

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

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



جامعة عبد الحميد ابن باديس  
مستغانم  
كلية علوم الطبيعة  
والحياة

**DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE**

**Mémoire de fin d'études**

Présenté par

**M<sup>lles</sup> BOUCIF Nabila et NAFLI Zohra**

Pour l'Obtention du Diplôme de

**MASTER EN PHARMACOTOXICOLOGIE**

Thème

**Evaluation de l'effet inhibiteur  
del'inflammation de l'extrait hydro-ethanolique de  
*Cichorium spinosum* L. chez la souris**

Soutenu publiquement le 30/06/2022

Devant le Jury :

Présidente : Benhmimed E.A	MCA	U.Mostaganem
Examineur : Douichene Salima	MCA	U.Mostaganem
Encadreur : Djebli Noureddine	PR	U.Mostaganem
Co-Encadreur: Chenini-Bendiab Hadjer	DR	U.Mostaganem

« Pharmacognosie & Api-phytothérapie »

**Année universitaire 2021/2022**

## *Remerciement*

Tout d'abord je rends grâce à **Allah** de m'avoir donné la vie, la force nécessaire pour réaliser ce travail. Louange à Allah, tout puissant, clément et miséricordieux. Un travail de fin d'étude est le fruit d'un travail collectif. Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon mémoire et qui m'ont aidée lors de la rédaction de ce document

Nos vifs remerciements et notre profonde gratitude vont, particulièrement à notre encadreur le professeur **DJEBLI NOUREDDINE**, qui a dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, une patience, des précieux conseils, une grande disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans lui ce mémoire n'aurait jamais vu les jours.

Nous remercions chaleureusement Madame **BENDIAB HADJER**, pour nous avoir fait l'honneur d'être notre Co-encadreur. Mille mercis Madame pour votre soutien, vos précieux conseils, vos encouragements, votre rigueur, votre enseignement et votre confiance inébranlable.

J'exprime ma reconnaissance à madame **BENHAMIMAED EL-ATTAFIA** qui a eu l'amabilité et fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

J'exprime ma profonde gratitude et mes plus vifs remerciements à madame **DOUICHENE SALIMA** qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être examinatrice de ce travail.

Nous remercions également doctorat de laboratoire pharmacognosie & Api-phytothérapie à l'université de Mostaganem **MAHALAH HAFIDA** pour nous avoir accueillis dans son laboratoire, pour sa disponibilité, ses nombreux conseils...

Ainsi qu'à tous ceux et celles qui ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail : Le laboratoire de Pharmacognosie & Api-phytothérapie, de l'université de Mostaganem sous la direction du professeur **DJEBLI NOUREDDINE**.

# Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail, comme preuve de respect, de gratitude et de reconnaissance :*

*A mes chers parents, pour leur affection, sacrifice, encouragement, éducation, conseils, leur soutien moral et matériel et pour tout ce qu'ils font pour moi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis pour mon éducation et mon bien être et aucune dédicace ne saurait exprimer mes profonds sentiments envers eux.*

*Mes frères que j'adore : Mohammed, Mourad, Bilal ma fierté, mes exemples de volonté et de courage.*

*A mes grands parents, que dieu vous protège et vous donne une bonne santé et longue vie.*

*A ma chère binôme « Zahra »*

*A mes très chers amis : Hanane, Manel, Chaima, Roffiada .....*

*A toute personne que je connais de près ou de loin, a toute la promotion de Master 2 Pharmaco-toxicologie 2022 pour tous les bons moments passés et à venir.*

***Nabila***

# Dédicaces

## *A mes très chères mère*

*Affable, honorable, aimable : tu présente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Je te dédie ce travail en témoignages de mon profond amour. Puisse dieu, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

## *A mon père*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

## *A mes sœurs*

*Sabrina, Nawel, Wahiba pour leurs encouragements permanents, et leur moral.*

## *A mes frères*

*Mohamed, Ben Aissa, Farés, Abdel djalile Pour leurs appui et leur encouragement.*

*A ma grande mère, maternelles et aussi à tous les membres de ma famille de Tunisie, petites et grands*

## *A mes chères amies*

*Henan, khadidja, Manel, wahida Sans oublier mon binôme et ma chérie Nabila et notre mes camarades de pharmaco-toxicologie à tous ceux qui m'ont apporté un soutien moral et matériel.*

**Zahra**

Henan, khadidja, Manel, Roufiada, chaima, wahida. Sans oublier mon binôme et ma chérie Nabila et notre mes camarades de pharmaco-toxicologie à tous ceux qui m'ont apporté un soutien moral et matériel.

# Table de matière

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste abréviations

Introduction générale..... 1

## Partie bibliographiques

### Chapitre I : Inflammation

I.1. Généralités.....	3
I.2. Formes de l'inflammation.....	3
I.2.1. Inflammation aiguë.....	3
I.2.1.1. Phase vasculo-exsudative.....	4
I.2.1.1.1. Congestion active.....	4
I.2.1.1.2. Œdème inflammatoire.....	5
I.2.1.1.3. Diapédèse leucocytaires.....	5
I.2.1.2. La phase cellulaire.....	5
I.2.1.3. La phase de résolution.....	6
I.2.2. Inflammation chronique.....	6
I.2.2.1. Principales caractéristiques de l'inflammation chronique.....	6
I.2.2.2. Inflammation chronique non spécifique.....	6
I.2.2.3. Inflammation chronique spécifique.....	7
I.3. Cellules inflammatoires.....	7
I.4. Médiateurs de l'inflammation.....	9

### Chapitre II : Les Anti-inflammatoires

II.1. Anti-inflammatoire d'origine synthétique.....	11
II.1.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	11
II.1.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	12
II.1.3. Effets indésirables des anti-inflammatoires.....	13

➤ Effets indésirables des AIS.....	13
➤ Effets indésirables principaux des AINS.....	13
a) Troubles digestifs.....	13
b) Troubles infectieux.....	13
c) Autres effets indésirables.....	14
II.2. Anti-inflammatoires d'origine végétale.....	14
II.2.1. Certaines plantes dotées de propriétés anti-inflammatoires.....	14
II.2.1.1. Gingembre ( <i>Zingiber officinale</i> ).....	14
II.2.1.2. Arnica ( <i>Arnica montana</i> ).....	15
II.2.1.3. Curcuma ( <i>Curcuma longa</i> ).....	15
II.2.1.4. Harpagophytum ( <i>Harpagophytum procumbens</i> ).....	16

### **Chapitre III : *Cichorium spinosum* L**

III.1. Généralité.....	17
III.2. Classification botanique.....	17
III.3. Description botanique.....	17
III.4. Répartition géographique.....	18
III.5. Modes de Culture de la plante.....	19
III.5.1. Climat.....	19
III.5.2. Sol.....	19
III.5.3. Salinité.....	20
III.6. Compositions phytochimiques.....	20
III.7. Activités biologiques.....	20
III.7.1. Activités antioxydants.....	20
III.7.2. Activité antidiabétiques.....	21
III.7.3. Activité neuro-protectrice.....	21

### **Partie expérimentale**

#### **Chapitre IV : Matériel & méthodes**

IV.1. Matériel végétal.....	22
IV.2. Matériel animal.....	22
IV.3. Test de toxicité.....	22
IV.4. Répartition des souris et prétraitement.....	22
IV.5. Induction de l'inflammation.....	23

IV.6. Expression des résultats.....	24
IV.6.1. Mesure de l'œdème.....	24
➤ Calcul du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG).....	25
➤ Calcul du pourcentage de l'inhibition de l'œdème (% INH).....	25
IV.6.2. Etude histologique.....	25
IV.6.2.1.Décalcification.....	25
IV.6.2.2.Macroscopie.....	25
IV.6.2.3.Imprégnation(Circulation).....	26
➤ Déshydratation.....	26
➤ Substitution.....	26
➤ Imprégnation.....	26
IV.6.2.4.Inclusion et enrobage.....	26
IV.6.2.5.Microtomie.....	26
IV.6.2.6. Coloration.....	26
➤ Déparaffinage.....	26
➤ Réhydratation.....	26
➤ Coloration par hématoxyline /éosine (H/E).....	26
IV.6.2.7.Montage des lames.....	27
IV.6.2.8.Lecture microscopique.....	27
IV.6.3.Analyse statistique.....	27

## **Chapitre V : Résultats et discussion**

V.1. Test de toxicité.....	28
V.2. Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG).....	28
V.3. Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (% INH) .....	29
V.4. Etude histologique.....	30
V.4.1.Histologie de la patte chez le groupe contrôle (C) et le témoin de l'inflammation (Ti) .....	30
V.4.2. Histologie de la patte chez les groupes traités avec l'extrait hydroéthanolique de <i>C. spinosum</i> à 50, 150 et 250mg/kg.....	32
V.4.3. Histologie de la patte chez le groupe traité avec le diclofénac à 50mg/kg.....	34



<b>Discussion</b> .....	35
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	38
<b>Référence biobibliographiques</b>	
<b>Annexes</b>	

# Table de matière

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste abréviation

Introduction générale.....1

## Revue bibliographiques

### Chapitre I : L'inflammation

I.L'inflammation .....3

I.1.Définition de l'inflammation.....3

I.2.Etiologies.....3

I.3.Types de l'inflammation.....4

I.3.1.L'inflammation aigue.....4

I.3.1.1. Phase vasculaire.....4

I.3.1.2. La phase cellulaire.....5

I.3.1.3. La phase de réparation.....6

I.3.2.L'inflammation chronique.....6

I.4. Cellules de l'inflammation ..... 7

I.4.1.Les polynucléaires neutrophiles(PNN)..... 7

I.4.2. Les polynucléaires éosinophiles.....7

I.4.3. Les polynucléaires basophiles ..... 7

I.4.4. Les monocytes et macrophages .....	8
I.4.5. Les lymphocytes.....	8
I.4.6. Les plaquettes sanguines.....	8
I.4.7. Les fibroblastes.....	9
I.5. Les Médiateurs chimique de l'inflammation .....	9
I.5.1. Médiateurs lipidiques .....	9
I.5.2. Médiateurs peptidiques .....	9
I.6. Marqueurs biologique de l'inflammation .....	10
I.6.1. Vitesse de sédimentation (Vs) .....	10
I.6.2. Protéine C réactive (CRP) .....	10
I.7. Réparation et cicatrisation .....	10
I.8. Pathologies inflammatoires .....	11

## **Chapitre II : Traitement de l'inflammation**

II.1. Traitement par les anti-inflammatoires .....	12
II.2. Anti-inflammatoire stéroïdiens (AIS).....	12
II.3. Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) .....	13
II.4. Effets secondaires des anti-inflammatoire stéroïdiens et non stéroïdiens .....	14
II.5. Anti-inflammatoires utilisés dans ce travail .....	16
II.6. Anti-inflammatoires naturels .....	17

## **Chapitre III : Extraits hydro-éthanolique *Cichorium spinosum* L.**

III.1 .Généralité .....	20
III.1.1. La famille Astéraceae .....	20
III.1.2. Genre <i>Cichorium</i> .....	20

III.2.Description botanique .....	20
III.3.Répartition géographique .....	21
III.4.Classification botanique .....	22
III.5.les conditions de culture .....	22
III.5.1.Climats.....	22
III.5.2.Sols .....	23
III.5.3. La Salinité .....	23
III.6.Composition chimique de plante <i>cichorium spinosum</i> l.....	23
III.6.1.Les polyphénols .....	23
III.6.2.Les Tocophérols .....	24
III.6.3.Les minéraux .....	24
III.6.4.Les sucres .....	24
III.6.5.Les acides gras .....	24
III.7.Propriétés pharmaceutiques .....	24

## **Partie expérimentale**

### **Chapitre I : Matériels et méthodes**

Objectif .....	26
I.1. Matériels .....	26
I.1.1. Matériel biologique .....	26
I.1.1.1. Matériel végétal .....	26
I.1.1.2. Matériel animal .....	26
I.2. Méthode .....	26

I.2.1. Test de toxicité aiguë .....	26
I.2.1.1 Principe .....	26
I.2.1.1 Protocole .....	28
I.3. L'Activité anti-inflammatoire.....	29
I.3.1. Prétraitement par les extraits.....	29
I.3.2. Induction de l'inflammation .....	30
I.3.2.1. Injection de la carragénine .....	30
I.3.2.2. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	31
I.4. Analyses statistiques.....	32
I.5. Etude histologique .....	32
I.5.1. Echantillons.....	32
I.5.2. Méthodes.....	33
I.5.2.1. Fixation.....	33
I.5.2.2. Décalcification .....	33
I.5.2.3. Macroscopie .....	33
I.5.2.4. Circulation.....	33
I.5.2.5. Inclusion et enrobage .....	34
I.5.2.6. Microtomie .....	35
I.5.2.7. Déparaffinage .....	36
I.5.2.8. Réhydratation .....	36
I.5.2.9. Coloration.....	37
I.5.2.10. Montage.....	38
I.5.2.11. Lecture microscopique .....	39

## Chapitre II : Résultats et Discussion

II.1. Test de toxicité aiguë .....	40
II.2. L'activité anti-inflammatoire.....	40
II.2.1. Le pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG).....	40
II.2.2. Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH).....	43
II.3. Etude histologique .....	45
II.3.1. Histologie du tissu cutané sain de la souris (contrôle) .....	45
II.3.2. Histologie de tissu cutané oedémateux (Témoin) .....	45
II.3.3. Histologie de tissu cutané chez les souris traitées avec le Diclofénac .....	45
II.3.4. Histologie du tissu cutané chez les souris traitées par l'extrait hydro-éthanolique de <i>Cichorium spinosum</i> L. de les dose 50 ,150 et 250 mg/kg .....	47
<b>Discussion</b> .....	49
<b>Conclusion</b> .....	50

### Référence bibliographiques

### Annexe

---

<b>Liste des figures</b>	

## *Liste des figures*

<b>Figure1</b> : Migration des leucocytes des vaisseaux sanguins vers le site inflammatoire...	5
<b>Figure2</b> : Les étapes de la réaction inflammatoire .....	6
<b>Figure 3</b> : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.....	13
<b>Figure 4</b> : mécanisme d'action des AINS .....	14
<b>Figure 5</b> : <i>Cichorium spinosum</i> L. (Stamnagathi).....	21
<b>Figure 6</b> : Répartition géographique de <i>cichorium spinosum</i> L.....	22
<b>Figure 7</b> : Extrait hydro-éthanolique de <i>cichorium spinosum</i> L.....	26

<b>Figure 8 :</b> Souris souche NMRI photo original .....	27
<b>Figure 9 :</b> La répartition des lots d'expérimentation .....	30
<b>Figure 10:</b> Injection sub-plantaire de la carragène .....	31
<b>Figure 11 :</b> Mesure du diamètre de gonflement de la patte à l'aide d'un pied de coulisse .....	31
<b>Figure 12 :</b> la circulation .....	34
<b>Figure 13 :</b> l'enrobage des moules par la paraffine .....	35
<b>Figure 14 :</b> Microtomie et préparation de coupes en paraffine .....	36
<b>Figure15 :</b> Les bac des Réhydratation .....	37
<b>Figure 16 :</b> la méthode de coloration .....	38
<b>Figure 17:</b> Les lames après la coloration .....	39
<b>Figure18 :</b> Le pourcentage d 'augmentation des groupes: Témoin, standard, dose 1 ( 50 mg/kg),dose2 (150mg/kg) et dose3 (250mg /kg).....	42
<b>Figure19 :</b> Le pourcentage d' inhibition des groupes: standard, dose 1 (50 mg /kg) , dose 2 (150 mg/kg), dose 3(250mg /kg).....	44
<b>Figure20:</b> Aspect microscopique de la peau chez la souris control, témoin et standard (Coloration hématoxyline + éosine. X 40 ) .....	46
<b>Figure21:</b> Aspect microscopique de la peau chez les souris traités avec extrait hydro-éthanolique par les doses 50 ,150 et 250 mg /kg .....	48





## Liste des figures

<b>Figure 01:</b> Les phases de réaction de la réaction inflammatoire aigue.....	4
<b>Figure 02:</b> Mécanisme d'action des AINS.....	12
<b>Figure 03:</b> Rhizome de <i>Zingiber officinale</i> .....	14
<b>Figure 04:</b> <i>Arnica montana</i> .....	15
<b>Figure 05:</b> Rhizome, tranches et poudre de curcuma <i>langa</i> .....	15
<b>Figure 06:</b> <i>Harpagophytum procumbens</i> .....	16
<b>Figure 07:</b> Fleur (A) et Partie aérienne (B) de <i>cichorium spinosum</i> L.....	18
<b>Figure 08:</b> Répartition géographique de <i>cichorium spinosum</i> L.....	19
<b>Figure 9 :</b> Répartition des groupes d'expérimentation.....	23
<b>Figure 10:</b> Administration des solutions par gavage gastrique.....	23
<b>Figure 11:</b> Injection intra-articulaire dans la patte arrière de souris.....	24
<b>Figure12:</b> Mesure du volume de la patte avant (A) et après (B) l'induction de l'inflammation.....	24
<b>Figure 13:</b> Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation.....	29
<b>Figure 14:</b> Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation.....	30
<b>Figure 15:</b> Coupes histologiques du tissu de la patte chez les souris du groupe contrôle (C) et le groupe témoin de l'inflammation (Ti) obtenus par coloration d'hématoxyline et éosine (H/E).....	31
<b>Figure 16:</b> Coupes histologiques du tissu de la patte chez les groupes traités avec l'extrait hydroéthanolique de <i>C. spinosum</i> à 50, 150 et 250mg/kg correspondant à CSD1, CSD2 et CSD3 respectivement, obtenus par coloration d'hématoxyline et éosine (H/E).....	33
<b>Figure 17:</b> Coupes histologiques du tissu de la patte chez le groupe standard traité avec le diclofénac à 50mg/kg obtenus par coloration d'hématoxyline et éosine (H/E).....	34

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b>	différents cellules inflammatoires intervenant au cours de la réponse inflammatoire..	8
<b>Tableau 2 :</b>	Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires .....	9
<b>Tableau 3 :</b>	Classification des anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) selon leur structure...	11
<b>Tableau 4 :</b>	La classification botanique de <i>Cichorium Spinosum</i> L.....	17
<b>Tableau 5:</b>	Résultats du test de toxicité des différentes doses de l'extrait hydroéthanolique de <i>C. spinosum</i> durant 14 jours d'observation.....	28

## Liste des abréviations

**% AUG** : Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte

**% INH** : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

**AIS** : Anti-inflammatoire stéroïdiens

**C.bas** : Couche basale.

**C.cor** : Couche cornée.

**C.ep** : Couche épineuse.

**C.gr** : Couche granuleuse.

**Cong** : congestion.

**COX** : Cyclooxygénases

**Cs** : Capillaire sanguin.

**CS** : *Cichorium spinosum* L

**Der** : Derme.

**Ep** : Epiderme.

**Fib** : Fibroblaste.

**G** : Gramme

**GL.S** : Glonde sébacée.

**GC** : Glucocorticoïdes

**HCl** : acide chlorhydrique

**Leu** : leucocyte.

**LT** : Lymphocytes

**Œd** : Œdème.

**PG** : Prostaglandines

**PNN** : Polynucléaire neutrophiles

**STD** : Standard

**Ti** : témoin de l'inflammation

## Résumé

*Cichorium spinosum* L. est une plante sauvage qui suscite l'intérêt d'alternatives thérapeutiques. L'objectif de cette étude est d'évaluer *in vivo* l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum*. Le protocole expérimental a été établi suivant de l'œdème de la patte de souris induit par un agent phlogistique. Les animaux ont été répartis en cinq groupes, ayant tous subi une injection intra articulaire de la solution de carragénine à 1% au niveau de la patte. Une heure avant l'induction de l'inflammation, les groupes CSD1, CSD2 et CSD3 ont reçu par gavage gastrique l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 50, 150 et 250mg/kg respectivement. Le groupe standard (STD) a été traité avec un médicament de référence (Diclofénac à 50mg/kg). Quant au groupe témoin de l'inflammation (Ti), il a reçu l'eau distillée. Les mesures de l'œdème de la patte déterminés par les pourcentages d'augmentation (%AUG) et d'inhibition (%INH) ont été les critères d'évaluation de l'effet inhibiteur de l'inflammation de l'extrait de *C. spinosum*. Ces paramètres ont été appuyés par une étude histologique du tissu de la patte. Les résultats du %AUG ont enregistré chez les groupes CSD2 et CSD3 une diminution significative à partir de la 3<sup>ème</sup> heure comparativement au groupe Ti. Néanmoins, l'administration de l'extrait *C. spinosum* à 250mg/kg a engendré à la 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> heure, une activité inhibitrice de l'œdème significativement élevé par rapport au groupe STD. L'examen histologique de la patte a confirmé les résultats de l'analyse macroscopique de l'œdème, en présentant un aspect régulier et sans anomalies distinctes causées par la carragénine chez le groupe traité avec l'extrait *C. spinosum* à 250mg/kg. les résultats obtenus au cours de notre étude, nous permettent d'octroyer l'effet antiinflammatoire à l'extrait de *C. spinosum*, qui lui serait probablement conféré par ses composés phytochimiques. Ces aboutissements seraient prometteurs pour l'élaboration d'éventuelles formulations thérapeutiques.

**Mots clés :** *Cichorium spinosum* L, activité anti-inflammatoire, carragénine, œdème, souris

## ***Abstract***

*Cichorium spinosum* L. is a wild plant that is attracting interest in therapeutic alternatives. The objective of this study is to evaluate *in vivo* the anti-inflammatory activity of the hydroethanol extract of *C. spinosum*. The experimental protocol was established according to the edema of the mouse paw induced by a phlogistic agent. The animals were divided into five groups, all of which underwent an intra-articular injection of the 1% carrageenan solution in the paw. One hour prior to induction of inflammation, the CSD1, CSD2 and CSD3 groups received the hydroethanol extract of *C. spinosum* at 50, 150 and 250mg/kg respectively by gastric gavage. The standard group (STD) was treated with a reference drug (Diclofenac at 50mg/kg). As for the inflammation control group (Ti), it received distilled water. The measures of paw edema determined by the percentages of increase (%AUG) and inhibition (%INH) were the criteria for evaluating the inflammation inhibitory effect of *C. spinosum* extract. These parameters were supported by histological study of the paw tissue. The results of %AUG recorded in CSD2 and CSD3 groups a significant decrease from the 3rd hour compared to the Ti group. Nevertheless, the administration of *C. spinosum* extract at 250mg/kg resulted in a significantly higher edema inhibitory activity at the 5th and 6th hour compared to the STD group. The histological examination of the paw confirmed the results of the macroscopic analysis of the edema, presenting a regular aspect and without distinct anomalies caused by carrageenan in the group treated with *C. spinosum* extract at 250mg/kg. The results obtained in our study, allow us to grant the anti-inflammatory effect to the extract of *C. spinosum*, which would probably be conferred by its phytochemical compounds. These results would be promising for the elaboration of possible therapeutic formulations.

**Keywords:** *Cichorium spinosum* L, anti-inflammatory activity, carrageenan, edema, mouse

## ملخص

*Cichorium spinosum* L. هو نبات بري يجذب الاهتمام بالبدائل العلاجية. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد للالتهابات لمستخلص الهيدروإيثانول من *C. spinosum* في الجسم الحي. تم إنشاء البروتوكول التجريبي بعد نموذج من وذمة مخلب الفأر التي يسببها عامل phlogistic. تم تقسيم الحيوانات إلى خمس مجموعات ، خضعت جميعها لحقن داخل المفصل من محلول الكاراجينان بنسبة 1 ٪ في المخلب. قبل تحريض الالتهاب بساعة واحدة ، تلقت مجموعات CSD1 و CSD2 و CSD3 مستخلص الهيدروإيثانول من *C. spinosum* عند 50 و 150 و 250 ملجم / كجم على التوالي عن طريق التزقيم المعدي. عولجت المجموعة المعيارية (STD) بدواء مرجعي (ديكلوفيناك عند 50 مجم / كجم). أما مجموعة السيطرة على الالتهاب (Ti) فقد تلقت الماء المقطر. كانت قياسات وذمة المخلب المحددة بنسب الزيادة) ٪ (AUG والتثبيط) ٪ (INH) هي المعايير لتقييم التأثير المثبط للالتهاب لمستخلص *C. spinosum*. تم دعم هذه المعلومات من خلال الدراسة النسيجية لأنسجة القدم. سجلت نتائج ٪ AUG في مجموعتي CSD2 و CSD3 انخفاضاً معنوياً عن الساعة الثالثة مقارنة بمجموعة Ti. ومع ذلك ، فإن إعطاء مستخلص *C. spinosum* عند 250 مجم / كجم ينتج في الساعة الخامسة والسادسة ، وهو نشاط مثبط للوذمة أعلى بكثير مقارنة بمجموعة الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي. أكد الفحص النسيجي للقدم بوضوح نتائج التحليل المجهرية للوذمة ، حيث أظهر جانباً منتظماً وبدون تشوهات مميزة ناتجة عن الكاراجينان في المجموعة المعالجة بمستخلص *C. spinosum* عند 250 مجم / كجم. النتائج التي تم الحصول عليها في دراستنا تسمح لنا بمنح التأثير المضاد للالتهابات لمستخلص *C. spinosum* ، والذي من المحتمل أن يتم منحه من خلال مركباته الكيميائية النباتية. ستكون هذه النتائج واعدة لتطوير الصيغ العلاجية الممكنة.

**الكلمات المفتاحية** نشاط مضاد للالتهابات ، كاراجينان ، وذمة ، *Cichorium spinosum* L.

# Introduction



## Introduction générale

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme à diverses agressions qui peuvent être d'origine physique, chimique, biologique (réponse immunitaire) ou infectieuse. La réaction inflammatoire représente l'ensemble des moyens mis en œuvre lors d'une agression (blessure, infection, irradiation). Ce processus contribue à l'intégrité et la survie de l'organisme. Elle agit d'abord comme un moyen d'alerte des centres de surveillance, mais aussi comme un moyen de lutte contre l'agression. Cette réponse très largement non spécifique fait intervenir les interactions entre des cellules et des facteurs solubles (**Miossec, 2003**).

Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens comme l'aspirine, ce sont des médicaments largement utilisés, mais dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (**Rahmani et al., 2016**).

Les plantes médicinales représentent une source inépuisable de composés naturels bioactifs. Selon l'OMS (2002), plus de 80 % de la population mondiale a recours à la phytothérapie pour se soigner. Les métabolites secondaires des plantes, en particulier les composés phénoliques, font l'objet de nombreuses recherches *in vivo*.

Il existe de nombreuses plantes possédant une activité anti-inflammatoire, qui pourraient constituer une alternative dans la thérapeutique anti-inflammatoire, du fait de leur meilleure accessibilité et de leur moindre toxicité en général, comparativement aux anti-inflammatoires de synthèse (**Alouche, 2014**).

Notre travail porte sur l'étude de la plante *Cichorium spinosum* L., également connu en grec sous le nom de "stamnagathi", est une plante originaire du bassin méditerranéen appartenant à la famille des Astéracées. Cette plante est notamment connue pour ses propriétés antioxydantes, spasmolytiques, anti-cholestérolémiques, anti-inflammatoires, Anti-hypertensives et diurétiques, elle a également la capacité à détoxifier le foie et possède des propriétés laxatives (**Savona-Ventura, 2009 ; Street, 2013**). De plus, les études précédentes sur le *stamnagathi* se sont concentrées sur les composés cibles ; c'est-à-dire les phénols, les protéines, les sucres, l'acide ascorbique et les tocophérols (**Géorgie et al., 2017**).

Dans ce contexte, s'inscrit le présent travail dont le but est l'investigation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydroéthanolique de la plante *C. spinosum*, afin d'élaborer une alternative thérapeutique aux molécules synthétiques ayant des effets secondaires.

Cette étude comporte deux parties, la première ; est l'étude bibliographique entamant des généralités sur trois chapitres : inflammation, traitement de l'inflammation et la présentation de la plante *C. spinosum*. La seconde, concerne l'étude expérimentale qui explore l'évaluation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire de la plante *C. spinosum*. Le protocole expérimental a été réalisé selon **Winter et al. (1962)**. L'expression des résultats a été effectuée à partir des mesures du pourcentage d'augmentation (AUG%) et d'inhibition de l'œdème (INH%), ainsi qu'une étude histologique. Des analyses statistiques ont également renforcés l'interprétation de nos résultats. Ces aboutissements ont été développés et décortiqués par une discussion et finalisés par une conclusion générale.

# Partie bibliographique

# Inflammation

## I.1. Généralités

La réaction inflammatoire est un processus adaptatif engendré en réponse à des stimuli nocifs telle qu'une infection ou une agression tissulaire. Elle nécessite une régulation fine, généralement bénéfique, elle conduit à l'élimination d'éventuels pathogènes au retour à l'homéostasie du tissu lésé (**Barton, 2008 ; Nathan, 2022**). Le but est de supprimer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires (**Ryan et Majno, 1977 ; Iwalewa et al., 2007 ; Barton, 2008**). Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de la persistance de l'agent pathogène dans le siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire ou par anomalies quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation (**Regnault, 1992 ; Blake et al., 2000**).

Au niveau des tissus, l'inflammation se caractérise par une rougeur, un gonflement, une chaleur une douleur et une perte de fonction tissulaire, qui résultent des réponses locales des cellules immunitaires, vasculaires et inflammatoires à une infection ou une blessure (**Tkeuchi et Akira, 2010 ; Virshette et al., 2019**). L'inflammation est donc un mécanisme de défense essentielle à la santé (**Nathan et ding, 2010**).

En réponse aux lésions tissulaires, le corps déclenche une série de signaux chimiques qui stimulent une réponse visant à guérir le tissu affecté. Ces signaux activent la chimiotaxie des leucocytes de la circulation systémique vers le site de la blessure. Ces leucocytes activés produisent des cytokines qui induisent une réponse inflammatoire (**Jabbour et al., 2009**).

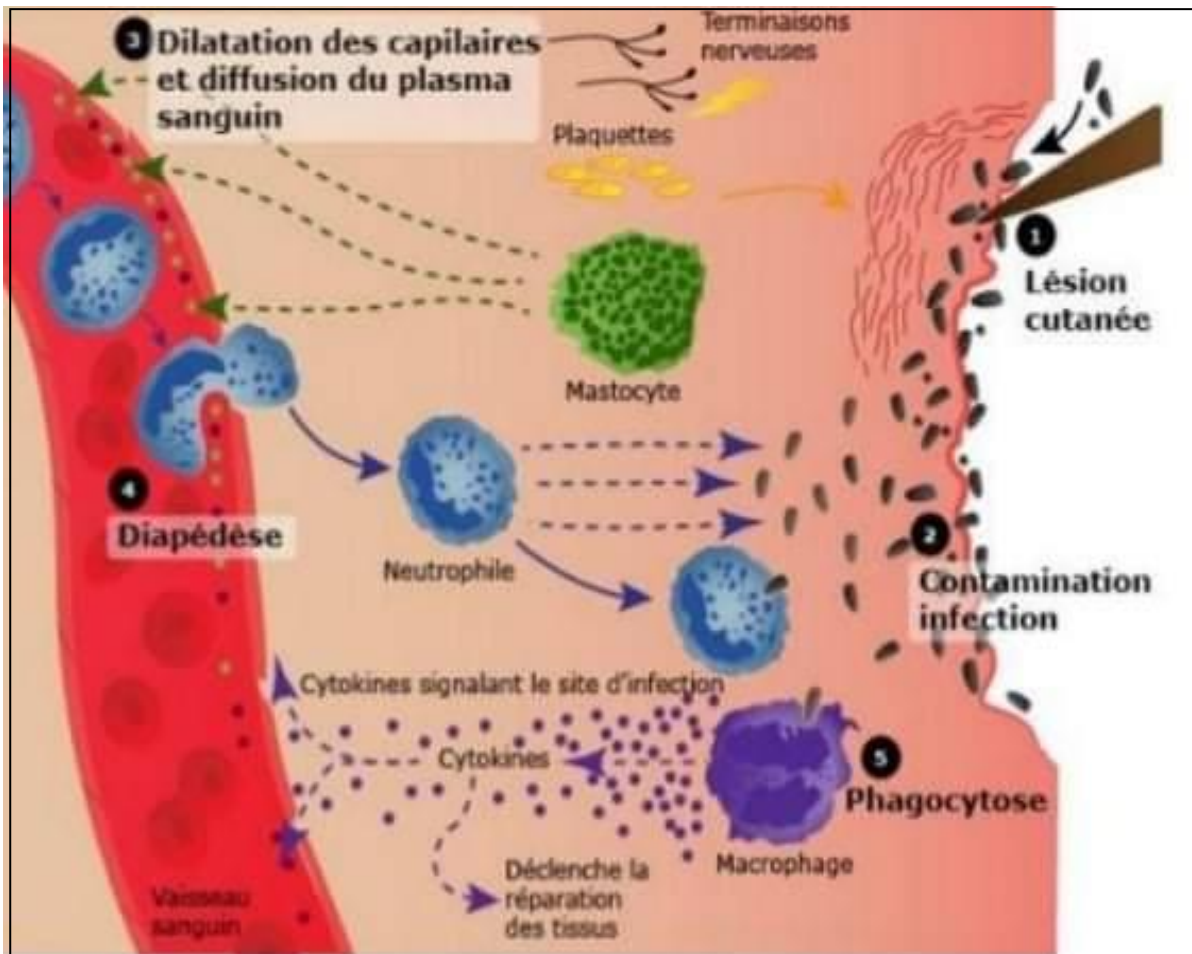
## I.2. Formes de l'inflammation

### I.2.1. Inflammation aigue

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de durée (quelques jours à quelques semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (**Charles et al., 2010**). Les étapes de la réponse inflammatoire aigue est toujours la même quel que soient le stimulus inflammatoire et le tissus enflammé.

Des modifications vasculaires, telles que l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire apparaissent au niveau du tissu enflammé. Cette augmentation de la perméabilité permet au liquide plasmatique de s'échapper vers le milieu extravasculaire, phénomène connu sous le terme d'exsudation plasmatique. Ces altérations vasculaires permettent le recrutement de leucocytes dans le milieu extravasculaire, qui se déplacent ensuite vers le site de l'inflammation.

Ces leucocytes détruisent et éliminent les stimuli nocifs auxquels ils sont soumis, laissant place à la réparation des tissus endommagés (Rankin, 2004). L'inflammation aigue se constitue en trois phases (Fig. 1) :



**Figure 1** : les phases de la réaction inflammatoire aigue (Charles *et al.*, 2010).

### I.2.1.1. Phase vasculo-exsudative

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aigue : rougeur, chaleur, gonflement et douleur. Elle comporte trois phénomènes : congestion active, œdème inflammatoire (exsudat), exsudation leucocytaire (Rousselet *et al.*, 2005).

#### I.2.1.1.1. Congestion active

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

(nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques (**Duyckaerts et al., 2002 ; Rousselet et al., 2005 ; Sontage, 1977**).

#### **I.2.1.1.2. Œdème inflammatoire**

Il s'agit du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat fait d'eau et de protéines plasmatiques. Sa traduction clinique est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques).

Sa traduction microscopique est un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif. L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine. (**Duyckaerts et al., 2002 ; Rousselet et al., 2005**).

#### **I.2.1.1.3. Diapédèse leucocytaires**

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes. (**Toussaints et al., 2003; Rousselet et al., 2005**).

#### **I.2.1.2. La phase cellulaire**

L'étape initiale de la phase cellulaire consiste en une migration des cellules de la circulation sanguine vers le site de l'agression. Dès le début des phénomènes vasculaires, les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les monocytes quittent la partie centrale du flux sanguin pour gagner la paroi des vaisseaux, c'est la « margination », et y adhèrent, c'est « l'adhérence ». Les neutrophiles ainsi marginés visibles le long des cellules endothéliales de la zone lésée, vont traverser la paroi (diapédèse) sous l'effet des chimiokines (IL8, MCP1, IP10) et vont tenter de nettoyer la zone lésée (**Aymeric et al., 2009**).

La première étape implique la fixation réversible des leucocytes à l'endothélium et leur ligand présent sur les leucocytes : l'antigène sialyl-Lewis Cette interaction ne permet pas l'ancrage stable du leucocyte qui va simplement rouler à la surface de l'endothélium. La fixation stable nécessite des interactions plus fortes qui mettent en jeu le couple ICAM-1 sur l'endothélium et LFA-1 sur le leucocyte. Cette interaction bloque le leucocyte et permet sa migration à travers l'endothélium. La migration dépend de la concentration en chimiokines sécrétées par les cellules phagocytaires et endothéliales présentes sur le site de l'infection, Au niveau des tissus infectés, les PN peuvent éliminer de nombreux pathogènes par phagocytose.

Cette dernière peut être directe par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques des structures présentes à la surface de la bactérie, ou indirecte après opsonisation par des anticorps et des protéines du complément.

### **I.2.1.3. La phase de résolution**

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

La réparation des tissus fait intervenir les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes (**Eming et al., 2007**). Le retour à un état physiologique comporte dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V, laminine).

Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu. Les macrophages vont participer à l'angiogenèse, mais ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui vont produire les protéines matricielles des tissus intercellulaires, comme le collagène, la fibronectine et la laminine pour admettre la reconstruction des tissus. Le système de l'angiogenèse est ainsi remis au repos et la réaction inflammatoire peut s'éteindre (**Weill et al., 2003**).

## **I.2.2. Inflammation chronique**

L'inflammation chronique est une inflammation qui persiste dans le temps (des semaines, mois ou années). Le terme rassemble un ensemble diversifié d'aspects morphologiques résultant de divers stimuli et de mécanisme variés (**Guedj et al., 2018**).

### **I.2.2.1. Principales caractéristiques de l'inflammation chronique**

- La persistance de la lésion tissulaire
- La présence d'un filtrat inflammatoire chronique (lymphocytes, plasmocytes, monocytes, macrophages, polynucléaires éosinophiles, basophiles, mastocytes)
- L'existence d'une fibrose
- Distinction de plusieurs types d'inflammation chronique

### **I.2.2.2. Inflammation chronique non spécifique**

- Après le début de l'inflammation
- Coexistence : tissu lésé, inflammation aiguë, granulation, fibrose cicatricielle.



- Représente un équilibre dynamique entre destruction et réparation.
- Son évolution dépend de facteurs locaux et systémiques (**Guedj et al., 2018**).

### **I.2.2.3. Inflammation chronique spécifique**

- Lorsque les caractéristiques morphologiques sont suffisamment évocatrices, on peut suspecter ou affirmer quel est le déclencheur ou pointer vers un groupe d'étiologies
- Lorsque des agents pathogènes dans les tissus peuvent être mis en évidence. Elle peut être granulomateuse ou non granulomateuse. Elle repose en partie sur l'activation des macrophages (**Guedj et al., 2018**).

## **I.3. Cellules inflammatoires**

Les cellules de l'inflammation comprennent : les lymphocytes, les cellules phagocytaires (polynucléaires principalement neutrophiles et monocytes), les mastocytes et les polynucléaires basophiles, ainsi que les éosinophiles et les fibroblastes.

Les activités de différentes cellules inflammatoires impliquées dans la réponse inflammatoire sont résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1 :** différents cellules inflammatoires intervenant au cours de la réponse inflammatoire (Botting et Botting, 2000 ; Fiset et *al.*, 2003 ; Rankin, 2004 ; Sherwood et Toliver-Kinsky, 2004).

Types de cellules	Activité inflammatoire
<b>Neutrophiles</b>	sont le sous type de leucocytes circulants le plus abondant et souvent les premiers à s'accumuler en grand nombre sur les sites d'infection ou d'inflammation, migrent vers le tissu extravasculaire, ont des propriétés phagocytaires et sont activés par des chimio-attracteurs dans le site de l'agression.
<b>Mastocytes</b>	Cellules phagocytaires, qui résident dans les tissus conjonctifs. Pas de médiateurs inflammatoires (essentiellement allergiques).
<b>Basophiles</b>	Morphologiquement similaire aux mastocytes. Migrent vers les tissus extravasculaires et possède des propriétés phagocytaires. Elles sont impliquées dans les réactions allergiques.
<b>Eosinophiles</b>	Ces cellules sont déposées vers les tissus extravasculaires ou ils peuvent survivre plusieurs semaines. ils ont des propriétés phagocytaires et interviennent dans les infections parasitaires.
<b>Plaquettes</b>	Source initiale de médiateurs inflammatoires, également impliqués dans la cascade de la coagulation.
<b>Monocytes</b>	Se différencient en macrophages tissulaires, dans le foie, les poumons, ou ils peuvent y survivre pendant des années.
<b>Fibroblastes</b>	Les fibroblastes sont des cellules ubiquitaires et principales du tissu conjonctif. Ils produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase.
<b>Lymphocytes</b>	Il existe deux types de lymphocytes impliqués dans l'inflammation : Les lymphocytes T et B différenciés dans le thymus mûrissent dans la moelle osseuse. Ils interfèrent avec les mécanismes immunitaires, mais participent aux réponses inflammatoires en produisant diverses cytokines.

#### I.4. Médiateurs de l'inflammation

De nombreux médiateurs chimiques endogènes jouent un rôle important dans la médiation du processus inflammatoire qui peuvent être dérivés des protéines plasmatiques ou sécrétés par des cellules (macrophages ; mastocytes résidents, basophiles, plaquettes) comme : des amines vasoactives telles que l'histamine et la sérotonine, les peptides (par exemple, la bradykinine) et les eicosanoïdes (par exemple, les thromboxanes, les leucotriènes et les prostaglandines) (Abdulkhaleq et al., 2018).

Les cytokines comprennent les interleukines (IL), interférons (IFN), chemokines et le facteur necrosant des tumeurs (TNF) (Matsumoto et al., 2018) (Tab. 2).

**Tableau 2** : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires (Rankin, 2004 ; Male et al., 2007).

Médiateurs	Origines	Effets
Histamine	Mastocytes, basophiles, éosinophiles, plaquettes	Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire.
Sérotonine	Mastocytes, plaquettes	Augmente la perméabilité vasculaire, dilate les capillaires et stimule la contraction des muscles lisses.
Facteurs d'activation plaquettaire (PAF)	Plaquette, neutrophiles, monocytes et cellules endothéliales	Vasodilatation, augment l'adhésivité de la paroi vasculaire, induit la production des ROS et la libération des enzymes lysosomiales par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages.
prostaglandine	Essentiellement par les leucocytes	Vasodilatation, renforce l'action de l'histamine, augmente la sensibilité des neurones est responsable de la douleur.
cytokines	Macrophages, lymphocytes	Elles agissent sur des récepteurs membranaires, elles peuvent être pro-inflammatoires (IL-2, IL-6, ou le TNF+) ou anti-inflammatoires (IL-10).

TNF- $\alpha$	Monocytes, macrophages, PNN, les lymphocytes T, mastocytes et les fibroblastes	Induit la prolifération des lymphocytes, augmente le recrutement et l'activité phagocytaire des PNN ainsi que le métabolisme oxydatif par la libération d'espèces réactives de l'oxygène.
Leucotriènes : • LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub> • LTB <sub>4</sub>	Essentiellement par les leucocytes Essentiellement par les leucocytes	Augmentent la perméabilité des micro-vaisseaux. Augmente la perméabilité vasculaire et le flux sanguin local, induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des EOR et attire et active les cellules inflammatoires.
IL-8	Monocytes, macrophages, plaquettes, lymphocytes	Active le chimiotactisme des neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des EOR. Intervient dans la réparation tissulaire.
Thrombine	Présente dans le plasma	Catalyse la transformation du fibrinogène en fibrine et induit la libération de la sérotonine des plaquettes.

# Les anti-inflammatoires

## II.1. Anti-inflammatoires d'origine synthétique

La thérapeutique anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de synthèse. Ces médicaments peuvent être divisés en deux groupes : les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).

### II.1.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

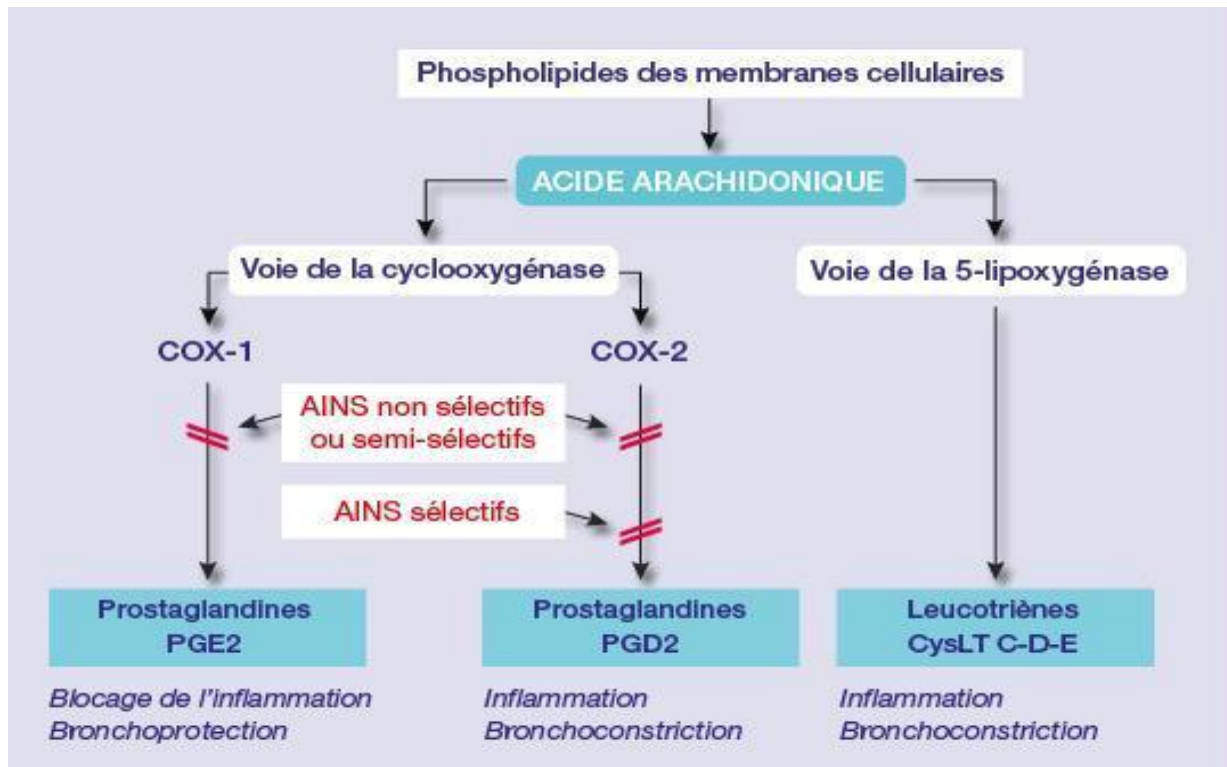
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments aux propriétés antalgiques antipyrétiques et anti-inflammatoires. Qui ont été utilisés avec succès pour soulager la douleur, la fièvre et l'inflammation. Cette classe constitue actuellement, la classe thérapeutique la plus utilisée dans le monde (**Tréchet et Jouzeau, 2014**), que ce soit dans le cadre de la prescription médicale ou de celui de l'automédication (**Jouzeau et al., 2004**). On distingue sur le plan biochimique plusieurs familles (**Tab. 3**).

**Tableau 3** : Classification des anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) selon leur structure (**Pipet et al., 2012**).

Classes	Anti-inflammatoires
Salicyles	Aspirine
Dérivés de l'acide acétique	Indométacine, sulindac (indolés), Diclofénac
Fenamates	Acide méfénamique, acide niflumique
Propioniques	Ibuprofène, kétoprofène, naproxène, flurbiprofène, fénoprofène
Oxicams	Piroxicam c, Meloxicam
Pyrazoles	Phénylbutazone
Coxibs	Celecoxib, Etoricoxib

Les AINS sont particulièrement efficaces au moment de la phase aigüe, du processus inflammatoire ; c'est la raison pour laquelle ils sont utilisés en rhumatologie, en cas de poussées inflammatoires, survenant au cours d'une arthrose, d'une arthrite, d'une tendinite, ou en traumatologie, en gynécologie (dans les dysménorrhées), en urologie dans les coliques néphrétiques (**Fialip, 2002**).

Les AINS agissent tous en inhibant la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2), une enzyme membranaire, la COX est responsable de la synthèse de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique (Fig. 2).



**Figure 2** : Mécanisme d'action des AINS (Nicolas, 2001).

Cependant cette inhibition est ubiquitaire et empêche les prostaglandines (notamment la PGE2 et la PGI2) d'exercer certains rôles bénéfiques, tels que la protection de la muqueuse gastro-intestinale (responsable d'ulcères gastro-intestinaux), l'agrégation plaquettaire (responsable d'une augmentation du risque hémorragique).

Certains AINS sont sélectifs de la COX-2, ils permettraient de réduire les risques d'effets secondaires. (Jick, 1994 ; Risser *et al.*, 2009).

### II.1.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou glucocorticoïdes sont des molécules synthétiques dérivées des hormones naturelles (cortisone et cortisol) ou héli-synthétisés à partir d'extraits animaux ou végétaux. Ils ont des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et immunosuppressives (Gaussian, 2009).

Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH sécrétée par l'adénohypophyse. Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tels que l'asthme,

l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immunes (**Kessel *et al.*, 2014**).

Les glucocorticoïdes sont véhiculés par les protéines de transport que sont la transcortine et l'albumine. Ils traversent les membranes cellulaires par diffusion. Dans le cytoplasme, ils se fixent sur un récepteur spécifique qui appartient à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes. Après fixation du glucocorticoïde, le complexe glucocorticoïde-récepteur migre vers le noyau et va agir directement sur l'ADN en se fixant sur des séquences spécifiques appelées GRE (glucocorticoïde réponse élément), intervenant ainsi dans la régulation (activation ou inhibition) de la transcription des gènes cibles. C'est ainsi que sera stimulée la synthèse d'une protéine, la lipocortine, qui inhibe la phospholipase A2, réduisant ainsi la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires et donc la formation des médiateurs de l'inflammation, prostaglandines et leucotriènes (**Iullmann, 2006**).

### **II.1.3. Effets indésirables des anti-inflammatoires**

#### **➤ Effets indésirables des AIS**

Du fait de leur influence sur le statut hormonal du patient, les effets indésirables varient selon son âge, la nature du glucocorticoïde, la voie et le mode d'administration. Ils augmentent de manière dose dépendante et temps dépendant (au-delà de 7 à 10 jours de traitement). Le Collège National de Pharmacologie Médicale établit la liste suivante d'effets indésirables :

- vis-à-vis de l'estomac.
- Amincissement de la peau.
- Régression des défenses immunitaires.
- Répartition anormale des graisses, notamment une prise de poids au niveau du visage.
- Fragilisation des os -Certains phénomènes de cortico-dépendance (**Paolicelli *et al.*, 2011**).

#### **➤ Effets indésirables principaux des AINS**

##### **a) Troubles digestifs**

En agissant sur les COX, inhibent la formation des PG qui ont une activité protectrice sur la muqueuse gastro-intestinale. Les troubles fonctionnels (gastralgies, dyspepsies, nausées, diarrhées...) sont ainsi fréquents et réversibles à l'arrêt du traitement (**Stevens *et al.*, 2007**).

##### **b) Troubles infectieux**

En supprimant la réponse inflammatoire produite par une infection, les AINS peuvent en masquer les premiers signes, retarder le diagnostic et en assombrir le pronostic. Des cas d'aggravation d'infections dentaires, ORL, cutanées, de pneumopathies, de varicelles ou zozonas ont été décrits chez des patients sous AINS (**Matozaki *et al.*, 2009**).



### c) Autres effets indésirables

les troubles hématologiques (cytopénies, effets antiagrégants plaquettaires notamment avec l'aspirine à faible dose), neurosensoriels (céphalées, vertiges, acouphènes...) ou encore hépatiques (Brunton *et al.*, 2011 ).

## II.2. Anti-inflammatoires d'origine végétale

Les plantes anti-inflammatoires regroupent des espèces de diverses familles dont les principes actifs présumés responsables de l'activité anti-inflammatoire sont de nature chimique variée (polyphénols, flavonoïdes, terpènes, saponines, stérols, alcaloïdes ...). La plupart de ces métabolites agissent en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipoxycgénase ainsi que par d'autres mécanismes.

L'incorporation et l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement de plusieurs réactions inflammatoires, sont des pratiques communes dans la médecine traditionnelle. Aujourd'hui c'est un fait remarquable que les substances anti-inflammatoires d'origine végétale présentent un intérêt grandissant car elles offrent des avantages par rapport aux anti-inflammatoires classiques, comme par exemple l'inexistence des effets secondaires (Setty et sigal, 2005 ; Iwalewa *et al.*, 2007 ; Hajjaj, 2017).

### II.2.1. Certaines plantes dotées de propriétés anti-inflammatoires

#### II.2.1.1. Gingembre (*Zingiber officinale*)

Issu de la famille des Zingiberaceae, le gingembre, originaire des Indes orientales, est reconnu comme antinauséux et hypocholestérolémiant. La partie utilisée est le rhizome. Les composants anti-inflammatoires du gingembre sont le gingérol, le shogaol, le paradol et la zingérone (Bartels *et al.*, 2015). Les gingérols inhiberaient la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes augmentant ainsi l'aspect antiulcéreux et antiinflammatoire (Faivre *et al.*, 2006) (Fig. 3).



Figure 3 : Rhizome de *Zingiber officinale* (Chauban, 2018).

### II.2.1.2. Arnica (*Arnica montana*)

Cette plante est très utilisée pour le traitement des œdèmes et des meurtrissures. Son effet anti-inflammatoire revient à ces sesquiterpènes lactones tel que le helenaline et le dihydrohelenaline qui inhibent l'activation du facteur de transcription du Facteur nucléaire kappa-B, impliqué dans la transcription de médiateurs pro-inflammatoires (Wiert, 2006) (Fig. 4).



Figure 4 : Arnica montana ( kiebs-Glos *et al.*, 2005).

### II.2.1.3. Curcuma (*Curcuma longa*)

Le curcuma est une plante utilisée depuis des siècles en cuisine et en médecine traditionnelle. Les propriétés anti-inflammatoires de la curcumine traitent les douleurs articulaires, l'arthrite et les rhumatismes. Elle contient un pigment jaune appelé curcumine, un polyphénol qui inhibe la production de la synthèse de la prostaglandine E2 et l'expression de la cyclooxygénase 2 (Madden *et al.*, 2009) (Fig. 5) .



Figure 5 : Rhizome, tranches et poudre de curcuma (Jean, 2010).

#### II.2.1.4. Harpagophytum (*Harpagophytum procumbens*)

L'*Harpagophytum procumbens* appartient à la famille des Pédaliacées et est la principale plante utilisée en phytothérapie pour les propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et chondroprotectrices de sa racine secondaire tubérisée.

Il est également appelé « Griffes du diable » et utilisé depuis des siècles en Afrique d'où il est originaire, pour lutter contre les fièvres, les maux d'estomac et les rhumatismes. Cette plante réduit significativement l'œdème de la patte induit par le carragénine (Catelan *et al.*, 2006). Elle inhibe la synthèse des eicosanoïdes, comme elle inhibe la production du TNF par les monocytes humains. Elle réduit également la production de la myelopéroxydase par les neutrophiles et bloque la synthèse de la prostaglandine E2 (Setty et Sigal, 2005) (Fig. 6).



**Figure 6 :** *Harpagophytum procumbens* (Pascale, 2016).

*Cichorium spinosum* L.

### III.1. Généralités

*Cichorium spinosum L.*, également connu en grec sous le nom de "stamnagathi" : est une espèce sauvage comestible qui a reçu beaucoup d'attention récente en tant qu'alternative/complémentaire (Pereira *et al.*, 2011).

C'est un ingrédient de base du régime méditerranéen, les habitants des communautés rurales cueillant généralement les rosettes à la main et les utilisant dans de nombreux plats traditionnels (Melliou *et al.*, 2004 ; Petropoulos *et al.*, 2016).

La valeur nutritionnelle élevée associée à un goût délicat font de la chicorée épineuse une plante populaire dans les préférences des consommateurs, par rapport aux autres légumes verts comestibles sauvages. La plante a commencé à être cultivée dans la région méditerranéenne au cours des dernières années, pour répondre aux demandes croissantes du marché. La chicorée épineuse cultivée a une valeur commerciale considérable et fournit un revenu important aux agriculteurs en raison de son prix élevé et de la demande croissante des consommateurs (Andronikii *et al.*, 2015 ).

### III.2. Classification botanique

Le classement se réfère à la classification botanique antérieure selon Zeghichi (2003) synthétisée dans le tableau 4.

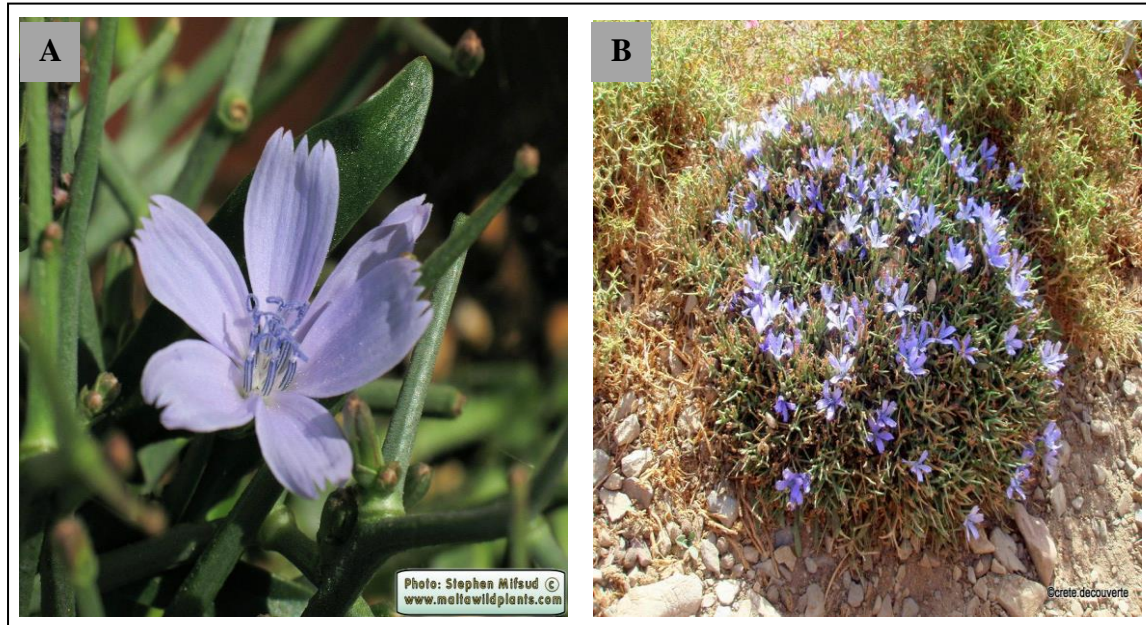
**Tableau 4** : La classification botanique de *Cichorium Spinosum L.*

<b>Règne</b>	Plantae
<b>Division</b>	Spermatophyta
<b>Classe</b>	Angiospermac
<b>Ordre</b>	Astrales
<b>Famille</b>	Compositae
<b>Genre</b>	Cichoruim
<b>Espèce</b>	<i>Cichoruim spinosum L.</i>

### III.3. Description botanique

*C. spinosum* est un légume-feuille indigène, pérenne, il est de couleur vert foncé qui forme une rosette de feuilles pendant la première période de germination,

tandis que dans les périodes de germination suivantes, la plante forme des branches épineuses développées à partir de méristèmes à l'aisselle de la rosette où les grappes de feuilles sont développées (**Papafilippaki et al., 2015**). Il produit des fleurs solitaires violettes claires à plusieurs étoiles de juin à aout, ainsi que des akénes chaque année (**Christopher, 2003**) (**Fig.7**).



**Figure 7** : Fleur (A) et Partie aérienne (B) de *Cichorium spinosum* L. (**Rivetina, 2009**).

#### III.4. Répartition géographique

Le genre *Cichorium*, comprenant six espèces, occupe une position isolée au sein de la tribu des Lactuceae de la famille des Asteraceae (**Gemeinholzer et Bachmann, 2005**). Le stamnagathi est une plante indigène de la région méditerranéenne, qui abonde dans les zones côtières des îles grecques (Crète) ainsi qu'à Chypre, en Italie (Sicile), à Malte et en Espagne (**Bireudes et al., 2016**). Le fait que le stamnagathi pousse généralement dans des zones côtières caractérisées par une intrusion d'eau de mer, indique une tolérance potentielle au stress salin (**Petropoulos et al., 2017**) (**Fig. 8**).



**Figure 8** : Répartition géographique de *Cichorium spinosum* L.  
(Gemeinholzer et Bachmann, 2005).

### III.5. Modes de culture de la plante

#### III.5.1. Climat

La température ambiante est un facteur important qui affecte la durée de la période de croissance et le calendrier des processus biologiques de la chicorée épineuse. L'impact de la température sur la période de croissance peut être expliqué par les degrés-jours de croissance. Les degrés-jours de croissance sont généralement utilisés pour quantifier les effets de la température, pour estimer le développement et la croissance des plantes pendant la saison de croissance et peuvent être utilisés pour évaluer les dates de floraison, de maturité et de récolte des cultures (Hou *et al.*, 2014 ; Li *et al.*, 2012).

#### III.5.2. Sol

La dégradation des sols a des répercussions mondiales sur la sécurité alimentaire, le changement climatique, la biodiversité, la qualité de l'eau et la production de biocarburants. Le facteur associé aux principales fonctions du sol est la matière organique du sol, car elle joue un rôle essentiel dans la production végétale, la structure du sol, la fertilité du sol, la disponibilité de l'eau pour les plantes, la biodiversité du sol et la durabilité environnementale (Banwart *et al.*, 2015 ; Van Noordwijk *et al.*, 2015).

### III.5.3. Salinité

*C. spinosum* est une espèce qui pourrait être cultivée dans des conditions salines sans compromis sur la qualité du produit final, et pourrait être une culture alternative prometteuse pour les agriculteurs, en particulier dans les zones semi-arides où l'eau d'irrigation est rare et/ou de mauvaise qualité en raison à forte teneur en NaCl (zones côtières ou zones où les eaux souterraines sont salines) (Spyridon et al., 2017).

### III.6. Composition phytochimique

La décoction de *C. spinosum* semble être riche en métabolites secondaires appartenant à différentes classes chimiques, notamment des acides organiques tels que l'acide citrique, malique et cinnamique, des dérivés flavonoïdes et des lactones sesquiterpéniques. L'acide caftarique, l'acide cichorique et l'acide chlorogénique sont les acides hydroxycinnamiques prédominants dans l'extrait, tandis que dans la classe des flavonoïdes, les principaux composés sont la quercétine et la lutéoline glucuronides.

Il est intéressant l'extrait semble contenir un petit nombre de lactones sesquiterpéniques tels que le guianolide sulfoné guianolide sulfoné, le 8-déacétylmatricarine-8-O-sulfat (Chalatsa et al., 2018).

Les parties aériennes de la plante collectées en Crète ont révélé la présence de triterpénoïdes et de stéroïdes très répandus, de dérivés d'alkylrésorcinol, d'autres métabolites secondaires à partir des parties aériennes de *C. spinosum*, notamment les coumarines 1-4 (Glc =  $\beta$ -glucopyranosyl) (Klaudia et Wanda, 2007).

En plus de son goût unique, la consommation de *C. spinosum* a augmenté à ses niveaux élevés de composés phytochimiques favorables à la santé, tels que les vitamines (C, E et K1), les acides phénoliques (chicorique et 5-O-caféoylquinique), le glutathion total, les protéines, les acides gras oméga-3, les caroténoïdes ( $\beta$ -carotène et lutéine) et les minéraux tels que Ca, Fe, Zn, Mg et K (Zeghichi et al., 2003 ; Vardavas et al., 2006 ; Petropoulos et al., 2016).

### III.7. Activités biologiques

#### III.7.1. Activité antioxydante

L'extrait de *C. spinosum* agit comme antioxydant par une augmentation de l'expression de Nrf2, le facteur de transcription le plus crucial des gènes antioxydants, et par la régulation à la hausse ultérieure d'importants gènes antioxydants, y compris ceux impliqués dans la synthèse du GSH (Dimitrios et al., 2018).



La forte activité antioxydante de *C. spinosum* a également été rapportée par **Zegichi et al. (2003)**, qui ont estimé l'acide ascorbique, l' $\alpha$ -tocophérol, le  $\beta$ -carotène, le glutathion et les composés phénoliques totaux comme les principaux antioxydants. **Vardavas et al. (2006)** ont déterminé aussi la teneur en vitamine C, lutéine, caroténoïdes et polyphénols totaux dans l'extrait de *C. spinosum*.

### III.7.2. Activité antidiabétique

Les études phytochimiques des chicorées se sont principalement concentrées sur la matière végétale brute ou séchée et les extraits de polarité moyenne (**Mascherpa et al., 2012 ; Carazzone et al., 2013**).

*C. spinosum* sont utilisés dans le folklore médical méditerranéen et grec pour le traitement de la maladie du diabète (**Innocenti et al., 2005**). L'un des principaux ingrédients de la décoction est l'acide cichorique, un dérivé phénylpropanoïde isolé de l'acide sulfurique, dérivé phénylpropanoïde isolé à de nombreuses reprises de l'espèce de Cichorium (**Lee et Scagel, 2013**). Il a été démontré que l'acide cichorique stimule la sécrétion d'insuline (**Casanova et al., 2014 ; Tusch et al., 2008**).

### III.7.3. Activité neuroprotectrice

Les composés présents dans les extraits de *C. spinosum*, tels que l'aesculetin, l'acide cichorique, l'acide chlorogénique, l'acide 3,4-dicaffeoylquinique, l'acide 3,5-dicaffeoylquinique, l'acide 4,5-dicaffeoylquinique, ont démontré qu'ils jouent un rôle neuroprotecteur (**Heitman et Ingram, 2017 ; Weim et al., 2016**). En outre, le composé de *C. spinosum*, la quercétine-3-O-glucuronide réduit significativement la génération de peptides A et améliore les déficits de type AD dans la transmission synaptique basale de l'hippocampe hippocampe dans la transmission synaptique basale et la potentialisation la potentialisation à long terme (**HoL et al., 2013**).

# Partie expérimentale

# Matériel et méthodes

### IV.1. Matériel végétal

Le matériel végétal choisi dans notre expérimentation est les parties aériennes de la plante *C.spinosuim*. Le lyophilisat utilisé a été obtenu à partir d'une extraction hydroéthanolique de stamnagathi, récolté dans le bassin méditerranéen.

Le lyophilisat de l'extrait hydroéthanoliques de *C.spinosuim* a été ensuite dilué dans de l'eau distillée afin d'investiguer *in vivo* son effet anti-inflammatoire.

### IV.2. Matériel animal

L'étude a été réalisée en utilisant des souris femelles de souche NMRI pesant entre 25±5g procurés de l'institut de Pasteur d'Alger. Elles ont été élevées au niveau de l'animalerie du laboratoire de recherche « Pharmacognosie & Api-phytothérapie » de l'université de Mostaganem. Ces animaux ont été soumis à une période d'adaptation de 15 jours, durant laquelle elles ont bénéficié d'un accès libre à la nourriture et l'eau, suivant des conditions climatiques favorables avec un cycle naturel de lumière et d'obscurité (12h/12h) bien respecté.

### IV.3. Test de toxicité

Le test de toxicité de l'extrait hydro-éthanolique de *C.spinosuim* a été réalisé selon la méthode d'écrite par l'organisation de la coopération Economique et Développement (OCDE, 2008. Essai N425).

Ce test consiste à administrer les doses expérimentales de l'extrait de la plante étudiée chez les souris et observer toutes manifestations de toxicité, augmentation dans l'activité, salivation, convulsion coma et mort. Ces observation sont faites régulièrement à partir de 1h, 24h, 48h jusqu'à 14 jours.

Les souris ont été réparties en 4 groupes, correspondants aux 4 doses étudiées ; 150, 250, 500g/kg jusqu'à la dose limite de 1000g/kg. L'administration des extraits a été effectuée une seule fois par gavage gastrique à l'aide d'une sonde.

### IV.4. Répartition des souris et prétraitement

Un effectif de 25 souris a été répartie en 5 groupes de 5 souris chacun, comme suite (Fig. 9) :

**Groupe Ti** : représente le témoin de l'inflammation.

**Groupe CSD1**: les souris ont reçu l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosuim* à 50 mg /kg.

**Groupe CSD2** : les souris ont reçu l'extrait hydro-éthanolique de *C.spinosuim* à 150 mg /kg.

**Groupe CSD3** : les souris ont reçu l'extrait hydro-éthanolique de *C.spinosuim* à 250 mg /kg.

**Groupe STD** : les souris ont reçu le diclofénac 50 mg/kg.



**Figure 9** : Répartition des groupes d'expérimentation.

Les solutions ont été administrées à usage unique à tous les animaux d'expérimentations par gavage gastrique à l'aide d'une sonde (**Fig. 10**). Le produit de référence choisis dans notre étude est le diclofénac (dérivé arylacétique) (Voltarène®) étant considéré comme un antiinflammatoire.



**Figure 10** : Administration des solutions par gavage gastrique.

#### **IV.5. Induction de l'inflammation**

L'effet de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydroéthanolique de *C.spinosum* (CS) a été évalué par l'œdème inflammatoire aigue de la patte de souris induit par la carragénine selon la méthode décrite par **Winter et al. (1962)**.

Une heure après l'administration du prétraitement, l'œdème inflammatoire a été induit par injection sous-plantaire (interarticulaire) de 0,1ml de la solution de carragénine à 1% dissoute dans du NaCl 0,9% (**Fig. 11**).

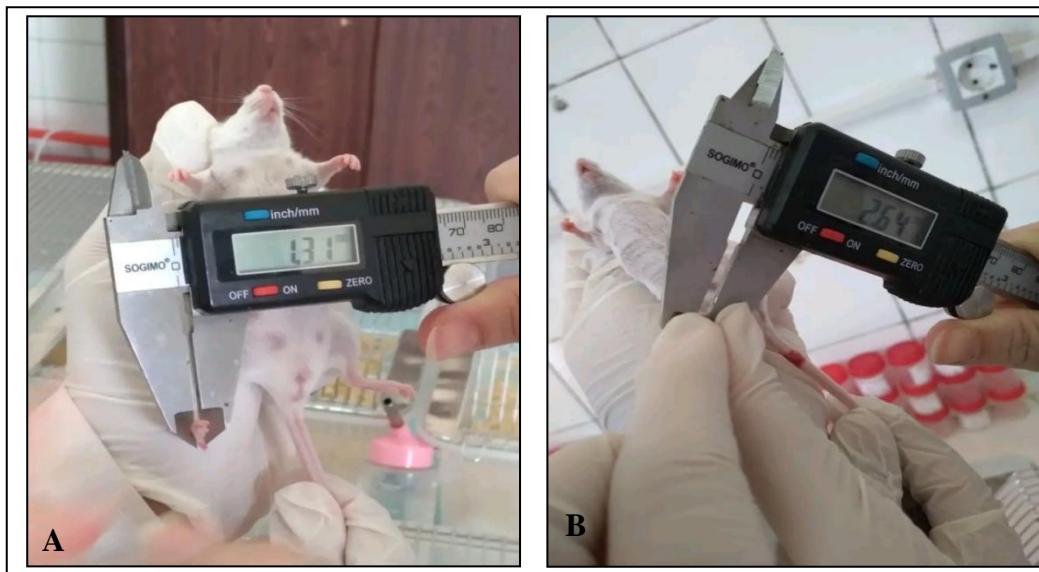


**Figure 11** : Injection intra-articulaire dans la patte arrière de souris.

## IV.6. Expression des résultats

### IV.6.1. Mesure de l'œdème

Le diamètre de la patte arrière droite a été mesuré, à l'aide d'un pied de coulisse digitale avant et après induction de l'œdème. L'évolution de l'œdème de la patte a été déterminée chaque heure jusqu'à 6 heures, avec des intervalles de 60 minutes (**Fig. 12**).



**Figure 12** : Mesure du volume de la patte avant (A) et après (B) l'induction de l'inflammation.

➤ **Calcul du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG)**

Le pourcentage d'augmentation de l'œdème (%AUG) a été calculé pour chaque groupe de souris. Il est donné par la formule suivante (Ndiaye *et al.*, 2006) :

$$\%AUG = (Dx - Do) \times 100 / Do$$

**Dx** : Diamètre de la patte à x heure après l'injection de la carragénine.

**Do** : Diamètre de la patte avant l'injection de la carragénine.

➤ **Calcul du pourcentage de l'inhibition de l'œdème (% INH)**

Le pourcentage d'inhibition de l'œdème (%INH) est calculé pour chaque groupe de souris traitées par rapport au groupe témoin (Ti). Il a été obtenu par la formule suivante (Ndiaye *et al.*, 2006).

$$\%INH = (\%AUG \text{ témoin} - \%AUG \text{ traité}) \times 100 / AUG \text{ témoin}$$

#### **IV.6.2. Etude histologique**

L'analyse anatomopathologique a été réalisée au niveau du laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie » de l'université de Mostaganem.

L'étude histologique a été réalisée à la fin de l'expérimentation, les souris ont été anesthésiées par inhalation à l'éther diéthylique. Les pattes ont été prélevées, et mises immédiatement dans la solution à 10% du formaldéhyde.

Les étapes de cette analyse ont été rapportées par le manuel technique d'anatomo-pathologie (Marck, 2010).

##### **IV.6.2.1. Décalcification**

La décalcification facilite l'obtention de coupes fines exploitables d'un point de vue microscopie. Durant cette étape, les pattes prélevées ont été introduites dans l'acide chlorhydrique (Hcl) à 10%.

##### **IV.6.2.2. Macroscopie**

Après fragmentation des pattes. Ces dernières ont été introduites dans des cassettes d'inclusion.

#### **IV.6.2.3. Imprégnation (Circulation)**

##### ➤ **Déshydratation**

- Un bac d'éthanol 96% durant 1heure.
- Un bac d'éthanol 96% durant 1heure.
- Un bac d'acétone durant 2heure.

##### ➤ **Substitution**

- Un bac de toluène/xylène durant 2heure.

##### ➤ **Imprégnation**

- Un bac de paraffine à 70°C durant 1heure

#### **IV.6.2.4. Inclusion et enrobage**

Mise des pièces prélevées dans des moules en acier et leur enrobage dans de la paraffine liquide. Une fois les blocs préparés, ils sont stocké dans un congélateur (-20°C).

#### **IV.6.2.5. Microtomie**

Les coupes sur le bloc sont réalisées à l'aide d'un microtome. L'ensemble des tranches obtenues forme un ruban de qualité très fine (4µm). Le ruban fractionné est porté sur une lame verre.

#### **IV.6.2.6. Coloration**

##### ➤ **Déparaffinage**

Trois bains d'un solvant permettant l'élimination de la paraffine (toluène ou xylène) et ceci durant 5 minutes à chaque bain.

##### ➤ **Réhydratation**

- Un bac d'éthanol à 70°C durant 5minutes.
- Un bac d'éthanol à 80% durant 5minutes.
- Un bac d'éthanol 96°C durant 5munites.
- Rinçage à l'eau durant 5munites.

##### ➤ **Coloration par hématoxyline /éosine (H/E)**

Les échantillons sont traités par plusieurs bacs comme suite :

- Un bac d'hématoxyline de Meyer durant 2-5mn.
- Un bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- Un bac d'eau acidifié, juste pour un trempage (2 ou 3 gouttes d'acide chlorhydrique à 33% dans un bac d'eau).
- Un bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.



- Un bac d'eau mélangé au carbonate de lithium (2 cuillère dans un bac d'eau). Juste pour un trempage 2 à 3 fois.
- Un bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage
- Un bac d'éthanol 96% durant 2mn
- Un bac d'éosine (2 cuillère d'éosine dans 1 bac d'éthanol à 96%) durant 1-2 mn.
- Un bac d'acétone durant 2 mn
- Un bac d'acétone durant 2 mn
- Un bac d'acétone durant 2 mn
- Un bac de toluène, juste pour un trempage.
- Un bac de toluène, en laissant les lames dans le bac jusqu'au montage.

#### **IV.6.2.7. Montage des lames**

Les sections colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique "EUKITT" dont l'intérêt est de les conserver. Ainsi les lames sont prêtes à être observées au microscope après avoir été séchées.

#### **IV.6.2.8. Lecture microscopique**

La lecture est réalisée par un photo-microscopique et chaque coupe est photographiée.

#### **IV.6.3. Analyse statistique**

Les résultats ont été donnés sous forme de moyennes  $\pm$  écartype. Les analyses statistiques ont été effectuées par le test *t* de *student* en utilisant le logiciel Xlstat.

Les valeurs de  $P \leq 0,05$  ;  $P \leq 0,01$  ;  $P \leq 0,001$  ont été considérés comme significatifs (\*), très significatifs (\*\*) et hautement significatif (\*\*\*) respectivement.

# Résultats et discussion

## V.1. Test de toxicité

Aucun signes de toxicité n'a été enregistré au cours des 14 jours, qui ont suivi l'administration par gavage gastrique de l'extrait hydroéthanolique de *C. spinosum* aux doses de 150, 250, 500 et 1000 mg /kg de poids corporel chez les souris (**Tab. 5**).

**Tableau 5** : Résultats du test de toxicité des différentes doses de l'extrait hydroéthanolique de *C. spinosum* durant 14 jours d'observation.

Lots	Augmentation de l'activité	Convulsion	Coma	Mort
<b>Lot 1 :</b> 150mg/kg	-	-	-	-
<b>Lot 2 :</b> 250mg /kg	-	-	-	-
<b>Lot 3 :</b> 500mg /kg	-	-	-	-
<b>Lot 4 :</b> 1000 mg/kg	-	-	-	-

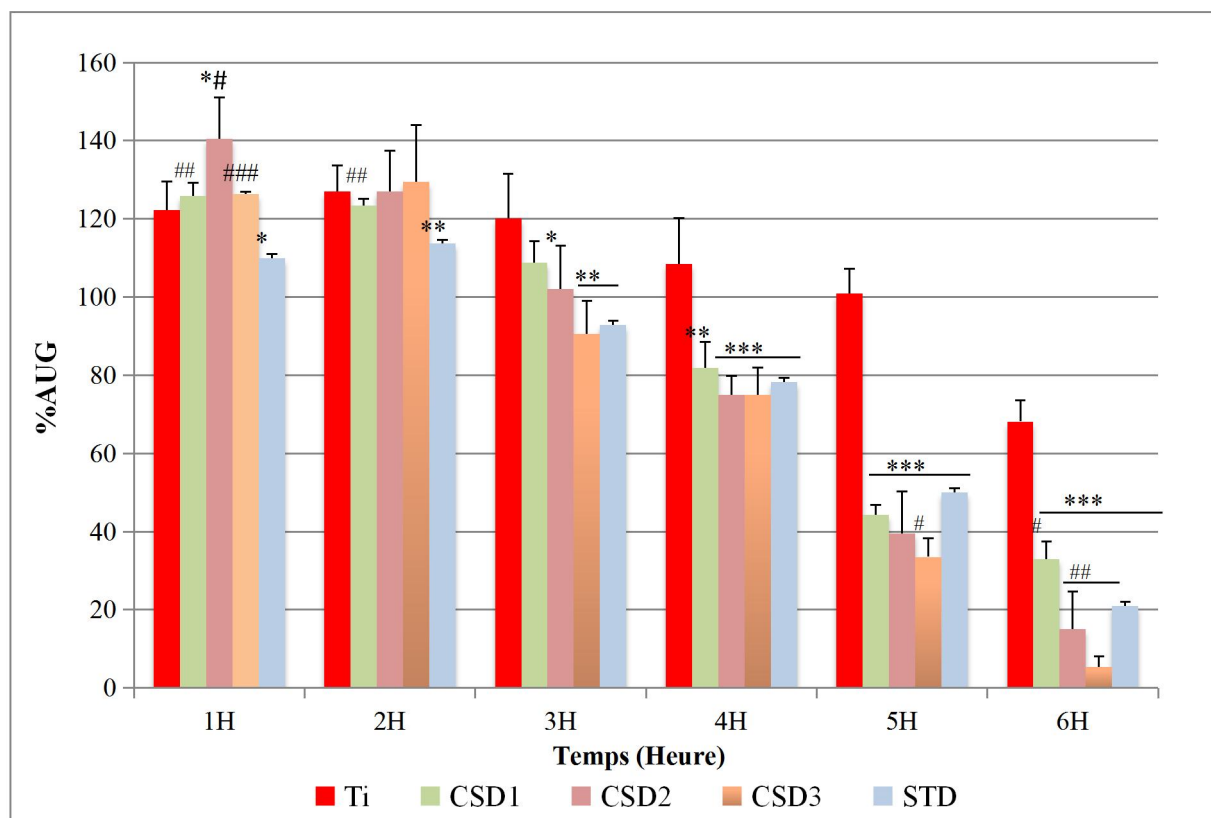
## V.2. Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG)

L'induction de l'inflammation par le carragénine a entraîné une élévation du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG) chez le groupe témoin de l'inflammation (Ti) au cours des trois premières heures de l'expérimentation. Cette augmentation a diminué légèrement jusqu'à la 6<sup>ème</sup> heure, sans pour autant descendre au-dessous de 50%.

Cependant, à la 3<sup>ème</sup> heure, le %AUG a indiqué une diminution significative ( $P \leq 0,05$ ) et très significative ( $P \leq 0,01$ ) chez les groupes traités avec l'extrait hydroéthanolique de *C. spinosum* à 150 mg/kg (CSD1) et 250 mg/kg (CSD2) respectivement, en comparaison avec le groupe témoin (Ti). Alors qu'à partir de la 4<sup>ème</sup> heure jusqu'à la 6<sup>ème</sup> heure, pratiquement tous les groupes traités avec l'extrait de *C. spinosum* (CSD1, CSD2, CSD3) ont enregistré une réduction hautement significative ( $P \leq 0,01$ ) de l'œdème de la patte par rapport au témoin (Ti). Toutefois, l'administration du médicament anti-inflammatoire synthétique (diclofénac à 50mg/kg) a provoqué une diminution très significative ( $P \leq 0,01$ ) du %AUG chez le groupe STD à la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> heure, et hautement significative ( $P \leq 0,001$ ) à partir de la 4<sup>ème</sup> heure jusqu'à la fin de l'expérimentation comparativement au groupe témoin (Ti) (**Fig. 13**).

Par ailleurs, le groupe CSD3, traité avec l'extrait hydroéthanolique de *C. spinosum* à 250mg/kg a affiché une diminution significative ( $P \leq 0,05$ ) et très significative ( $P \leq 0,01$ )

du %AUG à la 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> heure respectivement en comparaison avec le groupe traité par le diclofénac à 50mg/kg (STD). Une réduction très significative ( $P \leq 0,01$ ) de l'œdème de la patte a été également constatée chez le groupe CSD2 (traité avec l'extrait de *C. spinosum* à 150mg/kg) à la fin de l'expérimentation. Par contre le groupe CSD1 (traité avec l'extrait de *C. spinosum* à 50mg/kg) a manifesté, au cours de cette dernière, une augmentation significative ( $P \leq 0,05$ ) du volume de la patte comparativement au groupe (STD) (**Fig. 13**).

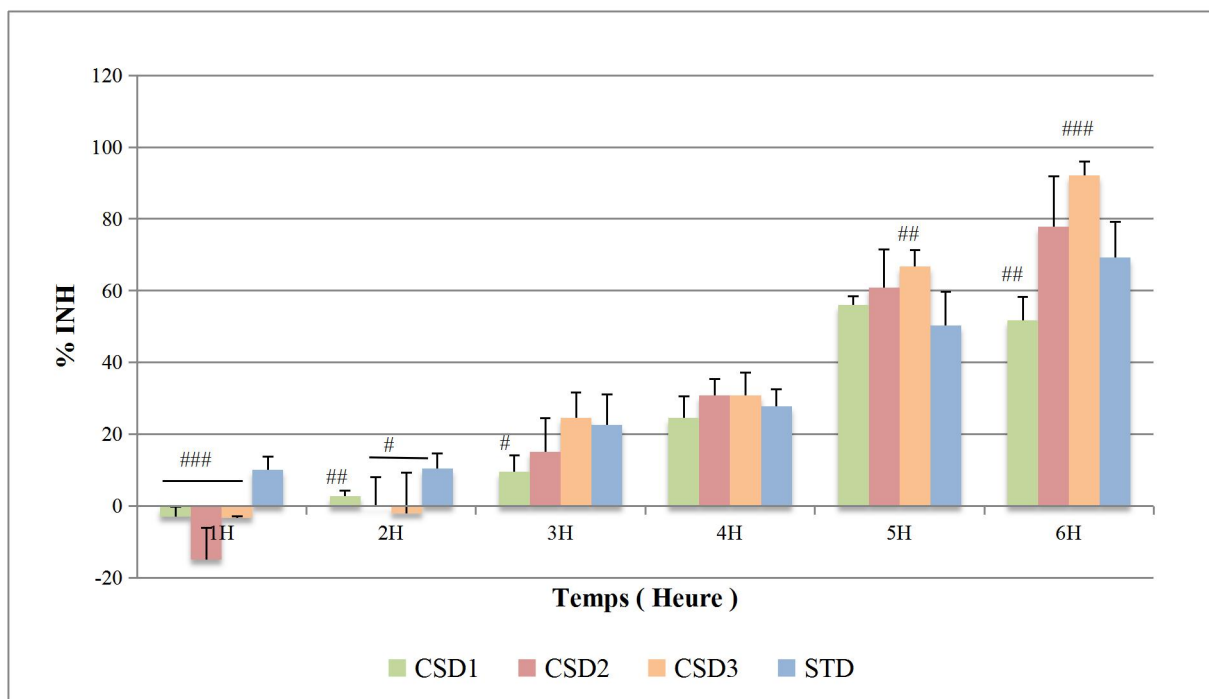


**Figure 13** : Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Ti : Groupe témoin, CSD1, CSD2, CSD3 : groupes traités avec l'extrait hydroéthanolique de *C. spinosum* à 50, 150 et 250mg/kg respectivement, STD : groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyenne±SD pour chaque groupe (n=5). \* $P < 0,05$  significatif, \*\* $P < 0,01$  très significatif, \*\*\* $P < 0,001$  hautement significatif comparativement au groupe témoin (Ti). # $P \leq 0,05$  significatif, ## $P \leq 0,01$  très significatif, ### $P \leq 0,001$  hautement significatif comparativement au groupe standard (STD)

### V.3. Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (% INH)

Les résultats du pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) fournissent des données supplémentaires à celles obtenues précédemment par le pourcentage d'augmentation (% AUG). En effet, il a été constaté, que le %INH chez le groupe CSD3 (traité avec l'extrait hydroéthanolique de *C. spinosum* à 250mg/kg) a été très significativement élevé ( $P \leq 0,01$ ) et hautement significativement élevé ( $P \leq 0,001$ ) à la 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> heure respectivement en

comparaison avec le groupe standard (STD). Tandis que, le groupe CSD1 (traité avec l'extrait de *C. spinosum* à 50mg/kg) a affiché un %INH significativement réduit ( $P \leq 0,01$ ) comparativement au groupe traité avec le produit de référence (STD) (**Fig. 14**).



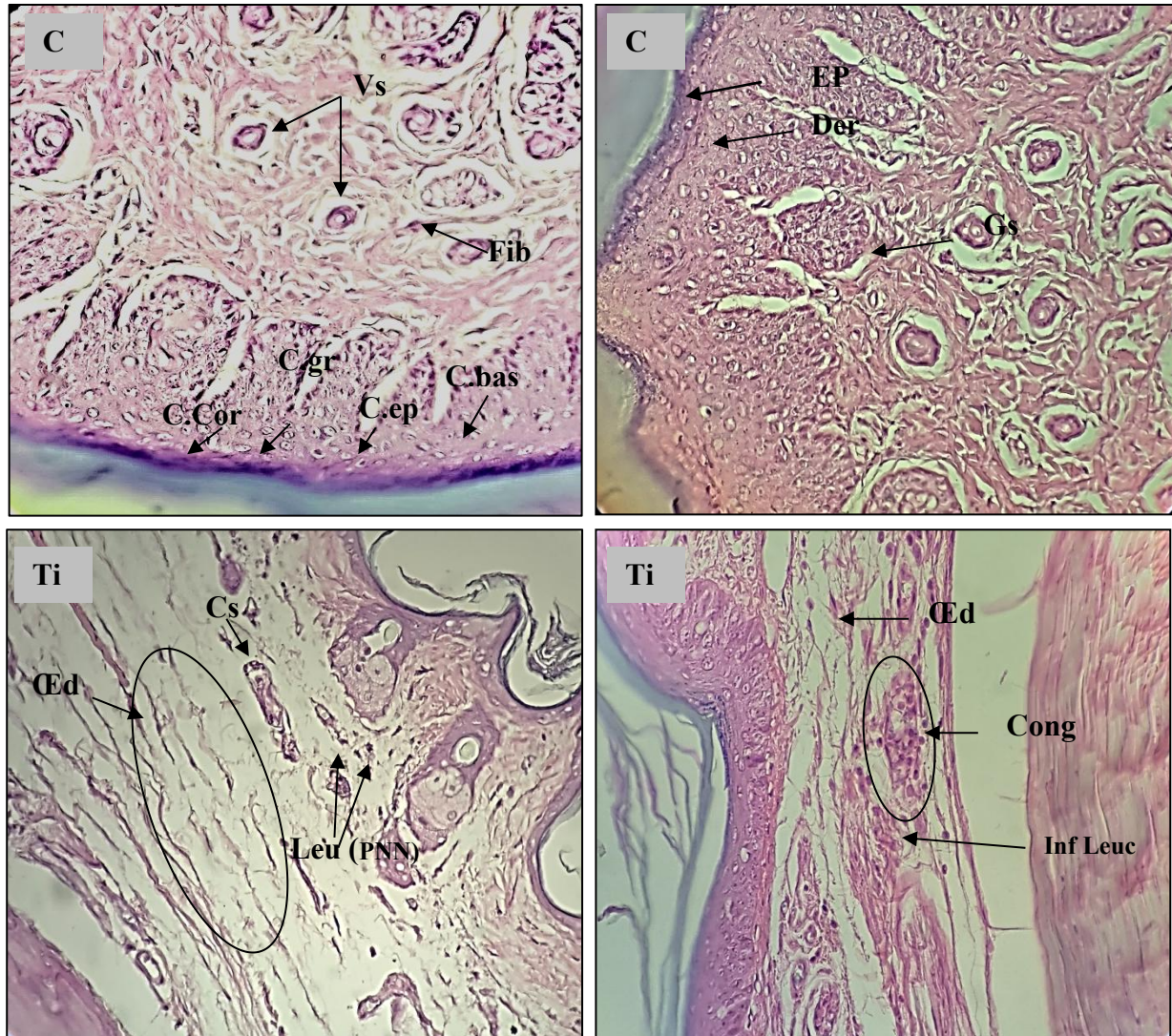
**Figure 14** : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. CSD1, CSD2, CSD3 : groupes traités avec l'extrait hydroéthanolique de *C. spinosum* à 50, 150 et 250mg/kg respectivement, STD : groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyenne±SD pour chaque groupe (n=5). # $P \leq 0,05$  significatif, ## $P \leq 0,01$  très significatif, ### $P \leq 0,001$  hautement significatif comparativement au groupe standard (STD)

## V.4. Etude histologique

### V.4.1. Histologie de la patte chez le groupe contrôle (C) et le témoin de l'inflammation (Ti)

Le groupe contrôle (C), ne faisant pas partie de la répartition des groupes d'expérimentation, et n'ayant subi ni inflammation, ni traitement, a été pris comme référence afin de différencier l'état physiologique de l'état pathologique dans notre étude. Les observations microscopiques de ce dernier, ont démontré un aspect sain, caractérisé par une répartition régulière des trois strates de la peau ; l'épiderme qui est composé principalement des couches ; cornée, granuleuse, épineuse et basale. Le derme comprenant un tissu conjonctif avec des fibroblastes, collagène, il est parcouru de vaisseaux sanguins et de glandes sébacées et sudoripares. Enfin, l'hypoderme. (**Fig. 15**).

Cependant, l'histologie a manifesté chez le groupe témoin de l'inflammation (Ti) un tissu conjonctif lâche correspondant à l'exsudat au niveau de l'épiderme, provoquant ainsi un désordre de la répartition des couches de ce dernier. Des vaisseaux capillaires ont apparus dilatés et engorgé d'hématies, et à leur proximité, un infiltrat leucocytaire contenant principalement des polynucléaires neutrophiles (PNN) a été nettement observé (**Fig. 15**).

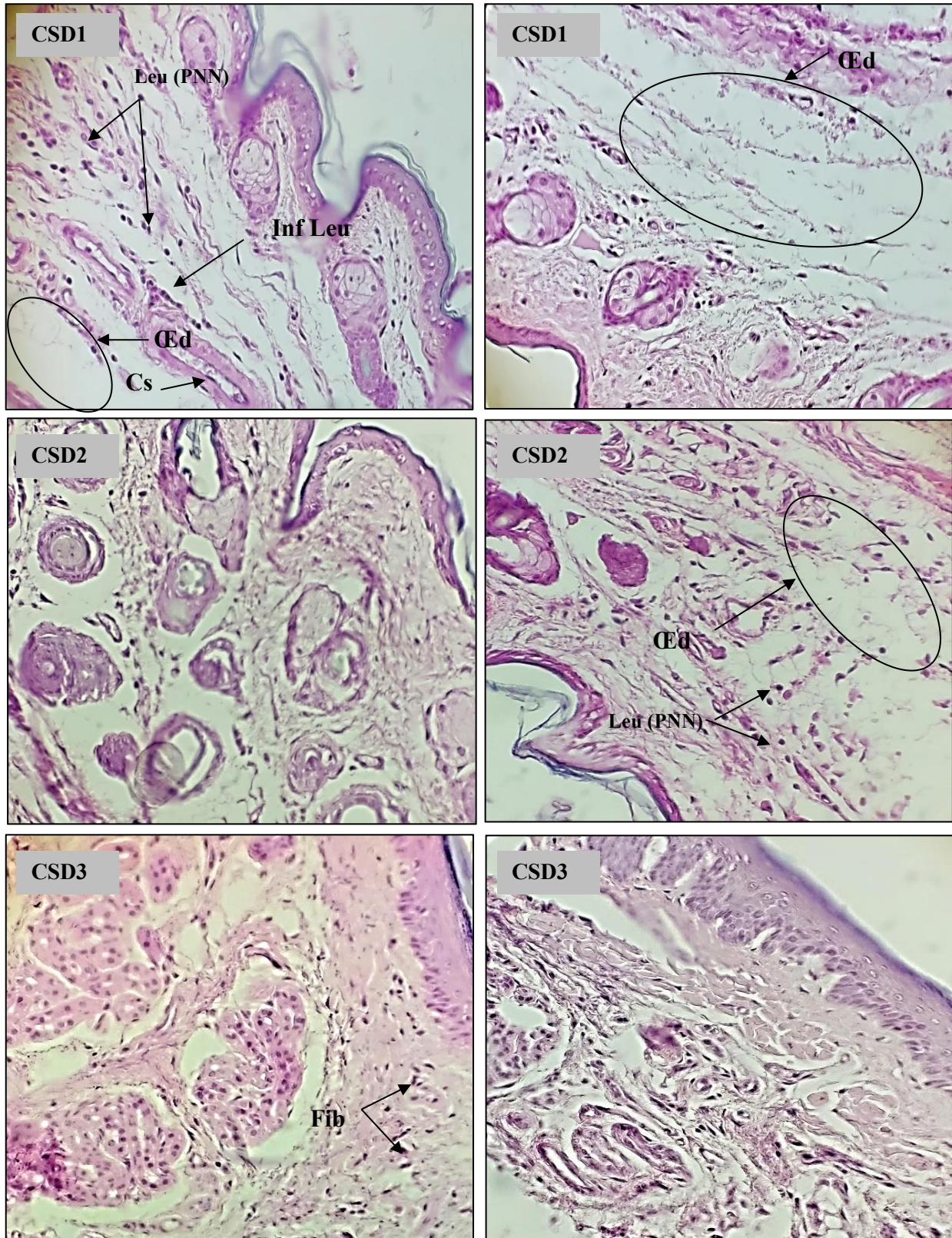


**Figure 15** : Coupes histologiques du tissu de la patte chez les souris du groupe contrôle (C) et le groupe témoin de l'inflammation (Ti) obtenus par coloration d'hématoxyline et éosine (H/E). Grossissement X40. Ep : Epiderme. Der : Derme. C.cor : Couche cornée. C.gr : Couche granuleuse. C.ep : Couche épineuse. C.bas : Couche basale. G.S : Glande sébacée. Vs : Vaisseau sanguin. Cs : Capillaire sanguin. Fib: Fibroblaste. œd : Œdème. Cong : congestion. Leuc : Leucocytes. PNN : polynucléaires neutrophiles. Inf Leuc : Infiltrat leucocytaire

#### V.4.2. Histologie de la patte chez les groupes traités avec l'extrait hydroéthanolique de *C. spinosum* à 50, 150 et 250mg/kg

L'étude histologique a révélé chez le groupe traité avec l'extrait hydroéthanolique de *C. spinosum* à 50mg/kg (CSD1) un œdème étendu tout le long du derme profond et interstitiel du tissu de la patte, associé à un infiltrat leucocytaire visiblement dispersé. Les vaisseaux sanguins ont apparus plus au moins dilatés. Tandis que le groupe CSD2, qui a été traité avec l'extrait de *C. spinosum* à 150mg/kg, a manifesté à l'histologie un œdème plus localisé avec une invasion leucocytaire modérée, ainsi qu'une présence discrète de quelques congestions **(Fig. 16)**.

Alors que, l'administration de l'extrait de *C. spinosum* à 250mg/kg a nettement réduit la réponse inflammatoire de la patte, en se manifestant par une disparition quasi-totale de l'œdème, et une absence totale de l'infiltrat leucocytaire. L'histologie de ce groupe a démontré également un grand nombre de fibroblastes au niveau du derme et des couches régulières de l'épiderme, sans anomalies apparentes. Ce profil rappelle amplement un aspect physiologique du tissu de la patte **(Fig. 16)**.

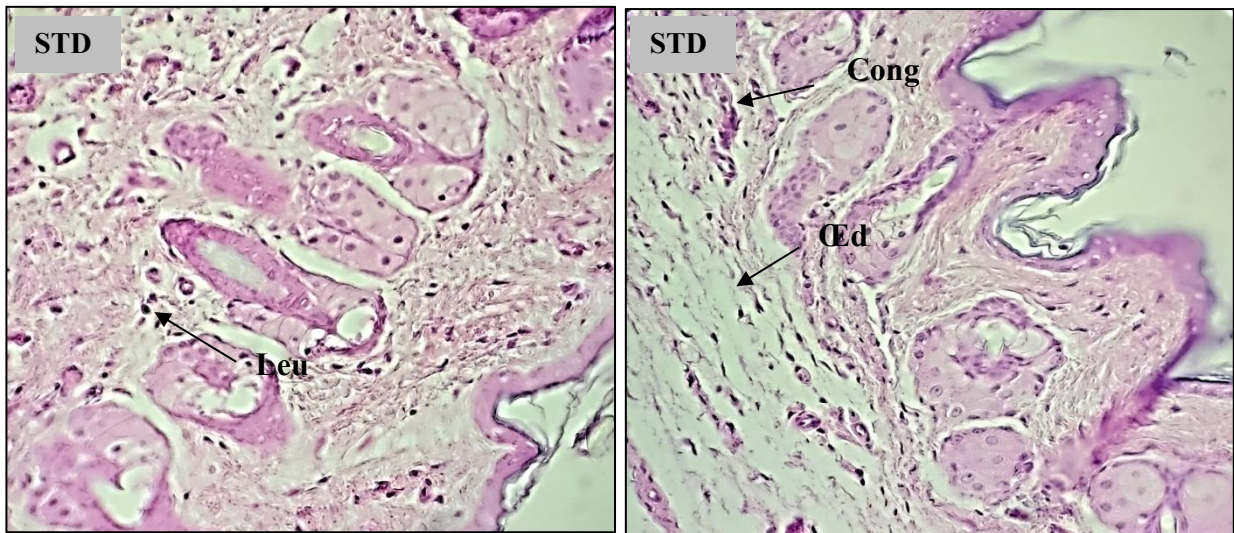


**Figure 16** : Coupes histologiques du tissu de la patte chez les groupes traités avec l'extrait hydroéthanolique de *C. spinosum* à 50, 150 et 250mg/kg correspondant à CSD1, CSD2 et CSD3 respectivement, obtenus par coloration d'hématoxyline et éosine (H/E). Grossissement X40. Cs : Capillaire sanguin. Fib: Fibroblaste. œd : Œdème. Cong : congestion. Leuc : Leucocytes. PNN : polynucléaires neutrophiles. Inf Leuc : Infiltrat leucocytaire



#### V.4.3. Histologie de la patte chez le groupe traité avec le diclofénac à 50mg/kg

L'analyse microscopique du tissu de la patte chez le groupe traité avec le Diclofénac à 50 mg/kg (STD) a présenté un œdème persistant au niveau de foyers lésionnels avec présence modérée d'infiltrat leucocytaire. Quelques congestions ont été également remarquées (Fig. 17).



**Figure 17** : Coupes histologiques du tissu de la patte chez le groupe standard traité avec le diclofénac à 50mg/kg obtenus par coloration d'hématoxyline et éosine (H/E). Grossissement X40. Œd : Œdème. Cong : congestion. Leu : leucocyte.

# Discussion

Au cours de notre expérimentation, une panoplie de résultats a été obtenus, il serait alors, intéressant de la décortiquer afin de mieux déterminer l'effet anti-inflammatoire de l'extrait hydroéthanolique de *Cichorium spinosum* L.

Lors du test de toxicité, l'administration orale de l'extrait de *C. spinosum* aux différentes doses choisies : 150, 250, 500 et 1000mg/kg de poids corporel n'a induit aucuns effets indésirables pendant les 14 jours d'observation. Ce qui signifie que notre extrait étudié ne présente aucun effet toxique.

Le pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) enregistré chez le groupe témoin de l'inflammation (Ti), a indiqué une forte augmentation du volume de la patte dès la 1<sup>ère</sup> heure, après l'injection de la carragénine. Cet œdème est resté relativement inchangé durant la première phase de l'inflammation, et a persisté pendant l'expérience par rapport aux autres groupes traitées. Ce qui prouve que la carragénine a induit une réaction inflammatoire engendrant un œdème. Ces résultats concordent avec plusieurs recherches qui montrent que l'inflammation est bi-phasique (**Devulder et al., 2002**). En effet, il est connu chez le modèle expérimental, que la carragénine dans une première phase initiale, qui dure environ une heure, provoque une inflammation aiguë résultant de la libération de l'histamine et de la sérotonine. La bradykinine est libérée au cours de la deuxième phase (1,5–3 heures), et la biosynthèse des prostaglandines intervient au-delà de la troisième heure (**Wantana et al., 2009**).

Néanmoins, une diminution significative de l'œdème de la patte des souris a été observée chez le groupe traité avec le diclofénac à 50mg/kg (STD) lors de la 1<sup>ère</sup> phase. Ce constat est en accord avec celui enregistré par **Alam et al., (2011)**, qui ont choisi le diclofénac comme produit référence. Cet anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) est très efficace contre l'œdème provoqué par la carragénine. Il agit principalement en inhibant la synthèse des prostaglandines (PG) par inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase (**Ahmad et al., 2013**). Les AINS ont effectivement une action sur deux types d'enzymes COX-1 et COX-2, agissant dans des régions différentes. La COX-1 apparaît dans la plupart des cellules, et est impliquée dans ses effets régulateurs protecteurs. La COX-2 est activée par l'inflammation et les cytokines pro-inflammatoires (**Inotai et al., 2010 ; Golden et al., 2018**).

L'administration orale de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 150mg/kg et 250mg/kg a entraîné une diminution significative du pourcentage d'augmentation de l'œdème

(%AUG) chez les groupes CSD2 et DSD3 respectivement, à partir de la 2<sup>ème</sup> phase de l'inflammation (3<sup>ème</sup> heure) comparativement au groupe témoin de l'inflammation (Ti). Ceci affirme l'effet inflammatoire de la carragénine qui par conséquent engendre l'œdème. Ces résultats sont en accord avec les travaux de **Zhu et al., (2011)**. Tandis que le groupe traité avec l'extrait de *C. spinosum* à 50mg/kg sont relativement tardé, quant a sont effet inhibiteur de l'œdème (à partie de la 4<sup>ème</sup> heure) en comparaison au groupe témoin (Ti).

De plus, à la fin de l'expérimentation (6<sup>ème</sup> heure) les groupes traités CSD2 et CSD3 ont manifesté une réponse anti inflammatoire qui s'est avérée significativement élevée par rapport au groupe traité avec le produit de référence (STD). Ces résultats ont été relativement en accord avec ceux rapportés par **Bouriche et al., (2016)** et **Messaoudi et al., (2016)** ayant démontré, en utilisant le même genre de cette plante étudié, que la richesse des extraits du *C. spinosa* en composés phénoliques et flavonoïdes a relativement contribué à l'effet inhibiteur de l'inflammation.

Des études antérieures ont corrélié l'activité anti-inflammatoire avec les composés bioactifs présents dans les extrais de la plantes. Il à été rapporté que l'acide caféique, qui est l'un des constituant du *C. spinosa*, inhibe la production de NO dans les macrophages, et réduit la production de TNF- $\alpha$ , d'IL-6 et d'IL- 1 $\beta$  (**Bufalo et al., 2013 ; Zhang et al., 2014**). De plus Zhou et ses collaborateurs (2010), ont montré que l'effet anti-œdémateux de l'extrait de *C. spinosa* repose principalement sur ses composés bioactifs tels que ; les flavonoïdes, acides phénoliques et les indoles, qui possèdent une action inhibitrice sur les médiateurs inflammatoires.

Les résultats du pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) ont révélé une corrélation négative par rapport au pourcentage d'augmentation (%AUG). A cet effet, l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à la forte dose de 250mg/kg a engendré chez le groupe CSD3, une réponse anti-œdémateuse significativement augmentée à la 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> heure comparativement au groupe standard (STD). Ce qui permet d'attribuer à l'action anti-inflammatoire de l'extrait de *C. spinosum* une relation dose-effet.

Les résultats obtenus au cours de l'étude histologique, ont montré que l'injection intra articulaire de la carragénine à 1% a induit une réaction inflammatoire aigue très considérable chez le groupe témoin de l'inflammation (Ti). Cette réponse s'est caractérisée par un tissu conjonctif lâche correspondant à l'exsudat et présence de congestions accompagnées d'infiltrat leucocytaire (PNN). Ces résultats ont été en concordance avec ceux indiqués par **Gonzaleztel-Callego et al., (2010)**, qui ont montré que l'inflammation aigue se traduit par

trois phénomènes : une congestion active par une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement et consiste dans une vasodilatation artériolaire/capillaire, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin (hyperémie) associée avec un ralentissement de la circulation sanguine, les vaisseaux sont dilatés et gorgés d'hématie. Un œdème inflammatoire qui se traduit par le passage du plasma du sang dans le tissu conjonctif interstitiel déterminant la formation de l'exsudat inflammatoire, il résulte de l'augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques produits par les mastocytes dont l'histamine. Une diapédèse leucocytaire due à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel, elle intéresse d'abord les polynucléaires (PNN), puis un peu plus tard les lymphocytes.

L'histologie du tissu de la patte chez le groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD) a révélé une diminution de l'étendue de l'inflammation avec une atténuation relative de l'œdème, mis à part quelques foyers inflammatoires, avec persistance de certains leucocytes et congestions capillaires. Ces constatations ont été en accord avec les résultats rapportés par **Rahmani et al. (2012)**, qui ont indiqué que le diclofénac a réduit à titre préventif l'œdème et a prévenu l'apparition de la congestion tissulaire, il a diminué également l'intensité de l'infiltrat et la taille des follicules œdémateux.

L'examen microscopique a confirmé parfaitement les résultats macroscopiques déterminés par les pourcentages d'augmentation et d'inhibition de l'œdème de la patte. En effet, l'histologie a appuyé ces résultats en montrant une régression de l'œdème chez le groupe CSD2 traité avec l'extrait de *C. spinosum* à 150mg/kg avec une présence modéré d'infiltrat leucocytaire par rapport au groupe témoin (Ti). En revanche l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 250 mg/kg administré au groupe CSD3 a révélé à l'histologie un aspect microscopique de restauration tissulaire, sans altérations, ni anomalies résultantes de l'effet inflammatoire de l'agent phlogistique. Ce profil a rappelé clairement l'état physiologique du tissu, correspondant au groupe contrôle (C).

# Conclusion et perspectives

Les plantes médicinales constituent un réservoir naturel qui suscite un intérêt particulier pour une médecine alternative exemptée d'effets secondaires/toxiques. Cette présente étude a contribué à investiguer *in vivo* l'activité antiinflammatoire de l'extrait de *Cichorium Spinosuim* L. considéré comme produit naturel dépourvu d'effets indésirables.

Les résultats du pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) ont révélé une élévation considérable, dépassant dès la 1<sup>ère</sup> heure de l'expérimentation, les 100% chez tous les groupes d'expérimentation. Ce qui signifie, que l'injection de la carragénine (1%) a provoqué une réaction inflammatoire aiguë, se caractérisant par un œdème marqué.

Le groupe témoin de l'inflammation (Ti) a enregistré un %AUG pratiquement inchangé, durant la 1<sup>ère</sup> phase et le début de la 2<sup>ème</sup> phase de l'inflammation, pour atteindre à la fin de l'expérimentation (6<sup>ème</sup> heure) un taux ne passant pas au-dessous de 60%.

L'administration de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosuim* à 150 et 250 mg/kg de poids corporel a réduit significativement la réponse inflammatoire chez les groupes CSD2 et CSD3 respectivement, comparativement au groupe témoin (Ti) à partir de la 3<sup>ème</sup> heure jusqu'à la fin de l'expérimentation. Quant à la dose de 50mg/kg de l'extrait *C. spinosuim*, elle a manifesté une action anti-œdémateuse significative plus tardivement (à la 4<sup>ème</sup> heure).

Les résultats du pourcentage d'inhibition ont apporté des données complémentaires, concernant l'action modératrice de l'inflammation engendrée par l'administration de l'extrait *C. spinosuim* à 250 mg/kg. Effectivement, le groupe CSD3 a enregistré un %INH significativement élevé à la 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> heure comparativement au groupe standard traité avec le diclofénac à 50mg/kg (STD), dépassant les 80% au dénouement de l'expérimentation.

L'étude histologique réalisée, a nettement soutenu les résultats préalablement obtenus. L'effet antiinflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosuim* à 250 mg/kg a manifestement été désigné chez le groupe CSD3, indiquant à l'histologie une restauration du tissu de la patte, sans altérations, ni remaniement causés par l'agent phlogistique (carragénine).

A la lumière des résultats obtenus lors de notre étude expérimentale, Il serait envisageable d'attribuer l'effet antiinflammatoire à l'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum* L. Cette activité biologique serait probablement due aux différentes actions des composants phytochimiques bioactifs contenus dans cette plante, notamment ; les polyphénols.

Enfin, les résultats obtenus lors de cette étude sont intéressantes, et comme perspectives, nous souhaitons que cette investigation sera approfondie par:

- ✓ A l'avenir, Il serait intéressant d'effectuer des études complémentaires *in vitro*, nécessaires pour comprendre les mécanismes et cellulaires cibles de l'action antiinflammatoire.
- ✓ Identifier et isoler également les principes actifs responsables de cet effet et déterminer leurs mécanismes d'action dans le processus inflammatoire.
- ✓ En outre, des évaluations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques seraient indéniablement envisageables, en modifiant la voie d'administration, la dose administré et même la posologie de notre traitement.



# Annexes

Annexe 1 : Photos des différentes étapes de l'étude histologique



1- Circulation



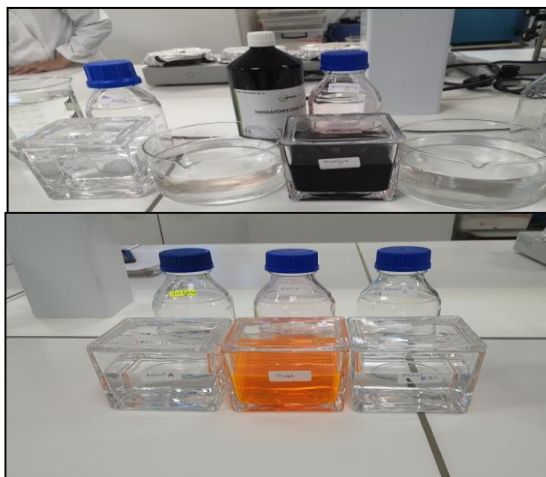
2- Inclusion et enrobage



3- Microtomie



4- Déparaffinage et réhydratation



5- Coloration H/E



6- Montage des lames

**Annexe 2 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG)**

	<b>1H</b>	<b>2H</b>	<b>3H</b>	<b>4H</b>	<b>5H</b>	<b>6H</b>
<b>Ti</b>	122 ±7,40	127±6 6,65	120,14±11,33	108,52±11,68	100,86±6,43	68,16±5,38
<b>CSD1</b>	125,85±3,34	123,41±1,79	108,72±5,64	81,91±6,52	44,34±2,41	32,93±4,46
<b>CSD2</b>	140,41±10,68	127,01±10,03	101,98±11,22	74,97±4,76	39,45±10,75	15,06±9,55
<b>CSD3</b>	126,31±0,67	129,55±14,43	90,54±8,44	75,05±6,93	33,52±4,68	5,37±2,65
<b>STD</b>	109,94±4,54	113,70±5,21	92,92±10,22	78,27±5,09	50,04±9,32	20,95±6,79

**Annexe 3 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (% INH)**

	<b>1H</b>	<b>2H</b>	<b>3H</b>	<b>4H</b>	<b>5H</b>	<b>6H</b>
<b>CSD1</b>	-3,00±2,74	2,82±1,41	9,50±4,69	24,51±6,01	56,03±2,39	51,68±6,55
<b>CSD2</b>	-14,9±8,75	-0±8,21	15,11±9,33	30,91±4,39	60,88±19,66	77,90±14,02
<b>CSD3</b>	-3,37±0,55	-2±11,36	24,46±7,02	30,84±6,38	66,76±4,64	92,12±3,89
<b>STD</b>	10,02±3,71	10±4,10	22,65±8,51	27,87±4,09	50,38±9,24	69,25±9,96

Référence bibliographique

**A**

- Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M., Taufiq Yu H (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation. A review. *Veterinary world*, 11(5) : 627.
- Alouche LF, Fioravante TM (2014). Lay-off: uma alternativa para as indústrias enfrentarem o atual contexto econômico brasileiro. *Portal Migalhas*.
- Androniki P, Nikolaos P, Nikolaidis H. (2015). Effets du type de sol et du compost de déchets solides municipaux comme amendement du sol sur la croissance de *Cichorium spinosum* (chicorée épineuse)., 195 ,195-205.
- AYMERIC J L, et LEFRANC G (2009). Immunologie humaine. De Boeck supérieur. Bruxelles, Belgique.

**B**

- Banwart SA, Black H, Cai Z, Gicheru PT, Joosten H, Victoria R.L, Milne E, Noellemeyer E, and Pascual. U. (2015) . The global challenge for soil carbon. Banwart (Ed.), Soil Carbon, CABI—CAB International. Wallingford UK and Boston USA, 1-9.
- Barnes PJ (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids. molecular mechanisms. *Clinical science*. 94(6) : 557-572.
- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes F J, Hodis HN, Matsumoto AM, Yialamas M A (2018). Testosterone therapy in men with hypogonadism. an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology et Metabolism*. 103(5) : 1715-1744.
- Botting RM, et Botting J H (2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain. An overview. *Clin Drug Investing*, 19 : 1 -7. .
- Briudes V, Angelis A, Vougiopoulou K (2016). Phytochemical analysis and antioxidant potential of the phytonutrient-rich decoction of *Cichorium spinosum* and *C. intybus*. *Planta Medica*. 82(11-12) : 1070–1078.
- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (2011). Goodman & Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics. 12e éd. McGraw-Hill Medical. 2011-2084.

**C**

- Carazzone C, Mascherpa D, Gazzan G, Papetti A (2013). Identification of phenolic constituents in red chicory salads (*Cichorium intybus*) by high-performance liquid chromatography with diode array detection and electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*. 138 :1062-1071.

- Casanova LM, Silva D, Sola-Penna M, Magalhães Camargo LM, Catelan SC, Belentani RM, Marques LC, Silva ER, Silva MA, Caparroz-Assef SM, Cuman RKN, Bersani-Amado CA (2006). The role of adrenal corticosteroids in the anti inflammatory effect of the whole extract of *Harpagophytum procumbens* in rats *Phytomedicine*. 13 : 446-451.
- Charles NS, Peter AW, Derek WG (2010). *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press. 2-3(inflammation augue).
- COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (2010).Item 174. Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens [Internet]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato25/site/html/cours.pdf>.
- Cros, G. (2008). Chicoric acid, a new compound able to enhance insulin release and glucose uptake. *Biochem Biophys Res Commun*. 377 :131–135.

## D

- Devillier P (2005). Effets synergiques et additifs entre les différentes classes d'antiinflammatoires de l'asthme. *Rev fr allergol*. 45 : 416-421.
- Dussauze H, Bourgault I, Doleris LM, Prinseau J, Baglin A, and HanslikT. (2007). Corticothérapie systémique et risque infectieux. *Rev Méd Interne*. 28 :841-851.
- Duychartsch, Ouret P, Hauw J (2002). Cours Anatomie Pathologique PCEM2. Université Paris VI, faculté de médecine Pierre et Marie Curie : 60-98.

## E

- Eming SA, Krieg T, Davidson JM (2007). Inflammation in Wound Repair. *Molecular and cellular Mechanisms. Journal of Investigative Dermatology*. 127 : 514-525.

## F

- Fang YZ, Yang S, Wu G (2002). Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.*, 18(10) :872–879.
- Fiset M É, Gilbert C, Poubelle P E, Pouliot M (2003). Human neutrophils as a source of nociceptin. a novel link between pain and inflammation. *Biochemistry*. vol 42, no 35, p. 10498-10505. Doi : 10.1021/bi0300635.

## G

- Gemeinholzer B, Bachmann K (2005). *Plant Syst. Evol*. 253 : 100-105.
- Guedj J, Piorowski G, Jacquot F, Madelain v, Nguyen T, Rodallec A (2018). Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus : A translational study in cynomolgus macaques. *PLoS medicine*. 15(3) : e1002535.

## F

- Ferruzzi Ho LMG, Janle EM, Wang J, Gong B, Chen TY, Lobo J, Cooper B, Wu QL, Talcott ST, Percival SS, Simon JE, Pasinetti GM (2013). Identification of brain targeted bioactive dietary quercetin-3-O-glucuronide as a novel intervention for Alzheimer's disease. *FASEB J.* 27 : 769-781.

## I

- Innocenti M, Gallori S, Giaccherini C, Ieri F, Vincieri FF, Mulinacci N (2005). Evaluation of the phenolic content in the aerial parts of different varieties of *Cichorium intybus* L. *J Agric Food Chem.* 53 : 6497–6502.

## J

- Jick H (1994). Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Lancet.* 343(8900) : 769- 772.
- Jouzeau JY, Daouphars AM, Benani A, and Netter P (2004). Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroenterol Clin Biol.* (28) : 7-17.

## K

- Kavvadas DS (1956). *Illustrated Botanical-Phytological Lexicon*. Pelekanos, Athens (in Greek).
- Kessel L, Tendal B, Jorgensen KJ, Erngaard D, Flesner P, andresen JL, and Hjortdal J (2014). Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal antiinflammatory eye drops. *Ophthalmology.* 121(10) : 1915-1924.

## L

- Landete JM (2012). Updated knowledge about polyphenols functions, bioavailability, metabolism, and health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.*
- Landete JM (2013). Dietary intake of natural antioxidants. vitamins and polyphenols. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 53(7) : 706–721.
- Lee J, Scagel CF (2013). Chicoric acid: chemistry, distribution, and production. *Front Chem.* 1(40) : 406-560.

## M

- Male A (2007). *A Theoretical and Contextual Perspective. A Theoretical et Contextual Perspective* (Vol. 27). Ava Publishing.
- Marschner P, editor (2012). *Marschner's Mineral Nutrition of Higher Plants*. Amsterdam. Elsevier.

- Mikaeloff Y, Kezouh A, and Suissa S. (2008). Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol.* 65(2) : 203-9.
- Miossec Ch, Mikaeloff Y, Heron D, Merzoug V, Cormier-Daire V, De Lonlay P, (2003). Neurological presentation in pediatric patients with congenital disorders of glycosylation type Ia. *Neuropediatrics.* 34(01) : 1-6.
- Moura D, Tinoco LW, and Costa SS (2014). Identification of chicoric acid as a hypoglycemic agent from *Ocimum gratissimum* leaf extract in a biomonitoring in vivo study. *Fitoterapia.* 93 : 132–141.

### N

- Nathan C (2002) .Points of control in inflammation. *Nature.* 19-26, 420 : 846-852.
- Noordwijk M Van, Goverse T, Ballabio C, Banwart SA, Bhattacharyya T, Goldhaber M, Nikolaidis N, Noellemeyer E, and Zhao Y (2015). Soil carbon transition curves. reversal of land degradation through management of soil organic matter for multiple benefits . Banwart (Ed.). *Soil Carbon .CABI—CAB International.* Wallingford UK and Boston USA. 26-46.

### P

- Papafilippaki A, Paranychianakis N, and Nikolaidis NP (2015). Effects of soil type and municipal solid waste compost as soil amendment on *Cichorium spinosum* (spiny chicory) growth. *Sci. Hortic. (Amst.).* 195 : 195-205.
- Payne DNR, Adcock IM (2001). Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2 : 145–150.
- Petropoulos S, Fernandes A, Barros L, and Ferreira I (2017). A comparison of the phenolic profile and antioxidant activity of different *Cichorium spinosum* L. ecotypes. *J. Sci. Food Agric.* 98 : 183-189.
- Pipet A, Colas H, Wessel F, and Magnan A (2012). Réactions d’hypersensibilité aux antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez l’enfant. *Journal de pédiatrie et de puériculture.* 25 : 249-254.

### R

- Rankin JA (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clin Issues.* 15 : 3-17.
- Regnault JP (1992). Réactions immunitaires. In *Agression et défense du corps humain.* Vigot, (Paris). pp : 202-225.



- Risser A, Donovan D, Heintzman J (2009). NSAID prescribing precautions. *American family physician*. 80 (12) : 1371-8.
- Russell R (2011). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal damage—problems and solutions. *Postgrad Med J*. 77(904) :82-8.

### S

- Savona-Ventura C, Grima S, Buttigieg G (2009). Metabolic carcinogenesis in the Maltese population. *Experimental and clinical endocrinology et diabetes*. 117(02) : 78-82.
- Setty AR, Sigal LH (2005). Herbal Medications Commonly Used in the Practice of Rheumatology Mechanisms of Action, Efficacy, and Side Effects. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 34 : 773-784.
- Sherwood ER, Toliver-kinsky T(2004). Mechanisms of the inflammatory response. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, vol 18, no 3 : 385-405. Doi : <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2003.12.002>
- Spyridon AP, Efi L, Georgia N, Angela F, Konstantinos P, konstantinos A, Lillian B, and Isabel F (2017). Effet de la salinité sur la valeur nutritionnelle, la composition chimique et la teneur en composés bioactifs de *Cichorium spinosum* L. *J Agric food chem*. 214 : 129-136.
- Street RA, Sidana J, Prinsloo G (2013). *Cichorium intybus*. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013*.

### T

- Thomas B (2017). Pharmacologie. anti-inflammatoires. IFSI.
- Tusch D, Lajoix AD, Hosy E, Azay-Milhau J, Ferrare K, Jahannault C, Toussaints FJ, Jacob PM, Lagrost L, Chapman J (2003). L'athérosclérose physiopathologie, diagnostics, thérapeutique. Masson. Paris : 20.
- Tréchet P, Jouzeau JY (2014). Bases chimiques et pharmacologiques des AINS. CHU de Nancy, hôpital Central, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy cedex, France. 5(3) : 212-217.

### V

- Vardavas CI, Majchrzak D, Wagner KH, Elmadfa I, and Kafatos A (2006). Lipid concentrations of wild edible greens in Crete. *Food Chem*. 4(10) : 822-834.
- Vignaud JM, Hofman P, Chatelet FP (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire. Paris Maloine ; 320-331.

## W

- Weill B, Batteux F 2003. Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck Supérieur.
- Wei M S, Chen L, Liu J, Zhao J, Liu W, and Feng F (2016). Protective effects of Chotosan Fraction and its active components on beta-amyloid-induced neurotoxicity. *Neurosci Lett* . 143-149.
- Wiart C (2006). *Ethnopharmacology of Medicinal Plants. Asia and the Pacific*. Eds, Humana Press (Totowa). 1-20.

## Y

- Yamada M, Sakuda K (1987). Analysis of almost-periodic distributed feedback slab waveguides via a fundamental matrix approach. *Applied optics*. 26(16) : 3474-3478.

## Z

- Zeghichi S, Kallithraka S, and Simopoulos A (2003). Nutritional composition of *Molochia (Corchorus olitorius)* and *stamnagathi (Cichorium Spinosum)*. *Plants in human health and nutrition policy* World Rev. Nutr. Diet. Basel Karger. 91 :1-21.