobilis* Linn. (0.125 et 0.25 ml/kg) sur les phases précoces (A: 0–5 min) et la phase tardive (B: 15–60 min) du test de formaline
 NS: Normal saline; T: Tween 80, 5% v/v; SS: Sodium salicylate (300 mg/kg); M: Morphine (10 mg/kg) (Sayyah et al., 2003).

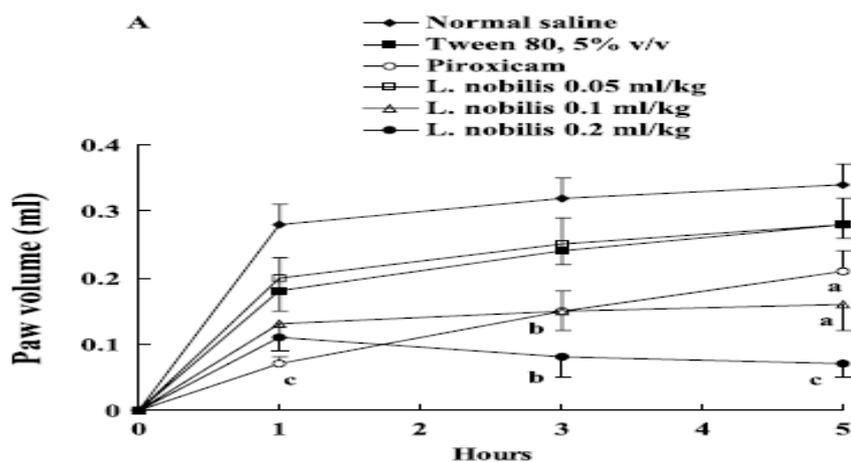


Figure 11. Effet du prétraitement à dose unique avec huile l'essentielle de *L. nobilis* L et Piroxicam (5 mg / kg) sur œdème de la patte de rat (Sayyah et al., 2003).

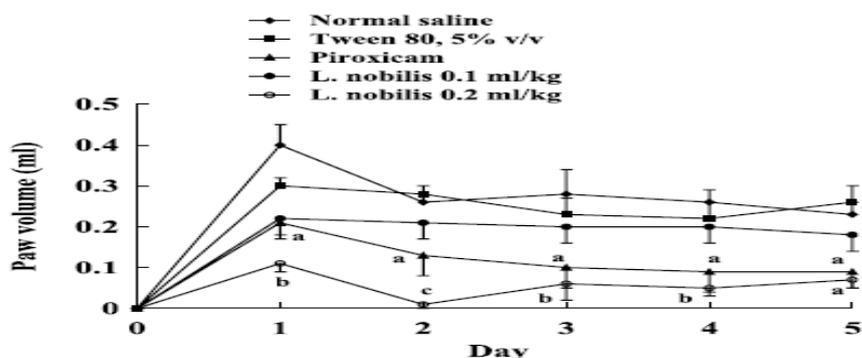


Figure 12. Effet de l'administration chronique de l'huile essentielle de *L. nobilis* Linn. sur l'inflammation de la patte de rat induite par la formaline (Sayyah et al., 2003).

L'étude précédente montre que l'HE de feuilles de *Laurus nobilis* possède d'intéressantes activités antinociceptives, anti-inflammatoires comparables à celles des anti-inflammatoires analgésiques et non stéroïdiens classiques.

Le facteur nucléaire NF- κ B est un régulateur clé de l'inflammation cellulaire et les réponses immunitaires. Il active l'expression d'un large éventail de gènes cibles, tels que l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS), la cyclooxygénase-2 (COX-2) et cytokines inflammatoires, y compris le (TNF- α). L'activation du NF- κ B a été associé à un certain nombre de maladies humaines, y compris les maladies inflammatoires (Kaileh et al., 2007 ; Turk et al., 2019). Donc, l'identification des inhibiteurs de NF- κ B devrait fournir une direction pour le développement de nouveaux agents anti-inflammatoires. Dans le cadre de la recherche continue de composés anti-inflammatoires à partir de plantes médicinales traditionnelles, *L. nobilis* a été choisi dans l'étude de Turk (2019), 21 lactones sesquiterpéniques ont été isolés à partir des feuilles de *L. nobilis* et les composés isolés ont

Chapitre 4 : Activité anti-inflammatoire et analgésique

été examinés pour leurs effets sur l'activité transcriptionnelle de NF- κ B induite par le LPS dans les cellules macrophages RAW 264.7 (Tableau 4) (Turk et al., 2019).

Tableau 4 : Effet des composés de *L. nobilis* sur l'activité du promoteur NF- κ B (Turk et al., 2019).

| Compounds | IC ₅₀ (μ M) | Compounds | IC ₅₀ (μ M) |
|-----------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 1 | > 100 | 10 | > 100 |
| 2 | 19.9 \pm 1.7 | 11 | > 100 |
| 3 | 13.9 \pm 1.6 | 12 | > 100 |
| 4 | 9.2 \pm 0.5 | 13 | 11.4 \pm 1.1 |
| 5 | 7.5 \pm 0.5 | 17 | 19.7 \pm 1.4 |
| 6 | 47.2 \pm 2.7 | 18 | 9.2 \pm 0.8 |
| 7 | 23.3 \pm 1.4 | 20 | > 100 |
| 8 | 25.2 \pm 1.9 | 21 | 23.9 \pm 1.3 |
| 9 | 4.0 \pm 0.3 | Parthenolide ^a | 4.1 \pm 0.2 |

Parmi les composés isolés, les laur-énoperoxyldes A (1) et B (2) ont été signalés pour la première fois dans la nature et le sivosinolide (11), l'altissin (12), le maroniolid (13) et le 4 α -hydroxy-guaia-10 (14), 11 (13) -diène-12,6 α -olide (20) ont d'abord été isolés de cette plante. Parmi vingt et un sesquiterpènes, la 11-exo-méthylènesantonine (9) a exercé l'inhibition la plus puissante avec une valeur IC₅₀ de 4,0 μ M. La santamarine (4), le magnolialide (5) et la zaluzanine D (18) ont également inhibé significativement l'activité NF- κ B avec IC₅₀ valeurs de <10 μ M. Ainsi, les lactones sesquiterpéniques pourraient être utilisées comme composés principaux pour le développement de produits anti-inflammatoires (Turk et al., 2019).

Kaileh et al. (2007) ont testé des extraits organiques de 24 espèces végétales sélectionnées, utilisées par les guérisseurs traditionnels palestiniens pour traiter différentes maladies, pour leurs activités anti-inflammatoires et anti-tumorales. Ils ont également étudié l'effet de neuf extraits de plantes sur l'activité inhibitrice de NF- κ B. Lors d'un prétraitement avec l'extrait dichlorométhane-méthanolique de *Laurus nobilis*, une inhibition claire de l'expression du gène rapporteur de NF- κ B peut être observée. Concernant le mécanisme d'inhibition de la NF- κ B par le même extrait, ils ont testé également si l'inhibition de la NF- κ B au niveau du promoteur est due à l'inhibition de la liaison NF- κ B / ADN. En conclusion, l'extrait dichlorométhane-méthanolique de *Laurus nobilis* a révélée une inhibition partielle de cette liaison.

Concernant le mécanisme d'effet de la plante sélectionnée dans notre étude, nous résumons une publication importante qu'il a réalisée Lee et al en 2018.

Pour élucider l'effet de *L.nobilis* sur l'inflammation, un extrait éthanolique de feuille a été testé sur la signalisation inflammatoire médiée par TLR4 dans les macrophages, en traitant la BMDMs (cellules résultant de la différenciation des cellules progénitrices de la moelle osseuse isolées à

Chapitre 4 : Activité anti-inflammatoire et analgésique

partir des os du tibia et du fémur de souris C57BL / 6 cultivées dans un milieu conditionné) avec LPS, un agoniste TLR4 bien connu. L'effet de *L. nobilis* sur l'expression de l'ARN messager (ARNm) des médiateurs inflammatoires (y compris l'IL-6, le TNF- α et l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS)) induits par le LPS a été examiné, en utilisant une PCR quantitative en temps réel. Les niveaux d'expression d'ARNm d'IL-6, de TNF- α et d'iNOS après le traitement au LPS ont été significativement inhibés de manière concentration-dépendante par le prétraitement par *L. nobilis*. L'effet du traitement par *L. nobilis* sur l'activation de facteurs de transcription, tels que NF- κ B et STAT3, qui sont connus pour être impliqués dans l'expression de divers médiateurs inflammatoires a également été examiné. La phosphorylation d'I κ B, qui active par la suite le NF- κ B, et la phosphorylation de STAT3, a été mesurée. *L. nobilis* a inhibé efficacement la phosphorylation de I κ B et STAT3 dans les BMDMs après stimulation par le LPS. L'effet inhibiteur de *L. nobilis* sur la signalisation NF- κ B induite par le LPS a été constamment observé dans le test du rapporteur NF- κ B. Pour déterminer si *L. nobilis* pouvait induire une cytotoxicité dans les concentrations expérimentales, ils ont utilisé l'exclusion de colorant bleu Trypan pour mesurer la viabilité cellulaire après culture de BMDMs pendant 12 heures en présence de 25, 50, 100 et 200 μ g / ml de *L. nobilis*. À ces concentrations, *L. nobilis* n'a pas induit d'effets cytotoxiques dans les BMDMs, indiquant que l'inhibition de la voie de signalisation inflammatoire n'était pas causée par la cytotoxicité cellulaire (figure 13) (Lee et al., 2018).

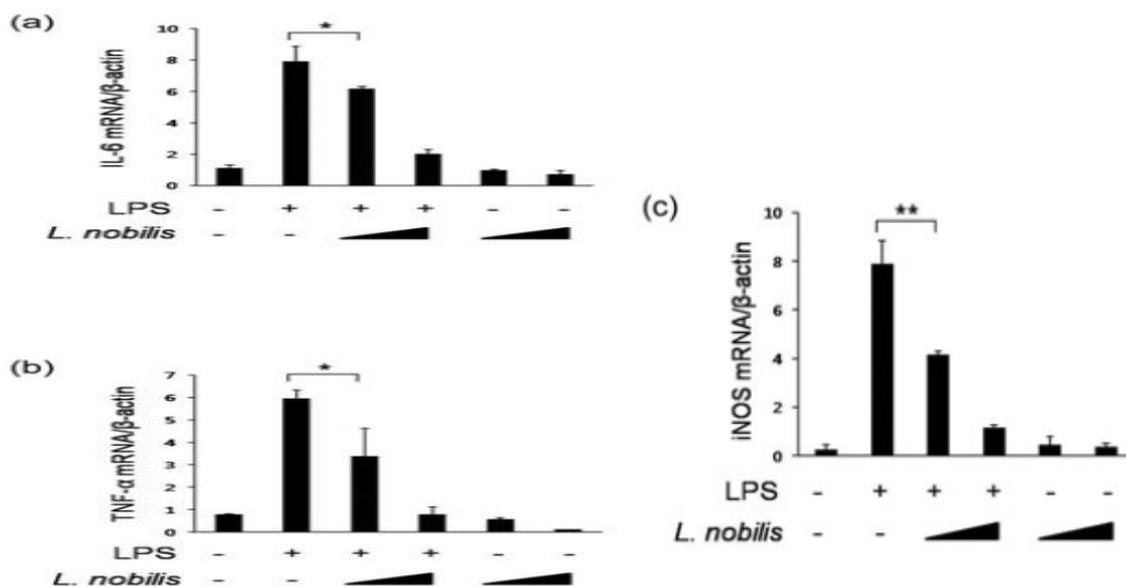


Figure 13. Effets inhibiteurs de *Laurus nobilis* sur la production de médiateurs inflammatoires dans les BMDMs stimulées par le LPS (Lee et al., 2018).

Chapitre 4 : Activité anti-inflammatoire et analgésique

(a – c) Les BMDMs de souris ont été prétraités avec de l'extrait de feuille de *L. nobilis* (25 et 50 µg / ml) pendant 30 minutes avant le traitement au LPS (100 ng / ml) pendant 6 heures. Les niveaux d'ARNm indiqués (IL-6, TNF- α et iNOS) ont été mesurés par PCR en temps réel. ** p <0,01.* p <0,05.

L'inflammasome est un complexe multiprotéiques intracytoplasmique activé par des stress cellulaires ou des infections et sont responsables de la libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1 β , L'inflammasome NLRP3, le plus étudié des inflammasomes, est impliqué dans des pathologies inflammatoires telles que la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde ou l'arthrite goutteuse (Gicquel et al., 2016).

Pour illustrer l'effet possible de l'extrait éthanolique de feuille de *L. nobilis* sur l'activation de l'inflammasome, les BMDM des souris initiées par LPS ont été traités avec de l'ATP, qui a été proposé pour activer l'inflammasome NLRP3 via l'ouverture de récepteurs de canaux cationiques non sélectifs P2X7. Ensuite, les niveaux de protéines des composants de l'inflammasome en utilisant l'analyse par Western blot ont été mesurés. L'extrait de feuille de *L. nobilis* a inhibé la sécrétion de la forme active d'IL-1 β et de caspase-1 gérée par l'ATP de manière dose-dépendante. Les effets inhibiteurs de *L. nobilis* sur la sécrétion d'IL-1 β et de caspase-1 étaient corrélés à une diminution du clivage de la pro-IL-1 β et de la procaspase-1. La diminution de la sécrétion de la forme active d'IL-1 β induite par *L. nobilis* a été confirmée par ELISA. Pour confirmer l'effet inhibiteur de *L. nobilis* sur l'activation de l'inflammasome NLRP3, les BMDMs ont été induites avec un autre activateur de l'inflammasome NLRP3 canonique, NIG. Cet activateur est un ionophore lipophile qui fonctionne directement comme un échangeur K⁺ / H⁺ lors du partage dans la membrane plasmique ou les organites intracellulaires. L'ajout de NIG au BMDMs amorcées par le LPS induit la sécrétion d'IL-1 β et de caspase-1 bioactives et l'extrait de feuille de *L. nobilis* a systématiquement inhibé la sécrétion d'IL-1 β et de caspase-1 de manière dose-dépendante. L'effet inhibiteur de l'extrait de *L. nobilis* sur la sécrétion active d'IL-1 β en réponse à la nigericine a été confirmé par ELISA (Figure 14) (Lee et al., 2018).

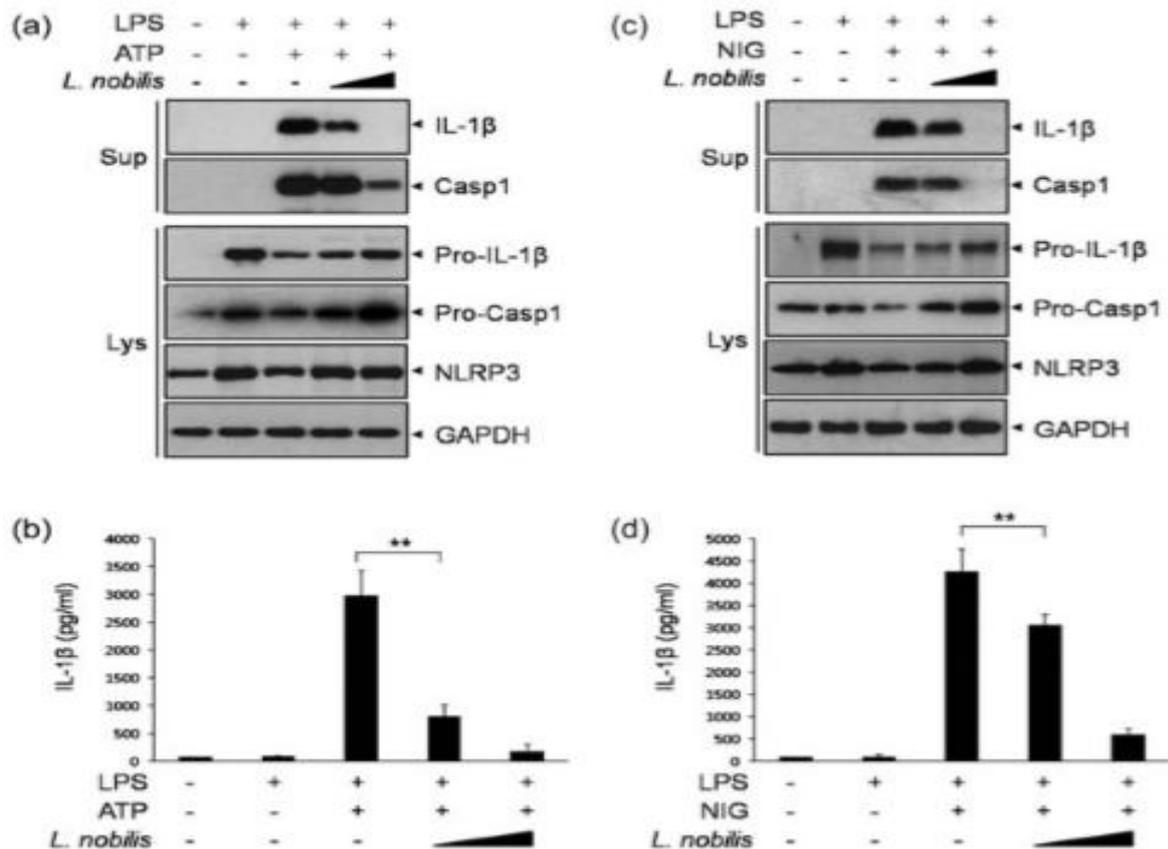


Figure 14. Effets inhibiteurs de *Laurus nobilis* sur l'activation de l'inflammasome NLRP3 (Lee et al., 2018).

(a) Les BMDM de souris ont été amorcées avec un traitement LPS (500 ng / ml) pendant 3 heures, puis avec un traitement à l'extrait de *L. nobilis* (25 et 50 ug / ml) pendant 30 minutes avant le traitement ATP (5 mM) pendant 1 heure. Les surnageants de culture (Sup) ont été immunoblottés en utilisant des anticorps anti-IL-1 β et anti-caspase-1. Les extraits cellulaires (Lys) ont été immunoblottés en utilisant des anticorps anti-IL-1 β , anti-caspase-1, anti-NLRP3 et anti-GAPDH(glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase). (b) La sécrétion d'IL-1 β dans le surnageant a été mesurée par ELISA. (c) Les BMDM de souris ont été amorcées avec un traitement au LPS (500 ng / ml) pendant 3 heures, puis avec un traitement d'extrait de *L. nobilis* (25 et 50 ug / ml) pendant 30 minutes avant le traitement à la nigéricine (10 uM) pendant 1 heure. Les Lys ont été immunoblottés en utilisant des anticorps anti-IL-1 β , anti-caspase-1, anti-NLRP3 et anti-GAPDH. (d) La sécrétion d'IL-1 β dans les surnageants a été mesurée par ELISA. ** p <0,01.

L'oligomérisation de l'ASC est cruciale pour l'activation de l'inflammasome NLRP3 et peut être détectée dans les cellules activées par l'inflammasome (Fernandes-Alnemri et al., 2007). Ils ont ensuite cherché à savoir si l'extrait de *L. nobilis* pouvait inhiber l'oligomérisation de l'ASC en

Chapitre 4 : Activité anti-inflammatoire et analgésique

utilisant des tests de western blot. *L. nobilis* a réduit efficacement la formation d'oligomères ASC en réponse aux activateurs de l'inflammasome ATP et nigericine. Pour fournir une preuve supplémentaire que l'extrait de *L. nobilis* inhibe le pyroptosome ASC, ils ont visualisé la formation de taches ASC par coloration par immuno-fluorescence. Le nombre de cellules contenant des taches ASC a été augmenté après stimulation avec l'ATP ou NIG, mais il a été considérablement réduit par le prétraitement par *L. nobilis*. Ces résultats suggèrent que *L. nobilis* inhibe l'activation de l'inflammasome NLRP3 en supprimant l'oligomérisation ASC.

Pour identifier quel composant de l'extrait de *L. nobilis* contribue à inhiber l'activation de l'inflammasome. Lee et al., en 2018 se sont concentrés sur le 1,8-cinéole, qui est le constituant pharmacologique le plus abondant de *L. nobilis* (Cherrat et al., 2014). Ils ont d'abord examiné l'effet du 1,8-cinéole sur les niveaux d'ARNm des molécules de signalisation inflammatoire induite par le LPS par PCR quantitative en temps réel. Les niveaux d'expression d'ARNm d'IL-6, de TNF- α et d'iNOS ont été efficacement inhibés de manière dépendante de la concentration par un prétraitement au 1,8-cinéole. L'activation de NF- κ B et STAT, qui sont impliqués dans la transcription médiée par LPS / TLR4, ont été inhibés de manière similaire par un prétraitement au 1,8 - cinéole après stimulation par LPS dans les BMDMs. Pour examiner l'effet du 1,8-cinéole sur l'activation de l'inflammasome, ils ont traité des BMDMs amorcées par le LPS avec du 1,8-cinéole et de l'ATP, et ont analysé les niveaux de protéines à l'aide d'une analyse par Western blot et ELISA. Le 1,8-cinéole a bloqué efficacement la sécrétion active d'IL-1 β et de caspase-1. De plus, le 1,8-cinéole a systématiquement inhibé la sécrétion d'IL-1 β médiée par le NIG. L'ensemble de ces résultats indiquent que le 1,8-cinéole a affaibli la signalisation inflammatoire médiée par le LPS / TLR4 via l'inhibition de l'activation de l'inflammasome.

Une étude *in vivo* ont été menées sur l'effet de *L. nobilis* dans l'inflammation où ils ont examiné l'effet de l'extrait de feuille de *L. nobilis* sur l'inflammation pulmonaire en utilisant un modèle de souris ALI. Pour examiner les changements immunologiques avec l'ALI, ils ont d'abord évalué l'infiltration de cellules immunitaires dans les poumons, car ce processus a été lié à la physiopathologie de l'ALI. Les souris ont reçu une injection intra trachéale de LPS et le recrutement de cellules immunitaires dans le liquide BAL a été évalué avec une coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E). Le prétraitement avec *L. nobilis* a réduit le recrutement de cellules inflammatoires, telles que les macrophages, les neutrophiles et les lymphocytes, dans le liquide BAL. Le recrutement de neutrophiles activés dans le parenchyme pulmonaire, une caractéristique majeure de l'ALI, a été inhibé de manière significative par *L. nobilis*. Pour évaluer davantage l'accumulation

Chapitre 4 : Activité anti-inflammatoire et analgésique

des neutrophiles dans les poumons, l'activité MPO, une enzyme marqueur de l'activation des neutrophiles, a été mesurée (Borregaard, Sorensen et Theilgaard-Monch, 2007). L'activité MPO induite par l'administration de LPS a été systématiquement inhibée par le prétraitement par *L. nobilis*. Ils ont ensuite déterminé les taux de protéines de diverses cytokines et chimiokines dans le liquide BAL en utilisant ELISA où ils ont trouvés que les niveaux d'IL-1 β étaient significativement plus faibles dans le liquide BAL de souris prétraitées par *L. nobilis* que dans le liquide provenant de souris traitées au LPS. De même, les taux de TNF- α et d'IL-6 étaient systématiquement plus faibles dans les liquides BAL de souris prétraitées par *L. nobilis*. Ces résultats suggèrent que *L. nobilis* atténue l'inflammation pulmonaire aiguë chez les souris ALI. Pour vérifier l'effet inhibiteur de *L. nobilis* sur l'ALI, ils ont ensuite mesuré les niveaux d'expression de l'ARNm des cytokines pro-inflammatoires dans les tissus pulmonaires en utilisant la PCR en temps réel. Un prétraitement avec *L. nobilis* a supprimé l'expression d'IL 1 β en réponse à l'administration de LPS. En outre, les augmentations induites par le LPS des taux d'ARNm de TNF- α et d'IL-6 ont été systématiquement inhibées chez les souris prétraitées par *L. nobilis*. Ces résultats indiquent que l'extrait de *L. nobilis* atténue l'expression in vivo des cytokines pro-inflammatoires chez les souris ALI (figure 15) (Lee et al., 2018).

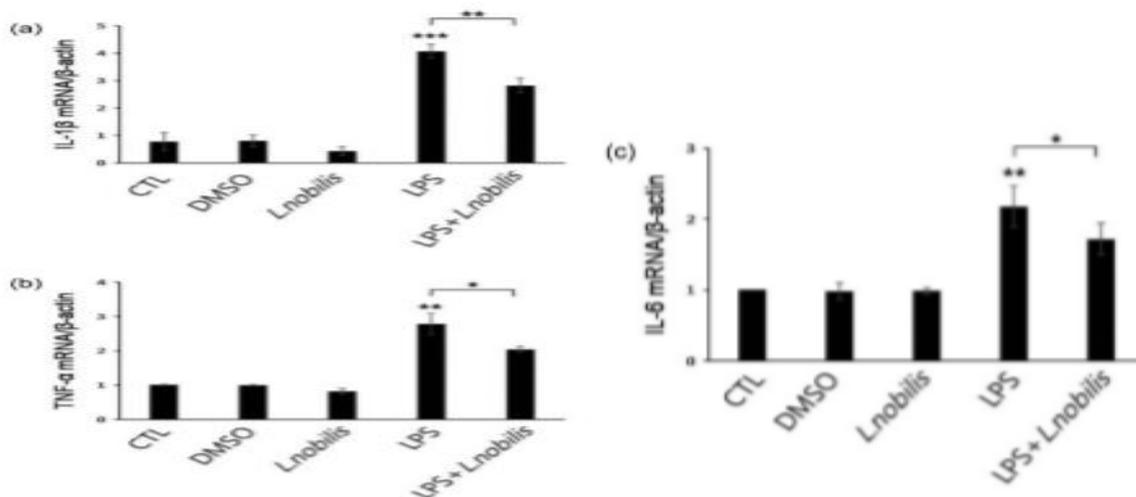


Figure 15. Effets inhibiteurs de l'extrait de *Laurus nobilis* sur l'expression de cytokines pro-inflammatoires dans les tissus pulmonaires de souris ALI (lésion pulmonaire aiguë). LPS (1 mg / kg). Avant l'injection de LPS, du DMSO (véhicule) ou de l'extrait de *L. nobilis* (30 mg / kg) a été pré-injecté pendant 30 min. Les souris ont été tuées 24 heures après l'injection de LPS, et les tissus pulmonaires ont ensuite été homogénéisés. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (Lee et al., 2018). (Annexe 1)

Conclusion

La médecine traditionnelle est largement répandue et tient une place majeure dans le traitement de différentes maladies chroniques et aigues comme l'inflammation. Ce travail a été orienté pour étudier l'activité anti-inflammatoire de *Laurus nobilis*.

Il existe des études qui ont démontré que l'HE de *Laurus nobilis* possède une activité analgésique puissante et comme l'origine de la douleur est l'inflammation, comme le prouvent des recherches récentes, ces études prouvent également l'efficacité de la plante dans la lutte contre l'inflammation.

L'activation du NF- κ B a été associée à un certain nombre de maladies humaines, y compris les maladies inflammatoires et l'identification des inhibiteurs de NF- κ B devrait fournir une direction pour le développement de nouveaux agents anti-inflammatoires.

L. nobilis a un effet inhibiteur sur l'expression de l'ARN messager (ARNm) des médiateurs inflammatoires (y compris l'IL-6, le TNF- α et l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS)) de manière concentration-dépendante. Il a également un effet inhibiteur sur l'activation de facteurs de transcription, tels que NF- κ B et STAT3, qui sont connus pour être impliqués dans l'expression de divers médiateurs inflammatoires.

L. nobilis inhibe également l'activation de l'inflammasome NLRP3 (responsable de la libération de cytokines pro-inflammatoires, est impliqué dans des pathologies inflammatoires) en supprimant l'oligomérisation ASC. En plus de tous ces résultats importants, cette plante a atténué l'inflammation pulmonaire aiguë chez les souris.

Sur la base de tout ce qui précède, nous concluons que *Laurus nobilis* a un potentiel intéressant qui pourrait être utilisé de manière raisonnée dans le traitement de l'inflammation, et comme nouvelle molécule anti-inflammatoire.

Les références bibliographiques

- Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., &Hezmee, M. N. M.** (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary World*, 11(5), 627–635.
- Abu-Dahab, R., Kasabri, V., &Afifi, F.** (2014). Evaluation of the volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis* L. (Lauraceae) on breast cancer cell line models. *Records of Natural Products*, 8, 136–147.
- Aggarwal, B. B., &Shishodia, S.** (2006). Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochemical Pharmacology*, 71, 1397 -1421.
- Alessandra, B., Francesca, D., Dominique, D., Didier, D., Aida, S., Fernandez., Doreen, G., Claudia, N., Paula, P., Roberta, R., Didier, R., Danit, R.,& Guy, V.** (2017). Dairy products and inflammation: A review of the clinical evidence. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(12), 2497-2525.
- Alfonso, A., Joaquín, A., &Sofía, S.** (2017). Phytochemicals and Biological Activities of *Laurel* Tree (*Laurus nobilis*). *Natural Product Communications*, 12 (5), 743-757.
- Al-Kalaldehy,J., Abu-Dahab, R.,&Afifi, F.** (2010).Volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis*, *Origanumsyriacum*, *Origanumvulgare*, and *Salvia triloba* against human breast adenocarcinoma cells. *Nutrition Research*, 30(4), 271–278.
- Al-Soudi, A., Kaaij, M. H., &Tas, S. W.** (2017). Endothelial cells: From innocent bystanders to active participants in immune responses. *Autoimmunity Reviews*, 16(9), 951–962.
- Arman, M., Payne, H., Ponomaryov, T., & Brill, A.** (2015). Role of Platelets in Inflammation. *The Non-Thrombotic Role of Platelets in Health and Disease*.
- Averbeck, B. (n.d.). (2007).** Neuropeptide Release in Inflammation. *Encyclopedia of Pain*, 1320–1322.
- Barton, G.M. (2008).** A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *Journal Clinical Investigation*, 118, 413-420.
- Beinke, S., & Ley, S.C.** (2004). Functions of NF-kappaB1 and NF-kappaB2 in immune cell biology. *Biochemical Journal*, 382, 393–409.
- Beloued, A.** (2005). *Plantes médicinales d’Algérie - 5ème édition*. Ben aknoun (Alger).pp. 124-125.
- Béné, M.C., Faure, G.C ., & Kolopp-Sarda, M.N.** (2005). Inflammation muqueuses et analyses de laboratoire. *Biopharma*, 42-68.
- Bertin, P., &Vergne-Salle, P.** (2019). Douleur et inflammation. *Revue Du Rhumatisme*, 86, 25–29.
- Boengler, K., Hilfiker-Kleiner, D., Drexler, H., Heusch, G., &Schulz, R.** (2008).The myocardial JAK/STAT pathway: from protection to failure. *Pharmacology Therapeutics*, 120, 172–185.

- Borregaard, N., Sørensen, O. E., & Theilgaard-Mönch, K.** (2007). Neutrophil granules: A library of innate immunity proteins. *Trends in Immunology*, 28(8), 340–345.
- Botting, R.M., & Botting, J.H.** (2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: an overview. *Clinical Drug Investigation*, 19, 1–7.
- Caputo, L., Nazzaro, F., Souza, L., Aliberti, L., De Martino, L., Fratianni, F., & De Feo, V.** (2017). *Laurus nobilis*: Composition of Essential Oil and Its Biological Activities. *Molecules*, 22(6), 930.
- Chandrasekharan, B., Nezami, B. G., & Srinivasan, S.** (2013). Emerging neuropeptide targets in inflammation: NPY and VIP. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 304(11), 949–957.
- Charles, N., Serthan, Peter, A. W., & Derek, W. G.** (2010). Fundamentals of inflammation. *Cambridge university press*, 2-3.
- Chaudhry, N. M. A., & Tariq, P.** (2006). Bactericidal activity of black pepper, bay leaf, aniseed and coriander against oral isolates. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19 (3), 214-218.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., & Zhao, L.** (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218.
- Cherrat, L., Espina, L., Bakkali, M., García-Gonzalo, D., Pagán, R., & Laglaoui, A.** (2014). Chemical composition and antioxidant properties of *Laurus nobilis* L. and *Myrtus communis* L. essential oils from Morocco and evaluation of their antimicrobial activity acting alone or in combined processes for food preservation. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94(6), 1197–1204.
- Clos, J.** (2012). L'immunité chez les animaux et les végétaux. *Paris : Lavoisier*. 283, 285, 286, 291.
- Coskun, M., Salem, M., Pedersen, J., & Nielsen, O. H.** (2013). Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacological Research*, 76, 1–8.
- Cronkite, D. A., & Strutt, T. M.** (2018). The Regulation of Inflammation by Innate and Adaptive Lymphocytes. *Journal of Immunology Research*, 1–14.
- Demir, V., Gunhan, T., Yagcioglu, A. K., & Degirmencioglu, A.** (2004). Mathematical modelling and the determination of some quality parameters of air-dried bay leaves. *Biosystems Engineering*, 88(3), 325-335.
- Dhillon, A.S., Hagan, S., Rath, O., & Kolch, W.** (2007). MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene*, 26, 3279–3290.
- Driss, V., Legrand, F., Loiseau, S., & Capron, M.** (2010). L'éosinophile : nouvel acteur de la réponse immunitaire innée ? *Médecine/sciences*, 26(6-7), 621–626.
- Eming, S. A., Krieg, T., Davidson, J. M.** (2007). Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127, 514–525.

Fang, F., Sang, S., Chen, K.Y., Gossiau, A., Ho, C. T., & Rosen, R.T.(2005). Isolation and identification of cytotoxic compounds from Bay leaf (*Laurus nobilis*). *Food Chemistry*, 93, 497-501.

Fernandes-Alnemri, T., Wu, J., Yu, J.W., Datta, P., Miller, B., Jankowski, W., & Alnemri, E. S. (2007). The pyroptosome: A supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation. *Cell Death & Differentiation*, 14(9), 1590–1604.

Fidan, H., Stefanova, G., Kostova, I., Stankov, S., Damyanova, S., Stoyanova, A., & Zheljzkov, V. D. (2019). Chemical Composition and Antimicrobial Activity of *Laurus nobilis* L. Essential Oils from Bulgaria. *Molecules*, 24(4), 804.

Fiorini, C., David, B., Fouraste, I., & Vercauteren, J. (1998). Acylated kaempferol glycosides from *Laurus nobilis* leaves. *Phytochemistry*, 47, 821-824.

Fujiwara, N., & Kobayashi, K. (2005). Macrophages in inflammation. *Current Drug Targets Inflammation Allergy*, 4(3):281-6.

Jackson, L., & Evers, B.M. (2006). Chronic inflammation and pathogenesis of GI and pancreatic cancers, in: The link between inflammation and cancer. *Springer US*, 130, 39-65.

Jain, P., Pandey, R., & Shuklah, S. (2014). Inflammation: Natural Resources and Its Applications. Illustrée. Springer Briefs in Immunology. New Delhi Heidelberg New York Dordrecht London: 8 -9.

Jose, O.G de Freitas., Paulo, R. Q., Bernardo, H., Guilherme, A., Franco, L., & Stella, M.(2015). Does dexamethasone act in neuropeptides SP and CGRP in neurogenic inflammation of the skin? An experimental study. *Acta Cirurgica Brasileira*, 30(8), 1678-2674.

Henrotin, Y., Deby-Dupont, G., & Reginster, J.Y. (2001). Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *Revue Médicale de Liege*, 566, 433-442.

Ivashkiv, L.B., & Hu, X.(2003). The JAK/STAT pathway in rheumatoid arthritis: pathogenic or protective? *Arthritis Rheumatol*, 48, 2092–2096.

Georg, S., & Markus, F.N.(2018). Resolution of chronic inflammatory disease: universal and tissue-specific concepts. *Nature Communications*, 15, 9(1), 3261.

Gicquel, T., Robert, S., Victoni, T., & Lagente, V.(2016). L'inflamasome NLRP3 : physiopathologie et applications thérapeutiques, *La Presse Médicale*, 45(4), 438-446.

Gougerot-Pocidallo, M.A., El Benna, J., My-Chan, Dang, P., & Elbim, C. (2007). *Quand les polynucléaires neutrophiles attrapent les agents pathogènes dans leurs filets. Médecine/sciences*, 23(5), 464–465.

Karthik, K., Kumar, B. R. P., Priya, V. R., Kumar, S.K., & Rathore, R.S. B. (2013). Evaluation of anti-inflammatory activity of canthium par vilforum by *in vitro* method. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 1(5), 2320 – 3471.

Kaurinovic, B., Popovic, M., & Vlaisavljevic, S. (2010). *In Vitro* and *in Vivo* Effects of *Laurus nobilis* L. Leaf Extracts. *Molecules*, 15(5), 3378–3390.

Khan, A., Zaman, G., & Anderson, R. (2009). Bay leaves improve glucose and lipid profile of people with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 44(1), 52–56.

Khemasili, K., Moch, A. W., Sanarto, S., & Setyawati, K. (2018). *In vitro* and *In vivo* Anti-inflammatory Activities of *Coptosapeltaflavescens* Korth Root's Methanol Extract. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 8(09), 42–48.

Kim, E. K., & Choi, E. J. (2010). Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochimica and Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1802(4), 396–405.

King, T. C. (2007). Cell Injury, Cellular Responses to Injury, and Cell Death. *Elsevier's Integrated Pathology*, 13, 1–20.

Kivcak, B., & Mert, T. (2002). Preliminary evaluation of cytotoxic properties of *Laurus nobilis* L. leaf extracts. *Fitoterapia*, 73, 242–243.

Lakhani, S.R., Finlayson, C.J., Dilly, S.A., & Gandhi, M. (2016). Basic pathology : An introduction to the mechanism of disease. Edition Kindle. 5e Edition, France, 109–130.

Lawrence, T. (2009). The Nuclear Factor NF- κ B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(6), a001651–a001651.

Lee, E. H., Shin, J. H., Kim, S.S., Lee, H., Yang, S.R., & Seo, S.R. (2018). *Laurus nobilis* leaf extract controls inflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 6854–6864.

Levy, D.E., & Darnell, Jr. J.E. (2002). Stats: transcriptional control and biological impact. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3, 651–62.

Liu, T., Zhang, L., Joo, D., Sun, S. (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *signal transduction and targeted therapy*. 2, e17023.

Liu, Z., Wang, Y., Wang, Y., Ning, Q., Zhang, Y., Gong, C., Zhao, W., Jing, G., & Wang Q. (2016). Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. *International Immunopharmacology*, 35, 210–216.

Lobstein, A., Couic-Marinier, F., & Briot, C. (2017). Huile essentielle de Laurier noble. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(571), 57–60.

Male, D., Brostoff, J., Roth, D.B., & Roitt, I. (2007). Immunology. Édition Elsevier Masson. 7e Édition. Paris, P: 6.

Manzoor, Z., & Koh, Y. (2012). Mitogen-activated Protein Kinases in Inflammation. *Journal of Bacteriology and Virology*, 42, 189–195.

Marques, A., Teiseira, B., & Nunes, M. (2016). Chapter 26 - Bay Laurel (*Laurus nobilis*) Oils. In Victor R. Preedy (ed) Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety, *Academic Press*, 239–246.

- Mekaj, Y.H.**(2016). The roles of platelets in inflammation, immunity, wound healing and malignancy.*International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9, 5347-5358.
- Mediouni Ben Jemâa, J., Tersim, N., &Toudert, K. T.** (2012).Insecticidal activities of essential oils from leaves of *Laurus nobilis* L. from Tunisia, Algeria and Morocco, and comparative chemical composition.*Journal of Stored Products Research*, 48, 97–104.
- Medzhitov, R.** (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–435.
- Mescher, A. L.** (2017). Macrophages and fibroblasts during inflammation and tissue repair in models of organ regeneration. *Regeneration*, 4(2), 39–53.
- Miller, A.M.,&McInnes, I.B.** (2011).Cytokines as therapeutic targets to reduce cardiovascular risk in chronic inflammation.*Current Pharmaceutical Design*, 17 (1), 1–8.
- Milliat, F., & François, A.** (2018). Les mastocytes, stakhanovistes de l'immunité. *Médecine/sciences*, 34(2), 145–154.
- Miyake, K., &Karasuyama, H.** (2017).Emerging roles of basophils in allergic inflammation. *Allergology International*, 66(3), 382–391.
- Moghtader, M., &Salari, H.** (2012).Comparative survey on the essential oil composition from the leaves and flowers of *Laurus nobilis* L. from Kerman province. *Journal of Ecology and the Natural Environment*, 4, 150-153.
- Mócsai, A.** (2013). Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *Journal of Experimental Medicine*, 210, 1283-1299.
- Monastero, R. N. &Pentyala, S.** (2017). Cytokines as biomarkers and their respective clinical cutoff levels.*International Journal of Inflammation*.
- Muñiz-Márquez, D. B., Martínez-Ávila, G. C., Wong-Paz, J. E., Belmares-Cerda, R., Rodríguez-Herrera, R., & Aguilar, C. N.** (2013). Ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from *Laurus nobilis* L. and their antioxidant activity. *Ultrasonics Sonochemistry*, 20(5), 1149–1154.
- Oeckinghaus, A., & Ghosh, S.** (2009). The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harbor Perspectives Biology*, 1: a000034.
- 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.
- OuldYerou, K., Meddah, B.,&TirTouil, A.** (2015).Etude de l'effet d'huile essentielle de laurier noble de l'ouest algérien sur salmonella spp *in vitro* et *in vivo*. *European Scientific Journal*. 11(33), 311-318.

- O'Shea, J.J., Schwartz, D.M., Villarino, A.V., Gadina, M., McInnes, I.B., & Laurence, A.** (2015). The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annual Review of Medicine*, 66, 311–328.
- O'Shea, J.J., & Plenge, R.** (2012). JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity journal*, 36, 542–50.
- Oswald, J., Sander Andrade Portella, C., & Panossian, C.** (2016). Inflammatory mediators of neuropathic pain Rev Dor. São Paulo, 17(Suppl 1):S35-42.
- Oussama, M., Manal, D., ... & Ghenwa, I.** (2018). Review Study on the Physiological Properties and Chemical Composition of the *Laurus nobilis*. *The Pharmaceutical and Chemical Journal*, 5(1), 225-231.
- Pearson, G., Robinson, F., Beers Gibson, T., Xu, B. E., Karandikar, M., Berman, K., & Cobb, M. H.** (2001). Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocrine reviews*, 22(2), 153-183.
- Qnais, E.Y., Abdulla, F.A., Kaddumi, E.G., & Abdalla, S.S.** (2012). Antidiarrheal activity of *Laurus nobilis* L. leaf extract in rats. *Journal of Medicinal Food*, 15, 51–57.
- Quezel, P., & Santa, S.** (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Éditions du Centre National de la Recherche Scientifique. Tome I. 565.
- Raingeaud, J., Whitmarsh, A. J., Barrett, T., Dérijard, B., & Davis, R. J.** (1996). MKK3- and MKK6-regulated gene expression is mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway. *Molecular and Cellular Biology*, 16, 1247–1255.
- Rankin, J. A.** (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Advanced Critical Care*, 15(1), 3-17.
- Ren, K., & Dubner, R.** (2010). Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature medicine*, 16, 1267-1276.
- Robertson, S.A., Koleva, R.I., Argetsinger, L.S., Carter-Su, C., Marto, J. A., ... & Feener, E. P.** (2009). Regulation of Jak2 function by phosphorylation of Tyr317 and Tyr637 during cytokine signaling. *Journal of Molecular Cell Biology*, 29, 3367–78.
- Rosales, C.** (2018). Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Frontiers in Physiology*, 9.
- Rousselet, M., Vignaud, J. M., Hofman, P., & Chatelet, F. P.** (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3). Copyright AFECAP, 1-75.
- Saab, A., Tundis, R., & Loizzo, M.** (2012). Antioxidant and antiproliferative activity of *Laurus nobilis* L. (*Lauraceae*) leaves and seeds essential oils against K562 human chronic myelogenous leukaemia cells. *Natural Product Research*, 26(18), 1741–1745.

Sabio, G., & Davis, R.J. (2014). TNF, MAP kinase signalling pathways. *Semin in Immunol*, 26, 237–245.

Sanchez-Munoz, F., Dominguez-Lopez, A., & Yamamoto-Furusho, J.K. (2008). Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World Journal Gastroenterology*, 14, 4280-4288.

Sarkhel, S. (2015). Evaluation of the anti-inflammatory activities of *Quillajasaponaria*. *Toxicology Report*, 2, 1-3.

Sayyah, M., Saroukhani, G., Peirovi, A., & Kamalinejad, M. (2003). Anti-inflammatory activity of the leaf essential oil of *Laurusnobilis*. *Phytotherapy Research*, 17, 733-736.

Schwartz, C., Eberle, J.U., & Voehringer, D. (2016). Basophils in inflammation. *European Journal of Pharmacology*, 778, 90–95.

Shi, G., & Morrell, C.N. (2011). Platelets as initiators and mediators of inflammation at the vessel wall. *Thrombosis Research*, 127(5), 387-390.

Simic, M., Kundakovic, T., & Kovacevic, N. (2003). Preliminary assay on the antioxidant activity of *Laurus nobilis* extracts. *Fitoterapia*, 74, 613-616.

Sun, S.C., Chang, J.H., & Jin, J. (2013). Regulation of nuclear factor-kappaB in autoimmunity. *Trends in Immunology*, 34, 282–289.

Sun, S.C. (2011). Non-canonical NF-kappaB signaling pathway. *Cell Research*, 21, 71–85.

Stark, G.R., & Darnell, Jr. J.E. (2012). The JAK-STAT pathway at twenty. *Immunity journal*, 36, 503–14.

Steinhubl, S.R. (2007). Platelets as mediators of inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 21, 115-121.

Taban, A., Saharkhiz, M. J., & Niakousari, M. (2018). Sweet bay (*Laurus nobilis* L) essential oil and its chemical composition, antioxidant activity and leaf micromorphology under different extraction methods. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, (9), 12-18.

Tavares, A.H., Burgel, P.H., & Bocca, A.L., 2015. Turning up the heat: inflammasome activation by fungal pathogens. *PLOS Pathogens*. 11, e1004948.

Thalhamer, T., McGrath, M.A., & Harnett, M.M. (2008). MAPKs and their relevance to arthritis and inflammation. *The journal of Rheumatology*, 47, 409–414.

Turk, A., Ahn, J.H., Song, J.Y., Khlife, H. K., Gali-Muhtasib, H., ... & Lee, M.K. (2019). NF-Kb inhibitory sesquiterpene lactones from Lebanese *Laurus nobilis*. *Phytochemistry Letters*, 30, 120-123.

Turner, M.D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D.J. (2014). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signaling and inflammatory disease. *Biochimica and Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, 1843, 2563–2582.

- Ulloa, L.**(2005). The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway.*Nature Reviews Drug Discovery*, 4 (8), 673–684.
- Viladomiu, M., Hontecillas, R., & Bassaganya, R. J.** (2016). Modulation of inflammation and immunity by dietary conjugated linoleic acid.*European Journal of Pharmacology*.785, 87-95.
- Wallace, J. L.** (2005). Nitric oxide as a regulator of inflammatory processes.*Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 100(1), 5–9.
- Walker, J.G., & Smith, M.D.** (2005). The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis.*The Journal of Rheumatology*, 32(9), 1650–1653.
- Watanabe, S., Alexander, M., Alexander, V., Misharin, & G. R. Scott Budinger** (2019). The role of macrophages in the resolution of inflammation , *The journal of clinical investigation*, 129(7), 2619-2628.
- Weill, B., Batteux, F., & Dhainaut, J.** (2003). Immunopathologie et reactions inflammatoires. Edition de Boeck Supérieur. 1re Edition. Paris, P 12-16, 23.
- Xue, Q., Yan, Y., Zhang, R., & Xiong, H.** (2018). Regulation of iNOS on Immune Cells. and Its Role in Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), 3805.
- Yamaoka, K., Saharinen, P., Pesu, M., Holt III, V.E., Silvennoinen, O., & O’Shea, J.J.**(2004). The Janus kinases (Jaks). *Genome Biology*, 5, 253.
- Young, M. R.** (2012). Endothelial cells in the eyes of an immunologist. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 61(10), 1609–1616.
- Zhiri, A., Baudoux, D., & Breda, M.L.**(2005). Huile essentielles chémotypées et leur synergies. Ed. Inspir développement. 46p.

Annexe 1 : Caractéristiques des études incluses sur l'activité anti-inflammatoire de *Laurus nobilis* .

| Auteurs | Revue | Année | Moyens d'étude | Résultats |
|--------------------------|--------------------------------|--------------|--|---|
| M. Sayyahet al | Phytotherapy research | 2003 | -Test de coup de queue. -Test de formaline. -Test d'induction d'œdème. | L'HE de <i>Laurus nobilis</i> possède une action analgésique aussi puissante que la morphine et une action anti-inflammatoire comparable au Piroxicam |
| Ayman Turket al | Phytochemistry Letters | 2019 | -PCR -RMN | Les lactones sesquiterpéniques isolés à partir des feuilles de <i>L. nobilis</i> possède une action anti-inflammatoire par l'inhibition de l'activité transcriptionnelle NF-kB. |
| Mary Kailehet al. | Journal of Ethnopharmacology | 2007 | Test MTT | L'extrait dichlorométhane-méthanolique de <i>L. nobilis</i> a une action anti-inflammatoire via l'inhibition de l'expression du gène rapporteur de NF-kB. |
| EunHye Lee et al | Journal of Cellular Physiology | 2018 | -PCR en temps réel. -Western blot et ELISA. -Coloration immunofluorescence. -Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E). | L'extrait de feuille de <i>L. nobilis</i> module la signalisation inflammatoire en supprimant l'activation de l'inflammasome. |

| | |
|---|--|
| Réalisée par : <ul style="list-style-type: none"> • MerroucheFadila • BettacheFatene • MerzoukCheyma | Encadrée : M ^{me} : Hireche Saliha |
| Activité anti-inflammatoire de la plante <i>Laurus nobilis</i> . | |
| <p style="text-align: right;">المخلص</p> <p><i>Laurus nobilis</i> هو نبات طبي يستخدم في الطب الشعبي عن طريق الفم لعلاج مشاكل الجهاز الهضمي، مثل الانتفاخ و يستعمل لعلاج آلام البطن والروماتيزم. تتمتع النبتة بنشاطية مضادة للتشنج، نشاط مسكن، يعمل على إعادة توازن السكر في الدم، ينظم المناعة، يبيد الحشرات ويطردها، نشاط سام للخلايا، مضاد للأكسدة ومضاد للسرطان. قد ترجع هذه الأنشطة البيولوجية إلى غنى النبتة بالزيوت المتطايرة وغير المتطايرة، والفلافونيدات القطبية وغير القطبية، التانينات، القلويدات، المعادن والفيتامينات. من المقالات العلمية التي قمنا بتلخيصها، وجدنا أن النبات المختار له نشاط مضاد للالتهابات ومسكن للألم بسبب احتوائه على كل من 1, 8 cinéole، lactones sesquiterpénique .</p> <p><i>Laurus nobilis</i>، النشاطات البيولوجية، المضادة للالتهاب، المضادة للألم، الزيوت، الفلافونويدات</p> | |
| <p style="text-align: right;">Abstract</p> <p><i>Laurus nobilis</i> is a medicinal plant used in folk medicine orally to treat digestive problems, such as bloating, and used to treat abdominal pain and rheumatism. The plant has antispasmodic activity, blood sugar rebalancing, immunoregulatory, insecticidal and repellent, cytotoxic, antioxidant and antiproliferative activity. These biological activities are probably due to its richness in volatile and non-volatile oils, polar and non-polar flavonoids, tannins, alkaloids, minerals and vitamins. From the scientific articles we studied, we found that the chosen plant has anti-inflammatory and analgesic activity due to the presence of 1, 8 cineole, squiterpene lactones.</p> <p><i>Laurus nobilis</i> ; biological activities; anti-inflammatory; analgesic; oils; flavonoids</p> | |
| <p>Résumé</p> <p><i>Laurus nobilis</i> est une plante médicinale largement utilisée traditionnellement par voie orale pour traiter les symptômes de problèmes gastro-intestinaux, tels que les ballonnements, pour le traitement des douleurs abdominales et rhumatismales. Elle est douée d'activité antispasmodique, antalgique, effet de rééquilibrage de la glycémie, immunorégulatrice, insecticide et répulsive, cytotoxique, antioxydante et antiproliférative. Ces activités biologiques sont probablement dues à sa richesse en huiles volatiles et non volatiles, flavonoïdes polaires et apolaires, tanins, alcaloïdes, minéraux et en vitamines. D'après les articles scientifiques que nous avons étudiés, nous avons constatés que la plante choisie a une activité anti-inflammatoire et analgésique due à la présence de 1, 8 cinéole, les lactones sesquiterpénique.</p> <p><i>Laurus nobilis</i> ; activités biologiques ; anti-inflammatoire ; analgésique ; huiles ; flavonoïdes</p> | |