

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

N°...../SNV/2017

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

❖ *BenmendasMeriem*

❖ *Mamoun Karima*

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité: NUTRITION ET SANTÉ

THÈME

Effets biologiques de Salvia officinalis

Soutenu publiquement le 03/07/2017

DEVANT LE JURY

Présidente	S. Keddari	MCAU. Mostaganem
Encadreur	M.Y. Boufadi	MCAU. Mostaganem
Co-encadreur	S. Chaa	Doct. U. Mostaganem
Examineurs	N. Boukezzoula	MAAU. Mostaganem

Thème réalisé au Laboratoire de LMBAFS

Remerciements

Nos remerciements s'adressent tout d'abord à DIEU, le tout puissant qui nous a tracé le chemin de notre vie et accordé la volonté, la santé et la patience nécessaire à la réalisation de ce mémoire;

Nous tenons à remercier en premier lieu Dr. M.Y.BOUFADI, maitre de conférences « A » à l'université de Mostaganem pour nous a encadré et dirigé ce travail et pour sa disponibilité, ses conseils et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer, d'être le directeur de notre mémoire, pour son aide, son soutien et sa simplicité dans les orientations.

Aussi, nous adressons nos vifs remerciements à Melle S. Chaa, notre co-encadreur pour sa disponibilité durant tout notre stage au laboratoire ;

Nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements aux membres de jury:

Mme S.Kaddarimaitre de conférences« A » à l'université de Mostaganem, d'avoir accepté de présider ce jury.

Mme N. Boukezzoula, maitre assistante « A » à l'université de Mostaganem d'avoir examiné ce travail.

Aux personnels du laboratoire pour leur aide.

A tous ceux qui nous a soutenus afin de réaliser cette étude avec toutes les expressions de gratitude et de respect.

Dédicace

À mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.

J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour

À mon chère frère Badreddine

À toutes la famille Benmendas

À chaque cousins et cousines.

À mes très chères amies Ilham et Soumia

Meriem

Dédicace

À mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.

J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour

À toutes la famille Mamoun

À chaque cousins et cousines.

À mes amis

Karima

Table des matières

« Effets biologiques de *Salvia officinalis* »

Remerciement

Dédicaces

Résumé

Abstract

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Partie bibliographique

Introduction.....	01
Chapitre I : <i>Salvia Officinalis</i> et ces vertus thérapeutiques	
I.1. Histoire.....	03
I.2. La dérivation du nom.....	03
I.3. Description de la plante étudiée.....	03
I.3.1. Description morphologique.....	03
I.3.2. Classification taxonomique.....	04
I.3.3. Caractéristique.....	04
I.3.4. Répartition géographique.....	05
I.3.5. Écophysiologie.....	05
I.3.6. Polyphénols de sauge.....	05
I.4. Usage traditionnel de la sauge.....	07
I.5. Usages pharmaceutiques.....	07
I.6. Usages alimentaires.....	07
I.7. Propriétés pharmacologiques de la plante.....	08
I.8. Toxicologie.....	08
I.9. Les activités pharmacologique du <i>salvia officinalis</i>	09
I.9.1. Effets anticancéreux et antimutagènes.....	09
I.9.2 Activités antioxydantes.....	09
I.9.3 Propriétés anti-inflammatoires	10
I.9.4 Effets antiseptiques.....	10

I.9.5. Les effets cognitifs et de renforcement de la mémoire.....	10
I.9.6. Effets métaboliques.....	11
Chapitre II : L'inflammation et les radicaux libres	
II.1. Généralités.....	12
II.2. Définition	12
II.3. Manifestations cliniques.....	13
II.4. Étiologie	13
II.5. Le déroulement de la réaction inflammatoire.....	13
II.6. Types d'inflammation	14
II.6.1.L'inflammation aiguë	14
II.6.2. L'inflammation chronique.....	15
II.7. Rôle de l'examen anatomopathologique au cours d'une maladie inflammatoire....	15
II.8. Les différentes phases d'inflammation.....	16
II.8.1. Phase vasculaire de l'inflammation.....	16
II.8.1.1. Congestion active.....	16
II.8.1.2. Œdème inflammatoire.....	17
II.8.1.3. Diapédèse leucocytaire.....	17
II.8.2. La phase cellulaire.....	17
II.8.3. Phase de réparation.....	19
II.8.3.1. Détersion.....	19
II.8.3.2. Coaptation.....	20
II.8.3.3. Régénération.....	20
II.9.Pathologies inflammatoires	20
II.10. Thérapeutiques de l'inflammation	21
II.10.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	21
II.10.1.1. Indications des AINS.....	22
II.10.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens.....	22
II.11.Activité anti oxydante.....	23
II.11.1.Les radicaux libres.....	23
II.11.2.Les antioxydants.....	23

Partie expérimentale

Chapitre III : Matériels et méthodes

III.1. Le matériel végétal.....	24
---------------------------------	----

III.2. Mode d'extraction	24
III.3. Activité antioxydante in vitro de <i>Salvia officinalis</i>	24
III.3.1. Dosage des phénols totaux	24
III.3.2. Dosage des flavonoïdes.....	25
III.3.3. Mesure du pouvoir antioxydant par le test au 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)	25
III.4. Activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i> de <i>Salvia officinalis</i>	26
III.4.1. Animaux et conditions de l'expérience.....	26
III.4.2. Le dispositif expérimental	27
III.4.3. Analyse des paramètres sérique.....	28
III.4.3.1. Dosage de protéines totales	28
III.4.3.2. Dosage de l'albumine	28
III.4.3.3. Dosage du fibrinogène.....	28
III.4.3.4. Dosage de la transferrine sérique.....	29
III.4.3.5. Dosage de la CRP.....	29
III.4.3.6. Urée	29
III.4.3.7. Créatinine.....	29
III.4.4. Biomarqueur de l'inflammation.....	29
III.4.4.1 Dosage de la prostaglandine (PGE2).....	29
Chapitre VI : Résultats et discussion	
IV.1. L'activité antioxydante de <i>Salvia officinalis in vitro</i>	31
IV.1.1 Teneur en polyphénols totaux de <i>Salvia officinalis</i>	31
IV.1.2 Teneur en Flavonoïdes de <i>Salvia officinalis</i>	32
IV.1.3 Pouvoir antioxydant de <i>Salvia officinalis</i>	32
IV.2. L'activité anti-inflammatoire de <i>Salvia officinalis in vivo</i>	34
IV.2.1. Les paramètres biochimiques.....	34
IV.2.1.1. Protéines totales.....	34
IV.2.1.2. L'albumine.....	35
IV.2.1.3. Fibrinogène.....	36
IV.2.1.4. Transferrine.....	37
IV.2.1.4. C-reactive protein.....	38
IV.2.1.5. L'urée.....	39
IV.2.1.6. Créatinine.....	40

IV.2.2. Biomarqueur de l'inflammation.....	41
IV.2.2.1. Prostaglandine PGE2.....	41
Conclusion.....	43
Références bibliographiques.....	44

Résumé

Le présent travail c'est l'évaluation de l'effet antioxydant et anti-inflammatoire de l'extrait éthanolique du *Salvia officinalis* (EES). L'étude *in vitro* porte sur la détermination du taux de polyphénols et flavonoïdes dans cet extrait, ainsi sur l'évaluation de ses propriétés antioxydantes (par le test du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl ou DPPH). Un total de 25 rats mâles pesant entre 100 et 150 g ont été réparti en cinq lots de cinq animaux chacun et recevant de l'EES (100 et 200 mg/kg), la quercétine (50 mg/kg) ou le diclofenac (100 mg/kg) par voie orale pendant sept jours afin d'étudier l'activité anti-inflammatoire de l'EES *in vivo*. L'induction de l'inflammation a été faite par l'injection intra-péritonéale de la carragénine. En fin d'expérience, les prélèvements sanguins ont été effectués par ponction cardiaque, et le péritoine a été récupéré.

Salvia officinalis contient 21.08 mgEAG/g et 0.54 mgEQ/mg, cet extrait a montré un taux élevé de piégeage des radicaux libres ($IC_{50} = 0.99 \mu\text{g/mL}$). Les analyses biochimiques ont montré une diminution hautement significative du taux de PGE2, créatinine, urée, CRP, fibrinogène chez les rats traités par (200 mg/kg) d'EES et une augmentation du taux de albumine protéine totaux et transferrine, ce qui confirme que *salvia officinalis* a un effet anti inflammatoire.

La sauge permet de rétablir les perturbations de l'homéostasie et les marqueurs de l'inflammation induites par la carragénine chez les rats Wistar.

Mot clé : *Salvia officinalis*, inflammation, les rats Wistar, activité antioxydante.

Abstract

The present work aims to evaluate the antioxidant and anti-inflammatory effect of the ethanolic extract of *Salvia officinalis* (EES). The *in vitro* study involved determining the level of polyphenols and flavonoids in this extract, as well as the evaluation of its antioxidant properties (by the 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl or DPPH test). A total of 25 male rats weighing between 100 and 150 g were divided into five batches of five animals each and receiving EES (100 and 200 mg / kg), quercetin (50 mg / kg) or diclofenac (100 Mg / kg) orally for seven days to investigate the anti-inflammatory activity of EES *in vivo*. Induction of inflammation was made by intra-peritoneal injection of carrageenan. At the end of the experiment, the blood samples were taken by cardiac puncture and the peritoneum was recovered.

Salvia officinalis contains 21.08 mg EAG / g and 0.54 mg EQ / mg, this extract showed a high rate of free radical scavenging (IC₅₀ = 0.99 µg / mL). Biochemical analyzes showed a highly significant decrease in the level of PGE₂, creatinine, urea, CRP, fibrinogen in rats treated with (200 mg / kg) EES and an increase in total protein albumin and transferrin, confirming That *salvia officinalis* has an anti-inflammatory effect.

Sage helps to restore disturbances of homeostasis and carrageenan-induced inflammation markers in Wistar rats.

Keyword: *Salvia officinalis*, inflammation, Wistar rats, antioxidant activity.

Listes des figures

Figure 1 :	Fleurs et feuilles du <i>Salvia officinalis</i>	04
Figure 2 :	Les feuilles de la sauge.....	05
Figure 3 :	La réaction inflammatoire.....	14
Figure 4 :	Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins.....	18
Figure 5 :	Les rats Wistar dans les cages.....	27
Figure 6 :	Le traitement des rats Wistar par voie orale.....	28
Figure 7 :	L'injection intra péritonéale du carragénine.....	28
Figure 8 :	Pouvoir anti-radicalaire (RSA%) de <i>Salvia officinalis</i> et de l'acide ascorbique.....	33
Figure 9 :	Protéines totales (g /L) chez les rats traités ou/non par l'extrait du <i>Salvia officinalis</i> , de la quercétine, diclofenac et la carragénine.....	35
Figure 10 :	L'albumine (g /L) chez les rats traités ou/non par l'extrait du <i>Salvia officinalis</i> , de la quercétine, diclofenac et la carragénine.....	36
Figure 11 :	Fibrinogène (g /L) chez les rats traités ou/non par l'extrait du <i>Salvia officinalis</i> , de la quercétine, diclofenac et la carragénine.....	37
Figure 12 :	Transferrine (g /L) chez les rats traités ou/non par l'extrait du <i>Salvia officinalis</i> , de la quercétine, diclofenac et la carragénine.....	38
Figure 13 :	Le protéine C réactif (CRP) (mg /L) chez les rats traités ou/non par l'extrait du <i>Salvia officinalis</i> , de la quercétine, diclofenac et la carragénine.....	39
Figure 14 :	Urée (g /L) chez les rats traités ou/non par l'extrait du <i>Salvia officinalis</i> , de la quercétine, diclofenac et la carragénine.....	40

Figure 15 : Créatinine (mg /L) chez les rats traités ou/non par l'extrait du *Salvia officinalis*, de la quercétine, diclofenac et la carragénine..... **41**

Figure 16 : Prostaglandine (pg /mL) chez les rats traités ou/non par l'extrait du *Salvia officinalis*, de la quercétine, diclofenac et la carragénine..... **42**

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Les composés phénoliques du <i>Salvia officinalis</i>	06
Tableau 2 :	Exemples des maladies liées à l'inflammation.....	21

Liste des abréviations

EES : l'extrait éthanolique du *Salvia officinalis*

HE : l'huile essentiel

PGE2 : prostaglandine E2

IC50 : Concentration inhibitrice de 50% des radicaux

DPPH: 1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl

SO: *Salvia officinalis*

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AIS : Anti-inflammatoires stéroïdiens

CRP : Protein C-reactive

ROS : les espèces oxygénées réactives

ABTS : Acide 2,2-azino-bis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonique

RSA : Radical Scavenging Activity

IL8 : interleukine 8

PMN : Polynucléaires neutrophiles

AlCl₃: Trichlorure d'aluminium

EAG/g : équivalent acide gallique par gramme d'extrait

EQ/g : équivalent quercétine par gramme d'extrait

µg/mL : Microgramme par millilitre

Introduction

La plante est un organisme vivant qui existe depuis l'antiquité. Elle constitue un maillon très important et fondamental dans le cycle biologique de vie des autres organismes vivants tel que les animaux aussi bien les êtres humains.

L'ensemble de ses organes forme une usine productrice immense, des milliers de substances qui sont différentes sur le plan structural ainsi biologique.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 4000 sont des plantes médicinales, ce qui constitue 90% de la médecine traditionnelle en Afrique (OMS, 2003).

Les plantes ont, toujours, fait partie de la vie quotidienne de l'homme, puisqu'il s'en sert pour se nourrir, se soigner et parfois dans ses rites religieux. Les extraits des plantes étaient, déjà, connus et utilisés par les égyptiens, les romains et les grecs, pour leurs propriétés odorantes et médicinales.

Depuis le XVIII^{ème} siècle, au cours duquel des savants ont commencé à extraire et à isoler les substances chimiques qu'elles contiennent, on considère les plantes et leurs effets en fonction de leurs principes actifs. Ces plantes sont utilisées car leur champ d'action est vaste et leur puissance varie et qui sont aussi sains, économiques et écologiques qui considèrent au premier plan des traitements (Iserin, 2001).

La sauge officinale (*Salvia officinalis* L.), appartenant à la famille des labiées selon Maatoug (1990), est formée de petits arbustes aux fines feuilles du venteuses, à l'odeur camphrée caractéristique. C'est une plante aromatique et médicinale assez largement utilisée soit à l'état naturel, soit sous forme d'extrait ou d'huile essentielle. À côté d'une utilisation artisanale (alimentation familiale et médecine populaire), cette plante est utilisée par les industries de la parfumerie et de la cosmétologie, par l'industrie alimentaire et enfin par l'industrie pharmaceutique.

Il est nécessaire de consommer avec modération cette plante. Ainsi la réglementation dans certains pays limite les possibilités d'utilisation de la sauge officinale à cause de l'existence des composants chimiques qui peuvent être à l'origine d'accidents survenus lors d'ingestion de trop fortes doses de ce produits. Mais l'existence de propriétés intéressantes fait que, malgré l'existence de composants toxiques, on attribue à la sauge et ses extraits de

nombreuses vertus médicinales selon (Stary et Jirasek, 1977 ; Catione et al., 1986 ; Biere, 1990): antiseptique, antispasmodique, calmante, céphalique, digestive, fébrifuge...etc. L'appellation latine démontre bien l'importance de la sauge dans la pharmacopée traditionnelle.

Les plantes constituent donc une source intéressante de nouveaux composés dans la recherche de molécules bioactives donc l'objectif de notre travail consiste à l'extraction du *Salvia officinalis* ou la sauge récoltées dans la région de Mohammadia wilaya de mascara et l'étude de leurs activités biologiques (l'activité antioxydante et anti-inflammatoire).

Dans ce contexte nous avons essayé de réaliser un travail composé de trois parties, la première est l'étude bibliographique comporte la description de la sauge officinale, l'effet antioxydant et anti-inflammatoire.

La deuxième partie est expérimentale consacrée à la présentation des travaux personnels, comporte : Extraction de la sauge, détermination d'activité anti-inflammatoire et antioxydante.

Une troisième partie, résultats et discussion et enfin une conclusion.

Chapitre I : *Salvia officinalis* et ces vertus thérapeutiques

I.1. Histoire

D'après la 1^{ère} histoire, une variété de sauge appelait « Chia » était cultivée par les mexicains. Les grecs, les romains et les arabes ont utilisé la sauge comme tonique, et en compresse contre les morsures de serpent. Au 18^{ème} siècle, les feuilles de la sauge ont été roulées comme des cigarettes pour les fumer contre l'asthme et surtout au printemps.

Salvia est une plante annuelle et biennale d'origine méditerranéenne de la famille des labiées (Djerroumiet Nacef, 2004).

Il existe environ 900 espèces identifiées autour du monde (Maksinovic et al., 2007 ; Longaray et al., 2007).

En Algérie les espèces qui ont été déterminées sont dans l'ordre d'une trentaine. Plusieurs appellations ont été données à la sauge. Selon Ibn El Beytar, les andalous la nomment « *essalma* » qui ajoute qu'elle est appelée « *salbia* » par les botanistes en Espagne. L'algérien indique l'expression « souekennebi » comme synonyme de *saleme* (Khireddine, 2013).

I.2. La dérivation du nom

Le nom du genre *Salvia* vient du latin *salvare* qui signifie « sauver » et « Guérir » (Pujuguet, 2008), est due aux propriétés curatives de la plante, ce qui était autrefois célébré comme herbe médicinale. Ce nom a été corrompu populairement Sauja et Sauge (la forme française), en vieil anglais, « Sawge », qui est devenu notre nom actuel de Sauge (Grieve, 1984). Un dicton médiéval n'affirmait-il pas : « Pour quelle raison un homme devrait-il mourir alors que la sauge pousse dans son jardin ? » (Iserin et al., 2001); c'est une plante sacrée des anciens. Utilisée en tisane depuis le Moyen-âge, elle facilite la digestion. On lui attribue aussi des propriétés antiseptiques, énergétiques et elle permettrait même de stimuler la mémoire (Pujuguet, 2008).

I.3. Description de la plante étudiée

I.3.1. Description morphologique

Cette plante vivace à tige ligneuse à la base, formant un buisson dépassant parfois 80cm, rameaux vert-blanchâtre, feuilles assez grandes, épaisses, vert-blanchâtres, et opposées; fleurs

bleu-violacé clair en épis terminaux lâches, disposées par 3 à 6 en verticilles espacés (fig. 1). Calice campanulé à 5 dents longues et corolle bilabiée supérieure en casque et lèvre inférieure trilobée; fruits en forme de tétrakènes (hans, 2007).



Figure1 : Fleurs et feuilles

I.3.2. Classification taxonomique

La sauge suit la classification suivante selon Cronquist(1968).

Règne :Plantae

Sous règne :Tracheobionta

Division :Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous class :Asteridae

Ordre :Lamiales

Famille :Lamiaceae

Genre :Salvia

Espèce :*Salvia officinalis* L., 1753

I.3.3. Caractéristique

La racine de la sauge est brunâtre et fibreuse. La tige mesure de 20 à 30 centimètres et est très rameuse. Les feuilles, opposées, elliptiques, inférieures pétiolées, rugueuses, à bord

dentelé, réticulées, molles, à dessus blanchâtre, persistent l'hiver grâce au revêtement de poils laineux qui les protège (fig.2). Les fleurs, bleu-rose lilas, visibles de mai à août, sont grandes, groupées à la base des feuilles supérieures l'ensemble forme de grands épis.



Figure2 : Les feuilles de la sauge

I.3.4. Répartition géographique

Cette plante vivace est originaire des régions méditerranéennes orientales, elle préfère les terrains chauds et calcaires. Elle croit de manière spontanée et en culture de long de tout le bassin méditerranéen, depuis l'Espagne jusqu'à la Turquie, et dans le nord de l'Afrique. Cette plante est assez cultivée en Algérie (Baba, 2000).

I.3.5. Écophysiologie

La sauge est cultivable jusqu'à 1800 m d'altitude ; elle supporte des climats et des sols très variés, au pH allant de 5 à 9. Le plant adulte résiste à la température de -10°C, mais il est préférable de pailler le jeune plant (Gilly, 2005).

I.3.6. Polyphénols de sauge

Les feuilles de sauge sont connues pour leurs propriétés médicinales et ceci revient à leur richesse en polyphénols. *Salvia officinalis* contient l'acide rosmarinique et ses dérivés (tableau 1), et des flavonols (apigénine, luteoline, et leurs dérivés) (Lu et Yeap, 2001).

Tableau 1 : Les composés phénoliques du *Salvia officinalis*.

Polyphénols	Auteurs
Acides phénols	
4-Hydroxybenzoïque acide	(Wang et al., 2000)
3-Methoxy-4-hydroxybenzoïque acide (acide vanillique)	(Cuvelier et al., 1996)
acide férulique	(Cuvelier et al., 1996)
acide rosmarinique	(Cuvelier et al., 1996; Wang et al., 1998)
acide salvianolique	(Zhang et Li, 1994)
cis-p-Coumarique acide 4-(2-apiosyl) glucoside	(Lu et Foo, 2000)
trans-p-Coumarique acide 4-(2- apiosyl)glucoside	(Lu et Foo, 2000)
6-Feruloyl-a-glucose	
6-Feruloyl-b-glucose	(Wang et al., 1998)
1-(2,3,4-Trihydroxy-3-méthyl)butyl-6- feruloylglucoside	(Wang et al., 1998) (Wang et al., 1998)
6-Caffeoyl-1-fructosyl-a-glucoside	
1-Caffeoyl-6-apiosylglucoside	(Wang et al., 1998)
1-p-Hydroxybenzoyl-6-apiosylglucoside	(Wang et al., 1998) (Wang et al., 1998)
Les flavonoïdes	
Flavones	
5,7,40-Trihydroxyflavone (apigénine)	(Sagdullaeva et al., 1972; Cuvelier et al., 1996)
-7-Méthyl ether (genkwanine)	(Brieskorn et Biechele, 1971; Cuvelier et al., 1996)
-7,40-Diméthyl ether (acacétine)	(Cuvelier et al., 1996)
5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone (luteoline)	(Brieskorn et Biechele, 1971)
Flavonols	
Quercétine	
Flavanones	
5,7,30-Trihydroxy-40-méthoxyflavanone (hespétine)	(Kenjeric et al., 2008) (Cuvelier et al., 1996)

Flavone glycosides

Apigénine-7-glucoside (cosmosiine)

Luteoline-7-glucoside (cinaroside)

(Masterova *et al.*, 1989)

-7-Glucuronide

(Wang *et al.*, 1998 ; Lu *et al.*, 2000)

(Lu *et al.*, 2000 ; Lima *et al.*, 2007)

I.4. Usage traditionnel de la sauge

La sauge est une des plantes les plus utilisées, vu ses propriétés importantes; elle est considérée comme un stimulant pour les gens anémiques, aussi pour les personnes stressées et déprimées, et conseillée pour les étudiants en période d'examen. Pour usage externe, elle est appliquée en gargarisme contre les inflammations de la bouche, les abcès, et aussi pour le nettoyage et la cicatrisation des plaies (Djerroumi *et Nacef*, 2004).

Les infusions de la sauge sont appliquées pour le traitement de plusieurs maladies de la circulation sanguine et les troubles digestifs et les problèmes du système nerveux (Radulescu *et al.*, 2004). Cette herbe aromatique est employée dans la cuisine, pour son goût puissant, légèrement amer et camphré (Duling 2007).

I.5. Usages pharmaceutiques

Les sauges ont été employées comme des plantes à propriétés médicinales salutaires pendant des milléniums. La sauge était un composant fréquent des mélanges de tisanes, recommandés pour les patients tuberculeux. Outre ces utilisations, les feuilles de la sauge (*S. officinalis*), montrent une gamme des activités biologiques; antibactérienne, antifongique, antivirale et astringente (Baricevic *et Bartol*, 2000).

La sauge est avérée active dans les préparations combinées pour le traitement de la bronchite aiguë et chronique. Les études *in vivo*, montrent que les extraits de sauge ont un effet hypotensif et déprimant sur le système nerveux central (Newallet *et al.*, 1996), et vu leurs activités antimicrobiennes et astringentes, ces extraits entrent souvent dans la constitution des dentifrices (Farag *et al.*, 1986).

I.6. Usages alimentaires

La découverte des antioxydants a augmenté l'usage des extraits de sauge officinale connue par son activité antioxydante élevée (KupeliAkkol *et al.*, 2007) due

essentiellement à l'acide rosmarinique et l'acide carnosique (Cuvelier et al., 1994), afin de protéger les denrées alimentaires contre la détérioration oxydative (Madsen et Bertelsen, 1995).

I.7. Propriétés pharmacologiques de la plante (Wichtl et Anton, 2003)

- Oestrogénique, anti galactogène
- Antisudorale
- Emménagogue
- Anti oxydante
- Antiphlogistique
- Relaxante et antispasmodique gastrique et intestinale
- Antiseptique
- Hypoglycémiant
- Astringente, cicatrisante réhydratante

I.8. Toxicologie

L'huile essentielle de *Salvia officinalis* peut contenir jusqu'à 50% de thuyone qui peut se révéler épileptisante et neurotoxique. Néanmoins, aucune toxicité aiguë ou chronique n'a été signalée après emploi aux doses usuelles des feuilles de sauge et de son huile essentielle (jusqu'à 15 gouttes par jour) (ISERIN, 2001).

Cependant, la thuyone provoque non seulement un effet local irritant, mais également des effets centraux psycho mimétiques, après sa résorption. Une consommation chronique de thuyone peut ainsi conduire à des troubles irréversibles du système nerveux central, à des perturbations des fonctions hépatiques, rénal et cardiaques, et aussi peut être dangereuse pour les enfants, elle peut provoquer des convulsions épileptiques, dans la mesure où la quantité de drogue employée à des fins culinaires reste faible, pour les consommateurs (Bruneton, 1996).

Cependant, des quantités importantes de drogues (dose supérieure à 15g de drogue sèche) peuvent engendrer une sécheresse de la bouche, l'apparition de sueurs, de tachycardies et de vertiges (Teuscher et al., 2005).

Une toxicité aigüe après administration d'une forte dose d'HE (>2 g et plus). Ainsi, la consommation régulière de sauge, même sous forme de tisane ne paraît pas recommandée. Le potentiel de sensibilisation est faible. Des réactions allergiques restent jusqu'à présent ponctuelles et seraient liées à la présence d'acides carnosolique qui agirait comme allergène (Teuscher et al., 2005).

I.9. Les activités pharmacologique du *Salvia officinalis*

I.9.1. Effets anticancéreux et antimutagènes

L'activité antitumorale potentielle de *Salvia officinalis* a été étudiée sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses et des modèles animaux de cancer. Il a été rapporté que la boisson au thé de sauge a empêché les phases d'initiation de carcinogenèse du côlon (Pedro et al., 2016).

Les extraits de cette plante ont des effets inhibiteurs de la croissance sur les lignées cellulaires du cancer du sein, du col, colorectal, insulinome, carcinome laryngé, carcinome pulmonaire, mélanome et carcinome épidermoïde de cavité buccale (Garcia et al., 2016 ; El Hadri et al., 2010 ; Russo et al., 2013).

En plus, *Salvia officinalis* a des effets antimigrateurs, anti-angiogéniques et antiproliférative (Keshavarz et al., 2010 ; Bidmeshkipour et al., 2011) et peut agir comme inhibiteur de mutagenèse. Son huile essentielle a permis de réduire les mutations induites par les UV chez *Escherichia coli* et *Saccharomyces cerevisiae* (Vukovic-Gacic et al., 2006).

Salvia officinalis contient l'acide rosmarinique qui empêche la croissance de diverses cellules cancéreuses humaines, y compris l'adénocarcinome du sein, le carcinome du côlon, la leucémie myéloïde chronique, la prostate, le carcinome hépatocellulaire et le carcinome pulmonaire à petites cellules (Xavier et al., 2009 ; Yesil-Celiktas et al., 2010).

I.9.2 Activités antioxydantes

Le stress oxydatif joue un rôle important dans l'initiation et progression de plusieurs maladies, comme le cancer, les troubles cardiovasculaires, le diabète et les maladies neurologiques (Toyokuni, 2016).

Les antioxydants naturels protègent les cellules contre la ROS, alors que plusieurs études

Suggère que *Salvia officinalis* possède de puissantes activités antioxydantes (Horvathova et al., 2016).

I.9.3 Propriétés anti-inflammatoires

L'inflammation et la douleur sont les deux principaux symptômes qui se produisent en réponse à des dommages aux tissus. Les médicaments conservateurs anti-inflammatoires non stéroïdiens sont encore un élément clé du traitement pharmacologique de ces symptômes. Cependant, les utilisations cliniques de ces médicaments sont accompagnés d'effets secondaires désagréables tels que les complications cardiovasculaires (Brune, 2015).

Des études ont montré que *Salvia officinalis* a été anti-inflammatoire. Par exemple, il a été démontré que cette plante aide à contrôler la douleur neuropathique en chimiothérapie (Abad, 2011).

I.9.4 Effets antiseptiques

Plusieurs études montrent que *salvia officinalis* a des effets antimicrobiens. L'huile essentielle et l'extrait éthanolique de *Salvia officinalis* ont des effets bactéricides et bactériostatiques contre les deux bactéries : Gram-positives et Gram négatives (Hayouni et al., 2008 ; Mitic-Culafic et al., 2005).

En plus de l'action antibactérienne, *Salvia officinalis* a été rapporté pour induire des effets antifongiques, antiviraux et antipaludiques (Badiee et al., 2012).

I.9.5. Les effets cognitifs et de renforcement de la mémoire

Il y a de plus en plus de preuves que *Salvia officinalis* a des effets cognitifs et de renforcement de la mémoire. Dans les études sur les animaux, il a montré que l'extrait éthanolique de *Salvia officinalis* augmente la mémoire et maintient de l'apprentissage chez les rats (Eidi, 2006). Aussi, l'extrait hydroalcoolique de *Salvia officinalis* atténue l'altération de la mémoire induite par la morphine (Gomar, 2014).

Un essai contrôlé par (Akhondzade et al., 2003) ont montré qu'un traitement de 4 mois avec l'extrait hydroalcoolique de *Salvia officinalis* a amélioré les fonctions cognitives chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer légère et modérée .

I.9.6. Effets métaboliques

Les études expérimentales et cliniques ont confirmé les bienfaits des certaines plantes médicinales sur le métabolisme corporel en particulier l'état glycémique, les lipides sériques, la lipolyse et l'adipogénèse (Hernandez-Saavedra et al., 2016 ; Milne et al., 2006 ; Ghorbani et al., 2014) .

Des enquêtes pharmacologiques récentes ont démontré que différents extraits de parties aériennes de *Salvia officinalis* peuvent diminuer la glycémie (Behradmanesh et al., 2013 ; Lima et al., 2006).

Hernandez-Saavedra et al. (2016) ont déclarés que la perfusion préparée à partir de cette plante réduisait les triglycérides sériques, le cholestérol total et les lipoprotéines de faible densité (LDL).

Chapitre II :L'inflammation et les radicaux libres

II.1. Généralités

La connaissance du processus inflammatoire s'est affinée au cours des siècles. Jusqu'au 19^{ème} siècle, l'inflammation était définie comme elle l'avait été par Cornélius Celsus dans l'antiquité par des signes cliniques « cardinaux »: rougeur, tuméfaction, chaleur et douleur. Ensuite, Claude Galien y ajouta le cinquième signe cardinal: «perte de fonction»(Russo-Marie *et al.*, 1998 ; PUNCHARD *et al.*, 2004).

Dans la seconde moitié du 19^{ème} siècle, Conheim et Metchnikoff ont décrit en détails les événements microscopiques qui se déroulent au cours d'une réaction inflammatoire. L'étude de la physiopathologie a débuté vers 1910 avec la découverte de l'histamine, premier médiateur chimique. Après 1950, l'étude de l'inflammation a bénéficié des progrès de l'immunologie, de la pharmacologie, de la biologie cellulaire et de la thérapeutique avec la découverte de médicaments anti-inflammatoires (Rahman *et al.*, 2012).

Des anti-inflammatoires sont utilisés pour réduire la douleur lors de l'inflammation, cependant, ces agents présentent des risques de toxicité gastro-intestinales et cardiovasculaires. Pour cette raison, il est nécessaire de découvrir d'autres anti-inflammatoires ayant moins d'effets secondaires pour être utilisé particulièrement dans le traitement des inflammations chroniques.

II.2. Définition

La réponse inflammatoire est une réponse adaptative engendrée en réponse à des stimuli nocifs telle qu'une infection ou une agression tissulaire. Elle nécessite une régulation fine, généralement bénéfique, elle conduit à l'élimination d'éventuels pathogènes et au retour à l'homéostasie du tissu lésé (Nathan, 2002; Barton, 2008).

La fonction principale de l'inflammation est d'éliminer l'agent agresseur et de permettre la réparation des tissus. L'inflammation de courte durée dite inflammation aiguë est un phénomène bénéfique pour l'organisme qui lui permet de retrouver son intégrité

physiologique. Alors que l'aspect négatif de l'inflammation intervient quand cette dernière se pérennise et devient une inflammation chronique (Weill et al., 2003).

II.3. Manifestations cliniques

La réaction inflammatoire est responsable de phénomènes locaux caractérisés par quatre signes cardinaux qui sont la rougeur, la chaleur, la douleur et l'œdème. Mais elle peut aussi entraîner de multiples effets biologiques et cliniques généraux qui sont d'intensité plus importante en cas de persistance de la réaction inflammatoire. Les effets cliniques généraux sont une altération de l'état général, associant une asthénie, une anorexie, un amaigrissement, une fièvre, des troubles du sommeil et une cachexie avec fonte musculaire (Rousselet et al., 2005).

II.4.Étiologie

La réaction inflammatoire peut être déclenchée par plusieurs éléments:

- **Des micro-organismes** comme des bactéries, des virus, des champignons ou des parasites ;
- **Des corps étrangers** (des protéines étrangères, par ex., les pollens, des cristaux de silice ou d'amiante) ;
- **Des lésions tissulaires** avec formation de débris de tissus comme après une atteinte mécanique (coupure, piqûre, frottement, ou corps étranger), chimique (acides et bases) ou physique (chaleur, froid ou rayonnement), ou encore sous l'influence d'inducteurs endogènes comme les cellules tumorales tuées, hémorragies, réactions auto-immunes, ou cristaux formés dans l'organisme (urée, oxalate ou phosphate de calcium, cholestérol) (Silbemagi et al., 2000).

II.5. Le déroulement de la réaction inflammatoire

L'inflammation fait intervenir des cellules, des vaisseaux, des modifications de la matrice extracellulaire et de nombreux médiateurs chimiques qui peuvent être pro ou anti-inflammatoires et qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire. Quelle que soit son siège, et la nature de l'agent pathogène, le déroulement d'une réaction inflammatoire

présente des caractères morphologiques généraux et des mécanismes communs. Néanmoins, les différentes étapes présentent des variations liées à la nature de l'agent pathogène, à l'organe où se déroule la réaction inflammatoire, au terrain physiologique de l'hôte. Tous ces éléments conditionnent l'intensité, la durée de la réaction inflammatoire et l'aspect lésionnel (fig. 3) (Rousselet *et al.*, 2005).

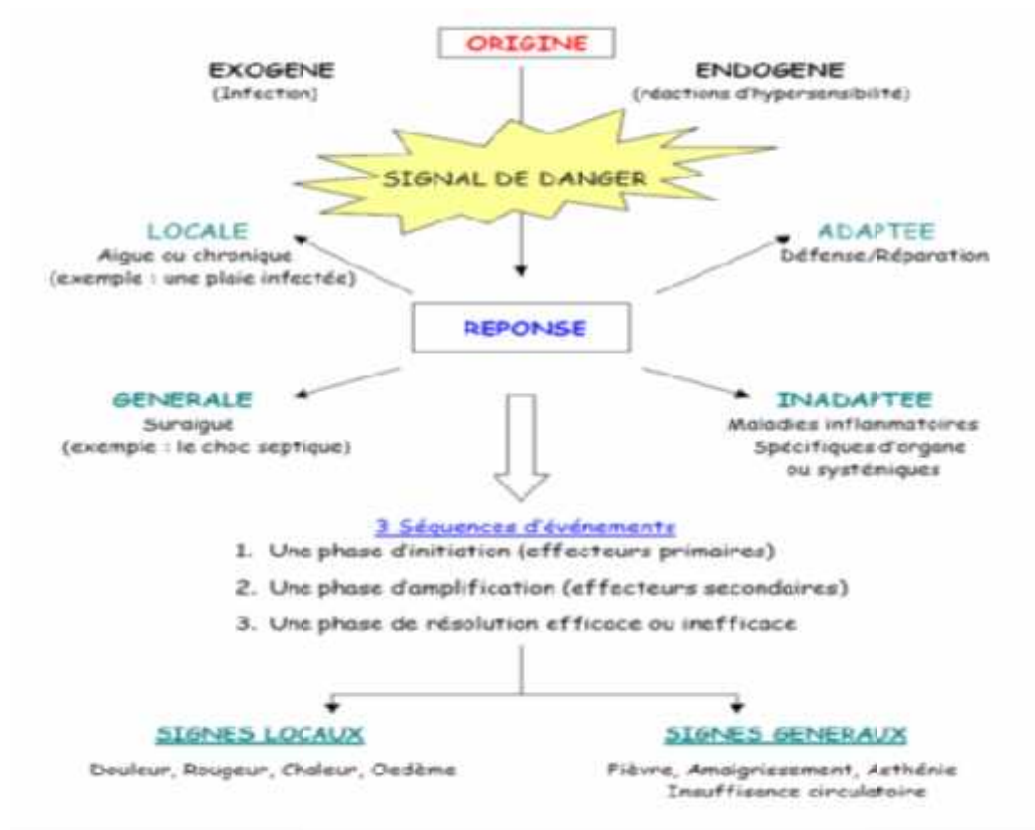


Figure 3 : La réaction inflammatoire (Russo-Marie *et al.*, 1998)

II.6. Types d'inflammation

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

II.6.1.L'inflammation aiguë

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours à quelques semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante

(Charles et al., 2010). Les étapes de la réponse inflammatoire aiguë sont toujours les mêmes quelque soient le stimulus inflammatoire et le tissu enflammé. Des modifications vasculaires, telles que l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire apparaissent au niveau du tissu enflammé. Cette augmentation de la perméabilité permet au liquide plasmatique de s'échapper vers le milieu extravasculaire, phénomène connu sous le terme d'exsudation plasmatique. Ces modifications vasculaires permettent le recrutement des leucocytes dans le milieu extravasculaire qui se déplacent en suite vers le site inflammatoire. Ces leucocytes détruisent et éliminent les stimuli nocifs qui s'y présentent, laissant place à la réparation du tissu endommagé (Rankin, 2004).

II.6.2. L'inflammation chronique

Inflammations n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évoluent en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années (Charles et al., 2010). On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques :

- les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus (détersion incomplète) ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées (Charles et al., 2010).
- Les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes, ou d'affections où les mécanismes dysimmunitaires sont prépondérants (exemple : hépatite chronique active secondaire à une infection par virus de l'hépatite B ou C) (Koné-Paut, 2012).

II.7. Rôle de l'examen anatomopathologique au cours d'une maladie inflammatoire

De nombreuses réactions inflammatoires sont morphologiquement non spécifiques : l'étude histologique des tissus lésés ne peut déterminer la cause de l'inflammation mais peut dater l'inflammation (apprécier le caractère aigu ou chronique) et apporter des éléments de pronostic concernant :

- la sévérité de la destruction tissulaire
- le risque de séquelles si l'inflammation répond mal au traitement
- l'existence d'une régénération du tissu ou d'une cicatrice

Dans certains cas, l'étude anatomo-pathologique peut orienter le clinicien vers la cause de l'inflammation : inflammations granulomateuse dites spécifique et inflammations où l'agent pathogène est identifié par l'examen microscopique des tissus (virus, bactéries, parasites, champignons, corps étrangers) (Rousselet *et al.*, 2005).

II.8. Les différentes phases d'inflammation

L'inflammation peut avoir de nombreuses origines : traumatisme, agression physique ou chimique, infection, dérèglement immunologique. Dans tous les cas, elle concerne le tissu conjonctif et se trouve schématiquement marquée pour trois phases, qui ne sont que rarement successives mais bien plus souvent concomitantes (Rankin, 2004).

II.8.1. Phase vasculaire de l'inflammation

En réponse à une agression, des mécanismes immédiats se mettent en route, leur but est de donner l'alerte et de recruter les cellules de l'immunité naturelle. Cette phase comporte trois modifications élémentaires qui sont la congestion active, l'œdème inflammatoire, les diapédèses leucocytaires (Gillian et Christopher, 2004).

II.8.1.1. Congestion active

C'est l'augmentation de la quantité de sang dans un tissu afflux exagéré de sang artériel. Elle apparaît dans les dix minutes qui suivent l'agression et atteint son paroxysme entre 15 et 160 minutes. Sa durée est très variable, de quelques heures à quelques jours. Dans les dix minutes qui suivent l'agression, il se produit des modifications dans les territoires de la micro circulation. Cliniquement, cette congestion active s'exprime par une chaleur et par une rougeur. L'examen histologique à ce stade montre une dilatation des artérioles, des capillaires et des veinules, une turgescence des cellules endothéliales avec une lumière remplie de globules rouges (prugnonne et Thoreau, 1996). Ces phénomènes ont pour rôle l'augmentation de la quantité de sang dans les

territoires lésés. Cette congestion active est déclenchée essentiellement par des facteurs humoraux: histamine, sérotonine, prostaglandine, prostacyclines (Offenstadt et al., 2001).

II.8.1.2. Œdème inflammatoire

Il se caractérise par l'issue hors des vaisseaux d'une substance riche en protéines infiltrant le tissu conjonctif ou s'accumulant dans les cavités naturelles (alvéoles pulmonaires, séreuses, cavités articulaires): c'est un exsudat. Cliniquement, cet œdème se traduit par un gonflement tissulaire ou tumeur. L'étude histologique montre une substance fondamentale abondante, claire et peu colorée. Parfois il s'associe à l'œdème une extravasation d'hématies réalisant l'œdème hémorragique (Anthymle et al., 2006). Plusieurs facteurs concourent à la constitution de l'œdème :

- l'augmentation de la pression hydrostatique secondaire à la congestion.
- l'augmentation de la perméabilité capillaire due en partie à l'élargissement des fentes intercellulaires sous l'action de l'histamine, de la sérotonine et de la bradykinine.

II.8.1.3. 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).

II.8.2. La phase cellulaire

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

L'afflux des cellules, fait que celles-ci vont d'abord se marginaliser sur le site de l'agression en environ 30 minutes. C'est à ce moment qu'on pourra constater « in situ » la présence de polynucléaires neutrophiles, lesquelles sont plaqués le long des cellules endothéliales de l'endroit concerné. Ces cellules vont traverser la paroi, grâce à de nombreux facteurs attractants comme l'IL8, C5a et LTB4 (fig. 4). Ces cellules vont en effet ingérer les éléments lésés. Cette fonction n'est pas simple. Elle repose sur la dégranulation des composants internes de la cellule. Ceci conduit à la sécrétion des protéases (élastase et collagénase), et la libération des radicaux libres. Les PMNs vont contribuer à l'éradication des corps étrangers (s'il y a lieu) ou des tissus lésés (en cas de traumatisme par exemple). Dans ce type de situation, la réaction va s'arrêter mais ceci n'est pas toujours le cas et les macrophages dont le pouvoir phagocytaire est important, vont intervenir. Ceci constitue le passage de la réaction inflammatoire proprement dite à la réaction immunitaire et la mise en place des processus inhérents (Charles et al., 2010).

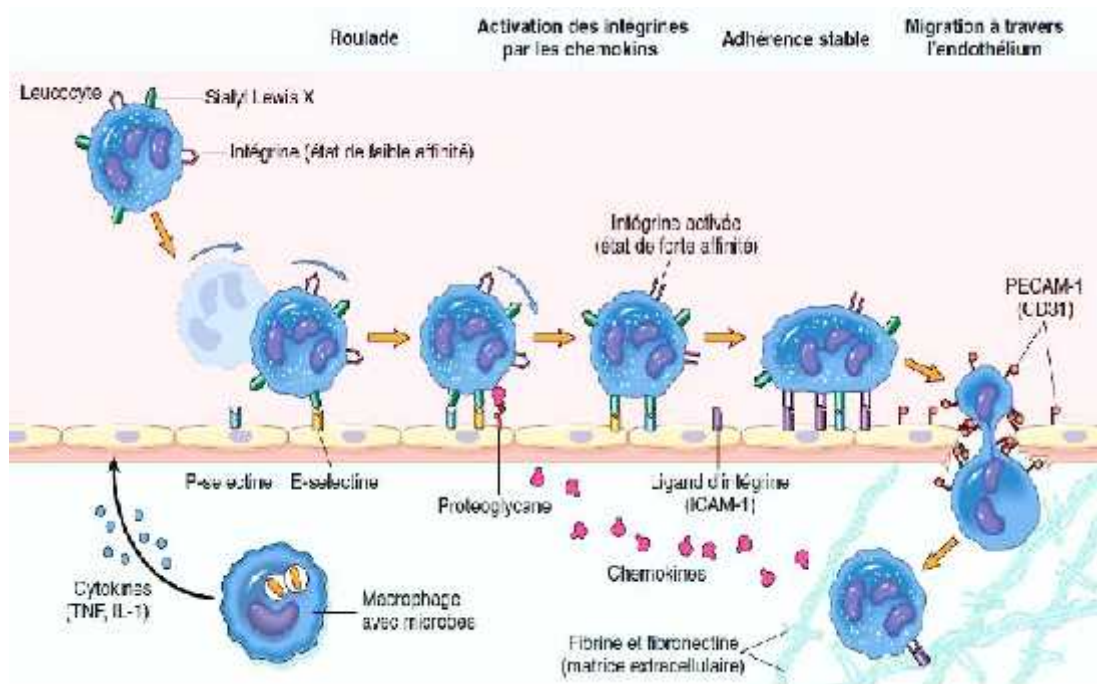


Figure4 : Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins (Kumar et al., 2007).

II.8.3. Phase de réparation

Elle est caractérisée par le rétablissement de l'homéostasie après une agression mais nécessite d'abord l'arrêt de la réaction immunitaire et ensuite la réparation des tissus lésés. L'arrêt de l'inflammation fait intervenir plusieurs médiateurs tels que les cytokines anti-inflammatoires et l'apoptose des cellules inflammatoires (Eming *et al.*, 2007).

La réparation des tissus fait intervenir les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes (Eming *et al.*, 2007). Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V, laminine). Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu.

Les macrophages vont participer à l'angiogenèse, mais ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui vont produire les protéines matricielles des tissus intercellulaires, comme le collagène, la fibronectine et la laminine pour permettre la reconstruction des tissus.

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

II.8.3.1. Détersion

Elle consiste à l'élimination du matériel anormal qui encombre le foyer inflammatoire. Elle est obligatoire pour permettre la cicatrisation (Bafounta et Saiag, 2001). Elle comporte :

-**La détersion interne** qui se fait par les phagocytes, surtout les macrophages. Les produits peu abondants sont digérés et ceux non digestibles sont entraînés à distance par la lymphe.

-**La détersion externe** qui se fait par ouverture directe de la peau dans un conduit naturel ou à travers une fistule. La détersion artificielle ou chirurgicale qui vient suppléer ou compléter la détersion naturelle.

II.8.3.2. Coaptation

Elle suit la détersion et facilite la régénération et la cicatrisation. Elle se définit comme une contraction du foyer inflammatoire avec rapprochement de ses berges. Elle est spontanée si les tissus lésés sont riches en tissus élastiques et si l'inflammation n'est pas étendue, comme les petites plaies cutanées. La suture est nécessaire dans les autres cas ([Chanussot et Danowski, 2005](#)).

II.8.3.3. Régénération

La détersion et la coaptation permettent la constitution d'un tissu nouveau qui est le blastème de régénération ou bourgeon charnu ([Stevens et al., 2004](#)). Il s'agit d'un tissu conjonctif jeune comportant des fibroblastes qui élaborent des fibres de collagène, des myofibroblastes et des capillaires néoformées. La régénération vise le comblement d'une perte de substance.

Le processus aboutissant à la reconstitution d'un tissu épithélial lésé est la régénération tissulaire. La qualité de cette régénération dépend du tissu lésé et de l'importance des lésions. Dans les parenchymes pleins, s'il y a destruction prédominante des cellules épithéliales avec persistance de la trame de soutien, les cellules épithéliales régènèrent et reconstituent le parenchyme fonctionnel sans cicatrices. Dans les autres cas il apparaît une cicatrice fibreuse mutilante. Les revêtements épithéliaux par contre prolifèrent et comblent la perte de substance.

II.9. Pathologies inflammatoires

De nombreuses maladies inflammatoires sont liées à des mécanismes considérés comme dysimmunitaires, à savoir les maladies auto-immunes systémiques et localisées, les maladies auto-inflammatoires, les affections inflammatoires de mécanisme indéterminé notamment, des affections iatrogènes ou paranéoplasiques dont le mécanisme n'est pas auto-immun ([Charles et al., 2010](#)). Quelques exemples sont rapportés dans le [tableau 2](#).

Tableau 2: Exemples de maladies liées à l'inflammation (Nathan, 2002).

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

II.10. Thérapeutiques de l'inflammation

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui antagonisent les processus inflammatoires. À côté des analgésiques antipyrétiques tels que l'acide acétylsalicylique (Aspirine) doués, à forte dose ou à doses continues, de propriétés anti-inflammatoires (Mohr *et al.*, 2001).

Les anti-inflammatoires sont répartis en deux grands groupes :

II.10.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été utilisés avec succès pour le soulagement de la douleur, la fièvre et l'inflammation depuis plus de 3000 ans et ils sont toujours utilisés quotidiennement par des millions de patients à travers le monde. Ce sont des médicaments à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils présentent une grande hétérogénéité chimique mais ils ont en commun l'inhibition non sélective de l'enzyme cyclooxygénase (Bidaut-Russel, 2001).

II.10.1.1. Indications des AINS

Les AINS sont utilisés en rhumatologie : rhumatismes inflammatoires chroniques, arthroses douloureuses et invalidantes.

En courte durée ([Clinard et al., 2001](#)) on les utilise dans les :

- Poussées douloureuses de l'arthrose:
- Affections abarticulaires (tendinites, lombalgies, périarthrite);
- Arthrites microcristallines (goutte):

Les AINS sont également utilisés en:

- Néonatalogie, fermeture du canal artériel.
- ORL et stomatologies.
- Traumatologie.
- Gynécologie (dysménorrhées).
- Phlébologie (phlébites superficielles).
- Urologie : traitement de la colique néphrétique.
- Cancérologie : douleur, hypercalcémies.
- Cardiovasculaire: prévention d'accidents ischémiques (action antiplaquettaire).

II.10.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol . Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immune ([Payne et Adcock, 2001](#)).

Comme pour les AINS, l'usage des glucocorticoïdes est associé à de nombreux effets indésirables. Le risque d'apparition de ces effets indésirables s'accroît avec le prolongement de la durée du traitement et l'augmentation de la posologie. Divers troubles peuvent être observés. Ces troubles peuvent être aigus tel que l'hypertension artérielle, la dérégulation de la synthèse naturelle de glucocorticoïdes à la fin du traitement, l'euphorie avec insomnie

allant jusqu'à une psychose aiguë et l'apparition d'ulcères gastro-duodénaux. Des troubles chroniques peuvent aussi se manifester tel que l'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids (Henzen, 2003).

II.11. Activité anti anxydante

II.11.1. Les radicaux libres

Les radicaux libres sont omniprésents dans notre corps et sont générés par des processus physiologiques normaux y compris le métabolisme aérobie et de réponses inflammatoires, pour éliminer les microorganismes pathogènes envahisseurs. Les radicaux libres sont des espèces très réactives compte tenu de l'existence d'au moins un électron libre sur leur orbitale électronique externe (Govindarajan et al., 2005). Parce que les radicaux libres peuvent également causer des dommages cellulaires, plusieurs moyens de défense ont évolué pour protéger nos cellules contre les radicaux et pour réparer les dommages de l'ADN (Hussain et al., 2003).

II.11.2. Les antioxydants

Un antioxydant peut être défini comme étant toute substance capable, à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation de ces substrats (Berger, 2006). En d'autres termes, un antioxydant est une substance qui, en faible concentration comparativement à la quantité des substances oxydables telles les espèces oxygénées réactives (ROS), retarde significativement ou prévient l'oxydation des substrats comme les lipides, les protéines, les DNA et les carbohydrates. La production excessive des espèces réactives de l'oxygène est responsable de dégâts cellulaires importants notamment l'induction de ruptures et de mutations de l'ADN, la modification de structures protéiques, la peroxydation des lipides, l'inactivation de diverses enzymes et l'oxydation des sucres (Defraigne et Pincemail, 2008). *In vitro*, les méthodes antiradicalaires décrites par (Velázquez et al., 2003) (DPPH) et par (Re et al., 1999) (ABTS) sont les plus souvent utilisées pour évaluer l'activité antioxydante des molécules.

Chapitre III : Matériel et méthodes

III.1. Le matériel végétal

Salvia officinalis a été récolté en février 2017, dans la commune de Mohammadia (W. Mascara), située à l'ouest d'Algérie, 80 km au sud-est d'Oran, à 35 km au nord de Mascara, à 40 km de Mostaganem et à 57 km de Relizane.

III.2. Mode d'extraction

10 g de feuilles de *Salvia officinalis* sont nettoyées, découpées puis homogénéisées à l'aide d'un mixer (Moulinex). Ensuite elles sont extraites avec 100 mL d'éthanol à 80 % dans un récipient en verre fermé hermétiquement pendant 72 h à température ambiante dans l'obscurité. La filtration est réalisée sur papier filtre Whatman n°1, et le solvant a été récupéré du filtrat par évaporation dans un rotavapor type HANVAPOR, à une température de 40°C. L'extrait obtenu est appelé extrait éthanolique de *Salvia officinalis* (EES) et il a été conservé à +4°C jusqu'à l'utilisation (Hasanein et al., 2016).

III.3. Activité antioxydante in vitro de *Salvia officinalis*

III.3.1. Dosage des phénols totaux

- Principe

Les métabolites secondaires constituent une large gamme de molécules végétales, dont leur nature chimique et teneurs sont extrêmement variables d'une espèce à l'autre. Plusieurs méthodes analytiques peuvent être utilisées pour la quantification des phénols totaux, l'analyse par le réactif de Folin-Ciocalteu est la plus utilisée.

Ce réactif est constitué d'un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique. Lors de l'oxydation, il est réduit en un mélange d'oxyde bleu. La coloration produite est proportionnelle à la quantité de polyphénols présents dans l'extrait analysé (Kassemi, 2006).

- Protocole

0.5 mL de l'extrait de *Salvia officinalis* est mélangé avec 05 mL d'eau distillée et 0.5 mL de folincioalceu. Après 03 mn, on ajoute 0.5 ml de carbonate de sodium ($\text{Na}_2 \text{CO}_3$) à 10% (Singleton et al., 1999).

L'absorbance est mesurée à 760 nm, après incubation pendant 1 heure à température ambiante. La courbe d'étalonnage est effectuée par l'acide gallique, ensuivant les mêmes étapes du dosage.

III.3.2. Dosage des flavonoïdes

- Le principe

Les flavonoïdes représentent une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols, ils sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux, dont plusieurs sont responsables de couleur vive des fleurs, des fruits et des feuilles (Pietta, 2000 ; Ghedira, 2005).

- Protocole

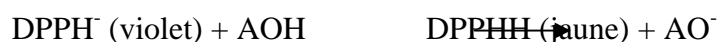
1 mL de l'extrait de *Salvia officinalis* est mélangé avec 1 mL de trichloride d'aluminium (2 %). L'absorbance est mesurée à 430 nm, après incubation à température ambiante pendant 30 min. On utilise la quercétine pour tracer la courbe d'étalonnage.

III.3.3. Mesure du pouvoir antioxydant par le test au 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH)

- Le principe

Ce test permet de mettre en évidence le pouvoir anti-radicalaire d'un antioxydant pur ou d'un extrait d'antioxydant et il est réalisé selon la méthode originale décrite par Blois (1958) et modifiée par Brand-Williams et al. (1995).

Il met en jeu le radical stable 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyl (DPPH^\cdot). Le DPPH^\cdot absorbe à 515 nm. Sous l'action d'un antioxydant AOH qui le réduit en DPPHH , cette absorbance diminue jusqu'à atteindre un plateau, cette cinétique variant selon l'antioxydant utilisé.



- Protocole

Après la préparation des différentes concentrations des extraits (0.5, 1, 5, 10 et 20 µg/mL), on prend 0.025 mL de chaque concentration et on ajoute 0.975 mL de la solution de DPPH (60 µM). Le mélange réactionnel est immédiatement agité avant d'être placé pendant 30 min à l'abri de la lumière. L'absorbance du milieu réactionnel a été mesurée à 517 nm.

Les résultats d'absorbance obtenus ont été convertis en taux de pouvoir anti-radicalaire (% RSA ou Radical Scavenging Activity) de DPPH selon l'équation:

$$[\% \text{RSA} = (\text{Abs}_{\text{contrôle}} - \text{Abs}_{\text{E}}) / \text{Abs}_{\text{contrôle}} \times 100]$$

Les résultats sont souvent apportés par rapport à un antioxydant de référence, comme l'acide ascorbique.

III.4. Activité anti-inflammatoire *in vivo* de *Salvia officinalis*

III.4.1. Animaux et conditions de l'expérience

Vingt de cinq (25) rats mâles Wistar albinos pesant entre 100 et 150 g ont été utilisés dans la présente expérimentation. Les rats ont été fournis par l'institut Pasteur d'Algérie. Le protocole est conforme aux lignes directrices du National Institute of Health (NIH-USA).

Dès leur réception, les rats ont été mis aléatoirement dans des cages métaboliques pour une période d'adaptation de 2 semaines à température ambiante avec un cycle naturel de lumière et d'obscurité. Les rats ont un accès libre à la nourriture (croquettes provenant de la société de production des aliments pour animaux, Bouzaréa, Alger) et à l'eau. Après deux semaines d'adaptation, les animaux ont été divisés en cinq groupes (fig.5) Tous les rats ont l'accès à l'eau et la nourriture.



Figure5 :Les rats dans les cages

III.4.2. Le dispositif expérimental

Le suivi des rats a nécessité une pesée quotidienne du poids corporel durant toute la période d'expérimentation.

Après deux semaines d'adaptation, les traitements ont commencé, les rats du premier lot sert au témoin, ils ont l'accès à l'eau et la nourriture, les autres rats reçoivent les différents traitements par voie orale durant 07 jours. Les rats du groupe G1 G2 reçoivent respectivement 100 et 200 mg/kg/j l'extrait éthanolique du *Salvia officinalis* (EES), tandis que les rats du groupe G3 sont traités par 50 mg/kg/j de quercétine, et ceux du groupe G4 reçoivent le diclofénac à raison de 100 mg/kg/j (fig. 6).

Le 7^{ème} jour, et 30 minutes après le traitement tous les rats ont reçu une injection de 200 µL de carragénine (2%) par voie intra péritonéale (i.p) afin d'induire une inflammation (fig. 7).

Deux heures après ; les rats ont été maintenus sous une légère anesthésie de chloroforme avant d'être sacrifiés afin d'éviter tout risque de changement des paramètres chimiques avant la collecte des échantillons de sang. Le sang est prélevé par une ponction cardiaque dans des tubes secs et des tubes héparines ou EDTA. Les échantillons de sérum ont été obtenus à partir des tubes secs ; alors que les échantillons de plasma ont été obtenus à partir des tubes héparines.

Après la dissection le péritoine est récupéré dans l'eau physiologique puis conservé dans le PBS.



Figure 6 :L'injection intra péritonéale du carragénine **Figure 7**:Le traitement des rats

III.4.3. Analyse des paramètres sérique

III.4.3.1. Dosage de protéines totales

Dosage des protéines totales par la méthode colorimétrique (réaction du Biuret).

Principe : Pour toute chaîne polypeptidique contenant au moins 2 liaisons peptidiques, les liaisons peptidiques forment, en milieu très alcalin, un complexe coloré avec les ions Cu^{2+} . Si on met en œuvre un réactif standardisé, en excès, on peut ainsi doser les protéines par colorimétrie avec une longueur d'onde $\lambda = 540 \text{ nm}$ (Gornall *et al.*, 1949).

III.4.3.2. Dosage de l'albumine

Le dosage de l'albumine est effectué par la méthode colorimétrique (kit Biosystems). La réaction de l'albumine avec le vert de bromocrésol en milieu acide, donnant lieu à un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 630 nm.

III.4.3.3. Dosage du fibrinogène

La mesure est effectuée par méthode fonctionnelle chromométrique basée sur la mesure du temps de thrombine (TT). En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma contenant une faible concentration de fibrinogène est proportionnel au taux de fibrinogène plasmatique. Le réactif est de la thrombine calcique titrée (100 unités NIH/ml) contenant un inhibiteur spécifique de l'héparine (fibriprest Automate).

III.4.3.4. Dosage de la transferrine sérique

La transferrine dans les échantillons de sérum est analysée par la technique immunoturbidimétrique en fonction du kit « Transferrin Immunoturbidimetric ».

III.4.3.5. Dosage de la CRP

Les particules de polystyrène recouvertes d'un anticorps monoclonal anti-CRP s'agglutinent en présence d'un échantillon contenant de la CRP. L'anticorps anti-CRP est un anticorps monoclonal de souris à la différence de l'ancien réactif qui était polyclonal : N Latex CRP. L'intensité de la lumière diffusée par le néphélomètre est fonction du taux de CRP de l'échantillon et est comparée avec l'intensité d'une gamme de calibration

III.4.3.6. Urée

On met 500 µL de 1er réactif de l'urée sanguin dans un tube à essai et on ajoute 5 µL de sérum, après 5 min on ajoute 500 µL de 2^{ème} réactif. La valeur de l'absorbance après 10 min par le spectrophotomètre UV et avec une longueur d'onde (= 340 nm) (Babadi, 2013).

III.4.3.7. Créatinine

La créatinine réagit avec le picrate alcalin en donnant une coloration jaune orangé, mesurable à 520 nm, proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon (Pauly, 2012).

Dans un tube à essai on met 500 µL de réactif de créatinine et on ajoute 500 µL de 2^{ème} réactif puis on ajoute 100 µL de sérum. On lit la valeur de l'absorbance directement par le spectrophotomètre UV (Babadi, 2013).

III.4.4. Biomarqueur de l'inflammation

III.4.4.1 Dosage de la prostaglandine (PGE2)

La méthode de dosage des prostaglandines se fait par le biais de test radio-immunologique capable de mesurer 5 pg de prostaglandine A, E, et F (PGA, PGE, PGF) dans le liquide péritonéal des rats. Les échantillons sont extraits avec 4.000 cpm de [3H] PGE1

rajouté pour le calcul du recouvrement d'un système de solvant organique à un pH apparent de 5,8 puis soumis à une Chromatographie sur colonne d'acide silicique avec des concentrations croissantes de méthanol pour séparer les PGA , PGE et PGF . Chaque échantillon est mesuré par Chromatographie dosage radio-immunologique, en utilisant l'anticorps homologue et marqueur traitée.

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV.1. L'activité antioxydante de *Salvia officinalis* in vitro

IV.1.1 Teneur en polyphénols totaux de *Salvia officinalis*

La teneur en polyphénols totaux a été estimée par la méthode colorimétrique de Folin-Ciocalteu. C'est l'une des méthodes les plus anciennes conçue pour déterminer la teneur en polyphénols, des plantes médicinales et les nourritures.

L'acide gallique est le standard le plus souvent employé dans cette méthode. Les quantités des polyphénols ont été rapportées en équivalent mg d'acide gallique par gramme d'extrait éthanolique de *salvia officinalis*.

À partir de la courbe d'étalonnage, la teneur en polyphénols totaux d'extrait éthanolique de *Salvia officinalis* est de 21.08 mg EAG/g. Nos résultats sont en accord avec ceux trouvées par Casio et al. (2006).

En effet, la teneur en polyphénols totaux n'est pas stable, et se diffère d'une plante à une autre et entre les espèces du même genre. Miliauskas et al. (2004) ont trouvé des teneurs différentes pour 4 espèces de *Salvia*, dont les valeurs sont comprises entre 9.7 et 24 mgEAG/g d'extrait. Le contenu polyphénolique varie qualitativement et quantitativement d'une plante à autre, cela peut être attribué à plusieurs facteurs :

- 1- Facteurs climatiques et environnementaux : la zone géographique, sécheresse, sol, agressions et maladies...etc. (Ebrahimi et al., 2008).
- 2- Le patrimoine génétique, la période de la récolte et le stade de développement de la plante (Miliauskas et al., 2004).
- 3- La méthode d'extraction et la méthode de quantification peuvent également influencer l'estimation de la teneur des phénols totaux (Lee et al., 2003).

Il a été prouvé que les teneurs des phénols totaux et des flavonoïdes sont élevées lorsque le milieu de vie de la plante n'est pas adéquat, dans ce cas la plante favorise la synthèse des métabolites secondaires afin de s'adapter et survivre (Tim Andrew, 2005 ; Piquemal, 2008).

IV.1.2 Teneur en Flavonoïdes de *Salvia officinalis*

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé selon la méthode de trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$), la quercétine a été utilisée comme étalon.

À partir de la courbe d'étalonnage, la teneur de flavonoïde d'extraits éthanolique de *Salvia officinalis* est de 0.54 mg EQ/g. Ce résultat est similaire avec les travaux de Dewanto et al. (2002) et Miliuskas et al. (2004), où ils ont trouvé la teneur en flavonoïde de différentes espèces de la sauge qui varie entre 0.3 et 13.8 mg EQ/g d'extrait.

La teneur élevée en composés phénoliques par comparaison aux flavonoïdes est logique étant donné que les flavonoïdes représentent les composés majoritaires des polyphénols (Boussahel, 2011). Ceci peut être aussi expliqué par une augmentation du métabolisme phénolique de la plante; en plus, l'existence d'une liaison avec les conditions climatiques défavorables et les conditions de collections telles que les températures élevées, la durée d'exposition solaire, la nature du sol et la saison de croissance (Djeridane et al., 2005).

IV.1.3 Pouvoir antioxydant de *Salvia officinalis*

L'activité antioxydante de l'extrait éthanolique de *Salvia officinalis* a été évaluée par le test DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl) qui est un radical libre, stable, qui possède une bande d'absorbance à 517 nm, utilisé pour évaluer l'activité antiradicalaire des composés polyphénoliques. Dans ce test on utilise l'acide ascorbique comme référence.

Les résultats obtenus sont représentés dans la figure 8 illustré respectivement l'activité antioxydante de *salvia officinalis* et de l'acide ascorbique, traduite par le pourcentage (%) en fonction des différentes concentrations (0.5, 1, 5, 10 et 20 µg /mL).

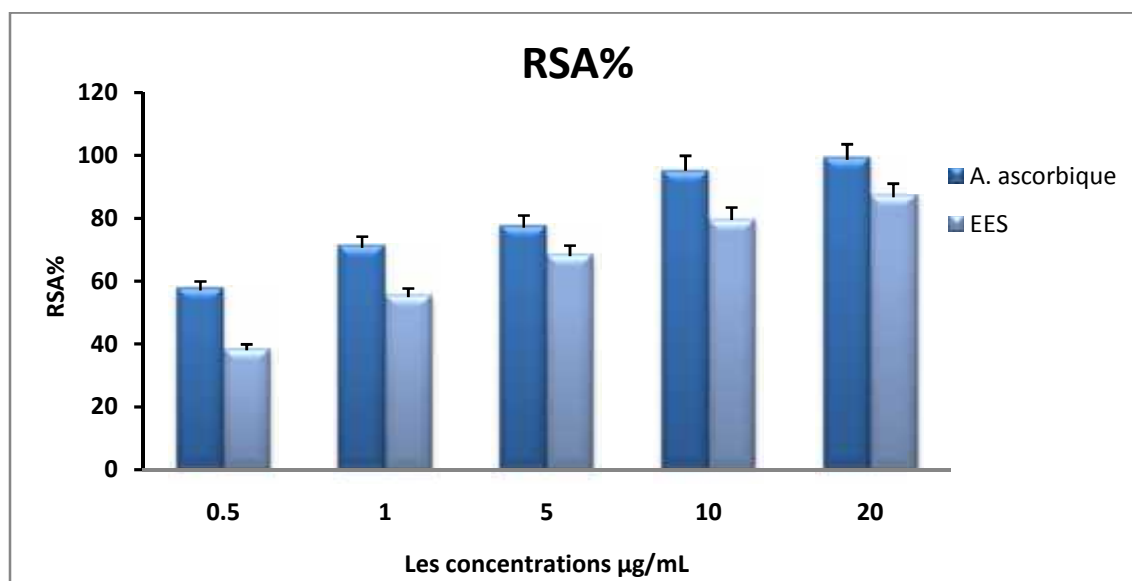


Figure 8 : Pouvoir anti-radicalaire (RSA%) des différentes concentrations 0.5, 1, 5, 10 et 20 µg/mL de *Salvia officinalis* et de l'acide ascorbique. Les valeurs représentent la moyenne (m) de 3 déterminations \pm SEM (n = 3).

Il faut savoir que l'IC₅₀ est la concentration nécessaire pour éliminer 50% des radicaux libres, c'est le paramètre utilisé pour mesurer l'activité de l'extrait à piéger le radical libre (Cuvelier *et al.*, 1992).

Les résultats ont montré que l'activité antioxydante augmente avec l'augmentation des concentrations d'extraits de *salvia officinalis*.

L'EES a une activité antiradicalaire très importante. Les polyphénols contenus dans l'extrait sont probablement responsables de cette activité. En générale les plantes médicinales utilisées dans les pharmacopées traditionnelles possèdent des propriétés antioxydantes (Speroni *et al.*, 2000).

En plus, on a déduit que l'EES a exercé une bonne activité vis-à-vis du radical DPPH, en dépassant les 80% à la concentration de 20 µg/mL d'EES. Ce constat s'est confirmé par la valeur d'IC₅₀ car on a enregistré 0.99 µg/mL. Nos résultats sont en accord avec Tepe *et al.* (2006) qui ont trouvé que l'IC₅₀ de l'extrait de la sauge est 0.97 µg/mL.

De leurs côtés [Martin et al. \(2015\)](#) ont montré que tous les extraits de *salvia officinalis* possédaient une bonne efficacité à piéger le radical DPPH avec des IC₅₀ de 18.3 à 32.97 µg/mL d'extrait hydro-méthanolique. Ces résultats sont nettement supérieurs à ceux enregistrés.

IV.2. L'activité anti-inflammatoire de *Salvia officinalis* in vivo

IV.2.1. Les paramètres biochimiques

IV.2.1.1. Protéines totales

D'après nos résultats illustrés dans la [figure 9](#), on remarque une augmentation du taux de protéines totales de 29 et 45% chez les rats du G2 et G3 traités, respectivement, par 100 et 200 mg/kg d'extrait éthanolique du *Salvia officinalis* (EES) par rapport au témoin.

L'administration de 50mg/Kg de quercétine chez les rats du G3 pendant sept (7) jours et exposé à 200µL du carragénine a montré une légère augmentation du taux de protéines totales (+3g /L) par rapport au groupe témoin. Tandis, une diminution a été enregistré (-6.66 et -11 g /L) chez les rats du G1 et G2 (traités par 100 et 200 mg/kg d'EES), respectivement, par rapport au groupe témoin.

La protéine totale est augmentée de 42 % chez les rats du groupe 4 (traités par diclofénac) par rapport au groupe témoin positif (les rats exposés uniquement à 200µL du carragénine).

Les protéines totales comprennent surtout l'albumine, les globulines (alpha 1, alpha 2, bêta, gamma) et le fibrinogène. L'albumine et le fibrinogène sont synthétisés par le foie, et les globulines par les plasmocytes ([Belier et Michaux, 2007](#)).

Une diminution de la concentration sérique des protéines totales peut être le signe d'une hépatopathie chronique mais aussi d'une carence nutritionnelle en protéine, d'une anorexie, d'une malassimilation, d'une perte rénale, d'un épanchement, d'une hémorragie, d'une hyperhydratation, ou de brûlures ([Dietz et Wiesner, 1984](#)).

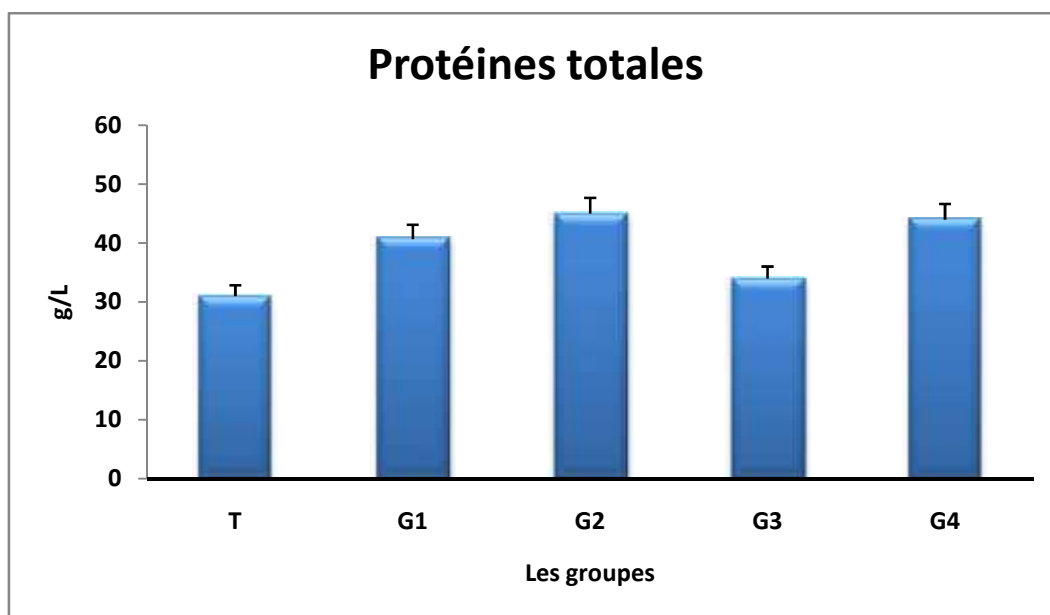


Figure 9 : La teneur en protéines totales (g/L) chez les rats exposés à 200 μ L de carragénine (1%) et traités ou/non par l'extrait du *Salvia officinalis*, de la quercétine ou diclofenac. T: Témoin positif ; G1 : 100 mg/ Kg de l'EES ; G2 : 200 mg /kg de l'EES ; G3: 50 mg/kg de quercétine; G4 : 100 mg /kg de diclofenac. Les valeurs représentent la moyenne (m) de 5 déterminations \pm SEM (n = 5).

Dans notre travail, *Salvia officinalis* augmente le taux des protéines totales ce qui confirme qu'elle a un effet anti inflammatoire. Nos résultats sont similaires aux travaux de Perez et al. (2004).

IV.2.1.2. L'albumine

L'administration de 100 et 200 mg/kg d'extrait de *Salvia officinalis* chez les rats du G1 et G2 a montré une augmentation significative de l'albumine (56% et 61%), respectivement par rapport au groupe témoin positif (T) (fig. 10).

L'administration de 50mg/Kg de quercétine chez les rats du G3 exposé à une inflammation, a montré une légère augmentation du taux de l'albumine (19%) par rapport au groupe témoin (T), et une diminution hautement significatif (55%) par rapport aux rats du groupe 3 qui ont reçu 200 mg /kg de l'extrait du *Salvia officinalis*.

Les rats du groupe 4 (traités par diclofenac) ont montré une augmentation de 24% (42 g/L) par rapport au groupe témoin.

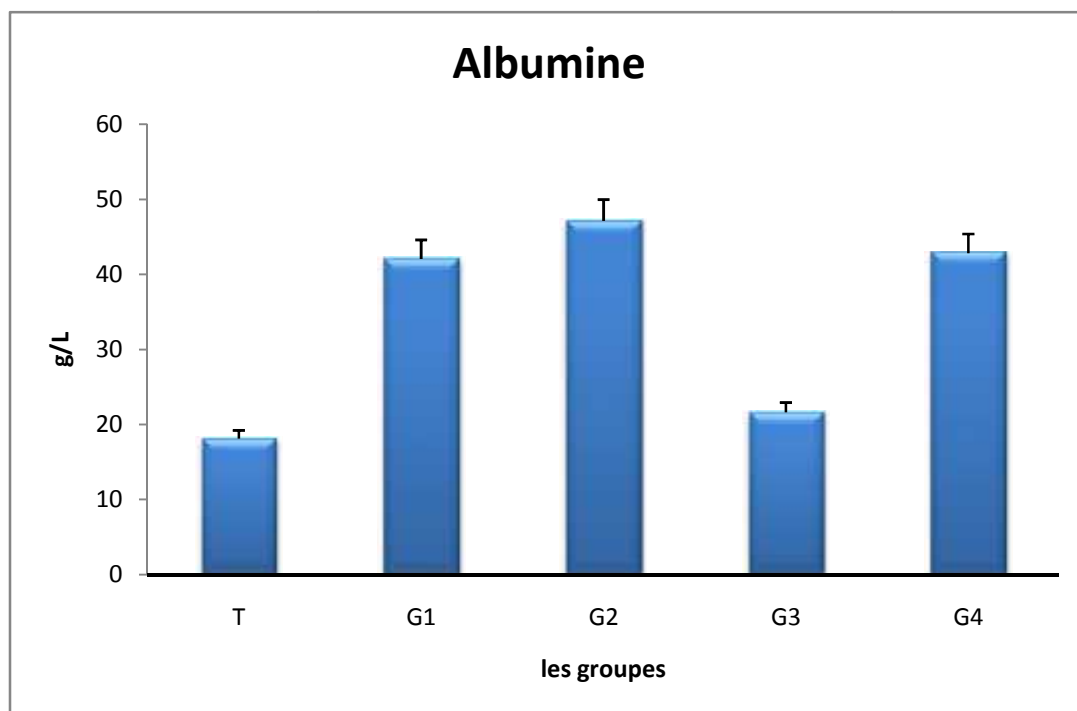


Figure 10 : La teneur en albumine (g /L) chez les rats exposés à 200 μ L de carragénine (1%) et traités ou/non par l'extrait du *Salvia officinalis*, de la quercétine ou diclofenac. T: Témoin positif ; G1 : 100 mg/ Kg de l'EES ; G2 : 200 mg /kg de l'EES ; G3: 50 mg/kg de quercétine; G4 : 100 mg /kg de diclofenac. Les valeurs représentent la moyenne (m) de 5 déterminations \pm SEM (n = 5).

L'extrait du *salvia officinalis* augmente de manière similaire le taux de l'albumine chez les rats qui ont subi une inflammation par la carragénine, ils ont un effet hyperalbuminémiant.

IV.2.1.3. Fibrinogène

Selon nos résultats dans la [figure 11](#), on constate une diminution importante chez les rats traités par 200 mg /kg de l'EES par rapport au témoin de (55%), on remarque également une diminution chez les autres groupes qui ont reçu 100 mg/kg d'extrait éthanolique de *Salvia officinalis*, la quercétine et le diclofenac avec des taux qui sont respectivement 1.85 ; 0.81 et 2.58 g/L par rapport au témoin.

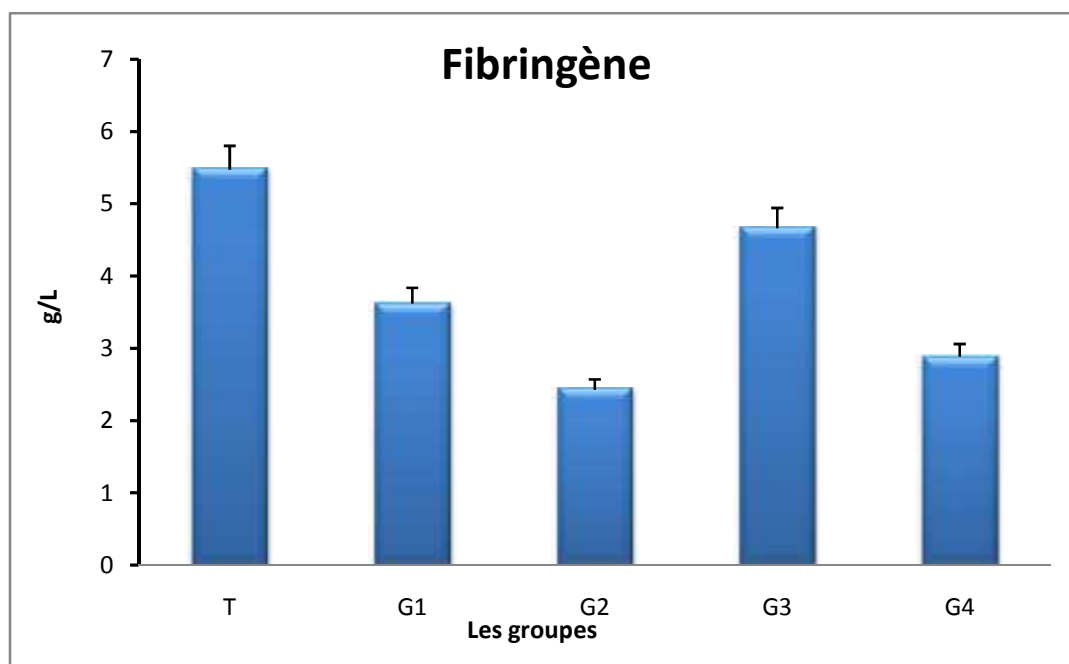


Figure 11: Fibrinogène (g/L) Protéines totales (g/L) chez les rats exposés à 200 μ L de carragénine (1%) et traités ou/non par l'extrait du *Salvia officinalis*, de la quercétine ou diclofenac. T: Témoin positif ; G1 : 100 mg/ Kg de l'EES ; G2 : 200 mg/kg de l'EES ; G3: 50 mg/kg de quercétine ; G4 : 100 mg /kg de diclofenac. Les valeurs représentent la moyenne (m) de 5 déterminations \pm SEM (n = 5).

Le fibrinogène est une protéine soluble synthétisée par le foie. C'est un marqueur de l'inflammation (Louisot, 1983).

L'augmentation du taux de fibrinogène chez le groupe témoin T est due à l'exposition des rats à une inflammation par la carragénine. Tandis que, l'extrait du *Salvia officinalis* réduit l'inflammation, nos résultats sont en accord avec Mansourabadi et al. (2015) qui ont montré que l'EES réduit l'inflammation chez les souris subissant une inflammation par la carragénine.

IV.2.1.4. Transferrine

D'après nos résultats illustrés dans la figure 12, on remarque une augmentation importante du taux de transferrine chez les rats du G2 (+3.04 g/L) qui ont été traités avec 200 mg/kg de l'EES par rapport au témoin, tandis qu'une légère augmentation chez le G3 (traité par 50 mg/kg de quercétine) a été enregistrée.

Cependant, les rats du G1 et G4 ayant reçu respectivement (100 mg /kg d'EES et 100 mg/kg diclofenac), leurs taux de transferrine est de 1.56 et 1.41 g/L, respectivement.

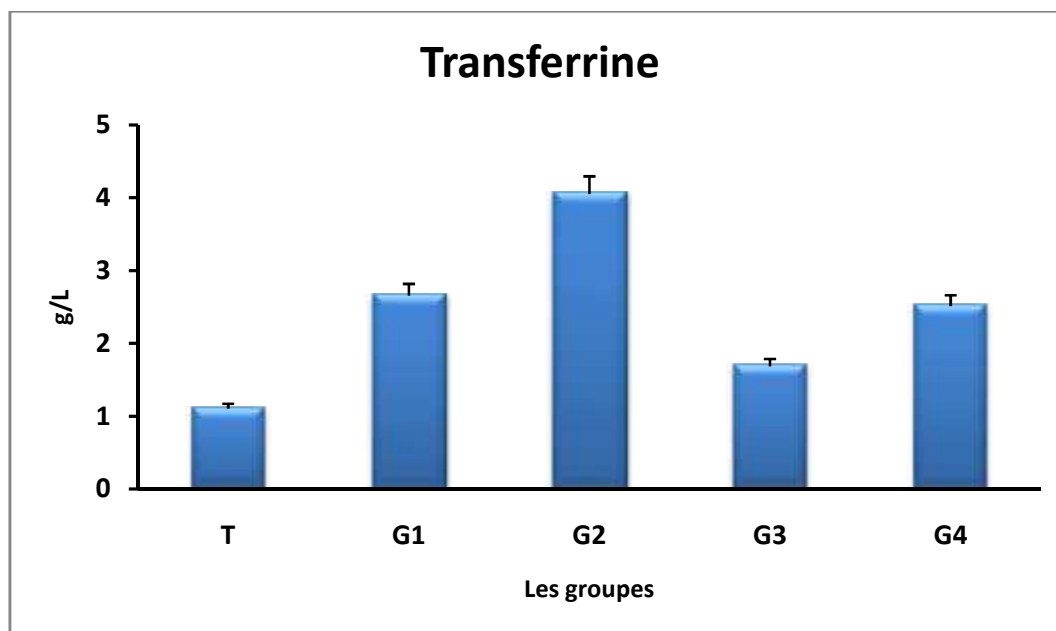


Figure 12: Transferrine (g /L) chez les rats exposés à 200 μ L de carragénine (1%) et traités ou/non par l'extrait du *Salvia officinalis*, de la quercétine ou diclofenac. T: Témoin positif ; G1 : 100 mg/ Kg de l'EES ; G2 : 200 mg /kg de l'EES ; G3: 50 mg/kg de quercétine; G4 : 100 mg /kg de diclofenac. Les valeurs représentent la moyenne (m) de 5 déterminations \pm SEM (n = 5).

La transferrine est la protéine plasmatique qui assure le transport du fer dans l'organisme, elle diminue dans les états inflammatoires (Wish, 2006). Dans notre travail, la diminution de transferrine est un indice de l'inflammation car elle diminue chez les rats injectés par la carragénine et s'élève chez les rats traités par l'EES. Le meilleur résultat est observé chez le lot traité par 200 mg /kg de l'EES. Donc *Salvia officinalis* a exercé un effet anti inflammatoire. Ces résultats sont en accord avec Abad et al. (2011).

IV.2.1.4. C-reactive protein

C-reactive protein (CRP), Il s'agit d'une glycoprotéine qui reflète l'inflammation aiguë. Elle s'élève très rapidement et est, de ce fait, un marqueur précoce de la réaction inflammatoire (Borghini et al., 2013).

La protéine C réactive que l'on connaît également sous le nom de CRP s'élève dans le sang en cas d'inflammation. Selon nos résultats, la [figure 13](#) nous montre une diminution du taux de CRP chez le G1 et G2 qui ont été traités, respectivement, par 100 et 200 mg/kg de l'EES par rapport au témoin, ce résultat est en accord avec [Schroder et al. \(2013\)](#). En revanche, on constate une légère diminution de ce taux chez les G3 et G4 qui ont reçus, respectivement, la quercétine et le diclofénac comparativement aux rats du lot témoin (1 et 2.33 mg/L).

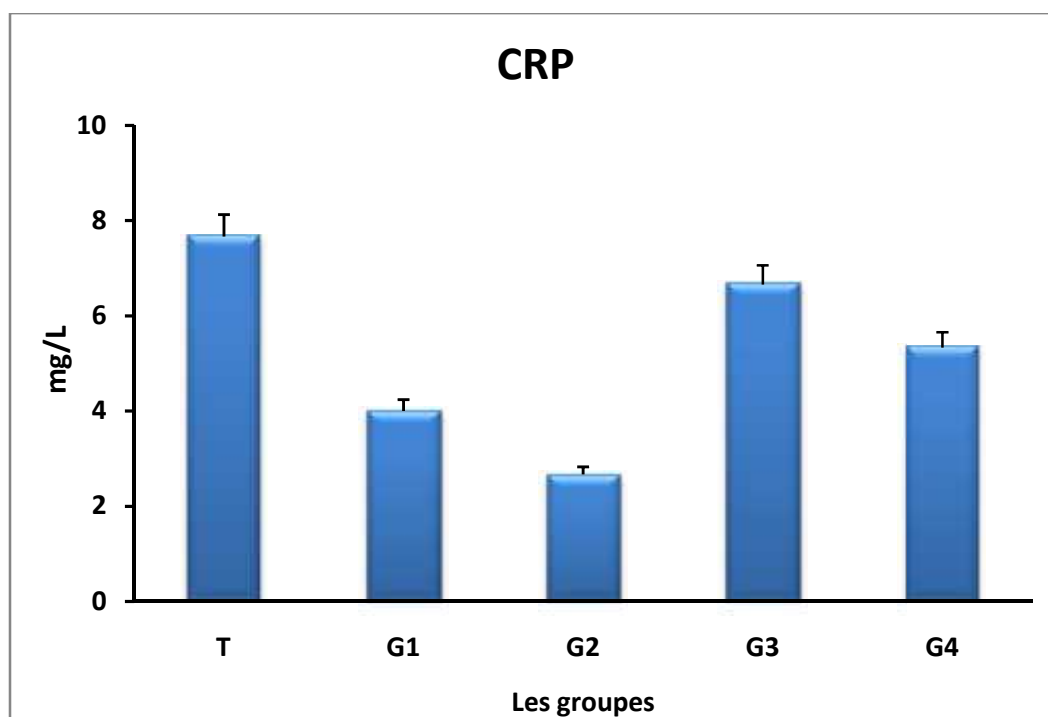


Figure 13: La protéine C réactive (CRP) (mg/L) chez les rats exposés à 200 μ L de carragénine (1%) et traités ou non par l'extrait du *Salvia officinalis*, de la quercétine ou diclofénac. T: Témoin positif ; G1 : 100 mg/ Kg de l'EES ; G2 : 200 mg /kg de l'EES ; G3: 50 mg/kg de quercétine; G4 : 100 mg /kg de diclofénac. Les valeurs représentent la moyenne (m) de 5 déterminations \pm SEM (n = 5).

IV.2.1.5. L'urée

D'après nos résultats ([fig. 14](#)), on observe une diminution significative du taux de l'urée chez les rats du groupe G1 et G2 (qui ont reçus, respectivement, 100 et 200 mg/kg d'extrait éthanolique de *salvia officinalis*) par rapport au lot témoin, et qui représente 0.31 et 0.18 g/L, respectivement.

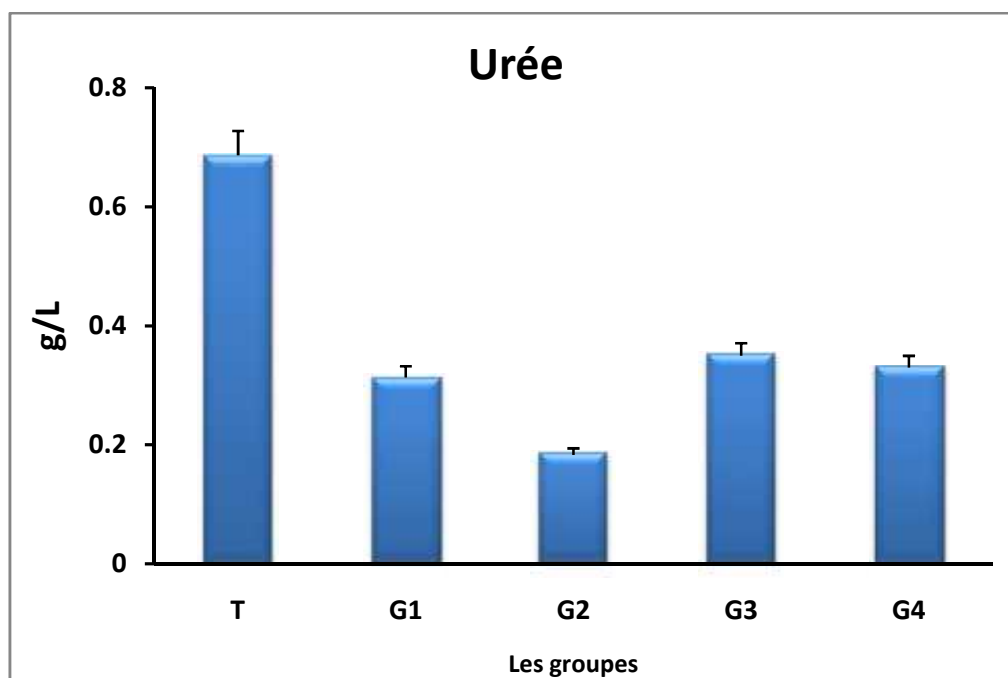


Figure 14 : La teneur en urée (g /L) chez les rats exposés à 200 μ L de carragénine (1%) et traités ou/non par l'extrait du *Salvia officinalis*, de la quercétine ou diclofenac. T: Témoin positif ; G1 : 100 mg/ Kg de l'EES ; G2 : 200 mg /kg de l'EES ; G3: 50 mg/kg de quercétine; G4 : 100 mg /kg de diclofenac. Les valeurs représentent la moyenne (m) de 5 déterminations \pm SEM (n = 5).

Une augmentation de la concentration sérique de l'urée peut être le signe d'une néphropathie (au moins 70% des néphrons non fonctionnels), d'une déshydratation, d'une inflammation, d'un traumatisme musculaire ou peut être due à des médicaments (glucocorticoïdes, tétracycline, thyroxine) (Eades et Bounous, 1997).

Ce qu'on a trouvé dans le témoin, alors que *Salvia officinalis* démunie le taux d'urée donc elle a des propriétés thérapeutiques, nos résultats sont similaires aux travaux de Walch et al. (2011) qui ont trouvé que SO a des propriétés thérapeutiques puisqu'elle est utilisée pour le traitement des différentes pathologies.

IV.2.1.6. Créatinine

Selon nos résultats illustrés dans la figure 15, chez les rats des groupes G1 et G2 qui ont été traités, respectivement, 100 et 200 mg/kg d'extrait éthanolique du *Salvia officinalis*, l'analyse du taux de la créatinine présente une diminution significative de 61 et 72% par rapport au témoin.

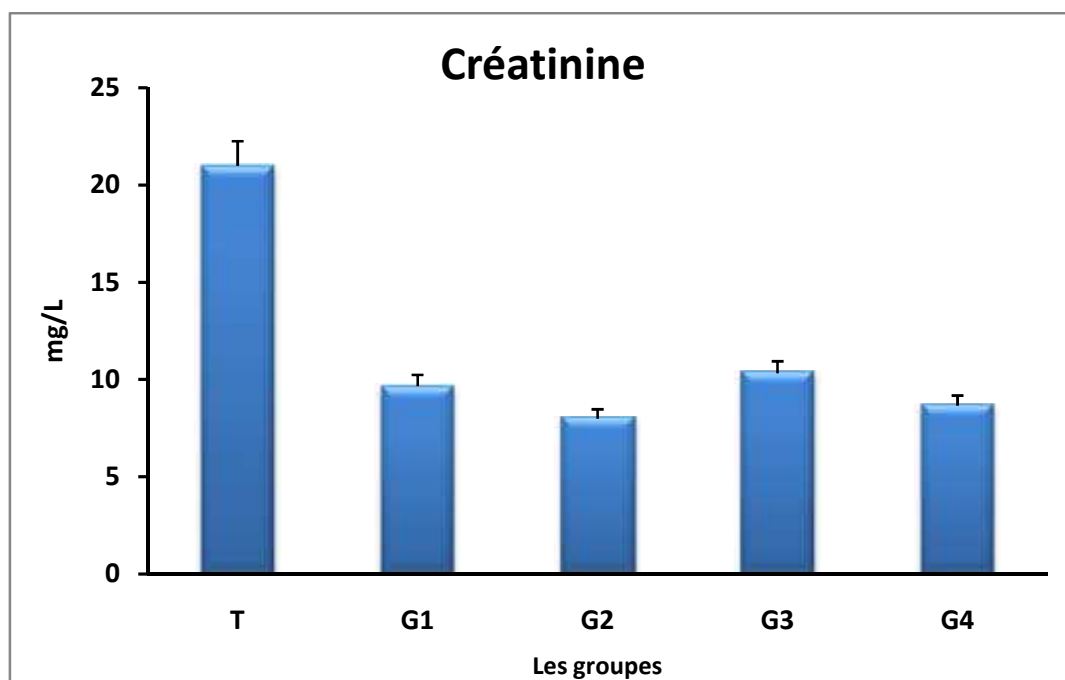


Figure 15: La teneur en créatinine (mg /L) chez les rats exposés à 200 μ L de carragénine (1%) et traités ou/non par l'extrait du *Salvia officinalis*, de la quercétine ou diclofenac. T: Témoin positif ; G1 : 100 mg/ Kg de l'EES ; G2 : 200 mg /kg de l'EES ; G3: 50 mg/kg de quercétine; G4 : 100 mg /kg de diclofenac. Les valeurs représentent la moyenne (m) de 5 déterminations \pm SEM (n = 5).

La créatinine est un produit du métabolisme endogène musculaire : elle est issue de l'utilisation cyclique de la phosphocréatine, réserve d'énergie musculaire. Son taux est proportionnel à la masse musculaire. L'exercice peut multiplier sa valeur par trois de manière physiologique.

La créatinine n'est pas réutilisée une fois formée, son excrétion se produit principalement via la filtration glomérulaire (Braun et Lefebvre, 2008).

IV.2.2. Biomarqueur de l'inflammation

IV.2.2.1. Prostaglandine PGE2

PGE2 est l'un des principaux médiateurs de l'inflammation et la douleur .En effet, elle intervient dans l'inflammation aiguë, dans la douleur inflammatoire et également dans le développement de l'inflammation chronique .La PGE2 joue un rôle important dans la

protection de la muqueuse gastrique, dans le maintien de l'homéostasie rénale, dans le phénomène de la fièvre (Blain et al., 2000).

D'après nos résultats illustrés dans la figure 16 on remarque une baisse importante de prostaglandines E2 est enregistré chez les rats du G1 et G2 traité respectivement par l'extrait de *salvia officinalis* 100 et 200 mg/kg avec une diminution de 58 et 85% par rapport au groupe témoins qui a reçu que la carragénine.

Le taux de prostaglandine E2 est diminué par -350 pg/mL chez le groupe 3 qui a reçu 50 mg/kg de quercétine et -590 pg/mL chez le G4 qui a été traité par 100 mg/kg diclofenac comparé au témoin.

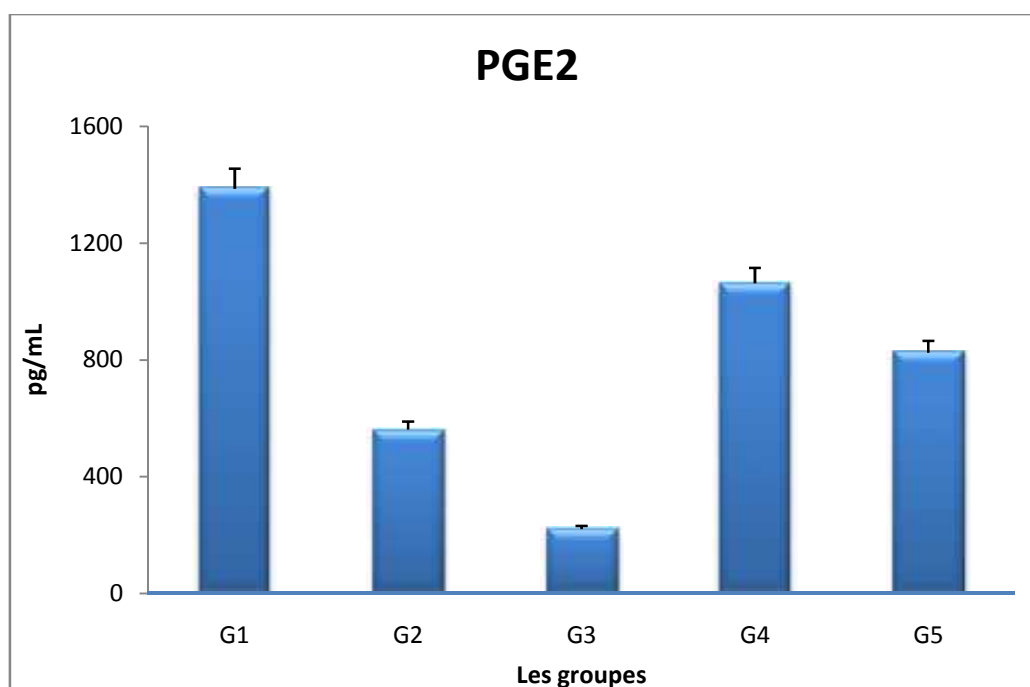


Figure 1 : La teneur en prostaglandine PGE2 (pg/mL) chez les rats exposés à 200 µL de carragénine (1%) et traités ou/non par l'extrait du *Salvia officinalis*, de la quercétine ou diclofenac. T: Témoin positif ; G1 : 100 mg/ Kg de l'EES ; G2 : 200 mg /kg de l'EES ; G3: 50 mg/kg de quercétine; G4 : 100 mg /kg de diclofenac. Les valeurs représentent la moyenne (m) de 5 déterminations ±SEM (n = 5).

Conclusion

Salvia officinalis, également appelée herbe sacrée, est une plante médicinale aromatique qui est utilisée sous différentes formes en phytothérapie pour ses propriétés antisudorales, antiseptiques, son action antioxydante, anti spasmodique, anti infectieux et anti inflammatoire.

L'utilisation de cette plante médicinale en phytothérapie a reçu un grand intérêt dans la recherche biomédicale ; une telle thérapie prévient l'apparition des effets secondaires observés lors de l'utilisation des médicaments de synthèse chimique.

Donc dans le présent travail on s'est intéressé aux effets anti inflammatoires et antioxydants de l'extrait de la partie aérienne de cette plante de la région de Mohammadia (Wilaya de Mascara). Dans ce contexte nous avons essayé d'évaluer les activités antioxydante et anti inflammatoire de l'extrait éthanolique de *Salvia officinalis*.

Nous avons constaté que la *Sauge officinale* a des propriétés antioxydantes dont lutter contre le stress oxydatif et l'inhibition des radicaux libres, aussi une propriété anti inflammatoire grâce à leur richesse en polyphénols, flavonoïdes et ses dérivés.

À travers ce modeste travail, l'ensemble des résultats que nous avons obtenus montrent que l'extrait éthanolique du *Salvia officinalis* exerce un effet anti-inflammatoire et par ce fait il pourrait être utilisé comme composés alternatifs particulièrement dans la prévention contre l'inflammation, et nous espérons avoir contribué à la valorisation de cette plante comme une plante médicinale traditionnelle largement utilisée dans le monde.

Enfin, ces résultats restent préliminaires et notre travail ouvre de nombreuses perspectives :

- Identification chimique de cette plante par HPLC.
- Déterminer le statut antioxydant *in vivo*.
- Compléter notre hypothèse, par le test MTT pour voir l'effet de *Salvia* sur la cytotoxicité.
- Déterminer la DL50 de cette plante.

Références bibliographiques

1. Abad N.A.A., Nouri M.H.K. & Tavakkoli F. (2011). Effect of *Salvia officinalis* hydroalcoholic extract on vincristine-induced neuropathy in mice. *Chin J Nat Med* .**9**: 354-358.
2. Akhondzadeh S., Noroozian M., Mohammadi M., Ohadinia S., Jamshidi A.H. & Khani M. (2003). *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled. *trial. J Clin Pharm The* .**28**:53-59.
3. Anthymle F., Gollin E. & Duplay S.E. (2006). «Traité élémentaire de pathologie externe». *Masson*; p: 78.
4. Asadi S., Ahmadiani A., Esmaeili M. A., Sonboli A., Ansari N. & Khodaghali F. (2010): In vitro antioxidant activities and an investigation of neuroprotection by six *Salvia* species from Iran: A comparative study. *Food and Chemical Toxicology*,**48**, p.1341–1349.
5. Baba Aïssa. F. (2000). Encyclopédie des plantes utiles, flore d'Algérie et du Maghreb. p 4-77, 101-87.
6. Baba-Aïssa. F. (2000). Encyclopédie Des Plantes Utiles, Flore D'Algérie Et Du Maghreb. *Substances Végétales D'Afrique, D'orient Et D'occident. Edas Algérie*.
7. Badiee P., Nasirzadeh A.R. & Motaffaf M. (2012). Comparison of *Salvia officinalis* L. essential oil and antifungal agents against candida species. *J Pharm Technol Drug Res*. 1:7.
8. Bafounta M .L & Saiag P. (2001). «Dermatologie». *Estem*; p: 234.
9. Baricevic, D. & Bartol, T. (2000). Pharmacology: The biological/pharmacological activity of the *Salvia* genus. Dans E. K. Spiridon, SAGE: The genus *Salvia*. *Athens, Greece: Overseas Publishers Association*.pp. 143-184.
10. Behradmanesh S., Derees F. & Rafi eian-kopaei M. (2013). Effect of *Salvia officinalis* on diabetic patients. *J RenInj Prev*. **2**: 51-54.

11. Beier R. C. (1990). Natural pesticides and bioactive components in food. *Rev. Environm. Contam. Toxicol.* 113, 61.
12. Belier S. & Michaux J.M. (2007). Biologie clinique. Cours ENVA.
13. Bianchi A., Sereri A., Albasini A., Pecorari, P., & Melegari, M. (1987) *ATTI Soc. Nat. Mat. Modena*, 118, 1.
14. Bidaut-Russell M. (2001). Adverse gastrointestinal effects of nsaid: consequences and costs. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* **15**: 739-753.
15. Bidmeshkipour A., Keshavarz M., Mostafaie A., Mansouri K. & Mohammadi-Motlagh H.R. (2011). Antitumor activity of *Salvia officinalis* is due to its anti-angiogenic, anti-migratory and anti-proliferative effects. *Cell J.* **12**: 477- 482.
16. Blain H., Jouzeau J. Y., Netter P. & Jeandel C. (2000). Les antiinflammatoire non steroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intéré et perspectives. *La revue de médecine interne*; **21**(11), p. 978-988.
17. Borghini T., Vernez L. & Kessler D. (2013). Protéine C réactive (CRP) et Vitesse de sédimentation (VS).
18. Brand-Williams W., Cuvelier M.E. & Berset C. (1995). Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. *LebensmWissTechnology*. Vol. **28**, p.25-30.
19. Braun J.P. & Lefebvre H.P. (2008). Kidney function and damage. In KANEKO J.J, HARVEY J.W, BRUSS M.L. *Clinical biochemistry of domestics animals, 6th ed., San Diego*, 485-528.
20. Brieskorn C.H. & Biechele W. (1971). The flavones from *Salvia officinalis* L. *Archiv der Pharmazie*. **304**: 557–561.
21. Brune K. & Patrignani, P. (2015). New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*; **8**:105-111.
22. Bruneton J. (1996). Plantes toxiques-Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux.
23. Catione P., Marotti, M., Toderi, G. & Tétényi, P. (1986). *Cultivazione dellapiantemedicinaliearomatiche*, Patron, Ed, Bologna. pp 253-263.

24. Chanussot J.C. & Danowski R.G. (2005). Rééducation en traumatologie du sport 1 Sport (Paris.) ; Elsevier Masson ; p. 20.
25. Charles N.S., Peter A.W. & Derek W.G. (2010). Fundamentals of Inflammation. Cambridge University Press, 2-3.
26. Clinard G., Bardou M., Segro C., Lefevre N., Raphael F, and Paille F *et. al.* (2001). Non-steroidal anti-inflammatory and cytoprotective drug co-prescription in general practice, a general practitioner-based survey in France; *Eur J Clin Pharmacol*; **Vol 57**; p. 737-743.
27. Coffman J.R. (1981). Equine clinical chemistry and pathophysiology, *Bonner Spring*, p 275.
28. Cosio M.S., Buratti S., Mannino S., & Benedetti S. (2006). Use of an electrochemical method to evaluate the antioxidant activity of herb extracts from the Labiatae family. *Food chemistry*. **97**, p. 725-731.
29. Cronquist A. (1968). The Evolution and Classification of Flowering Plants. pp 396.
30. Cuvelier M. E., Berset, C., & Richard, H. (1994). Antioxidant constituents in sage (*Salvia officinalis*). *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. **42** : 665-669.
31. Cuvelier M. E., Richard H. & Berset C. (1992). Comparison of the antioxidative activity of some acid-phenols: Structure–activity relationship. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, **56**, p. 324–327.
32. Cuvelier M.E., Richard H., & Berset C. (1996). Antioxidative activity and phenolic composition of pilot-plant and commercial extracts of sage and rosemary. *Journal of the American Oil Chemists' Society*., **73** : 645–652.
33. Damintoti K., Mamoudou H.D., Jacques S., Saydou Y., Souleymane S., & Alfred S.T. (2005). Activités antioxydantes et antibactériennes des polyphénols extraits de plantes médicinales de la pharmacopée traditionnelle du Burkina Faso. *Mémoire de l'université de Burkina Faso*.
34. Defraigne J.O & Pincemail J. (2008). Stress oxydant et antioxydants: mythes et réalités. *Rev Med Liège*, **63**, p. 10-19.

35. Dewanto V., X. Wu K.K. Adom & Liu R.H. (2002). Thermal processing enhances the nutritional value of tomatoes by increasing total antioxidant activity. *J. Agric. Food Chem.* **50**, p. 3010-3014.
36. Dietz O & Wiesner E. (1984). Haematology and biochemistry of normal mice and the significance of pathologic variation. In: Diseases of the mice. Part1. S. Karger, Basel. p 28-31.
37. Djeridane A., Yousfi M., Nadjemi B., Boutassouna D., Stocher, P., & Vidal N. (2006). Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry*, **97**, p. 654–660.
38. Djerroumi A., & Nacef M. (2004). 100 plantes médicinales d'Algérie. *Ed Palais du livre*. P 135 -131.
39. Domenico T., Francesco C., Maria G.S., Vincenza V., Mariateresa C.D., Antonella S., Gabriela M., & Giuseppe B. (2005). Mechanisms of Antibacterial Action of Three Monoterpenes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **49**: 2474-2478.
40. Dossin O., Caillette F., Trumel C., Solera M.L., De La Farge F. & Braun J.P. (1993). Valeurs usuelles des constituants biochimiques, plasmatiques, et hématologiques de chevaux de selle. *Rev. Med. Vet.* **144**, (6), 543-551.
41. Duling E.N., Owen J.C., John B.G., Rosmary F.W., Kevin A.M., Yeap L.F., & Nigel B.P. (2007). Extraction of phenolic and essential oil from dried sage (*Salvia officinalis*) using ethanol-water mixture. *Food chemistry*, **101** : 1417- 1424.
42. Eades S.C. & Bounous D.I. (1997). Laboratory profiles of equine disease. *St Louis*. 304 p.
43. Ebrahimi N.S., Hadian J., Mirjalili M.H., Sonboli A., & Yousefzadi M. (2008). Essential oil composition and antimicrobial activity of *Thymus carmanicus* at different phenological stages. *Food chemistry*. **110**, p. 927-931.
44. Eidi M., Eidi A. & Bahar M. (2006). Effects of *Salvia officinalis* L. (sage) leaves on memory retention and its interaction with the cholinergic system in rats. *Nutrition*. **22**: 321-326.

45. El Hadri A., del Río M.A.G, Sanz J., et al. (2010). Cytotoxic activity of a - humulene and transcaryophyllene from *Salvia officinalis* in animal and human tumor cells. *An R AcadNac Farm.* **76**: 343-356.
46. Eming S.A., Krieg T. & Davidson J.M. (2007). Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, **127**: 514-525.
47. Farag R. S., Salem, H., Badei, A., & Hassanein, D. E. (1986). Biochemical studies on the essential oil of some medicinal plants. *FetteSeifenAnstrichmittel.*, 88 (2), pp. 69-72.
48. Garcia C.S.C., Menti C., Lambert A.P.F., et al. (2016). Pharmacological perspectives from Brazilian *Salvia officinalis* (Lamiaceae): antioxidant, and antitumor in mammalian cells. *An Acad Bras Ci^enc.* **88**: 281-292.
49. Ghedira, K. (2005). Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytotherapie* **3(4)**, p. 162-16
50. Ghorbani A., MoradiMarjaneh R., Rajaei Z. & Hadjzadeh M.A.R. (2014). Effects of Securigerasecuridaca extract on lipolysis and adipogenesis in diabetic rats. *Cholestrol.* **2014**: 582-106.
51. Gillan P. & Christopher D.R. (2004). «Physiologie humaine : les fondements de la médecine». *Elsevier Masson*. P: 272.
52. Gomar A., Hosseini A. & Mirazi N. (2014). Evaluation of *Salvia officinalis* L. (sage) leaves on morphine-induced memory impairment in adult male rats. *Focus Altern Complement The.* **19**: 156-162.
53. Govindarajan R., Vijayakumar M. & Pushpangadan P. (2005). Antioxidant approach to disease management and the role of 'Rasayana' herbs of Ayurveda. *J. Ethnopharmacol.* **99**, p. 165-178.
54. Grieve M. (1984). *A Modern Herbal*. Savvas Publishing. ISBN unknown.
55. Guy Gilly. (2005). *Plantes aromatiques et huiles essentielles à Grasse*, Edition L'Harmattan.

56. Hans W.K. (2007). 1000 plantes aromatiques et médicinales. *Terre édition*.
57. Hasaneina. P., Felehgaria. Z. & Emamjomeh. A. (2016). Preventive effects of *Salvia officinalis* L. against learning and memory deficit induced by diabetes in rats Possible hypoglycaemic and antioxidant mechanisms, *Neuroscience Letters*, **622**, p. 72–77.
58. Hayouni E.A., Chraief I., Abedrabba M., et al. (2008). Tunisian *Salvia officinalis* L. and *Schinus molle* L. essential oils: their chemical compositions and their preservative effects against Salmonella inoculated in minced beef meat. *Int J Food Microbiol.* **125**: 242-251.
59. Henzen C. (2003). Traitement aux glucocorticoïdes: risques et effets secondaires. *Forum médical suisse*, **19**, p. 442-446.
60. Hernandez-Saavedra D., Perez-Ramirez I.F., Ramos-Gomez M., Mendoza-Diaz S., Loarca-Pina G. & Reynoso-Camacho R. (2016). Phytochemical characterization and effect of Calendula officinalis, Hypericum perforatum, and *Salvia officinalis* infusions on obesity associated cardiovascular risk. *Med Chem Res.* **25**: 163-172.
61. Horvathova E., Srancíková A., Regendova-Sedlackova E., et al. (2016). Enriching the drinking water of rats with extracts of *Salvia officinalis* and *Thymus vulgaris* increases their resistance to oxidative stress. *Mutagenesis.* **31**: 51-59.
62. Hussain A.I., Anwar F., Chatha S.A.S., Jabbar A., Mahboob S. & Nigam P.S. (2010). Rosmarinus officinalis essential oil: antiproliferative, antioxidant and antibacterial activities. *Braz J Microbiol*, **41**, p. 1070–1078.
63. Iserin P. (2001) : Encyclopédie des plantes médicinales. *London, Ypogly Edith Ybert, Tatiana Delasalle- Feat.* **01**: p335.
64. Iserin P., Masson M., Restellini J. P., Ybert E., De Laage de Meux A., Moulard F., Zha E., De la Roque R., De la Roque O., Vican P., Delesalle –Féat T., Biaujeaud M., Ringuet J., Bloth J. & Botrel A. (2001). Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins. Edition Larousse.
65. Kenjeric D., Monschein V., Riederer P., & Schreier P. (2003). Flavonoids pattern of sage (*Salvia officinalis*) unifloral honey. *Food chemistry.*, **110**: 187-192.

66. Keshavarz M., Mostafaie A., Mansouri K., Bidmeshkipour A., Motlagh H.R. & Parvaneh S. (2010). In vitro and ex vivo antiangiogenic activity of *Salvia officinalis*. *Phytother Res.* **24**: 1526-1531.
67. Kessemi N. (2006). Relation entre un insecte phytophage et sa principale plante hôte : cas de la bruche du haricot (*Acanthoscelides obtectus*), (Coleoptera Bruchidae). Thèse de Magistère de l'université Abou Bakr Belkaid de Tlemcen.
68. Khireddine Hamida. (2013). Comprimés de poudre de dattes comme support universel des principes actifs de quelques plantes médicinales d'Algérie, Mémoire de Magister, option : Technologie Alimentaire, université Bougara-Boumerdes.
69. Koné-paul, I. (2012). Maladies auto inflammatoires. Elargissement du concept aux maladies multifactorielles impliquant l'immunité innée.
70. Kumar V., Abul K.A., Nelson F. & Richard M. (2007). Robbins Basic Pathology. 8th Edition, p: 20-60.
71. Kupeli Akkol. E., Goger F., Kosar M. & Baser H. C. (2008). Phenolic composition and biological activity of *Salvia halophila* and *Salvia virgata* from Turkey. *Food chemistry*, 108, pp. 942-949.
72. Lee K.W., Kim Y.J., Lee H.J., & Lee C.Y. (2003). Cocoa has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine. *Food chemistry*. **51**, p. 7292-7295.
73. Lima C.F., Azevedo M.F., Araujo R., Fernandes-Ferreira M. & Pereira-Wilson. (2006). C Metformin-like effect of *Salvia officinalis* (common sage): is it useful in diabetes prevention? *Br J Nutr.* **96**: 326-333.
74. Lima C.F., Patricia C., Valentao R., Andrade P.B., Seabra R.M., Fernandes-Ferreira M., & Pereira-Wilson C. (2007). Water and methanolic extracts of *Salvia officinalis* protect HepG2 cells from t-BHP induced oxidative damage. *Chemobiological Interaction.*, **167**: 107-115.
75. Longaray Delmare A.P., Ivete T.M.P., Liane A., Luciana A.S. & Sergio E. (2007). Antibacterial activity of the essential oils of *Salvia officinalis* and *Salvia triloba* cultivated in south Brazil. *Food chemistry*. **100**: 603-608.

76. Louisot P. (1983). Catabolisme des protéines et métabolisme des amino-acides. I: Biochimie générale et médicale, structurale, métabolique sémiologique. *Villeurbane, Simep*, p702-750.
77. Lu Y & Yeap E. (2001). Antioxidant activities of polyphénols from sage (*salvia officinalis*), *journal food chemistry*. **75**: 197-202.
78. Lu Y. & Foo Y. (2001). Salvianolic acid, a potent phenolic antioxidant from *Salvia officinalis*. *Tetrahedron Let.* **42**: 8223– 8225.
79. Madsen H. L. & Bertelsen, G. (1995). Spices and antioxidant. Trends in food science and technology, 6, pp. 271-277.
80. Maksimovic M., DAnijela V., Mladen M., Marija E.S., Sabaheta A. & Sonja S.Y. (2007). Effet of the environmental condition on essential oil profile in two dinaric *Salvia* species: *Salvia brachydonvandas* and *Salvia officinalis* L. *Biochemical Systematics and Ecology*. **35**: 473-478.
81. Mansourabadi A.M., Sadeghi H.M., Razavi N. & Rezvani E. (2015). Anti-inflammatory and analgesic properties of salvigenin, *Salvia officinalis* flavonoid extracted. *Adv Herb Med.* **1**: 31-41.
82. Martinez-Velazquez M., Castillo-Herrera G.A., Rosario-Cruz R., Flores-Fernandez J.M., Lopez-Ramirez J., Hernandez-Gutierrez R. & Lugo-Cervantes E. C. (2003). Acaricidal effect and chemical composition of essential oils extracted from *Cuminumcyminum*, *Pimentadioica* and *Ocimumbasilicum* against the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). *ParasitolRes*, **108**, p.481–487.
83. Martins N., Barros L., Santos-Buelga C., Henriques M., Silva S., Ferreira I. C.F.R. (2015). Evaluation of bioactive properties and phenolic compounds in different extracts prepared from *Salvia officinalis* L. *Food Chemistry*, **170**, p. 378–385.
84. Masterova I., Uhrin D., Kettmann V., & Suchy V. (1989). Phytochemical study of *Salvia officinalis* L. *Chemical Papers*. **43**: 797–803.

85. Miliauskas. G., Venskutonis P.R., & Van Beek T.A. (2004). Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extract. *Food chemistry*. **85**, p. 231-237.
86. Milne E., White S., Campbell R, Swettenham J., Hansen P. & Ramus F. (2006). Motion and form coherence detection in autistic spectrum disorder: relationship to motor control and 2:4 digit ratio. *J Autism DevDisord*. **36**: 225-237.
87. Mitic-Culafi C.D., Vukovic-Gacic B., Knezevic-Vukcevic J., Stankovic S. & Simic D. (2005). Comparative study on the antibacterial activity of volatiles from sage (*Salvia officinalis L.*). *Arch Biol Sci*. **57**: 173-178 .
88. Mohr K., Lüllmann H. & Ziegler A. (2001). Atlas de poche de pharmacologie Flammarion. *Médecine-Science*, p: 384.
89. Nathan C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 19-26, 420, 846-852.
90. Newall C. A., Anderson, L. A., & Phillipson, J. D. (1996). A guide for Health-care Professionals. London.
91. Offenstadt G., Boles H.M., Gardinaud, J.P., Gibert C. & Jaeger A. (1996). «Prugnolle et Thoreau F: «*Histologie: PCEM*»; *Estem*, p: 128.
92. Payne D. N. R. & Adcock I. M. (2001). Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Paediatric Respiratory Reviews*, **2**, p. 145–150.
93. Pedro D.F., Ramos A.A., Lima C.F., Baltazar F. & Pereira-Wilson C. (2016). Colon cancer chemoprevention by sage tea drinking: decreased DNA damage and cell proliferation. *Phytother Res*. **30**: 298-305.
94. Piccaglia R., Marotti M. & FlavourFrag J. (1993). 8, 115.
95. Pietta P.G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Production*. **63**, p. 1035-1042.
96. Pujuguet pierre. (2008). Entre capitelles et lavognes découvrez la flore de la garrigue, Sentier Botanique Vigneron, Bourg-Saint-Andéol Ardèche.
97. Punchard N. A., Whelan C. J. & Adcock I. (2004). *The Journal of Inflammation*. *Journal of inflammation* (London, England), p : 1.

98. Radulescu V., Silvia C., et Eliza O. (2004). Capillary gas chromatography-mass spectrometry of volatile and semi volatile compound of *Salvia officinalis*. *Journal of Chromatography A*, **1027**: 121-126.
99. Rahman H., Vakati K. & Chinna E. (2012). In-vivo and in vitro activity of Aquilaria agallocha Oil. *IJBMS*, **2** (1), p. 7-10.
100. Rankin J.A. (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clin Issues*, **15**: 3 -17.
101. Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M. & Rice-Evans C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med*, **26**, p. 1231–1237.
102. Reece W.O. (1991). The kidneys in physiology of domestic animals. Philadelphia, *Lea and Febiger*. p177-204.
103. Rousselet M. C., Vignaud, J. M., Hofman P. & Chatelet F. P. (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire AFECAP, p : 1-57.
104. Russo A., Formisano C., Rigano D., et al. (2013). Chemical composition and anticancer activity of essential oils of Mediterranean sage (*Salvia officinalis L.*) grown in different environmental conditions. *Food Chem Toxicol*. **55**: 42-47.
105. Russo-Marie F., Peltier A. & Polla B.S. (1998). L'inflammation. *Paris: John Libbey Eurotext*, p.565.
106. Schroder S., Beckmann K., Franconi G., et al. (2013). Can medical herbs stimulate regeneration or neuroprotection and treat neuropathic pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Evid Based Complement Alternat Med*. **2013**: 423-713.
107. Silbemagi S. & Lang F. (2000). Atlas de poche de physiopathologie. *Éd France, Flammarion Médecine-Sciences*, p. 48.
108. Speroni E & Scartezzini P. (2000). Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *Journal of Ethnopharmacology*, **71(1-2)**, p. 23-43.
109. Stevens A., Lowe J., Wheeler P.R., Young B. (2004). Anatomie pathologies; Atlas Wheeler. *De Boeck Université*, p. 304.

110. TepeBektas., SokmenMunevver., AskinAkpulat H & SokmenAtalay. (2006). Screening of the antioxidant potentials of six *Salvia* species from Turkey, *Food Chemistry*, **95**, p. 200–204.
111. Tim T. P. C. & Lamb A. J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International journal of antimicrobial agents*. **26**, p. 343-356.
112. Tiwari A.K. (2004). Antioxidants: new-generation therapeutic base for treatment of polygenic disorders. *Curr. Sci.*, **86**, p. 1092–1102.
113. Toyokuni S. (2016). Oxidative stress as an iceberg in carcinogenesis and cancer biology. *Arch BiochemBiophys*. **595**: 46-49.
114. Vukovic-Gacic B., Nikcevic S., Beric-Bjedov T., Knezevic-Vukcevi C. J. & Simic D. (2006). Antimutagenic effect of essential oil of sage (*Salvia officinalis* L.) and its monoterpenes against UV-induced mutations in *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Food Chem Toxicol*. **44**: 1730-1738.
115. Walch S. G., Kuballa T., Stuhlinger W. & Lachenmeier D. W. (2011). Determination of the biologically active flavour substances thujone and camphor in foods and medicines containing sage (*Salvia officinalis* L.). *Chem. Cent. J.* **5**, **44.10.1186/1752-153X**, p. 5-44
116. Wang M., Kikuzaki H., Zhu N., Sang S., Nakatani N., Ho C.T. (2000). Isolation and structural elucidation of two new glycosides from sage (*Salvia officinalis* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **48**: 235–238.
117. Wang M., Li J., Rangarajan M., Shao Y., La Voie E.J., Huang T.C. & Ho C.T. (1998). Antioxidative phenolic compounds from sage (*Salvia officinalis*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **46**: 4869–4873.
118. Weill B., Batteux F. & Dhainaut J. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. *Eds, De Boeck Université (Paris)*, p: 12-23.
119. Wichtl M & Anton R. (2003). *Plante thérapeutiques: Traditions, pratique officinale, science et thérapeutique*, 2^{ème} édition, *Tec at Doc*.
120. Wish J.B. (2006). Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. **1**: S4–S8

121. Xavier C.P., Lima C.F., Fernandes-Ferreira M. & Pereira-Wilson C. (2009). *Salvia fruticosa*, *Salvia officinalis*, and rosmarinic acid induce apoptosis and inhibit proliferation of human colorectal cell lines: the role in MAPK/ERK pathway. *Nutr Cancer*. **61**: 564-571.
122. Yesil-Celiktas O., Sevimli C., Bedir E. & Vardar-Sukan F. (2010). Inhibitory effects of rosemary extracts, carnosic acid and rosmarinic acid on the growth of various human cancer cell lines. *Plant. Foods Hum Nutr*. **65**: 158-163.
123. Zhang H.J., & Li L.N. (1994). Salvianolic acid: a new depside from *Salvia cavaleriei*. *Planta Medica*., **60**: 70–72.

Résumé

Le présent travail c'est l'évaluation de l'effet antioxydant et anti-inflammatoire de l'extrait éthanolique du *Salvia officinalis* (EES). L'étude in vitro porte sur la détermination du taux de polyphénols et flavonoïdes dans cet extrait, ainsi sur l'évaluation de ses propriétés antioxydantes (par le test du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl ou DPPH). Un total de 25 rats mâles pesant entre 100 et 150 g ont été réparti en cinq lots de cinq animaux chacun et recevant de l'EES (100 et 200 mg/kg), la quercétine (50 mg/kg) ou le diclofenac (100 mg /kg) par voie orale pendant sept jours afin d'étudier l'activité anti-inflammatoire de l'EES *in vivo*. L'induction de l'inflammation a été faite par l'injection intra-péritonéale de la carragénine. En fin d'expérience, les prélèvements sanguins ont été effectués par ponction cardiaque, et le péritoine a été récupéré.

Salvia officinalis contient 21.08 mgEAG/g et 0.54 mgEQ/mg, cet extrait a montré un taux élevé de piégeage des radicaux libres ($IC_{50} = 0.99 \mu\text{g/mL}$). Les analyses biochimiques ont montré une diminution hautement significative du taux de PGE2, créatinine, urée, CRP, fibrinogène chez les rats traités par (200 mg/kg) d'EES et une augmentation du taux de albumine protéine totaux et transferrine, ce qui confirme que *salvia officinalis* a un effet anti inflammatoire.

La sauge permet de rétablir les perturbations de l'homéostasie et les marqueurs de l'inflammation induites par la carragénine chez les rats Wistar.

Mot clé : *Salvia officinalis*, inflammation, les rats Wistar, activité antioxydante.

Abstract

The present work aims to evaluate the antioxidant and anti-inflammatory effect of the ethanolic extract of *Salvia officinalis* (EES). The in vitro study involved determining the level of polyphenols and flavonoids in this extract, as well as the evaluation of its antioxidant properties (by the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl or DPPH test). A total of 25 male rats weighing between 100 and 150 g were divided into five batches of five animals each and receiving EES (100 and 200 mg / kg), quercetin (50 mg / kg) or diclofenac (100 Mg / kg) orally for seven days to investigate the anti-inflammatory activity of EES *in vivo*. Induction of inflammation was made by intra-peritoneal injection of carrageenan. At the end of the experiment, the blood samples were taken by cardiac puncture and the peritoneum was recovered.

Salvia officinalis contains 21.08 mgEAG / g and 0.54 mg EQ / mg, this extract showed a high rate of free radical scavenging ($IC_{50} = 0.99 \mu\text{g} / \text{mL}$). Biochemical analyzes showed a highly significant decrease in the level of PGE2, creatinine, urea, CRP, fibrinogen in rats treated with (200 mg / kg) EES and an increase in total protein albumin and transferrin, confirming That *salvia officinalis* has an anti-inflammatory effect.

Sage helps to restore disturbances of homeostasis and carrageenan-induced inflammation markers in Wistar rats.

Keyword: *Salvia officinalis*, inflammation, Wistar rats, antioxidant activity.