

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة الجيلالي بونعامة بخميس مليانة
Université Djilali Bounaama de Khemis Miliana
كلية علوم الطبيعة و الحياة و علوم الأرض
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre
Département de : Biologie
Filière : sciences biologiques
Spécialité : physiologie cellulaire et physiopathologie



MÉMOIRE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE MASTER

Etude de l'activité antiarthritique des extraits des
graines de *Foeniculum vulgare* Mill *in vitro*.

Présenté par :

- MANAD IMANE

- NABI KHAYRA

- BENSALFIA HAMADA

Devant le Jury :

Présidente : Mme BENSEHAILA S. (MCB. Univ.DBKM)

Promoteur : Mr CHEURFA M. (MCB. Univ.DBKM)

Examinatrice : Mme BENOAKLII F. (MCB. Univ.DBKM)

Année universitaire : 2019/2020

Remerciements

Tout d'abord, je remercie notre Dieu tout puissant qui m'a donné la foi, qui m'a guidé durant toute ma vie et qui m'a donné la volonté de continuer mes études

*À l'heure où nous apportons la touche finale à ce mémoire, Nous tenons à remercier tout d'abord les personnes qui nous ont permis de réaliser ce mémoire : Nous adressons mes plus chaleureux remerciements à notre promoteur : **Mr CHEURFAM**.*

Enseignant à l'université de Khemis Miliana, qui nous a encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'il nous accordé nous ont permis de réaliser ce travail.

*Nous remercions l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté d'examiner ce modeste travail et de l'attribuer des remarques et des corrections très intéressantes, notamment : **Mme BENSEHAILA (Présidente)** et **Mme BENOAKLIL F (Examinatrice)**.*

Nos reconnaissances et gratitude envers tous les enseignants, les responsables et les agents de la Faculté des Science de la nature et de la vie et des sciences de la terre. Département de Biologie à l'université de Khemis Miliana sans exceptions.

Nos vifs remerciements s'adressent à nos parents et tous mes amis.

Merci à tous et à toutes.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

*À mes très chers parents **Abderrahmane** et **zahra** que dieu me les garde, pour leurs sacrifices et leurs soutiens permanents pendant mes années d'études.*

Ce succès est votre fierté, Père, et un témoignage de votre éducation et de votre confiance en moi.

Et je n'oublie pas que ma chère mère se tenait à mes côtés pour obtenir les plus hautes positions.

*À mes chers frères **Mohammed**, **Ahmed** et **Islam** merci de m'avoir encouragé.*

*À mes sœurs **Fethia** et **Nesrine**.*

*Un grand merci à mon frère et mon copain **Oussama**.*

*À mon ami **Fethi**, qui m'a beaucoup aidé.*

*À ma chère grand-mère **khayra**, que dieu prolonge sa vie.*

*À toute la famille **Manade** sur tous Mes **Oncles**.*

*À mes copines **Ahlam**, **Khadidja**, **Sabah** et **Maria**.*

*À ma binôme **Khayra** et **hamada**.*

À tous ceux qui m'ont tant encouragé et aidé avec leur présence et leur sourire.



imane

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À mes très chers parents pour leurs innombrables sacrifices.

À mes chers frères et sœurs, en reconnaissance de leur affection toujours constante.

À tous mes proches.

À tous mes ami(e)s et tous ceux qui me sont chers.



khayra

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À mes très chers parents pour leurs innombrables sacrifices.

À mes chers frères et sœurs, en reconnaissance de leur affection toujours constante.

À tous mes proches.

À tous mes ami(e)s et tous ceux qui me sont chers.



hamada

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Liste des abréviations.

Résumé.

Table des matières

Introduction générale	1
Chapitre I :	
1. Généralité.....	3
2. Description botanique général.....	3
3. Systématique.....	4
4. Utilisation de <i>foeniculum vulrare</i>	5
4.1.Médecine traditionnelle.....	5
a. Feuille.....	5
b. Ecorce.....	5
c. Racine.....	5
d. Fleurs.....	5
e. Pièces aériennes.....	5
4.2.Utilisation en pharmacologie.....	5
5. Principaux constituants.....	6
5.1.Composition chimique et valeur nutritive du <i>fenouil</i>	6
5.2.Composition phénoliques.....	9
6. Huile essentielle.....	9
7. Activités biologiques.....	10
a. Activité hépato protectrice.....	10

b. Activité culo-hypotensive.....	10
c. Activité expectorante.....	10
d. Cytoprotection et activité anti tumorale.....	11
e. Effets anti-âge.....	11

Chapitre II :

1. Généralité sur la polyarthrite rhumatoïde.....	12
2. Causes de polyarthrite rhumatoïde.....	13
3. Symptômes de polyarthrite rhumatoïde.....	13
4. Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde.....	14
5. Pathologie de la polyarthrite rhumatoïde.....	14
5.1.Phase de déclenchement de la maladie.....	14
5.1.1. Facteur génétique.....	14
5.1.1.1. Les gènes du complexe HLA-DR.....	15
5.1.2. Facteurs intrinsèques et environnementaux.....	16
5.1.2.1. Hormones.....	16
5.1.2.2. Tabac.....	17
5.1.2.3. Infections.....	17
5.2.Phase d'inflammation de la membrane synoviale.....	18
5.3.Phase de destruction articulaire.....	19
6. Diagnostic.....	21
6.1.Signes cliniques.....	21
6.2.Signes biologiques.....	21
6.2.1. Syndrome inflammatoire.....	21
6.2.2. Recherche de facteur rhumatoïde.....	21
6.2.3. Recherche d'anticorps ou anti- protéines citrullinées.....	22
6.2.4. Analyse du liquide synovial.....	22
6.3.Signes d'imageries.....	22
7. Traitement.....	23
7.1.Traitements médicamenteux.....	23
7.1.1. Traitements symptomatiques.....	23
7.1.1.1. Anti-inflammatoire.....	24
7.1.1.2. Corticostéroïdes.....	24
7.1.2. Traitements de fond (DMARDS classiques).....	25

7.1.2.1. Le méthotrexate.....	25
7.1.2.2. Léflunomide.....	26
7.1.2.3. Sulfasalazine.....	26
7.1.2.4. L'hydroxychloroquine.....	26
7.1.3. Traitements locaux.....	27
7.2. Traitements non médicamenteux.....	27

Chapitre III :

Partie I : Matériels et méthodes.....	28
1. Matériel végétal de <i>Foeniculum vulgare</i>	28
1.1. Les graines de lin.....	28
1.2. Broyage et tamisage.....	28
1.3. Matériels et produits chimique.....	28
❖ Matériels :.....	28
❖ Les réactifs chimique et solvants :.....	29
2. Méthode.....	30
2.1. Préparation des extraits.....	30
2.1.1. Préparation de l'extrait aqueux.....	30
2.1.2. Préparation de l'extrait hydro alcoolique.....	30
2.2. Calcul des rendements des extraits.....	30
3. Test phytochimique.....	30
3.1. Analyse phytochimique qualitative.....	31
3.2. Analyses quantitatives des extraits.....	31
a. Stéroïdes:.....	31
b. Terpénoïdes:.....	31
c. Tanins:.....	31
d. Saponines:.....	31
e. Glycosides:.....	31
f. Alcaloïdes:.....	31
g. Phénols:.....	31
3.2.1. Dosage des flavonoïdes.....	32
• Principe :.....	32
• Réactifs et extraits utilisés :.....	32
3.2.2. Dosage des flavonols.....	32

3.2.3. Détermination activité anti arthritique <i>in vitro</i>	33
3.2.3.1. Test de BSA.....	33
➤ Préparation des solutions de BSA et tamponnée de phosphate :.....	33
➤ Préparation des extraits avec les solutions :.....	33
➤ Méthode de BSA:.....	33
3.2.3.2. Test de dénaturation albumine d'œuf.....	34
➤ Préparation du phosphate buffer saline pH 6.3 :.....	34
➤ Méthode.....	34
Etude statistique.....	34
Partie II : Travaux Antérieurs	35
1. Résultat de l'étude phytochimique de <i>Foeniculum vulgare</i>	35
1.1. Screening phytochimique.....	35
1.2. Rendements d'extraction.....	35
1.3. Etude qualitative.....	35
1.4. Etude quantitative.....	36
1.4.1. Dosage des composés phénoliques totaux.....	36
1.4.2. Dosage des flavonoïdes.....	38
2. Les analyses des tests de l'activité antiarthritique <i>in vitro</i>	40
Conclusion	43

Référence bibliographique

Liste des figures

Figure 1: Représentation des différent parties de <i>Foeniculum Vulgare</i> (a) fruit, (b) feuillet, (d) racine (Badgujar et al., 2014). (c) fleurs et (e) graines (photos personnelles).....	4
Figure 2: Comparaison d'une articulation chez un sujet sain et chez un sujet atteint de PR (Billaud, 2013).....	12
Figure 3: Configuration 3D du HLA DR4 (Bax et al., 2011).....	16
Figure 4: La polyarthrite rhumatoïde une association de facteurs génétiques et environnementaux (Smolen et al., 2016).....	18
Figure 5: Physiopathologie de l'arthrite rhumatoïde (Brooks, 1998).....	20
Figure 6: Atteinte des articulations de la main. Les déformations sont très nettes soit sur photographie ou sur image radiologique (Clavel, 2004).....	23
Figure 7: Courbe d'étalonnage d'acide gallique pour le dosage des polyphénols (Ben abbes, 2011).....	37
Figure 8: Histogramme de dosage des polyphénols (Kissoum et Khalfaoui, 2015).....	38
Figure 9: Courbe d'étalonnage du Quercitine (HARRAR, 2012).....	39
Figure 10: Histogramme de dosage de flavonoïdes (Kissoum et Khalfaoui, 2015).....	40
Figure 11; Inhibition de la dénaturation des protéines (Shilpa et al., 2018).....	42

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification taxonomique de *Foeniculum vulgare* (El-Soud et al., 2011).....4

Tableau 2: Nutriments trouvés dans le fenouil séché (M. H. H. Roby et al., 2013).....7

Tableau 3: Teneur en éléments de différentes parties de *Foeniculum vulgare* (Barros et al., 2010).....8

Tableau 4: Résultats du criblage phytochimique de la partie aérienne de *Foeniculum vulgare* (Kissoum et Khalfaoui, 2015).....36

Tableau 5: Teneurs en phénols totaux dans les extraits Butanol et Acétate d'éthyle (Kissoum et Khalfaoui, 2015).....37

Tableau 6: Teneurs en flavonoïde dans les extraits Butanol et Acétate d'éthyle (Kissoum et Khalfaoui, 2015).....39

Tableau 7: Effet de l'extrait éthanolique *hibiscus hispidissimus* sur la dénaturation des protéines induite par la chaleur (Shilpa et al., 2018).....41

Tableau 8: IC50 du standard et extrait en dénaturation des protéines (Shilpa et al., 2018)...41

Liste des abréviations

AINS : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ALCL3 : Chlorure d'aluminium.

ALT : alanine aminotransférase.

Ast : Aminotransférase aspartate de sérum.

BSA: Sérum Albumine Bovine.

FeCl3 : Trichlorure de fer.

HLA: Human Leucocyte Antigène.

IL : Interleukine.

IC50: Concentration inhibitrice de 50%.

KCL : Potassium chloride.

KI : d'iodure de potassium.

nd : non détecté.

PR : Polyarthrite Rhumatoïde.

TNF: Tumor necrosis factor.

µg : microgramme

Résumé

La présente étude a été désignée pour l'évaluation d'activité antiarthritique, des extraits aqueux et hydro alcoolique des graines de *Foeniculum vulgare in vitro*, ainsi que le screening phytochimique et le dosage des flavonoïdes et des flavonols de ces extraits.

L'évaluation du potentiel antiarthritique des extraits se fait par deux méthodes: le test de BSA et la protection de la dénaturation de l'albumine d'œuf. La lecture des résultats les deux tests a coïncidé avec les circonstances sanitaires liées au COVID-19 et la fermeture de l'établissement universitaire. De ce fait, nous étions contraints de arrêter la suite notre expérimentation.

Mots clés : *Foeniculum vulgare*, extrait aqueux, extrait hydro alcoolique, activité antiarthritique.

ملخص

تم في هذه الدراسة تقدير الفعالية المضادة للالتهاب المفاصل، للمستخلصات المائية و الكحولية لبذور زريعة البسباس في المخبر ، وكذلك بالفحص الكيميائي النباتي وتحديد الفلافونويدات و الفلافونول لهذه المستخلصات.

تم تقييم النشاط المضاد للالتهاب للمستخلصات بطريقتي اختبار BSA و حماية تغيير لون ألومين البيض. وتزامنت قراءة نتائج كلا الاختبارين مع الظروف الصحية المتعلقة بـ COVID-19 وإغلاق المؤسسة الجامعية. نتيجة لذلك، اضطررنا إلى إيقاف تجربتنا لاحقاً.

الكلمات المفتاحية : زريعة البسباس ،المستخلص المائي، المستخلص الكحولي، مضاد التهاب المفاصل.

Abstract

The present study was designed to evaluate the antiarthritic activity, of the aqueous and hydroalcoholic extracts of *Foeniculum vulgare* and in vitro, seeds thus the phytochemical screening and the determination of the flavonoids and flavonols of these extracts.

The evaluation of the antiarthritic potential of the extracts by two methods: the BSA test and protection against denaturation of egg albumin. The reading of the results of the two tests coincided with the health circumstances related to COVID-19 and the closure of the university. As a result, we were forced to stop our experiment later.

Key words : *Foeniculum vulgare*, aqueous extract, hydro alcoholic extract, antiarthritic activity,

Introduction

Introduction générale

La polyarthrite rhumatoïde est la maladie chronique la plus maladie articulaire inflammatoire (**Aletaha et al., 2010**).

Depuis les temps les plus reculés, l'Homme a cherché un moyen d'assouvir sa faim. Il a trouvé chez les végétaux des aliments nourrissants, mais aussi des remèdes à ses maux. Comme il a appris à différencier les plantes toxiques, Cela par des connaissances transmises d'abord oralement, puis ont été décrites et il subsiste des traces de l'emploi de ces plantes comme médicament d'où elles portent le nom de « plantes médicinales ». (**Chabrier, 2010**).

Les plantes médicinales demeurent encore une source de soins médicaux dans les pays en voie de développement, en absence d'un système médical moderne (**Tabuti et al., 2003**). Environ 65-80% de la population mondiale a recours à la médecine traditionnelle pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaire, en raison de la pauvreté (**Ma et al., 1997**).

Le recours à la médecine à base des plantes est profondément ancré dans notre culture, car l'Algérie est réputée par la richesse de sa flore médicinale qui comprend des centaines d'espèces végétales. Ainsi qu'elle a un savoir-faire testé de longue date par nos ancêtres. Parallèlement, toutes les cultures et les civilisations de l'Antiquité à nos jours dépendent entièrement ou partiellement de la phytothérapie en raison de leur efficacité, l'accessibilité, la disponibilité, faible toxicité et d'acceptabilité (**Akharaiyi et Boboye, 2010**).

La mise au point de nouveaux traitements est devenue la préoccupation majeure de la recherche pharmaceutique, elle concerne aussi bien les médicaments chimiques que les médicaments à base de plantes qui ont les mêmes exigences en terme d'innocuité, d'efficacité et de sécurité. En réalité, avec l'augmentation considérable du nombre de maladies, il est plus que nécessaire d'avoir de nouveaux traitements plus efficaces et mieux tolérés par l'organisme, ce qui fait de la phytothérapie l'alternative de choix car les végétaux fournissent en plus des substances nécessaires à l'équilibre de l'organisme, des substances capables de corriger ses dysfonctionnements avec le minimum d'effets indésirables (**Roberto, 1982**). Certaines plantes peuvent constituer une source majeure de médicaments grâce à leur richesse en métabolites secondaires, ces derniers font et restent l'objet de nombreuses recherches in vitro comme in vivo notamment la recherche de nouveaux constituants naturels tels que les composés phénoliques, les saponosides, les alcaloïdes et les huiles essentielles (**Guignard J-L et Henry M, 1985**).

Introduction générale

En dehors de l'usage thérapeutique, d'autres étiologies peuvent entraîner des intoxications par des plantes médicinales, telles que la manipulation de ces dernières par l'enfant ou leur usage à des fins criminelles et en sorcellerie (**Hmamouchi, 1999**).

Le but de la présente étude vise à tester l'efficacité des extraits du *Foeniculum vulgare*. Sur la polyarthrite rhumatoïde par la détermination de l'activité anti arthritique *in vitro* et le screening phytochimique des extraits préparés.

*Chapitre I. Généralité sur
foeniculum vulgare*

1. Généralité

Le fenouil ou *Foeniculum vulgare* Mill, famille des apiacées (Ombellifères) est une plante aromatique annuelle, bisannuelle ou pérenne. Il est originaire de Europe du Sud et région méditerranéenne (Anubhuti et al., 2011; Shahat et al., 2012).

Foeniculum vulgare est bien connu et utilisé depuis l'antiquité pour son goût et ses propriétés médicales (Badgajar et al., 2014; He et Huang, 2011; Syed et al., 2019), et aussi comme remède magique et religieux (Pieroni et Giusti, 2002; Lucotte et al., 2018).

La plante a été étudiée de manière approfondie pour plusieurs activités médicinales et thérapeutiques et a été signalé pour ses propriétés carminative, antioxydants, antibactériennes, antifongiques et anti moustiques (WHO, 2005; Damianova et al., 2004).

2. Description botanique général

Le fenouil (*Foeniculum vulgare*) appartient à la famille des apiacées, qui est une herbe aromatique annuelle, bisannuelle ou pérenne, selon la variété. C'est une herbe dure, vivace et poreuse fleurs jaunes et feuilles de plumes. Cette couleur bleu clair et droite est vert et augmente avec une tige creuse, jusqu'à une hauteur de 2,5 mètres. Les feuilles atteignent 40 cm, ce sont de fines dissections, avec la section ultime du filiforme, environ 0,5 mm de large. Ses feuilles sont comme l'aneth mais sont minces. Composé terminal de fleurs les ombelles ont une largeur de 5 à 15 cm; chaque segment d'œuf contient 20–50 petites fleurs jaunes sur de petits pédicelles. Le fruit mesure 4–10 mm de long, demi-large ou moins et entouré de des graines. Les fruits sont aromatiques, stimulants et carminatifs (Shamkant et al., 2014).

Il ya deux variétés de *Foeniculum vulgare*, l'un est le fenouil doux (*Foeniculum vulgare var dulce*) avec petit goût sucré dans les fruits, l'autre est le fenouil amer (*Foeniculum vulgare var vulgare*) avec un goût amer dans les fruits (Weiping et Baokang, 2011).

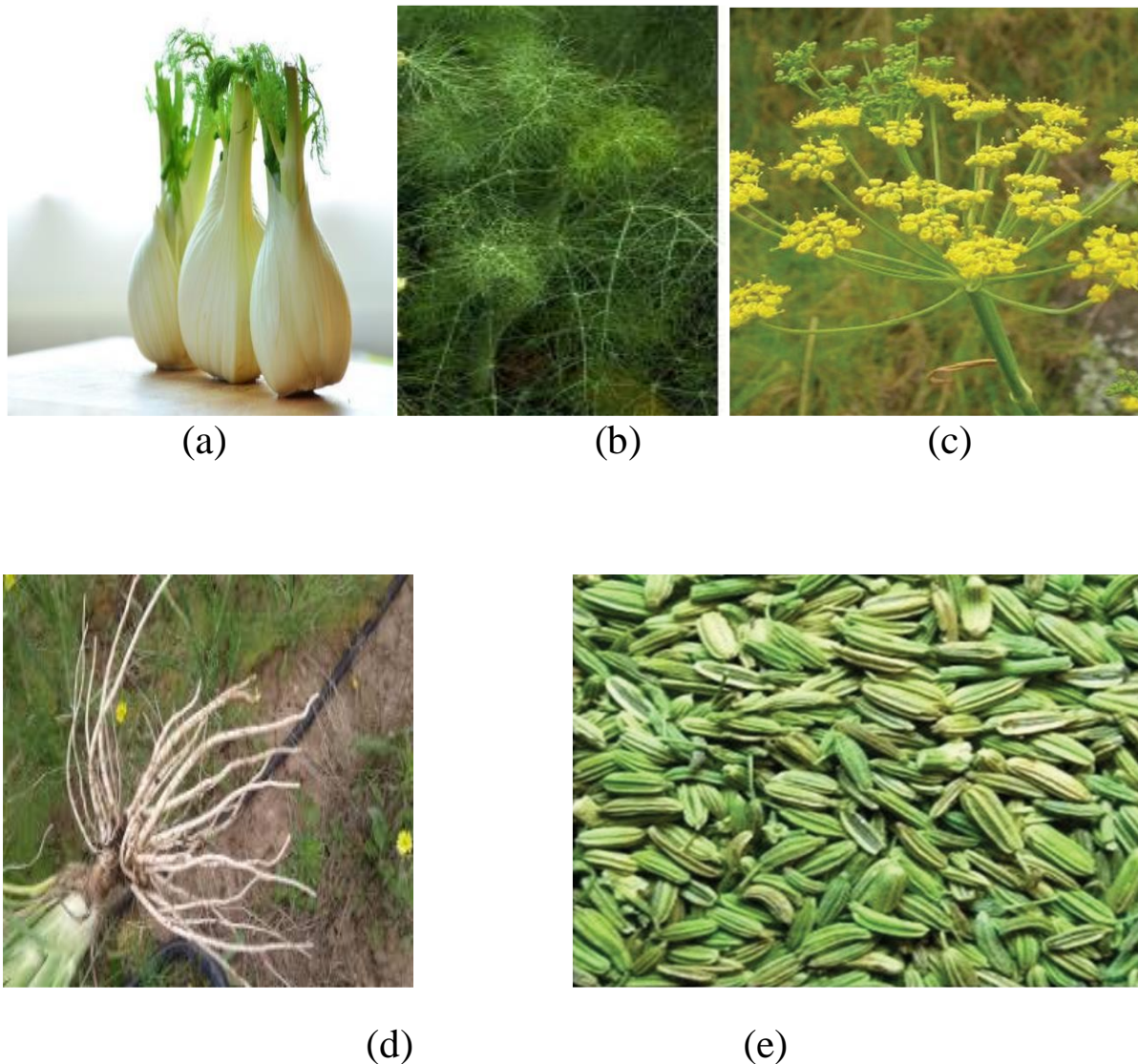


Figure 1 : Représentation des différent parties de *Foeniculum vulgare* (a) fruit, (b) feuillet, (d) racine (Badgujar et al., 2014). (c) fleurs et (e) graines (photos personnelles).

3. Systématique

Tableau 1 : Classification taxonomique de *Foeniculum vulgare* (El-Soud et al., 2011).

Range taxonomique	Nomenclateur
Règne	Plantae
Ordre	Apiales
Famille	Apiaceae (Umbelliferae)
Genre	<i>Foeniculum</i>
Espèces	<i>Vulgare</i>
Nom binomial	<i>Foeniculum vulgare</i> Miller

4. Utilisation de *Foeniculum vulgare*

4.1. Médecine traditionnelle

a. Feuilles

- La pâte des feuilles est utilisée dans le traitement d'ulcère buccal, douleurs hépatiques et affections rénales.
- Les feuilles des arbres *Foeniculum vulgare* sont utilisées pour le séchage Diabète (**Shamkant et al., 2014**).

b. Ecorce

- L'écorce est utilisée pour faire de la fièvre et du tonique.
- L'écorce d'arbre est utilisée pour les maladies liées au sang (**Rather et al., 2016**).

c. Racine

- La racine est utilisée pour les infections des voies urinaires et les calculs rénaux et glycosurie.
- La racine est utilisée dans les fièvres, les coliques, les douleurs musculaires (**Musharaf et Shahana, 2014**).

d. Fleurs

- La pâte des fleurs *Foeniculum vulgare* spasmodique plaintes gastro-intestinales, ballonnements et flatulences. C'est aussi utilisé pour le catarrhe des voies respiratoires supérieures (**Musharaf et Shahana, 2014**).

e. Pièces aériennes

Les parties aériennes sont également utilisées pour traiter l'amélioration de la débit de lait Brest mère allaitant (**Shamkant et al., 2014**).

4.2. Utilisation en pharmacologie

Le *Foeniculum vulgare* présente plusieurs activités pharmacologiques différentes mentionnées dans la médecine traditionnelle et dans la phytothérapie moderne telle qu'un antioxydant, anti-inflammatoire, antimicrobien, bronchodilatateur, ostrogénique, diurétique,

galactagogue, hypotenseur, gastro protecteur, hépatoprotecteur, améliorant la mémoire, et les activités antimutagènes (Rahimi et Ardekani, 2013).

5. Principaux constituants

5.1. Composition chimique et valeur nutritive du fenouil

Foeniculum vulgare est largement cultivé pour ses fruits comestibles ou graines. Ceux-ci sont doux et secs; un spécimen entièrement mûr est un fruit exquis. Le fruit est souvent séché pour une utilisation ultérieure et ce fruit séché appelé *fenouil* est un élément majeur du commerce. Le **(tableau 2)** énumère la composition nutritive du *fenouil* (données de l'USDA). Les *fenouils* sont l'une des plus hautes sources végétales de potassium, sodium, phosphore et calcium. Selon les données de l'USDA pour la variété Mission, les *fenouils* sont les plus riches en fibres alimentaires vitamines, par rapport aux besoins humains. Ils ont plus petites quantités de nombreux autres nutriments. Le **(tableau 3)** résume la composition chimique et la valeur nutritive des différentes parties de *fenouil* (Barros et al., 2010).

Tableau 2 : Nutriments trouvés dans le fenouil séché (M. H. H. Roby et al., 2013).

Composition	Quantité (pour 100 g)
Proximales	
humidité	90 .21 g
Energie	31 kcal
Protéines	1.24g
Lipides totaux (lipides)	0.2 g
Glucides	7.3g
Total des fibres alimentaires	3.1g
Sucres	3.93 g
Les minéraux	
Calcium, Ca	49 mg
Fer, Fe	0.73 mg
Magnésium, Mg	17 mg
Phosphore, P	50 mg
Potassium, K	414 mg
Sodium, Na	52 mg
Zinc, Zn	0.2 mg
Des vitamines	
Vitamine C	12 mg
Thiamine B-1	0.01 mg
Riboflavine B-2	0 .032 mg
Niacine B-3	0.64 mg
Vitamine B-6	0.047 mg
Folate	27 µg
Vitamine A	48 µg
Vitamine E	0.58 mg
Vitamine K	62.8 µg
Lipides	
Acides gras, saturés totaux	0.09 g
Acides gras, mono insaturés totaux	0.068 g
Acides gras, polyinsaturés totaux	0.169 g
Acides Aminés essentiels	
Leucine	0.63 g
Isoleucine	0.73 g
Phénylalanine	0.45 g
Tryptophane	0.53 g
Acide aminé non essentiel	
Glycine	0.55 g
Proline	0.53 g

(3,219%), acide férulique (3,555%), acide 1,5 dicafféoylquinique (4,095%), hespéridine (0,203%), acide cinnamique (0,131%), acide ros-marinique (14,998%), quercétine (17,097%) et apigénine (12,558%) (M. H. H. Roby et al., 2013).

Tableau 3 : Teneur en éléments de différentes parties de *Foeniculum vulgare* (Barros et al., 2010).

Contenu de la Composition	Feuilles	Inflorescences	Tiges	Pousses
Humidité	76.36 ± 0.33	71.31 ± 4.01	77.46 ± 1.03	73.88 ± 0.83
Ash	3.43 ± 0.04	3.23 ± 0.02	1.62 ± 0.12	2.39 ± 0.02
Fat	0.61 ± 0.16	1.28 ± 0.28	0.45 ± 0.07	0.49 ± 0.05
Protéine	1.16 ± 0.03	1.37 ± 0.05	1.08 ± 0.00	1.33 ± 0.04
Glucides	18.44 ± 0.06	22.82 ± 3.06	19.39 ± 0.65	21.91 ± 0.55
Fructose	0.49 ± 0.05	1.10 ± 0.04	1.49 ± 0.04	1.51 ± 0.06
Glucose	0.76 ± 0.12	2.94 ± 0.11	3.43 ± 0.20	4.71 ± 0.15
Sucrose	0.04 ± 0.00	0.03 ± 0.00	nd	0.35 ± 0.06
Sucre réducteur	0.72 ± 0.04	1.20 ± 0.19	1.49 ± 0.29	1.14 ± 0.10
w3 acide gras	43.72 ± 0.36	17.69 ± 0.01	23.04 ± 1.30	36.96 ± 0.51
w6 acid gras	23.25 ± 0.07	38.94 ± 0.23	38.22 ± 0.68	39.99 ± 0.68
w6/w3	0.53 ± 0.00	2.20 ± 0.01	1.66 ± 1.12	1.08 ± 0.03
C6:0	0.02 ± 0.00	0.41 ± 0.02	0.19 ± 0.01	0.06 ± 0.00
C8:0	0.08 ± 0.00	0.37 ± 0.01	0.48 ± 0.03	0.33 ± 0.00
C10:0	0.04 ± 0.00	0.09 ± 0.00	0.13 ± 0.01	0.06 ± 0.00
C11:0	0.25 ± 0.02	0.29 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.07 ± 0.00
C12:0	0.31 ± 0.02	0.43 ± 0.06	0.11 ± 0.01	0.21 ± 0.02
C14:0	1.43 ± 0.01	1.68 ± 0.10	0.49 ± 0.06	0.75 ± 0.03
C14:1	0.61 ± 0.04	0.28 ± 0.02	0.37 ± 0.04	0.17 ± 0.03
C15:0	0.17 ± 0.00	0.35 ± 0.03	0.41 ± 0.04	0.18 ± 0.00
C16:0	20.15 ± 0.09	23.89 ± 0.07	25.43 ± 0.00	12.78 ± 0.09
C17:0	0.74 ± 0.00	0.58 ± 0.02	0.61 ± 0.04	0.24 ± 0.02
C18:0	1.61 ± 0.08	2.62 ± 0.04	1.99 ± 0.06	1.53 ± 0.08
C18:1n9c	4.35 ± 0.37	5.05 ± 0.00	4.35 ± 0.52	2.55 ± 0.33
C18:2n6c	23.25 ± 0.07	38.94 ± 0.23	38.22 ± 0.68	39.99 ± 0.68
C18:3n3	43.55 ± 0.40	17.55 ± 0.0	22.86 ± 1.31	36.84 ± 0.52
C20:0	0.56 ± 0.00	1.78 ± 0.06	0.84 ± 0.03	1.06 ± 0.09
C20:1c	nd	0.26 ± 0.03	0.06 ± 0.00	nd
C20:2c	0.08 ± 0.01	0.31 ± 0.01	0.14 ± 0.00	0.38 ± 0.07
C20:3n3 + C21:0	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.01	0.19 ± 0.00	0.12 ± 0.01
C22:0	0.77 ± 0.04	1.52 ± 0.04	1.20 ± 0.03	1.12 ± 0.02
C23:0	0.82 ± 0.13	1.89 ± 0.11	0.68 ± 0.01	0.36 ± 0.15
C24:0	1.03 ± 0.04	1.58 ± 0.02	1.21 ± 0.02	1.20 ± 0.08
Total SFA	27.99 ± 0.02	37.47 ± 0.25	33.81 ± 0.06	19.95 ± 0.12
Total MUFA	4.96 ± 0.40	5.59 ± 0.13	4.78 ± 0.57	2.72 ± 0.36
Total PUFA	67.05 ± 0.42	56.94 ± 0.12	61.41 ± 0.62	77.33 ± 0.24
Energie	83.90 ± 1.4	108.23 ± 10.37	85.91 ± 3.02	97.37 ± 2.44

Une composition en nutriments (g/100g), w3 et w6 et teneur en acides gras (en pourcentage), et valeur énergétique (Kcal/100g) des différents parties du fenouil. nd : non détecté. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SD, n = 3 expériences dans chaque groupe (Barros et al., 2010).

5.2. Composés phénoliques

Les composés phénoliques présents dans *Foeniculum vulgare* sont considérés comme associées à la prévention maladies éventuellement induites par le stress oxydatif tels que maladies cardiovasculaires, le cancer et l'inflammation. Ces composés phénoliques ont reçu une attention énorme chez les nutritionnistes, les scientifiques de l'alimentation et les consommateurs à leur rôle dans la santé humaine. Le *fenouil* a été signalé pour contenir des dérivés de l'acide cinnamique hydroxyle, flavonoïde glycosides et aglycones flavonoïdes (Parejo et al., 2004).

Le méthanolique extrait de graines de *fenouil* contient de l'acide rosmarinique, chlorogénique acides comme principaux composés phénoliques (14,9% et 6,8%) et la quercétine et l'apigénine comme les flavonoïdes (17,1% et 12,5%). En outre, le total des composés phénoliques dans le *fenouil* l'extrait de méthanol étaient plus élevés que les composés flavonoïdes (M. H. H. Roby et al., 2013). *Foeniculum vulgare* a été rapporté pour contenir des acides phénoliques comme l'acide 3-*O*-caffeoylquinique, acide 4-*O*-caffeoylquinique, 5-*O*-caffeoylquinique acide, acide 1,3-*O*-di-caffeoylquinique, 1,4-*O*-di-caffeoylquinique acide, et 1,5-*O*-di-caffeoylquinique acide (Faudale et al., 2008).

Pour la première fois à partir du *fenouil* sauvage et identifié comme 3,4-dihydroxyphénethylalcohol-6-*O*-caffeoyl- β -D-glucoopyranoside et 3',8'-binaringenin, respectivement. Le teneur totale en phénolique et flavonoïde de *fenouil* de wild (2,4% et 1,2% respectivement) étaient moins par rapport au *fenouil* cultivé (3,1 % et 1,6%, respectivement.) (Ghanem et al., 2012).

6. Huile essentielle

L'huile volatile de *fenouil* est un mélange de nombreux constituants différents et les principaux ingrédients sont : anéthol (40-70%), fenchone (1-20%) et oestragole (2-9%). (Anubhuti et al., 2011; Cosge et al., 2008; Raghavan, 2006).

En plus de petites quantités de limonène, camphre et alfa - pinène. Il a été démontré que les fruits et les feuilles de *Foeniculum vulgare* contiennent un certain nombre de flavonoïdes (quercétine, isoquercétine, kaempférol 3-glucuronide et kaempférol 3-arabinoside), huile fixe, protéines et acides organique (DerMarderosian et Beutler, 2002; Bisset, 1994). Le *fenouil* est utilisé comme laxatif dans le traitement des troubles digestifs légers en raison de sa effets gastro-intestinaux, à savoir stimulation de la motilité et, à des concentration plus élevés, un action antispasmodique (Klein et al., 1998).

L'administration d'émulsion d'huile de graines de *fenouil* a été s'est révélé supérieur au placebo dans la réduction de l'intensité de coliques infantiles dans un essai randomisé(5) (Alexandrovich et al., 2003).

7. Activités biologiques

a. Activité hépatoprotectrice

Huile essentielle de *Foeniculum vulgare* graines ont révélé un puissant effet hépatoprotective contre les aigus hépato toxicité produite par le tétrachlorure de carbone chez les rats. L'administration orale de l'huile essentielle de *Foeniculum vulgare* diminue niveaux d'aminotransférase aspartate de sérum (AST), alanine aminotransférase (ALT), phosphatase alcaline (ALP), et bilirubine par rapport au groupe témoin. Ozbek et coll. suggèrent que les constituants (d-limonène et β -myrcene) de l'huile essentielle peut avoir joué un rôle clé dans la protection des foie de la toxicité CCl₄ (Ozbek et al., 2003).

b. Activité oculo-hypotensive

L'extrait de graines aqueuses de *Foeniculum vulgare* a démontré une activité oculo-hypotensive significative l'utilisation de la charge d'eau et le modèle de glaucome induit par les stéroïdes. Cet extrait présentait 17,49, 21,16 et 22,03 % de pression intraoculaire chez les lapins normo tenseurs à 0,3 %, 0,6 %, concentrations respectives de 1,2 % (w/v). Une maximum différence moyenne de 31,20 % a été observée entre les véhicules traités et extraits traités yeux dans la charge d'eau expérimentale modèle animal alors qu'un maximum moyen intraoculaire baisse de pression de 31,29% a été observée dans les stéroïdes induits modèle de glaucome. Ainsi, l'extrait aqueux de *Foeniculum vulgare* l'activité oculo-hypotensive, qui s'est avérée être bon que celui de référence standard antiglaucoma médicaments appelés timolol (Agarwal et al., 2008).

c. Activité expectorante

Les graines de *Foeniculum vulgare* stimulent la motilité ciliaire de l'appareil respiratoire et d'améliorer transport externe de corpuscules étrangers. Cette action suggère une utilisation pour le *fenouil* dans le traitement bronchique et broncho-pulmonaire affections et dans des environnements particulièrement pollués (W. Muellere-Limmroth et Froehlich, 1980).

L'huile volatile de *Foeniculum vulgare* stimule la contraction des muscles lisses de la trachée, une action qui pourrait faciliter l'expectoration du mucus, des bactéries et d'autres corpuscules étrangers aux voies respiratoires (Reiter et Brandt, 1985).

d. Cytoprotection et activité anti tumorale

Anethole est le principal composant actif des graines de fenouil qui a exposé l'activité anticancéreuse. Al-Harbi et coll. ont étudié l'anti tumorale activité de l'anethole contre Ehrlich ascite carcinome induit dans un modèle tumoral chez les souris albinos suisses. L'étude a révélé que l'anethole a augmenté le temps de survie, réduit le poids de la tumeur, et réduit le volume et le poids corporel de l'Ehrlich ascite souris porteuses de tumeurs. Elle a également produit une effet cytotoxique dans les cellules tumorales d'Ehrlich ascite dans la patte, réduit les niveaux d'acides nucléiques et de maladie aldéhyde, et augmentation des concentrations de glutathion (Al-Harbi et al., 1995). Cytoprotection *in vitro* activité de l'extrait méthanolique de *Foeniculum vulgare* a été évalué par rapport aux lymphocytes sanguins humains normaux par essai de micronucléus et activité anti tumorale contre B16F10 lignée cellulaire de mélanome par essai d'exclusion bleu de Trypan pour la cellule Viabilité. Culture de lymphocytes traités avec 70% méthanolique extrait de *Foeniculum vulgare* a montré un pourcentage très moins micronucléus, c'est-à-dire 0,006 % par rapport aux médicaments standard doxorubicine qui a montré 0,018% micronucléus. Sur le d'autre part 70% extrait méthanolique de *Foeniculum vulgare* a l'activité anti tumorale puissante à la concentration de 200µg/ml. Les résultats suggèrent que le *Foeniculum vulgare* pourrait être considérée comme une ressource naturelle d'agents antitumors cytoprotecteur aux cellules normales (Pradhan et al., 2008).

e. Effets anti-âge

Rasul et son collègue ont développé une base et une formulation contenant 4 % de semences concentrées extrait de *Foeniculum vulgare*. Cette formulation montre des antiaging notables avec des données expérimentales à l'appui de la peau l'humidité et la perte d'eau transépidermique (TEWL). La base était insignifiante, tandis que la formulation montrait un effet sur l'humidité de la peau et le TEWL. Paramètre de texture l'énergie a montré une augmentation significative prouvant que la formulation possède des effets antiassage potentiels (Rasul et al., 2012).

*Chapitre II. Généralité sur la
polyarthrite rhumatoïde*

1. Généralité sur la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est l'une des formes d'arthrite les plus répandues (**Agence de la santé publique du Canada, mise à jour 2010**). Il s'agit d'une maladie auto-immune, c'est-à-dire que le système immunitaire se dérègle et plutôt que de protéger le corps, celui-ci l'attaque (**Société de l'arthrite, 2014**). Caractérisée par érosions et dommages au cartilage (**Firestein et al., 2017**), et par une inflammation de la membrane synoviale. La synoviale est un tissu qui tapisse l'intérieur des articulations ; C'est la face profonde de la capsule articulaire (**figure 1**). Son rôle est de sécréter le liquide articulaire qui lubrifie l'articulation. En cas de polyarthrite rhumatoïde, on observe alors une augmentation du liquide qui s'accumule dans l'articulation qui gonfle, ce qui occasionne des douleurs. L'hyperplasie de la membrane synoviale génère un tissu : le pannus synovial. Le pannus synovial s'attaque au cartilage puis au tissu osseux (**Billaud, 2013**). Malgré les avancées récentes traitement, la polyarthrite rhumatoïde reste une cause importante de morbidité, invalidité et mortalité prématurée (**Bykerk et al., 2012**).

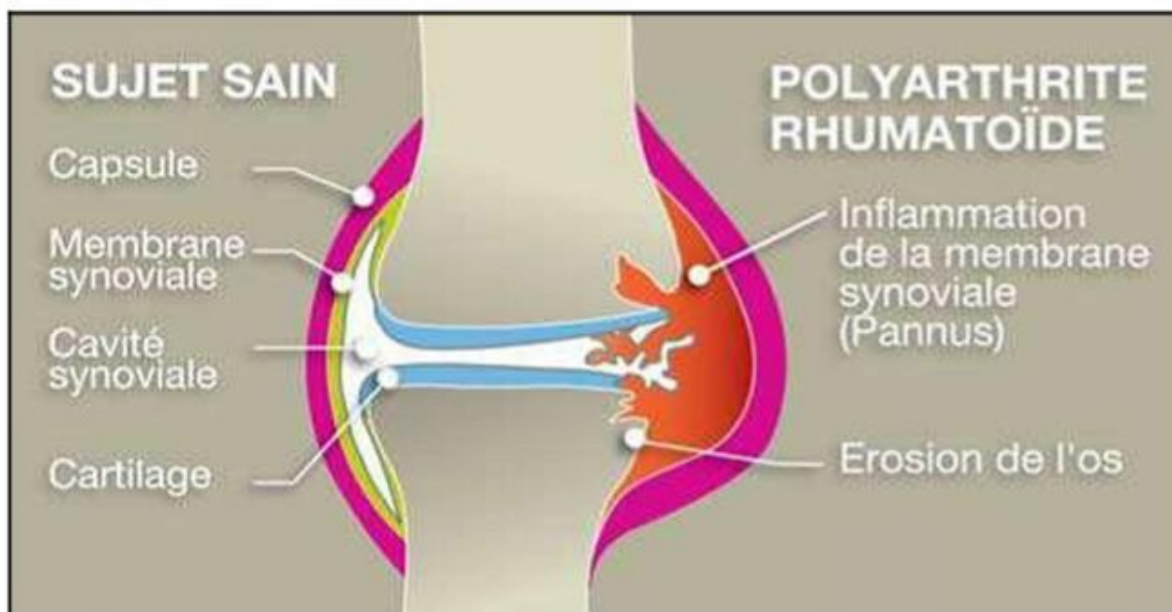


Figure 1 : Comparaison d'une articulation chez un sujet sain et chez un sujet atteint de PR (**Billaud, 2013**).

2. Causes de polyarthrite rhumatoïde

Bien que les causes de la polyarthrite rhumatoïde ne soient pas complètement connues, elle est auto-immune. La nature a été largement reconnue (Malmström et al., 2017), mais plusieurs facteurs semblent impliqués dans le déclenchement de la maladie :

- facteurs dits environnementaux (comme le tabagisme)
- l'activation des défenses immunitaires suite à une infection (angine ou grippe, par exemple) ou, rarement, suite à une vaccination ;
- des facteurs hormonaux (les modifications hormonales dues à la grossesse ou à la ménopause, par exemple).

<https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html?pb=causes>

3. Symptômes de polyarthrite rhumatoïde

Les symptômes de polyarthrite rhumatoïde sont :

- a. Des douleurs aux articulations atteintes. Sont fortes la nuit de moins en moins le jour.
- b. Le gonflement d'une ou plusieurs articulations. Il touche les petits articulations généralement les articulations de la main (les doigts), ainsi que le gonflement est dit sémitique c.à.d. La même articulation est touchée dans les 2 cotes de corps avec la chaleur au niveau d'articulation gonflée.
- c. La raideur matinale des articulations, qui persiste durant au moins 30 à 60 minutes. Cette raideur s'atténue après mobilisation et réchauffement. Cependant, la raideur peut revenir dans la journée, après une période d'inactivité prolongée ;
- d. La fatigue est très présente dans cette maladie, souvent dès le début, Elle est liée au processus auto immun et à l'inflammation. Elle peut être associée à un manque d'appétit.
- e. la fièvre peut être présente aussi.

Plus la maladie est évoluée plus devient difficile de mobiliser les articulations comme ça peut crier De petites bosses dures non douloureuses à l'arrière des chevilles, aux coudes et près des articulations des mains.

<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=polyarthrite-pmsymptomes-de-la-polyarthrite-rhumatoide>

4. Epidémiologique de la polyarthrite rhumatoïde

Polyarthrite rhumatoïde susceptibles de conduire à la qualité de faible durée de vie et de faible espérance de vie. Il est cliniquement caractérisé par l'apparition d'une érosion, la synovite comprend principalement de petites articulations, telles que les mains, poignets et pieds. La prévalence de la maladie est de 0,5 à 1% dans la population générale (**Hayter et Cook, 2012**). En Algérie, la polyarthrite rhumatoïde est très fréquente, mais il y a un sérieux déficit d'études épidémiologiques pour donner des statistiques concernant l'évolution de cette maladie. En gros, et selon certaines estimations, elle toucherait de 0,7 à 1% de la population algérienne. C'est un peu plus de 300 000 personnes qui sont touchées par la polyarthrite rhumatoïde (**Kaddem, 2011**). La polyarthrite rhumatoïde peut survenir à tout âge mais on l'observe surtout entre 40 et 60 ans (**Kaipiainen-Seppanen et al., 2006**).

Ce type d'arthrite touche deux à trois fois plus les femmes que les hommes. Comme l'espérance de vie est plus grande chez les femmes que les hommes (**Institut de la statistique du Québec, 2013**).

5. Pathologie de la polyarthrite rhumatoïde

Le processus immunopathologique de la polyarthrite rhumatoïde reste à éclaircir, cependant on peut schématiquement le définir en trois phases (**Combe et Dougados, 2001**).

5.1. Phase de déclenchement de la maladie

Le déclenchement d'une polyarthrite rhumatoïde semble lié à plusieurs facteurs : terrain génétique prédisposant intervenant à hauteur de 30 %, facteurs environnementaux, agents infectieux, reconnaissance anormale d'auto-antigène par le système immunitaire, facteurs hormonaux et psychologiques (**Menkes et al., 2004**).

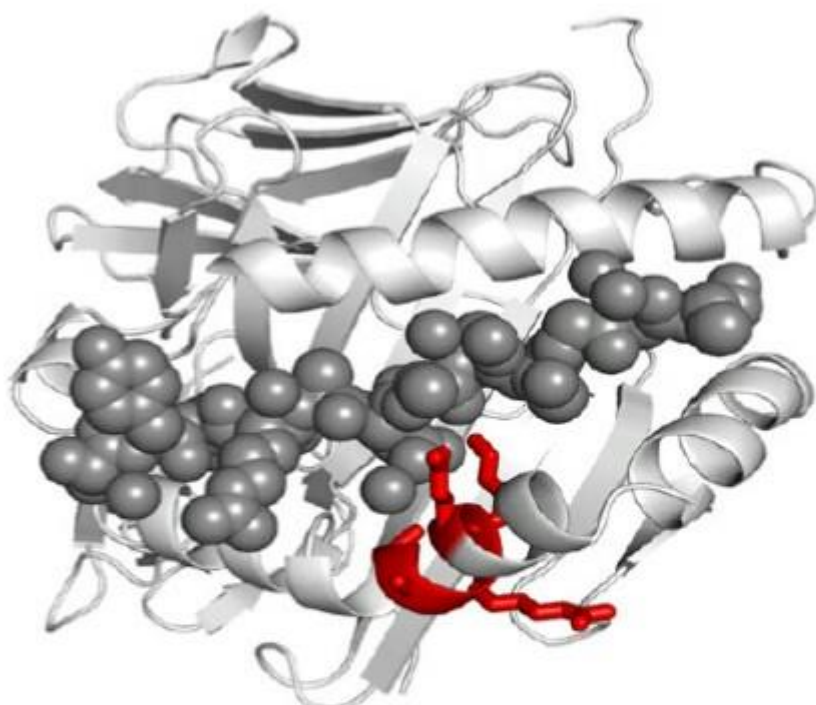
5.1.1. Facteur génétique

L'hypothèse la plus souvent soutenue est celle de l'existence de facteurs génétiques intervenant dans le déterminisme de la polyarthrite rhumatoïde, et ayant un impact non seulement sur la susceptibilité, mais également sur la sévérité de la pathologie (**Silman, 1997**). Cette prédisposition génétique participe à hauteur de 50-60% au déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde (**MacGregor et al., 2000**).

5.1.1.1. Les gènes du complexe HLA-DR

Le taux de concordance pour la polyarthrite rhumatoïde chez les jumeaux homozygotes atteints est en moyenne de 13 %. L'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules HLA de classe II qui sont surtout exprimées à la membrane des cellules présentant l'antigène (CPA). Dans nos populations, la polyarthrite rhumatoïde est associée aux allèles HLA-DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0101. Les molécules HLA codées par ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée aussi « épitope partagé » (**Olsson et al., 2012**). Les molécules HLA-DR sont des hétéro dimères, constitués d'une chaîne alpha et beta présentant les peptides antigéniques aux lymphocytes T (**Ghozlani et al., 2012**). Ces allèles semblent participer à la sélection positive des lymphocytes T autoréactives dans le thymus (**Taneja et al., 2003**).

En effet, l'épitope partagé le plus associé au risque de développer une polyarthrite rhumatoïde peut être codé par différents allèles (DR4 (DRB1*0401, 0404), DR1 (DRB1*0101) et DR14 (DRB1*1402)) avec une hétérogénéité de susceptibilité génétique. Plus de 80 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde expriment un de ces variant (**Holoshitz, 2010**).



La molécule HLA-DR4 et la position de la séquence SE.

La structure cristalline de HLA-DRB1 * 04: 01 / DRA1 * 01: 01 est complexée avec un peptide dérivé du collagène II humain (cercles gris foncé)

la liaison du peptide avec se fait dans le sillon crée par les structures hélicoïdales l'alpha et beta de la chaîne HLA-DR. le SE est indiqué en rouge

Figure 2: Configuration 3D du HLA DR4 (Bax et *al.*, 2011).

5.1.2. Facteurs intrinsèques et environnementaux

5.1.2.1. Hormones

Des facteurs hormonaux pourraient également intervenir dans la polyarthrite rhumatoïde (Combe et Dougados, 2001). La plus grande incidence de la polyarthrite rhumatoïde chez la femme, avec une sex-ratio de un homme pour quatre femmes, suggère une implication des hormones dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde. Pendant la grossesse, le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde est faible, tandis que dans l'année qui suit le post-partum ce risque est nettement plus élevé. L'allaitement a été incriminé comme étant un

facteur de risque, responsable de l'incidence plus élevée dans le post-partum (**Berglin et al., 2010**).

La National Health Service a démontré une incidence plus importante de polyarthrite rhumatoïde chez les femmes ayant des cycles menstruels irréguliers et un âge de ≤ 10 ans (**Berglin et al., 2010**). Contraception orale ou de tout traitement hormonal substitutif occasionne un retardement de la survenue et une baisse de la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde (**Cutolo et al., 2002**).

5.1.2.2. Tabac

Cette incidence évolue, bien entendu, avec le nombre de cigarettes fumées par jour et avec la durée du tabagisme. Cependant aucun seuil à partir duquel le risque devient mesurable n'a été identifié à ce jour. Il reste néanmoins acquis que le risque de développer la maladie est nettement plus important chez les fumeurs ou ex-fumeurs et ce, près de 20 ans après l'arrêt (**Stolt et al., 2003**) (**Costenbader et al., 2006**). Par ailleurs, des études rapportent que le tabac aurait des actions sur les allèles HLA DRB1 et influencerait certaines réponses immunitaires. Ainsi, les fumeurs porteurs de ces allèles verraient leur risque d'être atteints d'une polyarthrite rhumatoïde augmenté (**Bang et al., 2010**), tabagisme, infections ou pollution de l'air l'exposition peut déclencher une inflammation locale dans les poumons, favoriser la citrullination des protéines et stimuler la CCP production (**Demoruelle et al., 2012**), marqueurs de la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde, est plus importante chez les patients fumeurs (**Källberg et al., 2011**). Le tabac favorise la citrullination (**Klareskog et al., 2011**). La citrullination est une modification post-traductionnelle convertit les résidus d'arginine en citrulline conduisant à des changements dans la structure (**McInnes et Schett, 2011**).

5.1.2.3. Infections

L'intervention d'une infection bactérienne ou virale dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde est envisagée depuis plus d'un demi-siècle (**Eyquem et de Saint Martin, 1981**). Plusieurs agents infectieux ont été détectés dans le liquide synoviale des arthritiques: les mycobactéries (**Van Der Heijden et al., 1999**), Plusieurs virus et bactéries sont suspectés, on retrouve l'E. coli, le virus de l'hépatite C (**Menkès et al., 2004**).

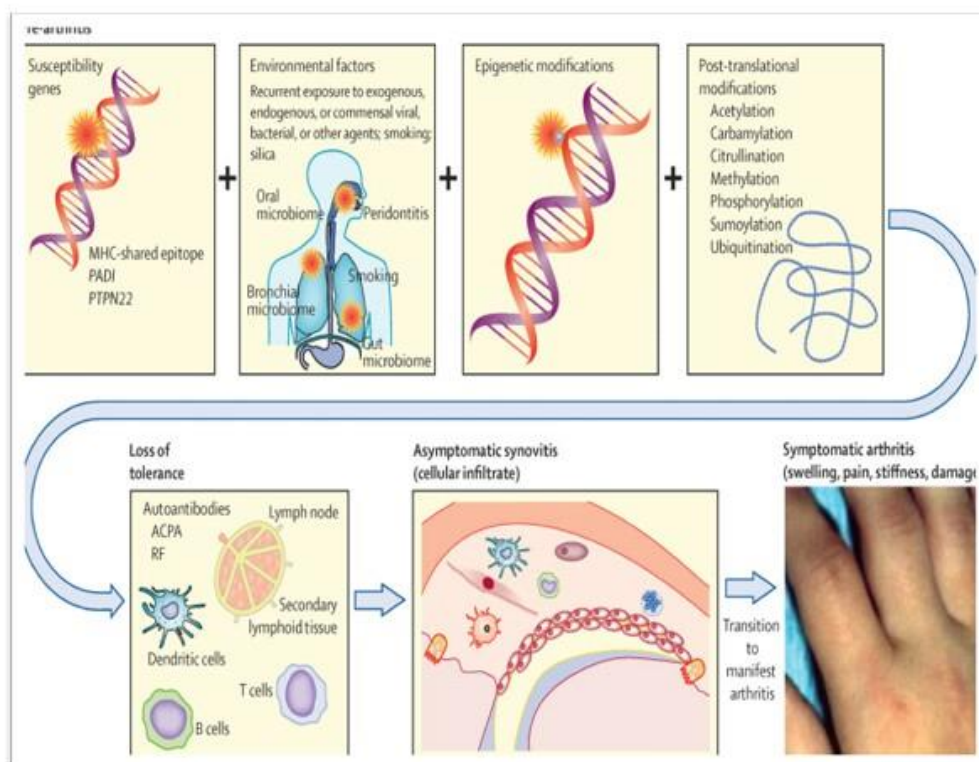


Figure 3 : La polyarthrite rhumatoïde une association de facteurs génétiques et environnementaux (Smolen et al., 2016).

5.2. Phase d'inflammation de la membrane synoviale

C'est l'activation « incontrôlée » des deux types de réponses immunitaires, à la fois innée et acquise. Ceci va se traduire par une réaction inflammatoire « exagérée », en particulier de la membrane synoviale (Firestein, 2003). L'inflammation de la synoviale requiert l'intervention de cellules présentes dans le sang et plus précisément les LT et les LB, les monocytes et les granulocytes neutrophiles. Pour faciliter cette migration cellulaire du sang vers la synovie, l'apparition de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau de la synovie est constatée, et cela, dès les stades précoces de la polyarthrite rhumatoïde. Cette création de nouveaux vaisseaux ou angiogenèse est dépendant de plusieurs acteurs, à savoir le «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF), l'endothéline ou l'angiostatine. Afin de pouvoir effectuer la migration du sang vers la synovie, les cellules concernées disposent de molécules d'adhésion leur permettant de se fixer à l'endothélium des capillaires de la synoviale avant de pouvoir traverser la paroi endothéliale. Une fois la migration cellulaire en cours, on retrouve

principalement dans une synovie rhumatoïde des LT, les LB, des granulocytes neutrophiles et des macrophages (**Gerhard, 2014**).

Les macrophages du tissu synovial apparaissent comme étant le principal responsable du mécanisme conduisant à la destruction des tissus osseux. Ces macrophages libèrent différentes sortes de cytokines, notamment IL-1 et le TNF α , qui interagissent avec les autres cellules pour causer les lésions des cartilages et os. IL-1 et TNF α provoquent une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, causant la migration des cellules blanches du sang vers le tissu synovial (**Arend, 2002**).

5.3. Phase de destruction articulaire

Puis, il y a une prolifération autonome des synoviocytes (composés de cellules A : macrophages et cellules dendritiques, et de cellules B : fibroblastes), suite à une altération du cycle cellulaire d'origine inconnue. A ceci s'ajoute une anomalie de l'apoptose de ces même synoviocytes. Parallèlement, on note la constitution d'un pannus synovial, c'est à dire une multiplication du tissu synovial. Les synoviocytes viennent s'attacher au cartilage grâce à certaines molécules d'adhésion, ce qui entraîne des lésions de ce cartilage (**Sany, 1999**). L'IL-1 et le TNF α participent à la destruction articulaire en induisant la production de facteur de croissance nécessaires à la prolifération de la synoviale ainsi que la production, par les synoviocytes, de métalloprotéinases comme les collagénases 1 (MMP-1) et 3 (MMP-13) responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage (**Essakalli et al., 2011**). L'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse sous-chondrale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde est démontrée. Le receptor activator of NF B ligand (RANKL) est une cytokine exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique, mais aussi des lymphocytes activés et des cellules endothéliales. La production de RANKL est régulée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6 et le TNF α . RANK est le récepteur membranaire de RANKL. La liaison de RANKL à son récepteur membranaire RANK, présent sur les préostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes. RANKL est trouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (**Yeo et al., 2011**).

Les macrophages (CD14+) activés par le RANKL se différencient en ostéoclastes est contribue à la résorption de l'os (**Danks et al., 2002**).

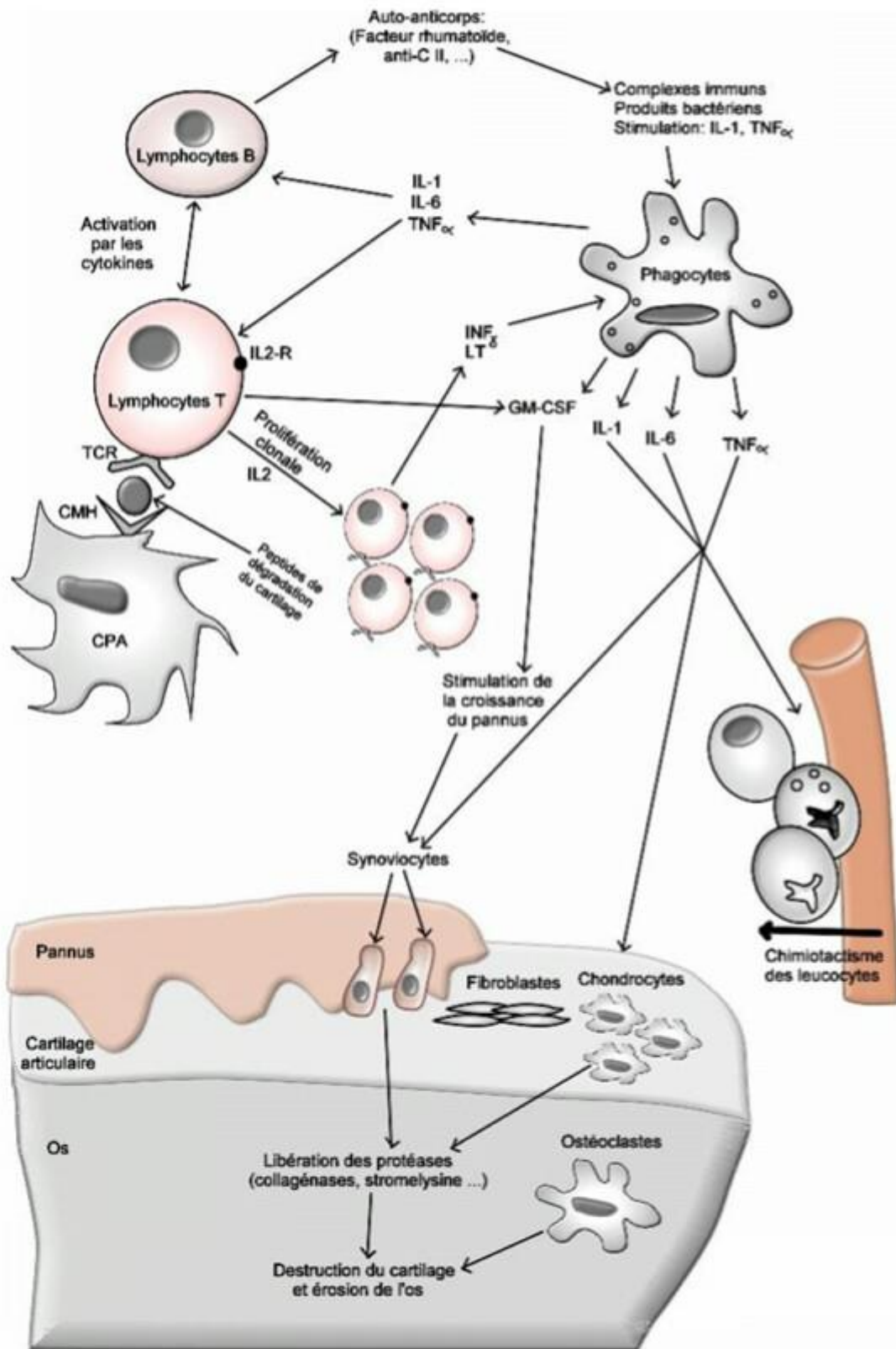


Figure 4 : Physiopathologie de l'arthrite rhumatoïde (Brooks, 1998).

6. Diagnostic

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, immunologiques et radiologiques (Combe, 2007).

6.1. Signes cliniques

Il est conseillé d'adresser les malades suspects de la polyarthrite rhumatoïde à un Rhumatologue devant l'un des signes suivants :

1. 3 ou plus de 3 articulations gonflées.
2. La raideur matinale des articulations, qui persiste durant au moins 30 à 60 minutes (Whiting *et al.*, 2010).

6.2. Signes biologiques

6.2.1. Syndrome inflammatoire

Certains signes témoignent du caractère inflammatoire de l'atteinte articulaire :

- La vitesse de sédimentation est augmentée.
- L'hémogramme est peu modifié : discrète anémie (11 à 12 g d'Hb/dl), rarement hyperleucocytose ou hyperplaquettose.
- Présence le dosage de la protéine c réactive (CRP). (Mazières *et al.*, 1999).

6.2.2. Recherche de facteur rhumatoïde

Facteur rhumatoïde : il a été identifié en 1949 comme un auto-anticorps appartenant à la famille des Immunoglobulines M (IgM) dirigé contre la région constante des IgG autologues. Ce facteur est exprimé dans 60-85% des cas de polyarthrite rhumatoïde (Vencovsky *et al.*, 2003). Il est établi qu'un taux sérologique élevé de Facteur rhumatoïde est corrélé à l'aggravation des signes cliniques et témoigne donc de la sévérité de la maladie (Tighe *et al.*, 1995). Ce facteur a été identifié dans plusieurs modèles murins d'arthrite et comme pour la polyarthrite rhumatoïde humaine, il est préférentiellement dirigé contre les IgG autologues ce qui confirme que cet anticorps est produit en réponse à un antigène endogène (Borretzen *et al.*, 1997). Chez certains patients, le Facteur rhumatoïde peut être présent dans le sérum sans aucune manifestation clinique et ceci plusieurs années avant l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde (Masson-Bessière *et al.*, 2001).

6.2.3. Recherche d'anticorps ou anti-protéines citrullinées

ACPA est maintenant largement utilisée pour diagnostiquer et prédire la polyarthrite rhumatoïde en raison de sa spécificité élevée (> 97%) en pratique clinique (**Raychaudhuri et al., 2012**). Il s'agit d'auto-anticorps, le plus fréquemment de classe IgG, dirigés contre des protéines exprimant des résidus de citrulline, résultant de la transformation de résidus d'arginine par une enzyme appelée "peptidyl arginine déiminase" (**Aggarwal et al., 2009**). Les ACPA peuvent être détectés dans environ 67% des polyarthrite rhumatoïde patients et servir de référence diagnostique utile pour les patients avec une arthrite précoce et indifférenciée et fournir une indication de progression probable de la maladie jusqu'à la polyarthrite rhumatoïde (**Bizzaro et al., 2013**). Récemment, des tests ELISA ont été développés pour détecter la présence des ACPA dans le sérum de patients et ont montré une grande performance dans le diagnostic de la maladie (**Cordonnier et al., 1996**). L'ACPA positif sous-ensemble de polyarthrite rhumatoïde a un phénotype clinique plus agressif par rapport au sous-ensemble ACPA-négatif de polyarthrite rhumatoïde (**Malmstrom, et al., 2017**).

Il est important d'établir une positivité anti-CCP pour poser un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde. La positivité à titre élevé a une spécificité élevée dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (**Alm et al., 2018**). Une méta-analyse a démontré que les auto-anticorps anti-CCP sont plus spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde que le facteur rhumatoïde (**Rantapaa-Dahlqvist et al., 2003**).

6.2.4. Analyse du Liquide synovial

Pour compléter le diagnostic et écarter une éventuelle arthrite non-inflammatoire, un prélèvement de liquide synovial doit être envisagé. Le liquide synovial est de type inflammatoire, riche en cellules constitué en majorité de polynucléaires neutrophiles. Parfois, la formule est à prédominance lymphocytaire. On peut retrouver du facteur rhumatoïde dans le liquide synovial, mais il est rare qu'il ne soit pas aussi présent dans le sang (**Combe et al., 2003**).

6.3. Signes d'imageries

L'exploration radiographique est un complément de l'examen clinique. Elle apporte des renseignements diagnostiques et pronostiques. Elle est nécessaire pour le suivi des patients et permet d'évaluer l'éventuel effet chondroprotecteur d'un traitement (**Sany, 2003**).

L'échographie et l'IRM articulaires sont actuellement en plein développement pour améliorer le diagnostic, l'évaluation et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde. Les deux techniques apparaissent plus sensibles que l'examen clinique pour détecter précocement la synovite articulaire et plus sensible que la radiographie standard pour détecter les premières érosions osseuses (Freeston et Emery, 2007). L'IRM est sans doute l'examen d'imagerie le plus sensible pour dépister les géodes et l'œdème inflammatoire épiphysaire. L'échographie avec doppler puissance permet à moindre frais de détecter les synovites actives et les érosions débutantes (Mazières et al., 1999).



Figure 5 : Atteinte des articulations de la main. Les déformations sont très nettes soit sur photographie ou sur image radiologique (Clavel, 2004).

7. Traitement

Les objectifs du traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde sont le contrôle de la douleur et de l'inflammation articulaire, mais surtout la prévention ou la limitation des lésions structurales articulaires, facteur essentiel influant sur la qualité de vie, le maintien de la fonction et de l'insertion socioprofessionnelle (Bingham et al., 2007).

7.1. Traitements médicamenteux

7.1.1. Traitements symptomatiques

Traitement pharmacologique universellement appliqué avec non stéroïdien les anti-inflammatoires et les corticostéroïdes se sont révélés efficace pour soulager la raideur et la douleur, mais ne modère pas progression de la maladie (Grennan et al., 2001).

7.1.1.1. Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à doses souvent élevées, qui exposent, à des degrés divers, aux risques digestifs d'intolérance. Les anti-inflammatoires agissent en inhibant la synthèse des prostaglandines par inhibition des cyclooxygénases (**Simon et Yocum, 2000**).

Les études récentes évaluant les anti-inflammatoires dans la polyarthrite rhumatoïde concernent essentiellement les Coxibs (**Chen et al., 2008**). Il est nécessaire de prescrire ces médicaments :

- à la posologie minimale efficace et pendant la durée la plus brève possible ;
- en évaluant le rapport bénéfice/risque pour chaque patient, particulièrement chez les sujets de plus de 65 ans ayant des comorbidités (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, HTA, consommation de tabac, diabète, dyslipidémie, antécédent d'ulcère gastro-duodéal), en associant si nécessaire des mesures préventives, notamment digestives (**van Dieten et al., 2000**).

La prise des anti-inflammatoires non stéroïdiens peut engendrer des hépatites médicamenteuses (**Lee et al., 2010**).

7.1.1.2. Corticostéroïdes

La corticothérapie a un intérêt majeur au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Ses indications ont beaucoup évolué depuis quelques années. L'action rapide et brillante des corticoïdes permet souvent de contrôler certaines situations difficiles (**Saag et al., 1996**). En cas d'inefficacité on peut utiliser des corticostéroïdes à faible posologie (**Brown, 1985**).

Les corticoïdes utilisés par voie orale à faible dose (5 à 7,5 mg) entraînent une amélioration dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans une polyarthrite rhumatoïde très évolutive au début, la dose proposée est de l'ordre de 10 à 15 mg par jour. Cette dose étant très lentement réduite au fur et à mesure que le traitement de fond qui est associé manifeste son efficacité (**Sany, 2003**). Les patients recevant une corticothérapie sont surtout survenus de perturbations de l'immunité cellulaire avec réduction significative des taux de lymphocytes T et des cytokines synthétisées, notamment l'interféron gamma, la diminution de la fonction monocytaire et la suppression non spécifique des cytokines pro-inflammatoires (**Stuck et al., 1989**).

7.1.2. Traitements de fond (DMARDS classiques)

Les traitements de fond sont susceptibles d'arrêter ou de freiner l'évolution de polyarthrite rhumatoïde. Plusieurs médicaments modifiant la maladie (DMARDs) sont utilisés: sels d'or (**Kean et al., 1997**), Méthotrexate (**Burbage, 2005**), Antipaludéens de synthèse, Sulfasalazine (**Samanta et al., 1992**), Dérivés thiolés et Immunodépresseurs (Ciclosporine, Azathioprine) (**Gaffney et Scott, 1998**). Les principaux effets indésirables des traitements de fond sont l'immunosuppression, les troubles endocriniens, les troubles digestifs et les perturbations hématologiques. La stratégie actuelle de traitement consiste à combiner plusieurs DMARDs (**Coates et al., 1984; Choy, 2004**).

7.1.2.1. Le méthotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolique appartenant au groupe des antifolates. Ses mécanismes d'action ne sont pas parfaitement connus mais peuvent se diviser comme suit :

- effets sur les cytokines : par inhibition de l'activité des interleukines IL-1 et IL-6 pro-inflammatoires et par augmentation de l'expression génique de l'IL-10, cytokine à profil anti-inflammatoire.
- effets immunosuppresseurs : par diminution de la synthèse des IgM et du facteur rhumatoïde, démontrée *in vitro*. Une inhibition de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes T a également été signalée.
- effets anti-inflammatoires par réduction du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, et de l'activation des macrophages (**Kremer, 2004**).

Permet de limiter la destruction articulaire observée dans la polyarthrite rhumatoïde. Il s'administre par voie orale à la posologie hebdomadaire de 7,5 mg à 15 mg de préférence le même jour suivi le lendemain par la prise de 5mg d'acide folique. Si l'activité de la maladie persiste, la dose est augmentée de 5 mg par semaine chaque mois ou tous les deux mois jusqu'à 20 à 30 mg par semaine (**Dougados et al., 2002**).

Oral méthotrexate a une absorption plus variable que sous-cutanée l'administration, ce qui entraîne également moins d'effets secondaires importants (**Schiff et Sadowski, 2017**). La plupart des effets indésirables peut être inversé par une supplémentation en calcium ou en sodium folinate (**Brown et al., 2016**).

7.1.2.2. Léflunomide

L'efficacité du léflunomide est similaire à la sulfasalazine et au méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde (**Fitzgerald, 2004**), et est prescrit à une dose initiale de 10 mg par jour pour les 3 premiers jours suivis de 20 mg par jour (**Smolen et al., 2014**). Léflunomide inhibe tyrosine kinases responsables de la signalisation précoce des lymphocytes T et B (**Herrmann et al., 2000**). Une réduction de la dose à 10 mg par jour doit être envisagée si des effets indésirables surviennent, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étant diarrhée, nausées, maux de tête, éruptions cutanées, démangeaisons, perte de cheveux et de poids, hypertension, douleur thoracique, palpitations, infection et foie échec. Il est donc important de surveiller les symptômes gastro-intestinaux, réactions allergiques, alopecie et fonction hépatique (**Kalden et al., 2003**)(**Schiff et al., 2000**).

7.1.2.3. Sulfasalazine

Elle constitue une alternative à l'administration du méthotrexate et est administrée dans les cas très sévères de polyarthrite rhumatoïde (**Drosos, 2003**). Sulfasalazine a la capacité d'augmenter la production d'adénosine sur les sites de inflammation; inhiber la formation d'ostéoclastes via des effets modulateurs sur l'activateur du récepteur du facteur nucléaire RANKL, de l'ostéoprotégérine et du RANKL (**Lee, et al., 2004**). Inhibent l'expression du TNF- α via l'apoptose de macrophages (**Rodenburg, et al., 2000**), et supprimer la fonction des cellules B (**Hirohata et al., 2002**).

Une inhibition de la prolifération lymphocytaire T a également été évoquée, ainsi que la réduction de la synthèse d'immunoglobulines et de facteurs rhumatoïdes. Certains de ces effets ont pu être confirmés in vivo (**Smegard et Bjork, 1995**).

7.1.2.4. L'hydroxychloroquine

Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'hydroxychloroquine a été conçue pour interférer avec l'interaction entre les cellules T auxiliaires et la présentation de l'antigène par les macrophages qui causent l'arthrite et réduisent la production de cytokines pro-inflammatoires, réduisant ainsi la réponse inflammatoire complète (**Sames et al., 2016**). L'hydroxychloroquine a une action initiale de 2 à 6 mois, démontrant une amélioration des résultats fonctionnels à long terme et un retard de la radiographie de dommages (**van der Heijde et al., 2000**). Les effets indésirables courants sont principalement gastro-intestinales, dermatologiques et ophtalmologiques. Dose élevée et la longue durée d'utilisation de l'hydroxychloroquine

agissent comme facteurs de risque pour la toxicité rétinienne qui peut évoluer même après l'arrêt de l'hydroxychloroquine. Par conséquent, un dépistage efficace est important pour la détection précoce de la toxicité rétinienne (**Kim et al., 2017**).

7.1.3. Traitements locaux

Les corticoïdes retard peuvent être injectés localement en raison de 20-40 mg de triamcinolone sous réserve d'asepsie rigoureuse en cas de synovite persistante, bursite, tendinite et de sacro-illite (**Simon et al., 1975**).

7.2. Traitements non médicamenteux

En plus du traitement médicamenteux plusieurs interventions locales et chirurgicales sont à envisager dans la stratégie du traitement: évacuation des épanchements articulaires, pose de prothèses pour les grosses articulations, synovectomie, arthroplasties, arthrodèse. La réadaptation fonctionnelle, la kinésithérapie, l'ergothérapie et l'adaptation de l'environnement professionnel et domestique au handicap du patient sont une partie intégrante du traitement (**Vaillancourt, 1990**). La chirurgie fait partie de la prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde, notamment en cas de symptôme articulaire local persistant. Son action s'intègre en complément du traitement médicamenteux, seul capable de contrôler la maladie (**Trieb et Hofstaetter, 2009**).

*Chapitre III. Matériels et
méthodes*

Partie I : Matériels et méthodes**1. Matériel végétal de *Foeniculum vulgare*****1.1. Les graines de lin**

Nous avons acheté des graines de *Foeniculum vulgare*. D'un herboriste à Bourached (Ain defla). Cette plante a été identifiée par le Professeur CHEURFA, Université de Djilali Bounaama de Khemis Miliana.



A. Graines



B. Poudre

1.2. Broyage et tamisage

Dans le but d'étudier le rendement d'extraction, le screening phytochimique, dosage des flavonoïdes et des flavonols et l'activité anti arthritique de *Foeniculum vulgare*.

Les graines ont été lavées, séchées et broyées à l'aide d'un broyeur électrique puis tamisée afin de récupérer la poudre la plus fine. Les poudres sont ensuite conservées dans des récipients en verre fermés hermétiquement et stockées à l'abri de la lumière pour des prochaines utilisations.

1.3. Matériels et produits chimique**❖ Matériels :**

- Plaque chauffante.
- Balance de précision.
- L'étuve.
- Spectrophotomètre
- Bain marie.
- Centrifugeuse.

- Boîtes pétries en verres.
- Les tubes secs.
- Micropipette.
- Papier filtre.
- Tubes à essai.
- Entonnoir.
- Agitateur (vortex).

❖ **Les réactifs chimique et solvants :**

- Réactif de Wagner (2g d'iodure de potassium KI +1.27g iode I₂).
- Phosphate De Sodium.
- FeCl₃ à 1 %.
- Chlorure D'aluminium.
- HCL (0.5 et 1%).
- d'anhydride acétique.
- Tampon Phosphate De Sodium.
- bovine sérum albumine (BSA).
- Liqueur De Fehling.
- Ethanol.
- Na OH
- Na₂HPO₄
- Na₂CO₃
- KH₂PO₄
- Quercitine.
- Acide Sulfurique

2. Méthode

2.1. Préparation des extraits

2.1.1. Préparation de l'extrait aqueux

Pour la préparation de cet extrait : nous avons ajouté 100 mL d'eau distillée à 10g de la poudre de *Foeniculum vulgare*.

La poudre des graines de *fenouil* a été bouillie dans l'eau distillée pendant 15 à 20 minutes. Après agitation le mélange est laissé pendant 72h. Le filtrat a été évaporé dans une étuve à 40°C et stocké dans le réfrigérateur.

2.1.2. Préparation de l'extrait hydro alcoolique

Pour la préparation de cet extrait : nous avons ajouté 50ml d'eau distillée et 50 mL d'éthanol, et 10g de la poudre de *Foeniculum vulgare*, Après avoir, agité le mélange est laissé reposer un moment 72h. Ensuite, le mélange est filtré par le filtrat et séché dans une étuve à 40°C.

2.2. Calcul des rendements des extraits

Le rendement désigne la masse de l'extrait déterminée après évaporation du solvant, il est exprimé en pourcentage par rapport à la masse initiale de la plante soumise à l'extraction.

$$R(\%) = (m/m_0) \times 100$$

R (%) : rendement en pourcentage.

m : masse en gramme de l'extrait sec résultant.

m₀: masse en gramme du matériel végétal à traiter.

3. Test phytochimique

L'un des buts essentiels d'un test phytochimique est la recherche systématique des produits naturels contenus dans les plantes récoltées en faisant de nombreux tests ou essais.

Il s'agit d'une étude qualitative visant la recherche des principaux groupes chimiques (Alcaloïdes, polyphénols, flavonoïdes, tanins, saponosides, les terpènes,...).

3.1. Analyse phytochimique qualitative

Les tests phytochimiques permis de détecter les métabolites secondaires au niveau des graines étudiés, la mise en évidence de ces composés est basé sur des essais de précipitation, et le changement de couleurs (Il se produit une réaction de précipitation pendant quelques minutes).

3.2. Analyses quantitatives des extraits

- a. **Stéroïdes:** une aliquote de la graine extrait (1 ml) a été dissous dans 10 ml de chloroforme et un volume égal de l'acide sulfurique concentré a été ajouté par les côtés de l'éprouvette. La partie supérieure couche devient rouge et couche d'acide sulfurique a montré jaune avec vert fluorescence. Cela indiquait la présence de stéroïdes.
- b. **Terpénoïdes:** une aliquote de la graine extrait (2 ml) a été ajouté à 2 ml de anhydride acétique et concentré H₂SO₄. Les formations de bleu vert anneau indique la présence de terpénoïdes.
- c. **Tanins:** Une aliquote de la graine extrait (2 ml) a été ajouté à quelques gouttes de 1% d'acétate de plomb et le jaunâtre précipité a indiqué la présence de tanins
- d. **Saponines:** Une aliquote de la graine extrait (5 ml) a été mélangé avec 20 ml de eau distillée puis agitée dans un cylindre gradué pendant 15 minutes. La formation de mousse indique la présence de saponines.
- e. **Glycosides:** Test du H₂SO₄ concentré: 2ml acide acétique glaciale, une goutte de 5% FeCl₃ et concentré H₂SO₄ ont été ajoutés dans 5 ml d'extrait, l'apparition de anneau brun indique la présence de glycosides.
- f. **Alcaloïdes:** un test de Mayer: à l'acide solution, le régent de Mayer (Potassium une solution d'iodure mercurique) a été ajoutée. Un précipité de couleur crème indique la présence d'alcaloïdes.
- g. **Phénols:** demi-ml de FeCl₃ (p / v) la solution a été ajoutée dans 2 ml de test solution, formation d'une couleur intense indique la présence de phénols.
- h. **Les flavonoïdes:** une aliquote de la graine extrait (2-3ml) et quelques gouttes de une solution d'hydroxyde de sodium a été ajoutée dans un tube à essai. Formation d'intense couleur jaune qui est devenue incolore en ajoutant quelques gouttes de HCl dilué indique la présence de flavonoïdes (Bekal et al., 2015).

3.2.1. Dosage des flavonoïdes

Principe :

La teneur en flavonoïdes totaux de l'extrait éthanolique et ses différentes fractions a été déterminée selon la méthode du trichlorure d'aluminiums décrits par (**Djeridane et al., 2006 ; Boudiaf, 2006**).

La coloration jaunâtre donnée dans cette méthode est due à la formation d'un complexe entre le chlorure d'aluminium et les atomes d'oxygène présent sur les carbones 4 et 5 des flavonoïdes (**Iagnika L, 2005**).

Réactifs et extraits utilisés :

1ml de chlorure d'aluminium $AlCl_3$ (2% dans l'éthanol) été ajouté à 1ml d'extrait (10mg/ml), après une agitation vigoureuse par l'utilisation de vortex, et incubation à température ambiante pendant 10 min à l'abri de la lumière. L'absorbance est lue au spectrophotomètre à 420 nm contre un blanc (1ml éthanol + 1ml $AlCl_3$) préparé dans les mêmes conditions que l'échantillon. Pour chaque échantillon trois essais ont été effectués.

La teneur en flavonoïde est déterminée par référence à une courbe d'étalonnage linéaire obtenue avec différentes concentrations de la quercétine.

La teneur en flavonoïde est exprimée en milligramme équivalent de quercétine par gramme d'extrait (mg EQ/g). (**Saba et al., 2011**).

3.2.2. Dosage des flavonols

Le dosage des flavonols est déterminé selon la méthode décrite par (**Kosalec et al., 2005 ; Adedapo et al., 2008**). Dans un tube à essai sont introduits : 0,3 ml d'extrait est mélangé avec 0,3 ml de chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) et 0,45 ml d'acétate de sodium, le mélange est agité vigoureusement, puis l'ensemble est incubé à l'ombre à la température ambiante pendant 40 minutes. L'absorbance est mesurée à 440 nm.

La quantification des flavonols se fait en fonction d'une courbe d'étalonnage réalisée par un flavonoïde standard : la quercétine.

La teneur en flavonols est exprimée en milligramme d'équivalente de quercétine par gramme de poids sec de la plante (mg EQ/g).

3.2.3. Détermination activité anti arthritique *in vitro*

Le but de ce travail est d'étudier l'activité antiarthritique *in vitro* de *Foeniculum vulgare*, par le test BSA et la dénaturation de l'albumine d'œuf.

3.2.3.1. Test de BSA**➤ Préparation des solutions de BSA et tamponnée de phosphate :**

Préparation de solution du BSA : 500 mg de BSA dans 100 ml de l'eau distillé.
Préparation de tamponnée de phosphate : 800 ml de l'eau distillé, 2g de NaCl, 1.24 de Na₂HPO₄.

➤ Préparation des extraits avec les solutions :

Dans un 4 tube d'essai on ajoute 0.05 mL de l'extrait aqueux de différent concentration (100 ,250 ,500 mg et 1g) plus 0.45 de BSA, même des tubes des extrait hydro alcoolique, chauffé des tubes pendant 3 min a température 57 c°. Refroidissement des tubes, on ajoute 2.5 mL de tamponnée de phosphate chacun d'extrait. L'absorption à été mesurée en utilise un spectrophotomètre UV visible 255 nm.

➤ Méthode de BSA:

0,05 ml de différentes concentrations (50, 100, 250 mg / ml) de test et du médicament standard diclofénac sodique (50, 100, 250 mg / ml) ont été prélevés respectivement et 0,45ml (0,5% w / V BSA) mélangés. Les échantillons ont été incubés à 37 ° C pendant 20 minutes et la température a été augmentée pour maintenir les échantillons à 57 ° C pendant 3minutes. Après refroidissement, ajouter 2,5 ml de tampon phosphate aux solutions ci-dessus. L'absorbance a été mesurée en utilisant un spectrophotomètre UV-Visible à 255 nm. Le témoin représente 100% de dénaturation des protéines. Les résultats ont été comparés avec le diclofénac sodique. Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines peut être calculé comme suit : (Habibur et al., 2015).

$$\text{Inhibition en pourcentage} = 100 - \left(\frac{\text{densité optique de la solution d'essai} - \text{densité optique du contrôle}}{\text{densité optique de l'essai}} \times 100 \right)$$

3.2.3.2. Test de dénaturation albumine d'œuf

➤ Préparation du phosphate buffer saline pH 6.3 :

Dissous 8g de sodium chloride 0.2g de potassium chloride (KCL) ,1.44 de sodium hydrogène phosphate (Na₂Hpo₄) ,0.24g de potassium hydrogène phosphate (Kh₂Po₄). Dans 800 ml de l'eau distillée. Le pH a été Un changement à 6.3 en utilisant 1N HCl et compléter le volume à 1000 ml avec de l'eau distillée.

➤ Méthode

Le mélange réactionnel (5 ml) consistait en 0,2 ml d'albumine d'œuf (d'œuf de poule frais), 2,8 ml de solution saline tamponnée au phosphate (PBS, pH 6,4) et 2 ml de concentrations variables (0.01, 0.025 ,0.05mg /10 ml) de médicament. Un volume similaire d'eau distillée a servi de témoin. Ensuite, les mélanges ont été incubés à $37 \pm 2 \text{ C}^\circ$ dans un incubateur de DBO pendant 15 minutes puis chauffés à $70 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant cinq minutes. Après refroidissement, leur absorbance a été mesurée à 660 nm en utilisant le véhicule comme un blanc. Du diclofénac sodique à la concentration de 100, 250, 500 $\mu\text{g} / \text{ml}$ a été utilisé comme médicament de référence et traité de la même façon pour la détermination de l'absorbance (Habibur et al., 2015).

Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines a été calculé en utilisant la formule suivante:

$$\% \text{ inhibition} = 100 \times [V t / V C - 1]$$

V t : l'absorbance de l'échantillon d'essai.

V c : l'absorbance du contrôle.

Les expériences ont été faites en triple, et le la moyenne a été prise.

Le CI50 (concentration de l'extrait pour une inhibition de 50%) a été déterminée par la courbe en réponse à la dose.

Etude statistique

Les analyses de la variance ont été réalisées par le logiciel statistique XL Stat Pro 7.5. La détermination des taux de signification est effectuée par ANOVA suivie du test de Tukey. Les différences ont été considérées statistiquement significatives à ($P < 0,05$).

Partie II : Travaux Antérieurs

1. Résultat de l'étude phytochimique de *Foeniculum vulgare*

1.1. Screening phytochimique

Ce terme screening, correspond à une technique de « criblage » c'est-à-dire la recherche systématique des produits naturels contenus dans les plantes récoltées en faisant de nombreux tests ou essais. En effet, la prospection sur le terrain n'est pas ciblée vers une espèce ou une famille botanique précise. Pour cela la recherche de substances utiles dans les végétaux demande un criblage pharmacologique très important (Nouioua, 2012). Il s'agit d'une étude qualitative visant la recherche des principaux groupes chimiques (Alcaloïdes, polyphénols, flavonoïdes, tanins, saponosides, les terpènes,...) (Bammou et al., 2015).

1.2. Rendements d'extraction

L'extraction des polyphénols de la plante de *Foeniculum vulgare* par l'éthanol, nous a permis de déterminer le rendement de leur extrait brut.

Le rendement obtenu est de **0.55%**, il est calculé à partir de la formule suivante :

$$\text{Rdt}\% = \frac{\text{M extrait}}{\text{échantillon}} \times 100$$

Le Rdt% : Le rendement d'extraction.

M extrait : masse de la matière végétale utilisée sous forme de poudre en gramme.

M échantillon : masse de l'extrait sec en gramme (Fethoun et Saheb 2015).

1.3. Etude qualitative

Selon **Kissoum et Khalfaoui, (2015)** les résultats de screening phytochimique effectués sur la partie aérienne de la plante étudiée "*Foeniculum vulgare*" sont résumés dans le tableau suivant :

Familles chimiques		Présence dans le matériel végétal
Flavonoïde	Flavones	+
	leucoanthocyane	-
Polyphénols		+
Tanins	condensés	-
	catéchiques	+
Triterpènes		-
Saponosides		+
Alcaloïdes		-

Tableau 1 : Résultats du criblage phytochimique de la partie aérienne de *Foeniculum vulgare*.

(+) : test positif.

(-) : test négatif.

Ce tableau montre que la partie aérienne de *Foeniculum vulgare* renferme des flavonoïdes de type flavones, des polyphénols, des tanins catéchiques et des saponosides. Cette plante est toutefois dépourvue de tanins condensés, des triterpènes et d'alcaloïdes.

1.4. Etude quantitative

1.4.1. Dosage des composés phénoliques totaux

Selon **Kissoum et Khalfaoui, (2015)** la quantification des composés phénoliques a été faite en fonction d'une courbe d'étalonnage linéaire ($y=ax+b$) réalisé par une solution étalon (l'acide gallique) à différentes concentrations. (On a utilisé une courbe de référence).

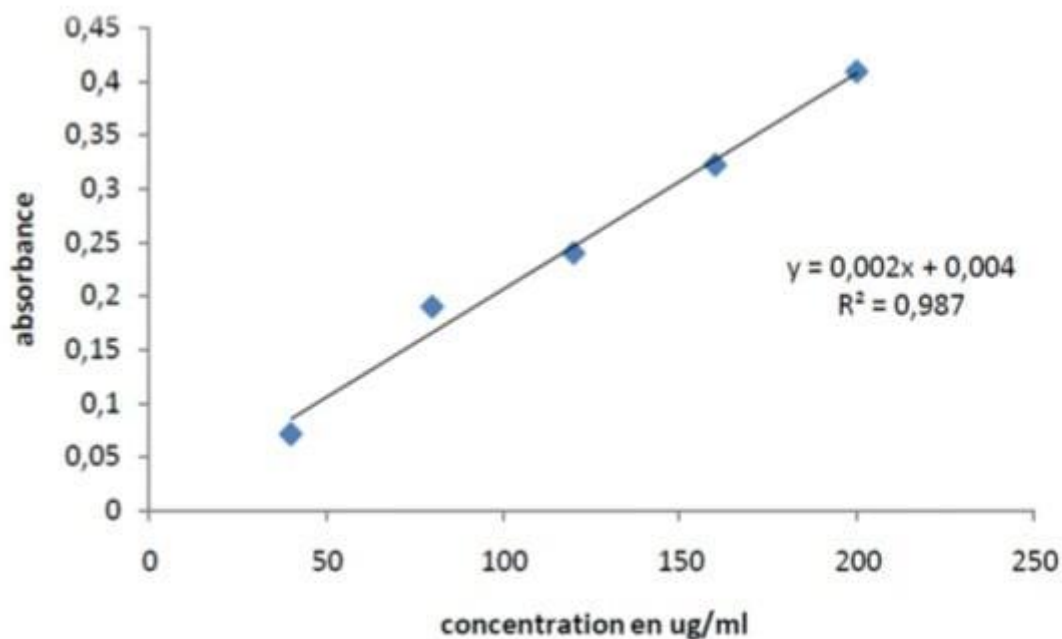


Figure 7 : Courbe d'étalonnage d'acide gallique pour le dosage des polyphénols (Ben abbes, 2011).

Les quantités des polyphénols correspondantes de chaque extrait ont été rapportées en équivalent gramme d'acide gallique et déterminé par l'équation de type : $y = 0.002x + 0.004$ Sachant que $R^2 = 0.987$. Les résultats sont exprimés en milligramme d'équivalent d'acide gallique par un gramme de l'extrait. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Teneurs en phénols totaux dans les extraits Butanol et Acétate d'éthyle.

Phase	Teneurs en phénols totaux (mg d'acide gallique/ g)
Butanol	89
Acétate d'éthyle	71.5

Les résultats du tableau ci-dessus indiquent que la quantité des composés phénoliques varie entre 89 et 71.5 mg d'acide gallique/g. Le taux des composés phénoliques le plus élevé ont été détecté dans l'extrait butanolique (Kissoum et Khalfaoui, 2015).

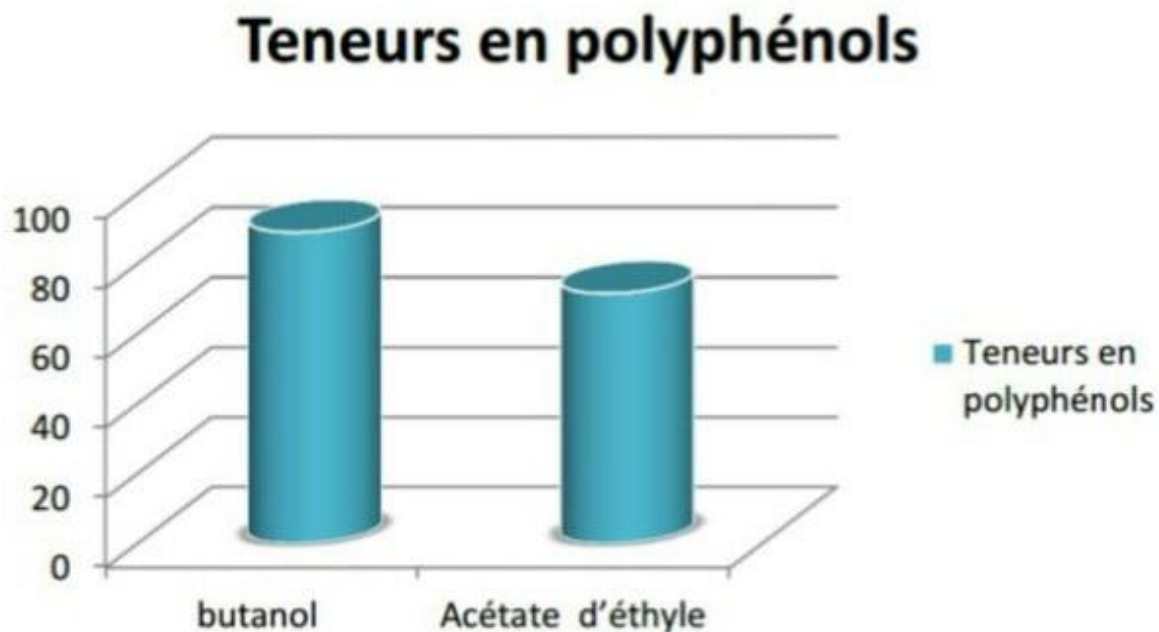


Figure 8 : Histogramme de dosage des polyphénols.

La teneur en polyphénols obtenu est relativement grande dans nos deux extraits. Ceci peut résulter du fait que le dosage par le réactif Folin-Ciocalteu n'est pas spécifique aux polyphénols, mais beaucoup de composés peuvent réagir avec ce réactif, donnant un taux phénolique apparent élevé (Tawaha K *et al.*, 2007).

1.4.2. Dosage des flavonoïdes

D'après KiSSOUM et KHALFAOUI, (2015) le dosage des flavonoïdes a été réalisé selon la méthode au trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$) et l'étalon été la quercétine. L'absorbance a été lue à une longueur d'onde de 430 nm

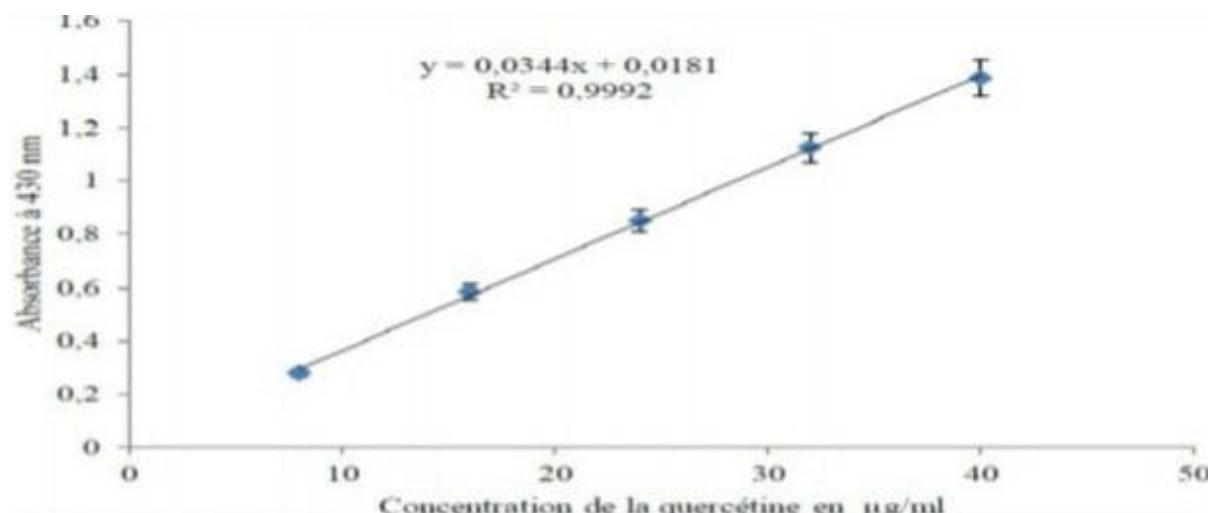


Figure 9 : Courbe d'étalonnage du Quercitine (Harrar, 2012).

La teneur en flavonoïdes de chaque extrait a été alors calculée à partir de la courbe d'étalonnage qui suit une équation de type $y=0.0344x+0.0181$ sachant que $R^2 = 0.9992$ et exprimée en milligrammes équivalent en Quercitine par gramme de la matière sèche. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Teneurs en flavonoïde dans les extraits Butanol et Acétate d'éthyle.

Phase	Teneurs en flavonoïde (mg de quercetine/ g)
Butanol	7.35
Acétate d'éthyle	6.48

Les résultats du tableau ci-dessus montrent que la quantité de flavonoïdes varie entre 6.48 et 7.35 mg de quercetine/g. Le taux de flavonoïdes le plus élevé a été détecté dans l'extrait butanolique.

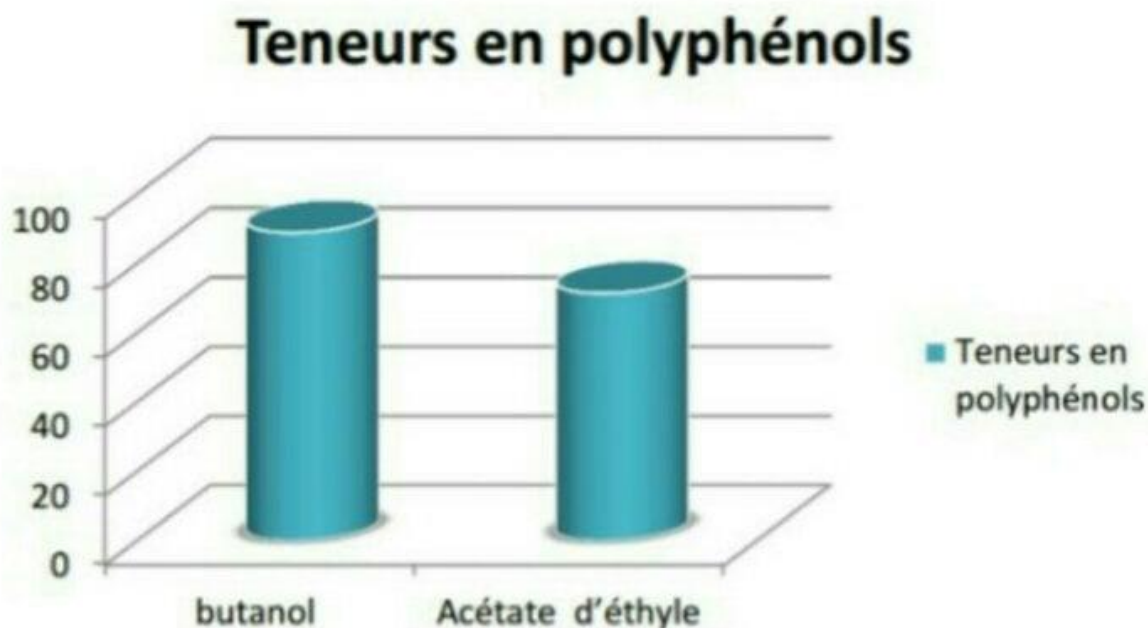


Figure 10 : histogramme de dosage de flavonoïdes.

L'extrait le plus polaire (butanol) montre une présence des flavonoïdes plus importante que l'extrait apolaires, ceci peut être attribué à la différence du degré de polarité des flavonoïdes, dont les flavonoïdes polaires représentent la fraction la plus élevée.

4. Les analyses des tests de l'activité antiarthritique *in vitro*

Nous avons étudiés *in vitro* l'activité antiarthritique par deux méthodes principales :

- Activité antiarthritique par la méthode de BSA
- Activité anti arthritique par la méthode de dénaturation d'albumine d'œuf

Des études sur l'activité anti-arthritique de l'extrait éthanolique de *hibiscus hispidissimus* en utilisant ce modèle ont été effectuées à 5 concentrations différentes (100-500 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Les résultats détaillés sont présentés ci-dessous (Shilpa et al., 2018).

Tableau 7 : Effet de l'extrait éthanolique *hibiscus hispidissimus* sur la dénaturation des protéines induite par la chaleur.

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	% Inhibition			
	Diclofénac +	Diclofénac +	Diclofénac +	Diclofénac +
	BSA	EGG	BSA	EGG
100	13.10 \pm 0.85	26.27 \pm 1.37	19.25 \pm 0.66	36.49 \pm 1.49
200	23.23 \pm 0.75	46.20 \pm 1.08	23.23 \pm 1.9	53.99 \pm 2.70
300	34.8 \pm 1.07	71.02 \pm 1.61	36.17 \pm 0.67	65.16 \pm 1.66
400	43.43 \pm 0.6	82.77 \pm 2.48	43.36 \pm 0.6	75.85 \pm 1.63
500	73.33 \pm 1.7	96.12 \pm 0.641	63.50 \pm 1.32	81.27 \pm 1.50

Toutes les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM (n=3)

Toutes les valeurs sont Signifiantes lorsqu'elles sont comparées au contrôle (p<0.05)

Tableau 8 : IC50 du standard et extrait en dénaturation des protéines (Shilpa et al., 2018).

Group	IC50 Valeur avec BSA ($\mu\text{g/ml}$)	IC50 valeur avec de l'albumine d'œuf ($\mu\text{g/ml}$)
standard (diclofénac sodique)	432	216
Extrait	446	196

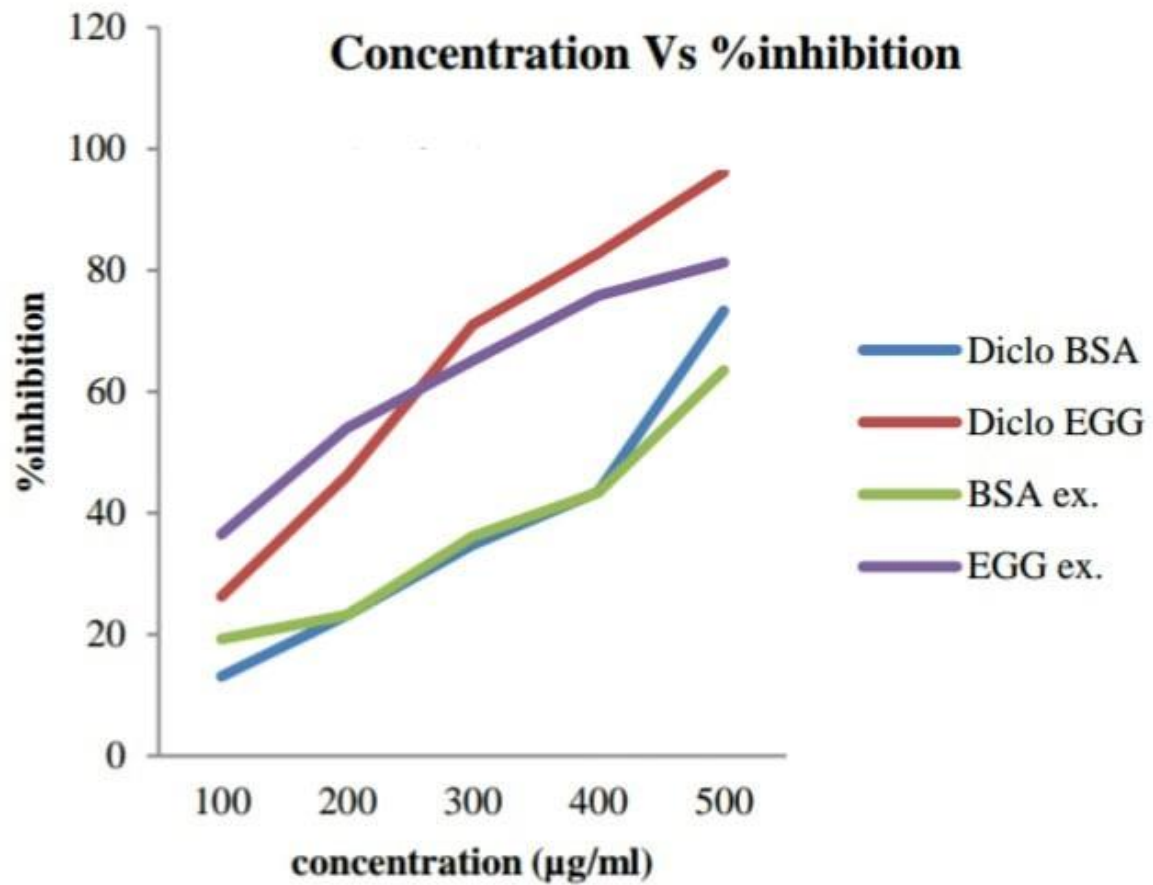


Figure 11 : Inhibition de la dénaturation des protéines (Shilpa et al., 2018).

Conclusion

Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde est maladie chronique, étant principalement observée chez les personnes âgées. Peut provoquer une invalidité progressive, prématurée la mort et les charges socioéconomiques. C'est donc un vrai problème de santé publique.

Au cours des décennies passées, l'intérêt le monde pour les thérapies naturelles pour traiter plusieurs maladies.

Leur importance dans la recherche pharmacologique et l'élaboration des médicaments, non seulement lorsque les constitutions des plantes sont utilisés directement comme agent thérapeutique, mais aussi comme matière première pour la synthèse de médicaments ou comme modèle pour les composés pharmaco logiquement actifs.

Ces molécules naturelles de nature phénolique sont très recherchées en phytothérapie vue. Utilisée pour prévenir, traiter ou atténuer diverses maladies. Ce sont des plantes médicinales dont au moins une partie d'entre elles ont des propriétés médicinales telles que l'antiarthritique.

À cause de la pandémie mondiale de COVID -19, nous n'avons pas pu réaliser la partie expérimentale.

Pour continuer notre travail, il est intéressant de:

- ✓ Réaliser d'autres tests *in vitro* et *in vivo*.
- ✓ Déterminer la composition chimique des extraits préparés.
- ✓ Etudier les mécanismes d'action des différents constituants des graines de *Foeniculum vulgare*.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- ❖ « **Les causes de la polyarthrite rhumatoïde** » article publié le Jeudi 08 Mars 2018
<https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html?pb=causes>
- ❖ « **Les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (rhumatisme, arthrite)** »
<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=polyarthrite-pmsymptomes-de-la-polyarthrite-rhumatoide>

A

- ❖ **Agence de la santé publique du Canada (2010)**. Vivre avec l'arthrite au Canada: Un défi de santé personnel et de santé publique. Récupéré sur le site de l'Agence du <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/arthritis-arthrite/lwaic-vaaac-10/8-fra.php>
- ❖ **Aggarwal, R., Liao, K., Nair, R., Ringold, S., & Costenbader, K. H. (2009)**. Anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 61(11), 1472.
- ❖ **Akharaiyi F. C. et Boboye B. (2010)**. *Journal of Nat. Prod.* (3) 27-34.
- ❖ **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al. (2010)**. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* ; 62:2569–81.
- ❖ **Alexandrovich, I., Rakovitskaya, O., Kolmo, E., Sidorova, T., & Shushunov, S. (2003)**. The effect of fennel (*Foeniculum vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. *Alternative therapies in health and medicine*, 9(4), 58.
- ❖ **Al-Harbi, M. M., Qureshi, S., Raza, M., Ahmed, M. M., Giangreco, A. B., & Shah, A. H. (1995)**. Influence of anethole treatment on the tumour induced by Ehrlich ascites carcinoma cells in paw of Swiss albino mice. *European Journal of Cancer Prevention: the Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 4(4), 307-318.

Références bibliographiques

- ❖ **Alm, L. M., Fountain, D. L., Cadwell, K. K., Madrigal, A. M., Gallo, G., & Poorafshar, M. (2018).** The performance of anti-cyclic citrullinated peptide assays in diagnosing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 36, 144-52.
- ❖ **Anubhuti, P., Rahul, S., & Kant, K. C. (2011).** Standardization of fennel (*Foeniculum vulgare*), its oleoresin and marketed ayurvedic dosage forms. *International Journal of Pharm Sci and Drug Res*, 3(3), 265-269.
- ❖ **Arend, W. P. (2002).** The mode of action of cytokine inhibitors. *The Journal of Rheumatology Supplement*, 65, 16-21.

B

- ❖ **Badgujar, S. B., Patel, V. V., & Bandivdekar, A. H. (2014).** *Foeniculum vulgare* Mill: a review of its botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology. *BioMed research international*, 2014.
- ❖ **Bammou et al. (2015).** Valorisation du lentisque « *Pistacia lentiscus* L. » : Étude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien. *Journal of Applied Biosciences* 86:7966– 7975
- ❖ **Bang, S. Y., Lee, K. H., Cho, S. K., Lee, H. S., Lee, K. W., & Bae, S. C. (2010).** Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 62(2), 369-377.
- ❖ **Barros, L., Carvalho, A. M., & Ferreira, I. C. (2010).** The nutritional composition of fennel (*Foeniculum vulgare*): Shoots, leaves, stems and inflorescences. *LWT-Food Science and Technology*, 43(5), 814-818.
- ❖ **Bax M, van Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM.** Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics* [Internet]. août 2011 [cité 29 mars 2018];63(8):459-66. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3132380/>
- ❖ **Ben Abbes F.** Etude de quelques propriétés chimiques et biologiques d'extraits de dattes *Phoenix dactylifera* L. Diplôme De Magister Option : Génie Des Procédés Pharmaceutiques. Université Ferhat Abbas-Setif.2011.p47.

Références bibliographiques

- ❖ **Berglin, E., Kokkonen, H., Einarsdottir, E., Ågren, Å., & Rantapää Dahlqvist, S. (2010).** Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scandinavian journal of rheumatology*, 39(6), 454-460.
- ❖ **Billaud J.,** La polyarthrite rhumatoïde : le point sur la thérapeutique [En ligne].Thèse de doctorat en pharmacie. Lille: Université de Lille 2 :2013. Disponible sur <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/c43ae26f-7b9c-4338-a1a9-b70f2eed99ad> (consulté le 28/07/2015).
- ❖ **Bingham CO, 3rd, Miner MM.** (Treatment, management, and monitoring of established rheumatoid arthritis. *J Fam Pract* 2007;56:S1-7; quiz S8.
- ❖ **Bisset NG. (1994).** *Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis* Stuttgart: Medpharm Scientific Publisher.
- ❖ **Bizzaro, N., Bartoloni, E., Morozzi, G., Manganelli, S., Riccieri, V., Sabatini, P., ... & Alpini, C. (2013).** Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated arthritis: results from a 2-year prospective study. *Arthritis research & therapy*, 15(1), R16.
- ❖ **Børretzen, M., Chapman, C., Natvig, J. B., & Thompson, K. M. (1997).** Differences in mutational patterns between rheumatoid factors in health and disease are related to variable heavy chain family and germ-line gene usage. *European journal of immunology*, 27(3), 735-741.
- ❖ **Brooks, P. M. (1998).** The heberden oration 1997 treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure. *Br. J. Rheumatol.* 37, 1265-1271.
- ❖ **Brown, M. R. (1985).** Corticosteroid Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. 24, 380- 383.
- ❖ **Brown, P. M., Pratt, A. G., & Isaacs, J. D. (2016).** Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(12), 731-742.
- ❖ **Burbage, G. S. (2005).** Research evidence for implementing subcutaneous methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* 64, 21-26.

Références bibliographiques

- ❖ **Bykerk, V. P., Akhavan, P., Hazlewood, G. S., Schieir, O., Dooley, A., Haraoui, B., ... & Pencharz, J. (2012).** Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *The Journal of rheumatology*, 39(8), 1559-1582.

C

- ❖ **Chabrier J. Y. (2010).** Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. *Thèse de doctorat en pharmacie*, Université Henri Poincaré-Nancy1 (France): 165.
- ❖ **Chen, YF., Jobanputra, P., Barton, P., et al. (2008).** Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal antiinflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*;12:1-278, iii.
- ❖ **Clavel. (2004).** La polyarthrite rhumatoïde où est-on ?. *Assiphar. Bulletin* n° 15.
- ❖ **Coates, A. S., Tattersall, M. H., Swanson, C., Hedley, D., Fox, R. M., & Raghavan, D. (1984).** Combination therapy with methotrexate and 5-fluorouracil: a prospective randomized clinical trial of order of administration. *Journal of Clinical Oncology*, 2(7), 756-761.
- ❖ **Combe B. (2007).** Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-220-A-10.
- ❖ **Combe, B., & Dougados, M. (2001).** La polyarthrite rhumatoïde est morte, vive la polyarthrite chronique évolutive. *La Lettre du Rhumatologue*, 277, 3-5.
- ❖ **Combe, B., Cantagrel, A., Goupille, P., Bozonnat, M. C., Sibilia, J., Eliaou, J. F., ... & Dougados, M. (2003).** Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 30(11), 2344-2349.
- ❖ **Cordonnier, C., Meyer, O., Palazzo, E., De Bandt, M., Elias, A., Nicaise, P., ... & Chatellier, G. (1996).** Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor. *Rheumatology*, 35(7), 620-624.

Références bibliographiques

- ❖ **Coşge, B., Kiralan, M., & Gürbüz, B. (2008).** Characteristics of fatty acids and essential oil from sweet fennel (*Foeniculum vulgare* Mill. var. *dulce*) and bitter fennel fruits (*F. vulgare* Mill. var. *vulgare*) growing in Turkey. *Natural Product Research*, 22(12), 1011-1016.
- ❖ **Costenbader, K. H., Feskanich, D., Mandl, L. A., & Karlson, E. W. (2006).** Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *The American journal of medicine*, 119(6), 503-e1.
- ❖ **Cutolo, M., Serio, B., Villaggio, B., Pizzorni, C., Cravotto, C., & Sulli, A. (2002).** Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 966(1), 131-142.

D

- ❖ **Damianova, S., Stoyanova, A., Konakchiev, A., and Djurdjev, I. (2004).** "Supercritical Carbon Dioxide Extracts of Spices. 2. Fennel (*Foeniculum vulgare* Mill. var. *dulce* Mill.) J of Ess Oil Bearing Plnts", Volume 7, Issue 3, 247-249.
- ❖ **Danks, L., Sabokbar, A., Gundle, R., & Athanasou, N. A. (2002).** Synovial macrophage-osteoclast differentiation in inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 61(10), 916-921.
- ❖ **Demoruelle, M. K., Weisman, M. H., Simonian, P. L., Lynch, D. A., Sachs, P. B., Pedraza, I. F., ... & Strickland, C. D. (2012).** Brief Report: Airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: Early injury or initiating site of autoimmunity?. *Arthritis & Rheumatism*, 64(6), 1756-1761.
- ❖ **DerMarderosian, A., & Beutler, J. A. (2002).** *The review of natural products: the most complete source of natural product information* (No. Ed. 3). Facts and Comparisons.
- ❖ **Dougados, M., Dijkmans, B., Khan, M., Maksymowych, W., Van der Linden, S. J., & Brandt, J. (2002).** Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 61(suppl 3), iii40-iii50.
- ❖ **Drosos, A. A. (2003).** Methotrexate intolerance in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Drugs & aging*, 20(10), 723-736.

E

Références bibliographiques

- ❖ **El-Soud, N., El-Laithy, N., El-Saeed, G., Wahby, M., Khalil, M., Morsy, F., & Shaffie, N. (2011).** Antidiabetic activities of *Foeniculum vulgare* Mill. essential oil in streptozotocin-induced diabetic rats. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 4(2), 139-146.
- ❖ **Essakalli, M., Benseffaj, N., Atouf, O., & Brick, C. (2011).** La polyarthrite rhumatoïde: un vieux système dans un nouveau concept. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(436), 51-58.
- ❖ **Eyquem, A., et de Saint Martin, J. (1981).** Immuno-rhumatologie. Rhumatismes lupus érythémateux disséminé connectivites. 2 ème Ed. Maloine S. A. pp 121-186.

F

- ❖ **Faudale, M., Viladomat, F., Bastida, J., Poli, F., & Codina, C. (2008).** Antioxidant activity and phenolic composition of wild, edible, and medicinal fennel from different Mediterranean countries. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(6), 1912-1920.
- ❖ **Fethoun, M., Saheb, R. (2015).** Evaluation de l'activité antioxydant de différents extraits de *Foeniculum vulgare*. Diplôme de Master. Université A. MIRA – Béjaïa. P 28.
- ❖ **Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. (2017).** Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th edn. Philadelphia, PA: Elsevier.
- ❖ **Firestein, G. S. (2003).** Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 423(6937), 356-361.
- ❖ **FitzGerald, G. A. (2004).** Coxibs and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 351(17), 1709-1711.
- ❖ **Freeston, J., Emery, P. (2007).** The role of MRI and ultrasound as surrogate markers of structural efficacy of treatments in rheumatoid arthritis. *Revue du Rhumatisme*, 74: 440-443.

G

- ❖ **Gaffney, K., & Scott, D. G. (1998).** Azathioprine and cyclophosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology*, 37(8), 824-836.

Références bibliographiques

- ❖ **Gerhard W.**, La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: Stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert [En ligne].Thèse de doctorat en pharmacie. Lorraine : Université de Lorraine : 2014. Disponible sur http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_GERHARD_WILFRIED.pdf (consulté le 07/06/2015).
- ❖ **Ghanem, M. T., Radwan, H. M., Mahdy, E. S. M., Elkholy, Y. M., Hassanein, H. D., & Shahat, A. A. (2012)**. Phenolic compound from *Foeniculum vulgare* (Subsp. *Piperitum*) (Apiaceae) herb and evaluation of hepatoprotective antioxidant activity. *Pharmacognosy research*, 4(2), 104.
- ❖ **Ghozlani I, Achemlal L, Rezqi A, Mounach A, Bezza A, Maghraoui AE.** Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. : 4
- ❖ **Grennan, D. M., Gray, J., Loudon, J., & Fear, S. (2001)**. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Annals of the rheumatic diseases*, 60(3), 214-217.
- ❖ **Guignard J-L., Henry M.** Abrégé de phytochimie. Masson; Pris New York Barcelone Mixico Sao Paulo (1985). P 121-124).

H

- ❖ **Habibur Rahman et al. (2015)**. In-vitro Anti-inflammatory and Anti-arthritis Activity of 3^{ed}. Editions techniques et documentation & éditions médicales internationales.
- ❖ **Harrar A.** Activités antioxydante et antimicrobienne d'extraits de *Rhamnus alaternus* L. Diplôme de Magister Biochimie et physiologie expérimentale. Université Ferhat AbbasSétif. 2012.8_31
- ❖ **Hayter, S. M., & Cook, M. C. (2012)**. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*, 11(10), 754-765.
- ❖ **He, W., & Huang, B. (2011)**. A review of chemistry and bioactivities of a medicinal spice: *Foeniculum vulgare*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(16), 3595-3600.
- ❖ **Herrmann, M. L., Schleyerbach, R., & Kirschbaum, B. J. (2000)**. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology*, 47(2-3), 273-289.

Références bibliographiques

- ❖ **Hirohata, S., Ohshima, N., Yanagida, T., & Aramaki, K. (2002).** Regulation of human B cell function by sulfasalazine and its metabolites. *International immunopharmacology*, 2(5), 631-640.
- ❖ **Hmamouchi, M.** Les plantes médicinales et aromatiques marocaines Imprimerie de Fedala, Ed 1999, Mohamadia.
- ❖ **Holoshitz, J. (2010).** The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. *Current opinion in rheumatology*, 22(3), 293.

I

- ❖ **Institut de la statistique du Québec (2013).** La mortalité et l'espérance de vie au Québec en 2012. Coup d'oeil sociodémographique, 26, 1-5. Récupéré du <http://www.bdso.gouv.qc.ca/docs->

K

- ❖ **Kaddem, S. (2011).** La polyarthrite rhumatoïde: de nouvelles révolutions thérapeutiques. 225- 228.
- ❖ **Kaipainen-Seppänen, O., & Kautiainen, H. (2006).** Declining trend in the incidence of rheumatoid factor-positive rheumatoid arthritis in Finland 1980-2000. *The Journal of rheumatology*, 33(11), 2132-2138.
- ❖ **Kalden, J. R. et al. (2003).** The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis Rheum.* 48, 1513–1520.
- ❖ **Källberg, H., Ding, B., Padyukov, L., Bengtsson, C., Rönnelid, J., Klareskog, L., ... & EIRA Study Group. (2011).** Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(3), 508-511.
- ❖ **Kean, W. F., Hart, L. and Buchanan, W. W. (1997).** Auranofin, disease-modifying drugs series editor: T. Pullar. *Br. J. Rheumatol.* 36, 560-572.
- ❖ **Kim, J. W., Kim, Y. Y., Lee, H., Park, S. H., Kim, S. K., & Choe, J. Y. (2017).** Risk of retinal toxicity in longterm users of hydroxychloroquine. *The Journal of Rheumatology*, 44(11), 1674-1679.

Références bibliographiques

- ❖ **Kissoum, A., Khalfaoui, k. (2015).** Evaluation phytochimique et étude des activités biologiques d'une plante médicinale Algérienne (*Foeniculum vulgare*). Diplôme de Master. Université des Frères Mentouri Constantine. P 36-40.
- ❖ **Klareskog, L., Malmström, V., Lundberg, K., Padyukov, L., & Alfredsson, L. (2011, April).** Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. In *Seminars in immunology* (Vol. 23, No. 2, pp. 92-98). Academic Press.
- ❖ **Klein S, Rister R, Riggins C. (1998).** *The complete German commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines* Austin: American Botanical Council.
- ❖ **Kremer, J. M. (2004).** Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis & Rheumatism*, 50(5), 1370-1382

L

- ❖ **Lagnika L. (2005).**"Etude phytochimique et activité biologique de substances naturelles isolées de plantes béninoises."Thèse de doctorat Université Louis pasteur.Strasbourg, 249p.
- ❖ **Lee, C. H., Wang, J. D., & Chen, P. C. (2010).** Increased risk of hospitalization for acute hepatitis in patients with previous exposure to NSAIDs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 19(7), 708-714.
- ❖ **Lee, C. K. et al. (2004).** Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappaB, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand. *Arthritis Rheum.* 50, 3831–3843.
- ❖ **Lucotte, G., Thomasset, T., & Salmon, A. (2018).** Fennel (*Foeniculum vulgare*) Rests on the Holy Maria-Magdalena's Hairs, Studied by Scanning Electron Microscopy and Elemental Analysis. *Archaeological Discovery*, 6, 216-270.

M

Références bibliographiques

- ❖ **M. H. H. Roby, M. A. Sarhan, K. A. Selim, and K. I. Khalel. (2013).** Antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and extracts of fennel (*Foeniculum vulgare* L.) and chamomile (*Matricaria chamomilla* L.), *Industrial Crops and Products*, vol. 44, pp. 437–445.
- ❖ **Ma, W. G., Tanr, X., Fuzzati, N., Li. Q. S., Wolfender, J. L. and Hostettmann, K. (1997).** Natural occurring and synthetic polyynes glycosides. *Phytochemistry*, 45(2): 411415.
- ❖ **MacGregor, A. J., Snieder, H., Rigby, A. S., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Aho, K., & Silman, A. J. (2000).** Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 43(1), 30-37.
- ❖ **Malmström, V., Catrina, A. I., & Klareskog, L. (2017).** The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nature Reviews Immunology*, 17(1), 60.
- ❖ **Masson-Bessière, C., Sebbag, M., Girbal-Neuhauser, E., Nogueira, L., Vincent, C., Senshu, T., & Serre, G. (2001).** The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the α - and β -chains of fibrin. *The Journal of Immunology*, 166(6), 4177-4184.
- ❖ **Mazières, B., Contagrel, A., Constantin, A. (1999).** La polyarthrite rhumatoïde. *Guide pratique de rhumatologue*;307-327.
- ❖ **McInnes, I. B., and Schett, G. (2011).** The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 365, 2205–2219. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- ❖ **Menkès, C.J., Y. Allanore, J-S. Giraudet-Le Quintrec, P. Hilliquin, H. Judet, et A. Kahan. (2004).** La polyarthrite humatoïde de l’adulte. Paris: Elsevier Masson.
- ❖ **Menkes, CJ., Allanore, Y., Giraudet-Le Quintrec, JS., Hilliquin, P., Judet, H., Kahan, A., Puechal, X., Tubiana, R. (2004).** La polyarthrite rhumatoïde de l’adulte. Paris : Masson, 149p.
- ❖ **Musharaf Khan, Shahana Mushara (2014).** *Foeniculum vulgare* Mill. A Medicinal Herb 2014: 842674.

Références bibliographiques

- ❖ **Nouioua W. (2012).** Biodiversite Et Ressources Phytogenetiques D'un Ecosysteme Forestier « Paeonia Mascularia (L.) Mill. ». Diplôme de MAGISTER Option : Biodiversité et gestion des écosystèmes. Université Ferhat Abbas -Setif page 20.
Oculohypotensive effects of vulgare experimentalmodels of glaucoma, *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 52, no. 1, pp. 77–83.

O

- ❖ **Olsson, L. M., Nerstedt, A., Lindqvist, A. K., Johansson, Å. C., Medstrand, P., Olofsson, P., & Holmdahl, R. (2012).** Copy number variation of the gene NCF1 is associated with rheumatoid arthritis. *Antioxidants & redox signaling*, 16(1), 71-78.
- ❖ **Özbek, H., Uğraş, S., Dülger, H., Bayram, I., Tuncer, I., Öztürk, G., & Öztürk, A. (2003).** Hepatoprotective effect of Foeniculum vulgare essential oil. *Fitoterapia*, 74(3), 317-319.

P

- ❖ **Parejo, I., Jauregui, O., Sánchez-Rabaneda, F., Viladomat, F., Bastida, J., & Codina, C. (2004).** Separation and characterization of phenolic compound in fennel (Foeniculum vulgare) using liquid chromatography– negative electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(12), 3679-3687.
- ❖ **Pieroni, A., & Giusti, M. E. (2002).** Ritual botanicals against the evil-eye in Tuscany, Italy. *Economic Botany*, 56(2), 201-203.
- ❖ **Pradhan, M., Sribhuwaneswari, S., Karthikeyan, D., Minz, S., Sure, P., Chandu, A. N., ... & Sivakumar, T. (2008).** In-vitro cytoprotection activity of Foeniculum vulgare and Helicteres isora in cultured human blood lymphocytes and antitumour activity against B16F10 melanoma cell line. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 1(4), 450-452.

R

- ❖ **R. Agarwal, S. K. Gupta, S. S. Agrawal, S. Srivastava, and Saxena. (2008).** Oculohypotensive effects of vulgare experimentalmodels of glaucoma, *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 52, no. 1, pp. 77–83.

Références bibliographiques

- ❖ **Raghavan, S. (2006).** "Handbook of spices, seasoning and flavourings". 2nd edition. CRC Press Taylor and Francis group, Boca Raton, New York, pp. 63-64, 104-105, 107-109.
- ❖ **Rahimi, R., & Ardekani, M. R. S. (2013).** Medicinal properties of *Foeniculum vulgare* Mill. in traditional Iranian medicine and modern phytotherapy. *Chinese journal of integrative medicine*, 19(1), 73-79.
- ❖ **Rantapää-Dahlqvist, S., De Jong, B. A., Berglin, E., Hallmans, G., Wadell, G., Stenlund, H., ... & van Venrooij, W. J. (2003).** Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 48(10), 2741-2749.
- ❖ **Rasul, A., Akhtar, N., Khan, B. A., Mahmood, T., Zaman, S. U., & Khan, H. M. (2012).** Formulation development of a cream containing fennel extract: in vivo evaluation for anti-aging effects. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 67(1), 54-58.
- ❖ **Rather, M. A., Dar, B. A., Sofi, S. N., Bhat, B. A., & Qurishi, M. A. (2016).** *Foeniculum vulgare*: A comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology, and safety. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S1574-S1583.
- ❖ **Raychaudhuri, S., Sandor, C., Stahl, E. A., Freudenberg, J., Lee, H. S., Jia, X., ... & Siminovitch, K. A. (2012).** Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nature genetics*, 44(3), 291-296.
- ❖ **Reiter, M., & Brandt, W. (1985).** Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzneimittel-Forschung*, 35(1A), 408-414.
- ❖ **Rodenburg, R. J., Ganga, A., Van Lent, P. L., Van De Putte, L. B., & Van Venrooij, W. J. (2000).** The antiinflammatory drug sulfasalazine inhibits tumor necrosis factor α expression in macrophages by inducing apoptosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 43(9), 1941-1950.

S

- ❖ **Saag, K. G., Criswell, L. A., Sems, K. M., Nettleman, M. D., & Kolluri, S. (1996).** Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis & Rheumatism*, 39(11), 1818-1825.

Références bibliographiques

- ❖ **Samanta, A., WEBB, K., Grindulis, K. A., Fleming, J., & Sheldon, P. J. (1992).** Sulphasalazine therapy in rheumatoid arthritis: qualitative changes in lymphocytes and correlation with clinical response. *Rheumatology*, 31(4), 259-263.
- ❖ **Sames, E., Paterson, H., & Li, C. (2016).** Hydroxychloroquine-induced agranulocytosis in a patient with long-term rheumatoid arthritis. *European Journal of Rheumatology*, 3(2), 91.
- ❖ **Sany, J. (1999).** *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. John Libbey Eurotext.
- ❖ **Sany, J. (2003).** Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle. John Libbey Eurotext édit.:298 pp
- ❖ **Schiff, M. H., & Sadowski, P. (2017).** Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, 37(2), 213-218.
- ❖ **Schiff, M. H., Strand, V., Oed, C., & Loew-Friedrich, I. (2000).** Leflunomide: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Today*, 36(6), 383-94.
- ❖ **Shahat, A. A., Ahmed, H. H., Hammouda, F. M., & Ghaleb, H. (2012).** Regulation of obesity and lipid disorders by *Foeniculum vulgare* extracts and *Plantago ovata* in high-fat diet-induced obese rats. *Am J of Food Tech*, 7, 622-632.
- ❖ **Shamkant B Badgujar, Vainav V Patel, Atmaram H Bandivdekar (2014).** *Foeniculum vulgare* Mill: A Review of Its Botany, Phytochemistry, Pharmacology, Contemporary Application, and Toxicology. Hindawi Publishing Corporation 2014: 32.
- ❖ **Shilpa, K., Chacko, N., & Shetty, P. (2018).** Investigation of anti-arthritic activity (in-vitro models) of *Hibiscus hispidissimus* Griffith. *J Phytopharmacol*, 7(1), 60-65.
- ❖ **Silman, A.J. (1997).** «Problems complicating the genetic epidemiology of rheumatoid arthritis.» *J Rheumatol*, Jan : 24(1):194-6.
- ❖ **Simon, L. S., & Yocum, D. (2000).** New and future drug therapies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 39, 36.
- ❖ **Simon, L., Blotman, F., et Claustre, J. (1975).** L'importance des thérapeutiques non médicamenteuses de la polyarthrite rhumatoïde; 8 : 185-192
- ❖ **Smedegård, G., & Björk, J. (1995).** Sulphasalazine: mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 34(suppl_2), 7-15.

Références bibliographiques

- ❖ **Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB.** Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 22 oct 2016;388(10055):2023-38.
- ❖ **Smolen, J. S. et al. (2014).** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 492–509.
- ❖ **Société de l'arthrite (2014).** Polyarthrite rhumatoïde. Récupéré sur le site de l'association du <http://www.arthrite.ca/page.aspx?pid=5945>
- ❖ **Stolt, P., Bengtsson, C., Nordmark, B., Lindblad, S., Lundberg, I., Klareskog, L., & Alfredsson, L. (2003).** Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Annals of the rheumatic diseases*, 62(9), 835-841.
- ❖ **Stuck, A. E., Minder, C. E., & Frey, F. J. (1989).** Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Reviews of infectious diseases*, 11(6), 954-963.
- ❖ **Syed, F.Q.; Mirza, M.B.; Elkady, A.I.; Hakeem, K.R.; Alkarim, S. (2019).** Plant and Human Health; Springer, Basel, Switzerland.

T

- ❖ **Tabuti J.R.S., Lye K.A. & Dhillion S.S. (2003).** Traditional herbal drugs of Bulamogi, Uganda: plants, use and administration. *J. Ethnopharmacology*, 88, 19-44.
- ❖ **Taneja, V., Taneja, N., Behrens, M., Pan, S., Trejo, T., Griffiths, M., ... & David, C. S. (2003).** HLA-DRB1* 0402 (DW10) transgene protects collagen-induced arthritis-susceptible H2Aq and DRB1* 0401 (DW4) transgenic mice from arthritis. *The Journal of Immunology*, 171(8), 4431-4438.
- ❖ **Tawaha, K., Alali, F. Q., Gharaibeh, M., Mohammad, M., & El-Elimat, T. (2007).** Antioxidant activity and total phenolic content of selected Jordanian plant species. *Food chemistry*, 104(4), 1372-1378.
- ❖ **Tighe, H., Heaphy, P., Baird, S., Weigle, W. O., & Carson, D. A. (1995).** Human immunoglobulin (IgG) induced deletion of IgM rheumatoid factor B cells in transgenic mice. *The Journal of experimental medicine*, 181(2), 599-606.
- ❖ **Trieb, K., & Hofstaetter, S. G. (2009).** Treatment strategies in surgery for rheumatoid arthritis. *European journal of radiology*, 71(2), 204-210.

V

Références bibliographiques

- ❖ **Vaillancourt, G. (1990).** Arthrites et rhumatisme. Les Presse de l'Université de Montréal. pp 27- 43.
- ❖ **Van der Heijde, D. M., van Riel, P. L., Nuvér-Zwart, I. H., & van de Putte, L. B. (2000).** Alternative methods for analysis of radiographic damage in a randomized, double blind, parallel group clinical trial comparing hydroxychloroquine and sulfasalazine. *The Journal of Rheumatology*, 27(2), 535-8.
- ❖ **Van der Heijden, I. M., Wilbrink, B., Schouls, L. M., Van Embden, J. D., Breedveld, F. C., & Tak, P. P. (1999).** Detection of mycobacteria in joint samples from patients with arthritis using a genus-specific polymerase chain reaction and sequence analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 38(6), 547-553.
- ❖ **van Dieten, H. E., Korthals-de Bos, I. B., van Tulder, M. W., Lems, W. F., Dijkmans, B. A., & Boers, M. (2000).** Systematic review of the cost effectiveness of prophylactic treatments in the prevention of gastropathy in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of the rheumatic diseases*, 59(10), 753-759.
- ❖ **Vencovský, J., Macháček, S., Šedová, L., Kafkova, J., Gatterova, J., Pešáková, V., & Růžičková, Š. (2003).** Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 62(5), 427-430.

W

- ❖ **W. Mueller-Limmroth and H. H. Froehlich. (1980).** “Effect of various phytotherapeutic expectorants on mucociliary transport,” phytotherapeutic expectorants on mucociliary transport,” *Fortschritte der Medizin*, vol. 98, no. 3, pp. 95–101.
- ❖ **Weiping H, Baokang H (2011).** A review of chemistry and bioactivities of a medicinal spice: *Foeniculum vulgare*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(16): 3595-3600.
- ❖ **Whiting, P. F., Smidt, N., Sterne, J. A., Harbord, R., Burton, A., Burke, M., ... & Dieppe, P. (2010).** Systematic review: accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine*, 152(7), 456-464.
- ❖ **WHO (2005).** "Global Atlas of Traditional, Complementary and Alternative Medicine", World Health Organization, Geneva.

Références bibliographiques

γ

- ❖ **Yeo, L., Toellner, K. M., Salmon, M., Filer, A., Buckley, C. D., Raza, K., & Scheel-Toellner, D. (2011).** Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, *70*(11), 2022-2028.