

République Algérienne Démocratique et Populaire

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



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعية
و الحياة

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

Présenté par

M^{lles} Ameer Messafah Imene et Bakeriti Dehiba

Pour l'Obtention du Diplôme de

MASTER EN PHARMACOTOXICOLOGIE

Thème

**Evaluation de la propriété de l'extrait hydro-éthanolique
de *Cichorium spinosum* L. sur la modération de
l'inflammation induite par la carragénine chez la souris**

Soutenu publiquement le : 12/07/2022

Devant le Jury :

Présidente :	Douichene. S	MCA	Université de Mostaganem
Encadreur :	Djebli. N	Pr	Université de Mostaganem
Co-Encadreur :	Chenini-Bendiab. H	Dr	Université de Mostaganem
Examinatrice :	Benhamimed. A	MCA	Université de Mostaganem

« Laboratoire de recherche -Pharmacognosie & Api-Phytothérapie- »

Année universitaire 2021/2022

REMERCIEMENTS

*Tout d'abords nous rendons grâce à **ALLAH** de nous avoir donné la vie, la force nécessaire pour réaliser ce travail.*

*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 le jour.*

*Nous remercions chaleureusement Madame **CHENINI-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.*

*Nous tenons à remercier profondément Mme **DOUICHENE. S** pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury de notre soutenance*

*Nous exprimons notre profonde gratitude et nos plus vifs remerciements à Mme **BENHAMIMED. A** qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être examinatrice de ce travail.*

Nous remercions également la doctorante Hafida pour ses nombreux conseils et son aide précieuse

*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**.*

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre mémoire et qui nous ont aidées lors de la rédaction de ce document. Ainsi qu'à ceux dont le nom n'apparaît pas dans cette page et qui nous ont aidés d'une manière ou d'une autre à réaliser ce travail.

Dédicace

C'est avec grand plaisir que je dédie ce modeste travail à :

Ma mère Ameer Messafah Bakhta,

J'aimerais te remercier pour tous ce que tu as fait pour moi jusqu'à ce jour j'avoue vraiment que tu étais pour moi la lumière qui guide mes routes. Je te dois toute ma réussite. J'espère que mon travail sera le témoignage de ma gratitude et mon respect les plus profonds.

Mon père,

Je prie pour votre pardon et pour faire de vous l'un des habitants de Janah.

A mon homme, Mohamed el amine,

Merci à celui qui m'a soutenu après mon père et m'a aidé. Grâce à toi, mon travail a vu le jour.

A mon cher frère : Abdel Aziz

Merci à ma deuxième maman Djamila, toutes mes tantes : Rehia, Nasira et Nebia

A mes chères sœurs : Soumia, Rania, Sara et Rimes

A mon très cher petit : Akram

A mes très chères amies : Salima, Dehiba et pour toi Manal et Hafida.

A tous la famille Ameer Messafah

Imene

Dédicace

Je Commence par remercier «ALLAH» le tout puissant de m'avoir donné le courage, la volonté et l'amour du savoir pour pouvoir réaliser ce modeste travail.

*A l'âme de mon père **Bakreti mansour** Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en ton absence. J'aurais aimé que tu sois à mes côtés ce jour. Que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme. Merci papa pour tout ce que tu m'as donné pour devenir qui je suis aujourd'hui.*

*A ma CHERE mère **Arbi Ben Chrif Halima** je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour toi. Tes prières, tes encouragements et ton soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse dieu, le tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te procurer une longue vie. Du fond du cœur : MERCI.*

*A l'âme de ma sœur **Amel** qui est toujours vivante dans nos cœurs.*

*A mes chères sœurs : **Fatima , Amariya ,Ahlem***

*A mes chères frères **Mohamed** et mon prince **Bachir***

*A mes chères cousines : **Nawal , Ibtissam , Samira***

*A mes chères amies : Mon binôme **Imene**, Mes amies **Khadidja, Salima ,Sandra ,Manel ,Nesserine***

*A mon oncle **Ammour hamdi**.*

A tous ceux qui m'ont aidé dans ce travail.

Dehiba

Liste des figures

Figure 01	Les quatre signes d'inflammation.....	03
Figure 02	la réaction de l'inflammation.....	05
Figure 03	<i>Zingiber officinale</i>	12
Figure 04	<i>Schinusterebinthifolius</i>	13
Figure 05	<i>Cameliasinensis</i>	13
Figure 06	<i>Curcuma longa</i>	13
Figure 07	Huile d'olive.....	14
Figure 08	<i>Cichorium spinosum</i> L.....	15
Figure 09	répartition géographique du <i>Cichorium spinosum</i> L.....	16
Figure 10	Répartition des groupes d'expérimentation.....	20
Figure 11	Administration des échantillons par gavage gastrique.....	20
Figure 12	Injection sub-plantaire de la patte des souris par la carragénine.....	21
Figure 13	Mesure de l'œdème avant (A) et après (B) l'injection de la carragénine.....	21
Figure 14	: Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation.....	26
Figure 15	Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation.....	27
Figure 16	Examen microscopique 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)	28
Figure 17	Examen microscopique du tissu de la patte chez les groupes traités avec l'extrait hydro-éthanolique de <i>C. spinosum</i> à 50,150, 250mg/kg correspondant à CsD2, CsD2 et CsD3 respectivement, obtenus par coloration d'Hématoxyline et éosine (H/E).....	30
Figure 18	Examen microscopique du tissu de la patte chez le groupe traité avec le diclofénac à 50mg/kg standard (STD) obtenus par coloration d'Hématoxyline et éosine (H/E).....	31

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différents cellules inflammatoires intervenant au cours de la réponse inflammatoire	8
Tableau 2 : Récapitulatif des médiateurs de l'inflammation	9
Tableau 3 : Taxonomie de la plante <i>C. spinosum</i>	16
Tableau 4 : Les composants biochimiques de <i>C. spinosum</i>	17
Tableau 5 : Résultat de test de toxicité de l'extrait de la plant <i>C. spinosum</i> L. (C.s) au cours des 14 jours d'observation	25

Liste d'abréviation

% AUG : pourcentage d'augmentation du volume de la patte

% INH : pourcentage d'inhibition du volume de la patte

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdienne

AIS : anti-inflammatoire stéroïdienne

COX : cyclooxygénase

LT : lymphocytes

P.C : poids corporelle

PG : prostaglandine

PN : polynucléaire neutrophile

C.bas : couche basale

C.cor : couche cornée

C.ep : couche épineuse.

C.gr : couche granuleuse.

Cong : congestion

Cs : capillaire sanguin.

Cs : Cichorium spinosum L.

Der : Derme.

Fib : Fibroblaste .

G.s : Glonde sébacée.

GC : Glucocorticoïdes

Leu : leucocytes

LT : lymphocytes.

Œd : Œdème.

PNN : polynucléaire neutrophiles

STD : Standard.

Ti : témoin de l'inflammation .

Table de matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviations

Introduction générale1

Revue bibliographique

Chapitre I : l'inflammation

I.1. Généralités.....	3
I.2.Symptômes.....	3
I.3.Ethiologie.....	4
I.4. Types d'inflammation.....	4
I.4.1. Inflammation aiguë.....	4
I.4.2.Inflammation chronique.....	4
I.4.2.1. Inflammation chronique non spécifique.....	4
I.4.2.2. Inflammation chronique spécifique.....	5
I.5. Physiopathologie de la réaction inflammatoire.....	5
I.5.1. Phase vasculo-exsudative.....	6
I.5.2. Phase cellulaire.....	6
I.5.3.Détersion.....	6
I.5.4.Réparation et cicatrisation.....	7
I.6.Les cellules de l'inflammation.....	7
I.7.Les médiateurs de l'inflammation.....	9
I.8.Certaines maladies inflammatoires.....	9
I.8.1.Gingivite.....	9
I.8.2.Pharyngite.....	9
I.8.3.Hépatite.....	9
I.8.4.Dermatite.....	10

Chapitre II : Anti-inflammatoires

II.1Anti-inflammatoires de synthèse.....	11
II.1.1.Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	11
II.1.2.Anti-inflammatoires stéroïdiens.....	11
II.2. Anti-inflammatoires d'origine végétale.....	12
II.2.1. Certaines plantes dotées de propriétés anti-inflammatoires.....	12
II.2.1.1. Le gingembr (<i>Zingiberofficinalis</i>).....	12
II.2.1.2.Le faux-poivrier (<i>Schinusterebinthifolius</i>).....	12
II.2.1.3. Le thé vert (<i>Camellia sinensis</i>).....	13
II.2.1.4.Le curcuma (<i>Curcuma longa</i>).....	13
II.2.1.5.L'huile d'olive.....	14

Chapitre III: *Cichorium spinosum* L.

III.1.Généralités.....	15
III.2.Description botanique et Classification systématique.....	15
III.3.Répartition géographique.....	16
III.4. Récolte et composition biochimique de <i>C. spinosum</i>	17
III.5.Composition phytochimique.....	17
III.5.1.Polyphénols.....	17
III.5.2. Caroténoïdes.....	17
III.5.3. Acide ascorbique.....	18
III.5.4. α -Tocophérol.....	18
III.6. Activités thérapeutiques.....	18
III.6.1. Cardio-protectrice.....	18
III.6.2. Antioxydante.....	18
III.6.3. Antidiabétique.....	18

Etude expérimentale

Matériels et méthodes

IV.1. Matériel végétal.....	19
IV.2.Matériel animal.....	19
IV.3.Test de toxicité.....	19
IV.4.Répartition des groupes d'expérimentation et prétraitement.....	20
IV.5.Induction de l'inflammation.....	21
IV.6. Paramètres étudiés.....	21
IV.6.1.Mesure de l'œdème.....	21
IV.6.2.Etude histologique.....	22
IV.6.2.1. Poste-fixation.....	22
IV.6.2.2. Décalcification.....	22
IV.6.2.3. Macroscopie.....	23
IV.6.2.4. Circulation.....	23
IV.6.2.5. Inclusion et enrobage.....	23
IV.6.2.6. Microtomie.....	23
IV.6.2.7. Coloration.....	23
IV.6.2.8. Montage des lames.....	24
IV.6.2.9. Lecture microscopique.....	24
IV.7. Analyses statistiques.....	24

Résultats et discussion

IV.1. Test de toxicité.....	25
IV.2. Pourcentage d'augmentation du volume de la patte.....	26
IV.3. Pourcentage d'inhibition du volume de la patte.....	27
V.4. Etude histologique.....	27
V.4.1. Histologie du tissu de la patte chez les groupes : contrôle (C) et témoin de l'inflammation (Ti).....	27
V.4.2. Histologie du tissu de la patte chez les groupes traités avec l'extrait hydro-éthanolique De <i>C.spinosum</i>	29
V.4.3. Histologie du tissu de la patte chez le groupe standard traité avec le Déclofénac à 50mg/kg (STD).....	31
Discussion.....	32
Conclusion et perspectives.....	35

Références bibliographiques

Annexes

الملخص

في حين أن مضادات الالتهاب الاصطناعية فعالة وشائعة الاستخدام، إلا أنها غير معفاة من الآثار الجانبية. ولهذا السبب ركزت الأبحاث على الطب البديل القائم على النباتات الطبية دون آثار ضارة. الهدف من هذه الدراسة هو التحقيق في الجسم الحي في الإمكانيات المضادة للالتهابات لمستخلص *Cichorium spinosum* L. استند هذا التقييم إلى نموذج تجريبي لالتهاب المخالب الناجم عن الالتهاب. تم حقن carrageenan 1% في منطقة المخلب لجميع الحيوانات التجريبية. قبل ساعة واحدة من حدوث الالتهاب، تلقت مجموعات CsD1 CsD2 وCsD3 عن طريق الفم المستخلص المائي الإيثانولي من *C. spinosum* عند 50 و150 و250 ملغ/كغ على التوالي. تمت معالجة المجموعة القياسية (STD) بالمنتج المرجعي (diclofenac عند 50 ملجم/كجم)، بينما تلقت مجموعة التحكم في الالتهاب (Ti) الماء المقطر. تم تحديد تقييم الوذمة عن طريق حساب النسبة المئوية المئوية للزيادة (% AUG) وتثبيط (% INH) للوذمة. تم إجراء فحص نسيجي للمخلب في نهاية التجربة. سجلت النتائج التي تم الحصول عليها تخفيفاً كبيراً في نسبة AUG في المجموعات المعالجة: CsD1 وCsD2 وCsD3 من الساعة الثالثة حتى نهاية التجربة مقارنة بمجموعة التحكم (Ti). بينما أظهرت المجموعة المعالجة CsD3، في الساعة الخامسة والسادسة، انخفاضاً كبيراً في مستوى INH مقارنة بمجموعة الأمراض المنقولة مقارنة بالمجموعة القياسية (STD). ومع ذلك، كشف الفحص المجهرى عن استعادة ملحوظة للآفات التي يسببها العامل الالتهابي في المجموعة التي عولجت بمستخلص *C. spinosum* عند 250 ملغ/كغ (CsD3)، مما أظهر في علم الأنسجة توهناً للوذمة مع الانتعاش الكامل تقريباً من تسلل الكريات البيضاء. بناءً على هذه النتائج، من المناسب نسب القدرة المضادة للالتهابات إلى مستخلص *Cichorium spinosum* L. الذي من المحتمل أن تمنحه هذه المواد الكيميائية النباتية النشطة بيولوجياً. تظل هذه النتائج واعدة للتطبيقات المحتملة في المجال الدوائي.

الكلمات المفتاحية : *Cichorium spinosum* L. ، التهاب ، نشاط مضاد للالتهاب ، كارجينين، في الجسم الحي.

Résumé

Alors que les anti-inflammatoires de synthèse sont efficaces et couramment utilisés, pourtant ils ne sont pas exemptés d'effets secondaires. C'est pour cette raison, que la recherche s'est orientée vers une médecine alternative à base de plantes médicinales dépourvues d'effets néfastes. L'objectif de cette étude est d'investiguer *in vivo* le potentiel anti-inflammatoire de l'extrait de *Cichorium spinosum* L. Cette évaluation a été basée sur un modèle expérimental de l'inflammation de la patte induite par un agent inflammogène. La carragénine à 1% a été injectée sur la zone sub-plantaire de tous les animaux d'expérimentation. Une heure avant l'induction de l'inflammation, les groupes CsD1, CsD2 et CsD3 ont reçu par voie orale l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 50, 150 et 250mg/kg respectivement. Le groupe standard (STD) a été traité avec le produit de référence (diclofénac à 50mg/kg), tandis que le groupe témoin de l'inflammation (Ti) a reçu l'eau distillée. L'appréciation de l'œdème a été établie par le calcul de pourcentage d'augmentation (%AUG) et d'inhibition (%INH) de l'œdème. Un examen histologique de la patte a été effectué au dénouement de l'expérimentation. Les résultats obtenus ont enregistré une atténuation significative du %AUG chez les groupes traités : CsD1, CsD2 et CsD3 à partir de la 3^{ème} heure jusqu'à la fin de l'expérimentation comparativement au groupe témoin (Ti). Tandis que le groupe traité CsD3 a indiqué, à la 5^{ème} et 6^{ème} heure, un taux du %INH significativement diminué comparativement au groupe STD. Cependant, l'examen microscopique a révélé une restauration remarquable des lésions causées par l'agent phlogistique chez le groupe traité avec l'extrait de *C. spinosum* à 250mg/kg (CsD3), en présentant à l'histologie une atténuation de l'œdème avec une résorption quasi-totale d'infiltrats leucocytaires. En se basant sur ces aboutissements, il est approprié de décerner le potentiel antiinflammatoire à l'extrait de *Cichorium spinosum* L. qui probablement est conféré par ces composants phytochimiques bioactifs. Ces résultats restent prometteurs pour des éventuelles applications dans le domaine pharmacologique.

Mots clés : *Cichorium spinosum* L., inflammation, activité anti-inflammatoire, carragénine *in vivo*.

Abstract

While synthetic anti-inflammatories are effective and commonly used, yet they are not exempt from side effects. It is for this reason that research has focused on alternative medicine based on medicinal plants without harmful effects. The objective of this study is to investigate in vivo the anti-inflammatory potential of *Cichorium spinosum* L extract. This evaluation was based on an experimental model of inflammogen-induced paw inflammation. 1% carrageenan was injected into the subplantar area of all experimental animals. One hour before the induction of inflammation, the CsD1, CsD2 and CsD3 groups received orally the hydro-ethanolic extract of *C. spinosum* at 50, 150 and 250mg/kg respectively. The standard group (STD) was treated with the reference product (diclofenac at 50mg/kg), while the inflammation control group (Ti) received distilled water. The assessment of edema was established by calculating the percentage increase (%AUG) and inhibition (%INH) of edema. A histological examination of the paw was carried out at the end of the experiment. The results obtained recorded a significant attenuation of the

%AUG in the treated groups: CsD1, CsD2 and CsD3 from the 3rd hour until the end of the experiment compared to the control group (Ti). While the CsD3 treated group showed, at the 5th and 6th hour, a significantly decreased %INH level compared to the STD group. However, microscopic examination revealed a remarkable restoration of the lesions caused by the phlogistic agent in the group treated with the extract of *C. spinosum* at 250mg/kg (CsD3), showing on histology an attenuation of the edema with almost complete resorption of leukocyte infiltrates. Based on these findings, it is appropriate to attribute the anti-inflammatory potential to *Cichorium spinosum* L. extract which is likely conferred by these bioactive phytochemicals. These results remain promising for possible applications in the pharmacological field.

Key words: *Cichorium spinosum* L., inflammation, anti-inflammatory activity, carrageenan in vivo.

Introduction

Introduction

L'inflammation fait partie du mécanisme de défense de l'organisme. C'est le processus par lequel le système immunitaire reconnaît et élimine les stimuli nocifs et étrangers et commence le processus de guérison. L'inflammation peut être aiguë ou chronique (**Gaubert, 2018**). Parfois, la réaction inflammatoire dépasse ses objectifs. Lorsqu'elle persiste pendant une longue durée, elle peut être à l'origine d'effets délétères. Il s'agit du prix que l'organisme doit parfois payer pour assurer le maintien de son intégrité (**Furie, 2014**).

Le traitement de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens (**Das, 2011**). La prise de ces anti-inflammatoires synthétiques présente souvent des risques gastro-intestinaux (ulcère gastroduodénaux, perforation, sténose), des risques rénaux tels que l'insuffisance rénale aiguë et parfois des complications cardiaques (**Soubrier et al, 2013**).

Un grand nombre de plante médicinales et aromatiques, cultivées ou spontanées possède des propriétés biologiques très intéressantes, dépourvues d'effets toxiques, trouvent application dans divers domaines médicaux. C'est pour ces raisons, que la recherche scientifique s'est orientée vers cette médecine alternative, qui rencontre actuellement un important saut novateur. Cette médication à base de plantes médicinales jouie d'une multiformité grâce à la diversité des composés actifs contenus dans ces végétations.

Plusieurs études ont été établies afin d'évaluer les effets antiinflammatoires de plantes médicinales, qui à ce jour reste un domaine d'actuelle exploration (**Hennebelle et al, 2007**).

L'intérêt de notre travail s'est porté sur les parties aériennes de la plante *Cichorium spinosum* L. afin de trouver une base scientifique à leur utilisation pour prévenir ou guérir l'inflammation.

Une partie bibliographique a été présentée en premier lieu dans notre étude, apportant les concepts relatifs à l'inflammation, les anti-inflammatoires synthétiques et naturels, suivie d'une présentation générale de chicorée épineuse (*Cichorium spinosum* L.).

En seconde lieu, une partie expérimentale a objecté l'évaluation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum*. Le protocole a été établi selon le modèle de l'œdème de la patte de souris induit par la carragénine.

Cette évaluation a été déterminée par un pourcentage d'augmentation (%AUG) et d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte, ensuite appuyée par une étude histologique du tissu de la patte. Ce travail a été renforcé par une discussion et finalisé par une conclusion et des perspectives.

Premier partie
Revue bibliographique

Chapitre I

Inflammation

I.1. Généralités

L'inflammation est un ensemble de réactions générées par l'organisme en réponse à une agression subie. Celle-ci peut être d'origine extérieure comme une blessure, une infection, un traumatisme, ou provenir de l'intérieur de l'organisme lui-même comme dans des pathologies auto-immunes (Calder *et al.*, 2009).

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).

Les différentes étapes du processus inflammatoire présentent des changements liés à la nature de l'agent pathogène à l'organe dans lequel se produit la réponse inflammatoire et à l'environnement physiologique de l'hôte (Wajahat, 2019).

I.2. Symptômes

La réaction d'inflammation est responsable de phénomènes locaux qui sont diagnostiqués cliniquement par l'observation des 4 signes cardinaux caractéristiques, à savoir ; la rougeur, la chaleur, la douleur et l'œdème (Fig. 1) (Rousselet *et al.*, 2005).

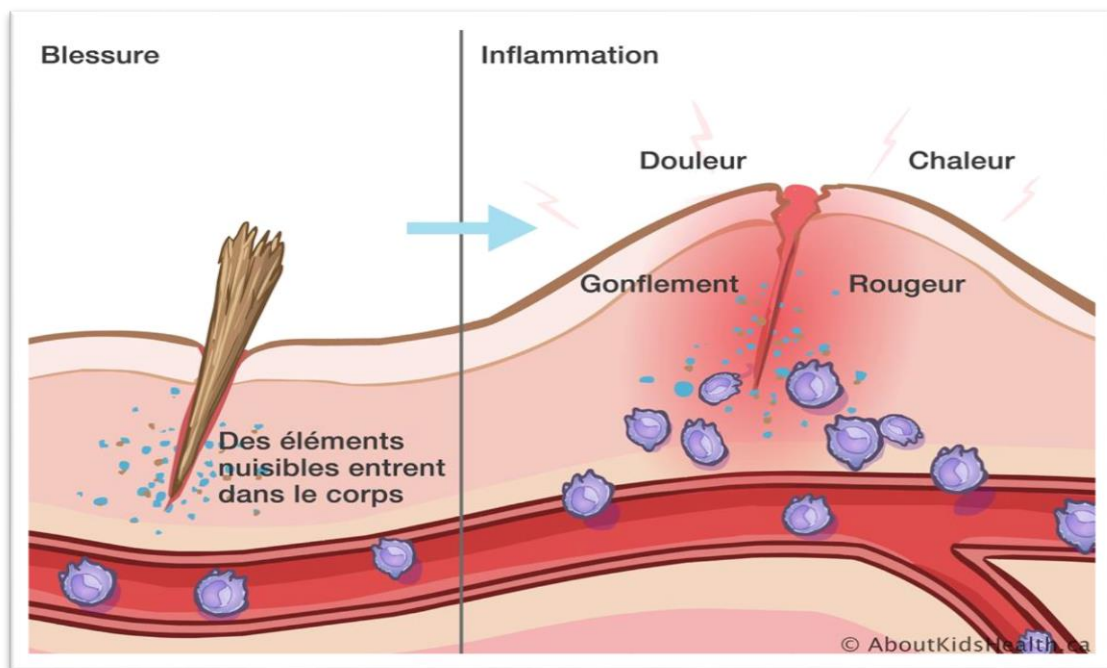


Figure 1 : Les quatre signes d'inflammation (Rousselet *et al.*, 2005).

I.3. Étiologie

Les causes de la réaction inflammatoire sont :

- Micro-organismes : bactéries, virus, parasites, Champignons
- Agents physiques (chaleur) et chimiques (toxines)
- Agression dysimmunitaire (allergies).

Il est important de souligner que l'agent pathogène peut être endogène ou exogène ; les micro-organismes infectieux ne constituent qu'une partie des causes de l'inflammation. Une réaction inflammatoire n'est donc pas synonyme d'infection, plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une inflammation. **(Weill et Btteux, 2003).**

I.4. Types d'inflammation

I.4.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë représente la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses **(Serhan et al., 2007)**. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante **(Botting et Botting, 2000)**.

I.4.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique est une inflammation qui persiste dans le temps (plusieurs semaines, mois ou années) **(Guedj et al., 2018)**. Ce terme regroupe un ensemble d'aspects morphologiques différents résultants de stimuli et de mécanismes variés.

Les principales caractéristiques de l'inflammation chronique sont :

- Persistance de la lésion tissulaire
- La présence d'un infiltrat inflammatoire chronique (lymphocytes, plasmocytes, monocytes-macrophages, polynucléaires éosinophiles, basophiles, mastocytes)
- L'existence d'une fibrose **(Guedj et al., 2018)**.

I.4.2.1. Inflammation chronique non spécifique

- Succède à un épisode d'inflammation aiguë.
- Coexistence : Tissu lésé, inflammation aiguë, bourgeon charnu, fibrose cicatricielle.
- Représente un équilibre dynamique entre destruction et réparation.
- Son évolution est sous la dépendance de facteurs locaux et systémique **(Guedj et al., 2018)**.

I.4.2.2. Inflammation chronique spécifique

- Quand les caractéristiques morphologiques sont suffisamment évocatrices pour permettre de suspecter ou d'affirmer quel est l'agent causal déclencheur ou d'orienter vers un groupe d'étiologies.
- Quand il est possible de mettre en évidence dans les tissus l'agent causal.
- Elle peut être de morphologie granulomateuse ou non granulomateuse. Elle repose en partie sur l'activation des macrophages (Guedj *et al.*, 2018).

I.5. Physiopathologie de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs phases successives : vasculo-exsudative, cellulaire, la détersion et la phase terminale de réparation et de cicatrisation (Fig. 2) (Rankin, 2004).

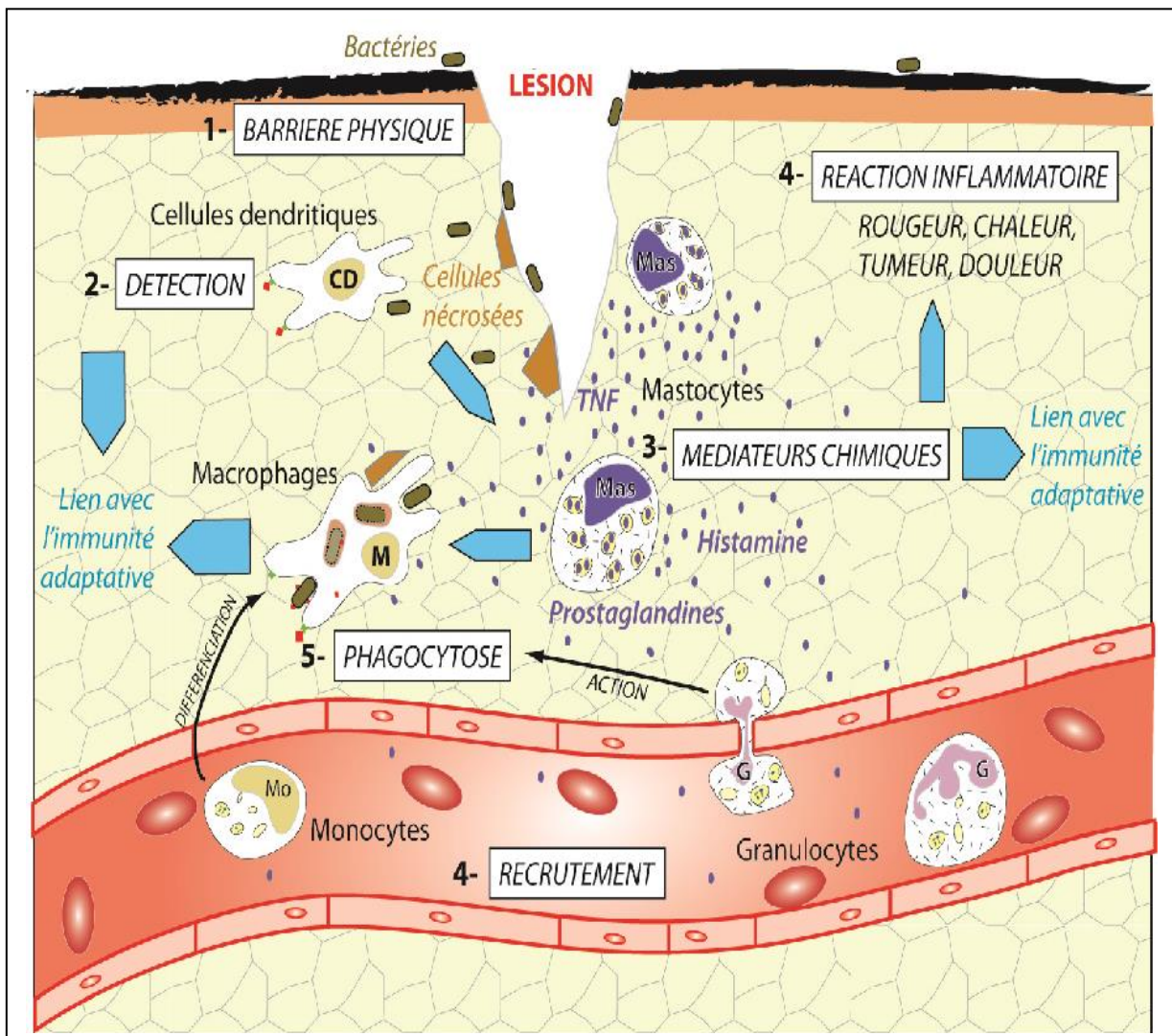


Figure 2 : Schéma représentatif du processus inflammatoire (Rankin, 2004)

I.5.1. Phase vasculo-exsudative

Réaction vasculo-exsudative Elle se traduit cliniquement par :

- Les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur.
- Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire, une diapédèse leucocytaire (**Rousselet et al., 2005**).

➤ Congestion active

Il s'agit d'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. La congestion est déclenchée rapidement par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques (**Sontage, 1977 ; Duyckaerts et al., 2002 ; Rousselet et al., 2005**).

➤ Œdème inflammatoire

L'œdème inflammatoire résulte du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat constitué d'eau et de protéines plasmatiques. 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 (**Duyckaerts et al., 2002**). Le rôle de celui-ci est l'apport local de médiateurs chimiques et de moyens de défense, ainsi que la dilution des toxines accumulées dans la lésion (**Rousselet et al., 2005**).

➤ Diapédèse leucocytaire

La diapédèse leucocytaire correspond à la migration des leucocytes à travers la paroi d'un capillaire dilaté (**Toussaints et al., 2003 ; Rousselet et al., 2005**).

I.5.2. Phase cellulaire

La réaction cellulaire se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou tissu de granulation inflammatoire (**Rousselet et al., 2005**).

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant du sang (polynucléaires, monocytes et lymphocytes) ou du tissu conjonctif local (fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents) (**Rousselet et al., 2005**).

I.5.3. Détersion

La détersion peut être comparée à un nettoyage du foyer lésionnel : c'est l'élimination des tissus nécrosés (issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même), des agents pathogènes et de l'exsudat.

La détersion s'effectue selon 2 mécanismes : détersion interne et externe.

Détersion interne : Il s'agit de l'élimination des tissus nécrosés et de certains agents pathogènes (micro-organismes infectieux, corps étrangers) par phagocytose.

Détersion externe : s'effectue par liquéfaction du matériel nécrosé (pus, caséum) et élimination par fistulisation à la peau ou dans un conduit naturel bronchique, urinaire, ou intestinal. **(Rousselet et al., 2005).**

I.5.4. Réparation et cicatrisation

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée **(Rousselet et al., 2005).**

I.6. Les cellules de l'inflammation

Les cellules qui interviennent dans les mécanismes de l'inflammation sont à la fois des cellules circulantes qui migrent vers le tissu interstitiel et des cellules résidentes des tissus interstitiels.

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

Tableau 1 : Différentes cellules inflammatoires intervenant au cours de la réponse inflammatoire (Botting et Botting, 2000 ; Rankin, 2004).

Type cellulaire	Fonctions au cours de l'inflammation
Neutrophiles	Migrent vers le tissu extravasculaire, ont des propriétés phagocytaires et sont activés par des chimio-attracteurs dans le site de l'agression.
Mastocytes	Cellules phagocytaires, résidentes dans les tissus de connexions et dans les muqueuses. Libèrent de médiateurs inflammatoires (essentiellement anaphylactiques).
Basophiles	Morphologiquement similaires aux mastocytes. Migrent vers le tissu extravasculaire et ont des propriétés phagocytaires. Interviennent dans les réactions allergiques.
Eosinophiles	Migrent vers le tissu extravasculaire où ils peuvent survivre plusieurs semaines. Ils ont des propriétés phagocytaires et interviennent dans les infections parasitaires.
Plaquettes	Plaquettes Source initiales de médiateurs inflammatoires et interviennent aussi dans la cascade de coagulation.
Monocytes	Se différencient en macrophages tissulaires, dans le foie, les Poumons où ils peuvent y survivre pendant des années. Ce sont de puissants phagocytes, ils sont impliqués dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et B et dans la libération des médiateurs inflammatoires.
Fibroblastes	Les fibroblastes sont des cellules ubiquitaires et principales du tissu conjonctif ; elles interviennent dans la production de la matrice extracellulaire qui offre une résistance mécanique aux cellules. Ils produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinases, stromélysine, cathepsines, sérine protéase.
lymphocytes	Il existe deux types de lymphocytes impliqués dans l'inflammation : Lymphocytes T : qui se différencient dans le thymus et les lymphocytes B acquièrent leur maturation dans la moelle osseuse. Ils interviennent dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par la production de différentes cytokines.

I.7. Les médiateurs de l'inflammation

La réponse inflammatoire provoque la libération de divers médiateurs inflammatoires, provenant du plasma ou des cellules, qui déclenchent l'inflammation et interviennent à tous les stades de l'inflammation (**Rankin, 2004**). Le tableau 2 résume l'origine et les effets des plus importants médiateurs de l'inflammation.

Tableau 2 : récapitulatif des médiateurs de l'inflammation (**Rankin, 2004**).

Actions	Types de médiateurs
Vasodilatation	Histamine , kinines , prostaglandines, PAF, NO
Augmentation de la perméabilité vasculaire	Histamine, bradykinine, C3a et C5a, PAF leucotriène C4, D4, E4
Chimiotactisme	Leucotriène B4, C5a, chimiokines produits bactériens, PDF53, thrombine
Fièvre	TNF, IL1, IL6, prostaglandine E2
Douleurs	Bradykinines, prostaglandines
Destruction (cellules matrices)	Radicaux libres oxygénés, enzymes des lysosomes, NO, cytokines lymphocytaires.

I.8. Certaines maladies inflammatoires

I.8.1. Gingivite

Les gingivites provoquées par la plaque bactérienne représentent l'atteinte gingivale la plus fréquente, avec une prévalence pouvant atteindre 50 à 100% dans la population (**INSERM, 1999 ; Struillou, 2002**). L'arrêt du contrôle de plaque entraîne tout d'abord l'apparition d'une inflammation discrète au niveau de la gencive marginale, puis de plus en plus marquée dans le temps (**INSERM, 1999**).

I.8.2. Pharyngite

La pharyngite est une inflammation du pharynx, le plus souvent due à une infection bénigne, causée par un virus ou une bactérie (**Deeks, 2004**).

I.8.3. Hépatite

L'hépatite est dite chronique lorsqu'elle persiste au-delà de six mois après le début de la maladie. Le terme générique d'hépatite désigne toute inflammation aiguë ou chronique du foie.

L'inflammation endommage les cellules du foie et entrave finalement les fonctions de cet organe, le symptôme le plus évident est la jaunisse (ictère), qui se produit par l'accumulation d'un pigment biliaire, la bilirubine, dans le sang. De nombreuses hépatites aiguës guérissent sans laisser de séquelles, les évolutions chroniques sont cependant à craindre à cause des complications tardives comme la cirrhose du foie et le cancer du foie (**Hopp et Baltensweiler, 2014**).

I.8.4. Dermatite

Les causes de l'inflammation de la peau sont nombreuses (**Cazivassilio, 2013**) :

- Les infections, que celles-ci soient localisées ou plus étendues. Elles peuvent toucher toutes les régions de la peau sans exception.
- Les inflammations des articulations. Celles-ci provoquent pratiquement toujours une inflammation de la peau en regard.
- L'inflammation des vaisseaux : en particulier des veines et des vaisseaux lymphatiques.
- Les allergies.
- Les réactions inflammatoires à des agressions mécaniques ou chimiques ou encore aux rayonnements ou aux radiations (soleil, rayons X, etc.).

Chapitre II

Anti inflammatoires

Anti-inflammatoires de synthèse

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui peuvent réduire la douleur, l'inflammation et dans certaines cas la fièvre (**Chebira, 2014**).

Les traitements de synthèses les plus couramment utilisés et/ou les plus efficaces en clinique humaine sont classés en deux groupes : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et stéroïdiens (corticoïdes). Ces médicaments sont largement utilisés mais dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier leur toxicité sur le système rénal et digestif (**Hellal, 2007**).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils regroupent l'ensemble des inhibiteurs non sélectifs, préférentiels, ou sélectifs des cyclo-oxygénases (COX) capables de synthétiser les prostaglandines (COX-1 et COX-2). Les prostaglandines produites par la COX-1 jouent surtout un rôle physiologique (en particulier la protection gastrique), alors que celles produites par la COX-2 sont surtout générées dans des conditions inflammatoires (**Shaikh et al, 2015**).

Bien que les actions thérapeutiques des AINS justifient leur consommation généralisée, mais peuvent exercer des actions toxiques en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique) (**Pereira-Leite et al, 2013**).

Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes (GC) sont des dérivés du cortisol. Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques (arthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes).

Le mode d'action des AIS se situe essentiellement au niveau transcriptionnel, ils se lient à leurs récepteurs intracellulaires pour exercer leurs effets par la répression ou l'induction de gènes. Les GC suppriment la libération des prostaglandines, des leucotriènes, des cytokines inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α), des chimiokines comme l'IL-8 et du NO. De plus, ils inhibent l'expression des molécules d'adhésion et la prolifération et la différenciation des lymphocytes T par des mécanismes multiples. Malheureusement, l'usage des GC est associé à de nombreux effets indésirables avec des risques d'apparition qui s'accroît avec la durée du traitement et peut conduire à des troubles aigus tels que l'hypertension artérielle et d'ulcères gastro-duodénaux (**Hellal, 2007**).

Anti-inflammatoires à base de plantes médicinales

Les plantes médicinales sont largement utilisées en médecine traditionnelle pour traiter plusieurs maladies inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde, l'asthme, la bronchite l'eczéma, l'arthrose, la goutte, la rhinite allergique, les ulcères gastriques et duodénaux (Kumar *et al*, 2013).

Certaines plantes dotées de propriétés anti-inflammatoires

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 (Barnes, 1998). Dans ce contexte, plusieurs exemples de plantes peuvent être cités :

Le gingembre (*Zingiber officinalis*)

Gingembre plante médicinale originaire de l'Inde, de la famille des zingibéracées. La partie la plus importante du gingembre est la racine. Elle contient des composés aux vertus anti-inflammatoires et antioxydantes comme les gingérols, les paradols et les shogaols. Au total, on estime que le gingembre contient plus de 100 principes actifs (Fig. 3) (Chauhan, 2018).



Figure 3 : *Zingiber officinale* (Chauhan, 2018).

Le faux-poivrier (*Schinus terebinthifolius*)

Le faux-poivrier ou baie rose (*Schinus terebinthifolius*) est issu d'un arbre originaire du Pérou. Les Indiens d'Amérique du sud l'utilisaient depuis longtemps pour ses vertus naturelles. Aujourd'hui, elle est réputée pour ses bienfaits musculaires et articulaires. Il utilise souvent comme huile de massage pour traiter les douleurs liées à l'arthrite et à l'arthrose (Chauhan, 2018). (Fig. 4).



Figure 4 : *Schinus terebinthifolius* (Couplan, 2019).

Le thé vert (*Camellia sinensis*)

Le thé vert doit ses propriétés anti-inflammatoires à sa richesse en polyphénols et notamment en catéchine avec l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG), une substance au pouvoir antioxydant environ 200 fois plus important que celui de la vitamine E (Anna, 2020) (Fig. 5).



Figure 5 : *Camellia sinensis* (Tannahill, 1988).

Le curcuma

Le curcuma (*Curcuma aromatica*, *Curcuma longa*) est utilisé depuis longtemps en Inde et en Chine pour traiter les maladies inflammatoires chroniques. (Shep et al., 2019) (Fig. 6).



Figure 6 : *Curcuma longa* (Shoba, 1998).

L'huile d'olive

L'huile d'olive est riche en oléocanthal, un composé qui possède les mêmes vertus thérapeutiques que l'ibuprofène, un anti-inflammatoire fréquemment utilisé. La consommation régulière de l'huile d'olive contribue à diminuer les risques de développement de nombreux cancers et notamment de la maladie d'Alzheimer (**Anna Maria, 2020**) (**Fig. 7**).



Figure 7 : Huile d'olive (Toussaint, 1987).

Chapitre III

Cichorium spinosum L.

Généralités

La chicorée appartient à la famille des Asteraceae, sous-famille des Cichorioideae. C'est une plante annuelle, bisannuelle ou vivace, commune des prés, lieux incultes et bords des chemins (sabrina zeghichi et al., 2003).

Les chicorées européennes sont réparties dans trois espèces botaniques : *Cichorium intybus* L., *Cichorium endivia* L. et *Cichorium spinosum* L. (Waront, 1997).

Il semblerait résultant d'un nom égyptien Kichorion, ou peut-être même de la combinaison de deux termes Kio (= I) et chorion (= Mobile) ; tels que les anciens Grecs appelaient certaines plantes de ce genre kichora; mais aussi kichòria ou kichòreia.

Le nom scientifique de genre (*Cichorium*) a finalement été établi par le botaniste suédois et naturaliste Carl Von Linné dans la publication espèces Plantarum (Giacomo, 1960).

Connue depuis environ 6000 ans, elle était appréciée des plus grands médecins et botanistes grecs pour ses propriétés thérapeutiques (Waront, 1997).

La chicorée est utilisée depuis longtemps comme plante alimentaire et médicinale (Legarde, 2015).

C'est une espèce sauvage comestible qui a reçu beaucoup d'attention récemment en tant que culture alternative/complémentaire potentielle. Semblable à d'autres plantes sauvages comestibles qui font partie du patrimoine culinaire traditionnel des méditerranéennes (Waront, 1997).

Description botanique et classification systématique

La chicorée épineuse (*Cichorium spinosum* L.) est une espèce vivace naine également connue en grec sous le nom de « Stammagathi », très ramifié à rameaux épineux et seulement cinq fleurons dans chaque capitule (Fig. 8) (Spyridon et al., 2019).



Figure 8 : *Cichorium spinosum* L. (Spyridon et al., 2019).

Cichorium spinosum L. est une espèce qui fait partie des chicorées, plante de la famille des Astéraceae (Tab. 3) (Spyridon et al., 2019).

Tableau 3 : Taxonomie de la plante *C. spinosum* (spyridon et al., 2019).

Division	Spermatophyta
Classe	Ang ionspermae
ordre	Astrales
Famille	Compoasitae
Genre	Cichoruim
Espes	Cichoruim spinosum

Répartition géographique

C. spinosum également connu en grec sous le nom de «Stamangathi », est une plante originaire du bassin méditerranéen, pousse surtout en Crète, Chypre, Sicile, Baléares, qui abonde dans les zones côtières du continent et des îles grecques, surtout en Crète où il est bien connu depuis des siècles et étant utilisé comme élément essentiel du régime dit méditerranéen. En outre, le fait que l'espèce pousse généralement dans des zones rocheuses côtières, ce qui limite l'accessibilité et le temps disponible pour la récolte (Spyridon et al., 2019) (Fig. 9).



Figure 9 : Répartition de *Cichorium spinosum* L. (Spyridon et al., 2019)

Récolte et composition biochimique de *C. spinosum*

Les plantes *C. spinosum* sont généralement cueillies à la main pour la consommation brute à des stades de croissance qui dépendent des conditions de culture, des besoins des consommateurs et de l'accessibilité des zones de culture, tandis que les plantes cultivées peuvent être récoltées plusieurs fois pendant la saison de croissance une fois qu'elles ont atteint une taille commercialisable (spyridon et al., 2019).

C. spinosum a atteint des niveaux élevés de composés favorables à la santé, tels que les vitamines (C, E et K1), le glutathion total, les protéines, les acides gras, les minéraux (vincent, et al., 2016) (Tab. 4).

Tableau 4 : Les composants biochimiques de *C. spinosum*

Les composants	La teneur	Références
protéines	20mg /100g	(spyridon et al., 2019).
Fibres (inuline)	1.5mg/100g	(Simpolous, 2003).
Les minéraux :		(Nancy et al., 2010).
Phosphore	40mg	
Magnésium	30mg	
Fer	2.8mg	
Acides gras : a-linoléniques, palmitique, tandis que les acides pentadécanoïque, palmitoléique, les acides stéarique, oléique et béhénique.	125.6mg /100g	(Petropoulos et al., 2017).

Composition phytochimique

Polyphénols

Les feuilles de *Cichorium spinosum* sont une riche source d'acide chicorique, 5-O-caféoylquinique et d'acide caféique jusqu'à (Simpolus et al., 2003).

Caroténoïdes

La *C. Spinosum* est une bonne source de caroténoïdes, leur teneur est de l'ordre de 2.24 à 2.26 mg/100g d'après Simpolus et al. (2003).

Acide ascorbique

A été extrait immédiatement par addition d'acide oxalique. La teneur en acide dans les tissu foliaire de *C. spinosum* a atteint 17.58mg/100g (**Simpolus et al., 2003**).

 α -Tocophérol

Le α -tocopherole est présent dans les chloroplastes en même temps que la chlorophyle II, en enregistrant des valeurs de 4.30mg/100g a 9.78mg/100g (**Simpolus et al., 2003**).

Activités thérapeutiques

Les extraits de chicorée ont de nombreuses propriétés thérapeutiques : anti-cancéreuse, anti-inflammatoire, antibactérienne et bien d'autres (**Legarde, 2015**).

Cardio-protectrice

C. spinosum est une grande protectrice du cœur et soutient son bon fonctionnement. L'acide caféique qu'elle contient inhibe l'agrégation plaquettaire, responsable de thrombus (caillots sanguins). De plus, en réduisant la pression artérielle systolique et diastolique, cette plante prévient de nombreuses maladies cardio-vasculaires. Enfin, elle diminue la viscosité du sang et du plasma pour une meilleure circulation dans les artères (**Nancy et al., 2010**).

Antioxydante

La racine de chicorée renferme de nombreux principes actifs antioxydants : flavonoïdes (kaempférol), coumarines, acides phénoliques (acide chicorique et 5-O-caféoylquinique), Ces composés luttent efficacement contre les radicaux libres et protègent l'organisme de leurs dommages. Ils piègent les radicaux libres réactifs, stimulent le système immunitaire et boostent l'activité des enzymes antioxydantes (**spyridon et al., 2019**).

Antidiabétique

La consommation régulière de chicorée permet d'améliorer le diabète. En plus de réduire le taux de glucose dans le sang, elle abaisse la pression artérielle, souvent très élevée chez les personnes diabétique. Ces fibres solubles limitent les pics de glycémie, ralentissent l'absorption des glucides et améliorent la résistance a l'insuline (**Nancy et al., 2010**).

Deuxième partie
Etude expérimentale

Matériels et méthodes

IV.1. Matériel végétal

La plante choisie dans notre étude est le *Cichorium spinosum* L. Une extraction hydro-éthanolique a été effectuée à partir des organes de la section aérienne de *C. spinosum* (Cs) suivie d'une lyophilisation afin d'obtenir un extrait sec aisément conservé.

Des dilutions de cet extrait ont été réalisées avec de l'eau distillée dans le but d'obtenir différentes doses, nécessaires à l'évaluation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de la plante étudiée (Cs).

IV.2. Matériel animal

Dans Cette étude, nous avons travaillé sur des souris femelles de souche NMRI ; ayant un poids moyen variant entre 28±2g. Ces animaux proviennent du centre animalier de l'institut de Pasteur d'Alger. L'élevage des souris a été réalisé au niveau de l'animalerie du laboratoire de recherche « Pharmacognosie & Api-Phytothérapie LPAP » de l'université de Mostaganem. Les souris ont bénéficié d'une période d'adaptation durant laquelle elles ont reçu un régime alimentaire standard et un accès libre à l'eau de robinet. Un éclairage respectant le cycle nyctéméral de ces animaux (12 /12h lumière/obscurité) a été également mis à disposition. Les conditions climatiques étaient adéquates pendant la période d'expérimentation, notamment une température ambiante et une aération satisfaisante.

IV.3. Test de toxicité

Afin d'éviter tout éventuel risque de toxicité lors des tests biologiques, il est nécessaire de réaliser des essais de toxicité selon Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE 2008, Essai n°425).

Le principe de ce test est d'observer l'apparition des signes de toxicité, changement de comportement, autres manifestations ou bien mortalité. Les souris sont privées de nourriture mais pas d'eau, 16 heures avant d'entamer ce test. Elles sont observées individuellement dès les 30 premières minutes suivant l'administration de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* et régulièrement durant les premières 48 heures, puis quotidiennement, la période d'observation totalisant les 14 jours (Chan et Hayes, 1994).

Les souris ont été réparties en 4 groupes correspondant à quatre doses de l'extrait de *C. spinosum* (150, 250, 500 ,1000mg/kg), ces solutions ont été dissoutes dans l'eau distillée et administrées par gavage gastrique.

IV.4. Répartition des groupes d'expérimentation et prétraitement

L'évaluation de l'effet anti-inflammatoire de l'extrait de *C. spinosum* a nécessité un effectif de 25 souris. Ces animaux ont été repartis en 5 groupes de 5 souris chacun (**Fig. 10**)

Groupe Ti : représente le témoin de l'inflammation

Groupe CsD1 : les souris reçoivent l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 50mg/kg.

Groupe CsD2 : les souris reçoivent l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 150mg/kg.

Groupe CsD3 : les souris reçoivent l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 250mg/kg.

Groupe STD : représente de standard, les souris reçoivent du Diclofenac à 50mg/kg.



Figure 10 : Répartition des groupes d'expérimentation

Après 16 heures de jeûne (accès libre à l'eau), les souris ont reçu les différentes solutions par gavage gastrique d'une seule prise. L'extrait hydro-éthanolique du *C. spinosum* est considéré dans notre étude comme produit naturel, comparable à l'effet anti-inflammatoire du médicament de synthèse ; le diclofénac à 50 mg/kg (**Fig. 11**).



Figure 11 : Administration des échantillons par gavage gastrique

IV.5. Induction de l'inflammation

Pour mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum*, un modèle expérimental d'inflammation aigue de la patte de la souris induit par la carragénine à 1% a été sélectionné (Winter et al., 1962).

Une heure après l'administration des échantillons par voie orale, une injection sub-plantaire (interarticulaire) de 0,1 ml de la solution de carragénine (dissoute dans le NaCl à 0,9%) a été administrée à toutes les souris. L'inflammation causée sera probablement atténuée en présence de l'extrait ayant une activité anti-inflammatoire (Fig. 12)



Figure 12 : Injection sub-plantaire de la patte des souris par la carragénine.

IV.6. Paramètres étudiés

IV.6.1. Mesure de l'œdème

Le diamètre de la patte a été mesuré à l'aide d'un pied de coulisse digital avant et après l'induction de l'inflammation à des intervalles d'une heure pendant six heures successives (1h, 2h, 3h, 4h, 5h et 6h) (Fig. 13).

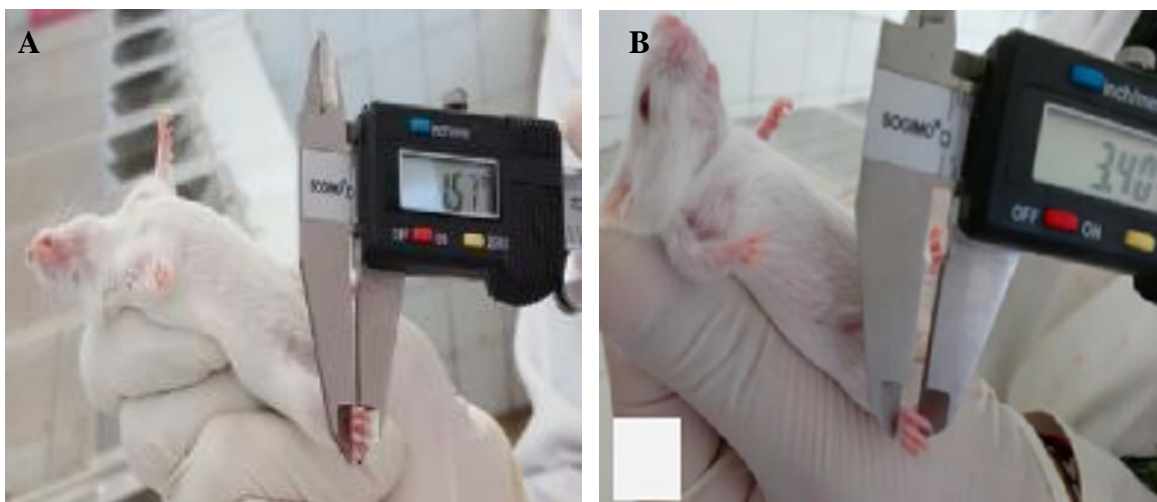


Figure 13 : Mesure de l'œdème avant (A) et après (B) l'injection de la carragénine

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

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

$$\% \text{ AUG} = (\text{Dn} - \text{Do}) \times 100 / \text{Do}.$$

Dn : diamètre de la patte (n) heure après l'injection de la carragénine.

Do : diamètre de la patte avant l'injection de la carragénine.

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

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

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

IV.6.2. Etude histologique

Cette étude a été réalisée à la fin de l'expérimentation sur les pattes des souris, au niveau de laboratoire de recherche « Pharmacognosie & Api-Phytothérapie » de l'université de Mostaganem.

Les pattes ont été prélevées, après avoir anesthésié les souris au Diethyle éther, puis fixés immédiatement dans une solution de formaldéhyde à 10% pour une meilleure conservation. L'examen histologique a été établi suivant le manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie (Marck, 2010)

IV.6.2.1. Poste-fixation

Les pattes prélevées ont été fixées avec du formaldéhyde dilué à 10%.

IV.6.2.2. Décalcification

La dureté du tissu osseux nécessite un traitement à l'aide d'agents chimiques permettant de chélater le calcium. La décalcification facilite l'obtention de coupes fines exploitables d'un point de vue microscopique. Durant cette étape, les pattes sont introduites dans une solution décalcifiante (acide chlorhydrique à 10%).

IV.6.2.3. Macroscopie

La réalisation de fragments pour chaque patte et leur inclusion dans des cassettes référencées.

IV.6.2.4. Circulation

Introduction des cassettes dans des bains durant 7heures en passant par 5 bacs comme suite :

➤ **Déshydratation**

1 bac d'éthanol 96% durant 1 heure.

1 bac d'éthanol 96% durant 1 heure.

1 bac d'acétone durant 2 heures.

➤ **Substitution**

1 bac de toluène durant 2 heures.

➤ **Imprégnation**

1 bac de paraffine à 70°C durant 1 heure

IV.6.2.5. Inclusion et enrobage

Le paraffinage à lieu grâce à un appareil distributeur de paraffine (70°C), et d'une plaque refroidissante sur laquelle les moules métallique contenant les fragments sont mis. Une fois le bloc préparé, il est stocké dans un congélateur (-20°C).

IV.6.2.6. Microtomie

Les coupes 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 en verre.

IV.6.2.7. Coloration

➤ **Déparaffinage**

Trois bacs successifs de toluène pendant 5 minutes chacun (3X5min).

➤ **Réhydratation**

Un bac d'éthanol à 70°C durant 5 minutes.

Un bac d'éthanol à 80°C durant 5 minutes.

Un bac d'éthanol à 96°C durant 5 minutes.

Rinçage à l'eau durant 5 minutes.

➤ **Coloration par hématoxyline/éosine**

Un bac d'hématoxyline de Mayer durant 2-5 min.

Un bac de solution de lavage (eau).

Un bac d'eau acidifié.

Un bac de solution de lavage (eau).

Un bac d'eau mélangé au carbonate de lithium.

Un bac de solution de lavage (eau).

Un bac d'éthanol 96% (2min).

Un bac d'éosine (1-2min).

3 bacs successifs d'acétone, pendant 2 min chacun (3X2min).

Un bac de toluène, jusqu'au montage.

IV.6.2.8. Montage des lames

Les coupes 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.

IV.6.2.9. Lecture microscopique

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

IV.7. Analyses statistiques

Les résultats obtenus du pourcentage d'augmentation (%AUG) et d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte des souris ont été exprimés en moyenne \pm SD. Ensuite ils ont été analysés par le test de t de *Student* en utilisant le logiciel XLStat. Les valeurs de $P \leq 0.05$, $P \leq 0.01$ et $P \leq 0.001$ ont été considérées comme significatives (*), très significatives (**) et hautement significatives (***) respectivement.

Résultats et discussion

V.1. Test de toxicité

L'observation de comportement des souris traitées avec l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à différentes doses ; 150, 250, 500 et 1000 mg/kg dès les 30 premières minutes suivant l'administration et quotidiennement jusqu'à 14 jours, n'a indiqué aucuns signes de toxicité, de changements comportementaux, ni de mortalité (**Tab. 5**).

Tableau 5 : Résultats de test de toxicité de l'extrait de la plante *Cichorium spinosum* L. (Cs) au cours des 14 jours d'observation.

	Augmentation de l'activité	Convulsions	Coma	Létalité
Cs à 150mg/kg	-	-	-	-
Cs à 250mg/kg	-	-	-	-
Cs à 500mg/kg	-	-	-	-
Cs à 1000mg/kg	-	-	-	-

(-) : Absence de signes

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

L'induction de l'inflammation par la carragénine a entraîné dès la 1^{ère} heure, une augmentation considérable de l'œdème de la patte des souris chez tous les groupes d'expérimentation, dépassant pratiquement les 100%. En revanche, le groupe témoin de l'inflammation (Ti) a affiché des taux de %AUG très élevés tous le long de l'expérimentation jusqu'à la sixième heure (60%) (**Fig. 14**).

A la 2^{ème} phase de l'inflammation, tous les groupes traités avec l'extrait de *C. spinosum* (CsD1, CsD2 et CsD3) ont indiqué un %AUG significativement diminué ($P \leq 0.01$) à partir de la 3^{ème} heure, comparativement au groupe témoin (Ti). Cette diminution a continué de progresser tout le long de l'expérimentation pour atteindre une haute signification ($P \leq 0.001$) à la 6^{ème} heure. Quant au groupe standard (STD), il a enregistré un %AUG significativement faible ($P \leq 0.001$) par rapport au groupe témoin (Ti) à partir de la 4^{ème} heure, jusqu'à la fin de l'expérimentation (**Fig. 14**).

Par ailleurs, l'administration des extraits de *C. spinosum* à 50 et 150mg/kg a entraîné à la 4^{ème} heure, une augmentation significative ($P \leq 0.05$) du %AUG chez les groupes CsD1 et CsD2 respectivement, en comparaison avec le groupe STD. Tandis qu'à la 5^{ème} et 6^{ème} heure de l'expérimentation pratiquement tous les groupes traités avec l'extrait de *C. spinosum* ont enregistré une élévation hautement significative ($P \leq 0.001$) du %AUG par rapport au groupe traité avec le médicament de référence (STD) (Fig. 14).

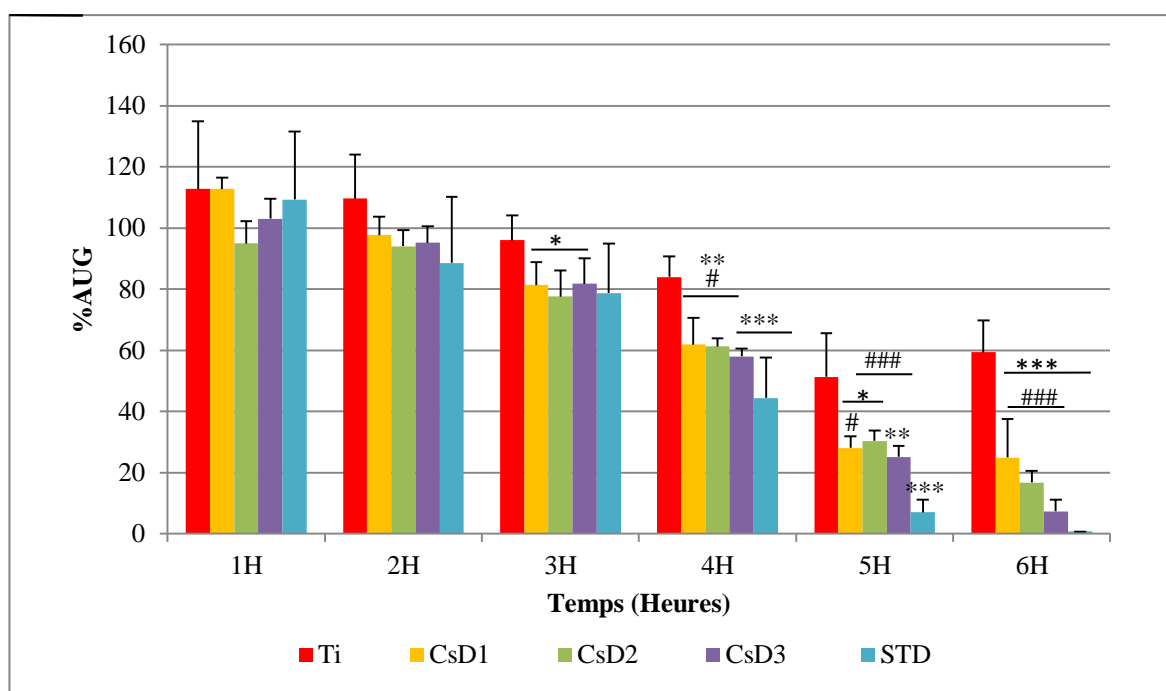


Figure 14 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Ti : Groupe témoin, CsD1, CsD2, CsD3 : groupes traités avec l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 50, 150 et 250mg/kg respectivement, STD : groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyenne \pm SD (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) ont confirmé ceux obtenus par le pourcentage de l'augmentation (%AUG). En effet, à la 4^{ème} heure une réduction significative ($P \leq 0.05$) du %INH a été constatée chez les groupes CsD1 et CsD2 traités avec l'extrait de *C. spinosum* à 50 et 150mg/kg respectivement, par rapport au groupe traité avec le diclofénac à 50mg/kg (STD). Cette diminution a atteint un seuil de la haute signification ($P \leq 0.001$) à la 6^{ème} heure de l'expérimentation.

Alors que le groupe CsD3 traité avec l'extrait de *C. spinosum* à 250mg/kg a révélé un %INH faiblement significative à la 5^{ème} heure ($P \leq 0.001$) et à la 6^{ème} heure ($P \leq 0.01$), comparativement au groupe STD (**Fig. 15**).

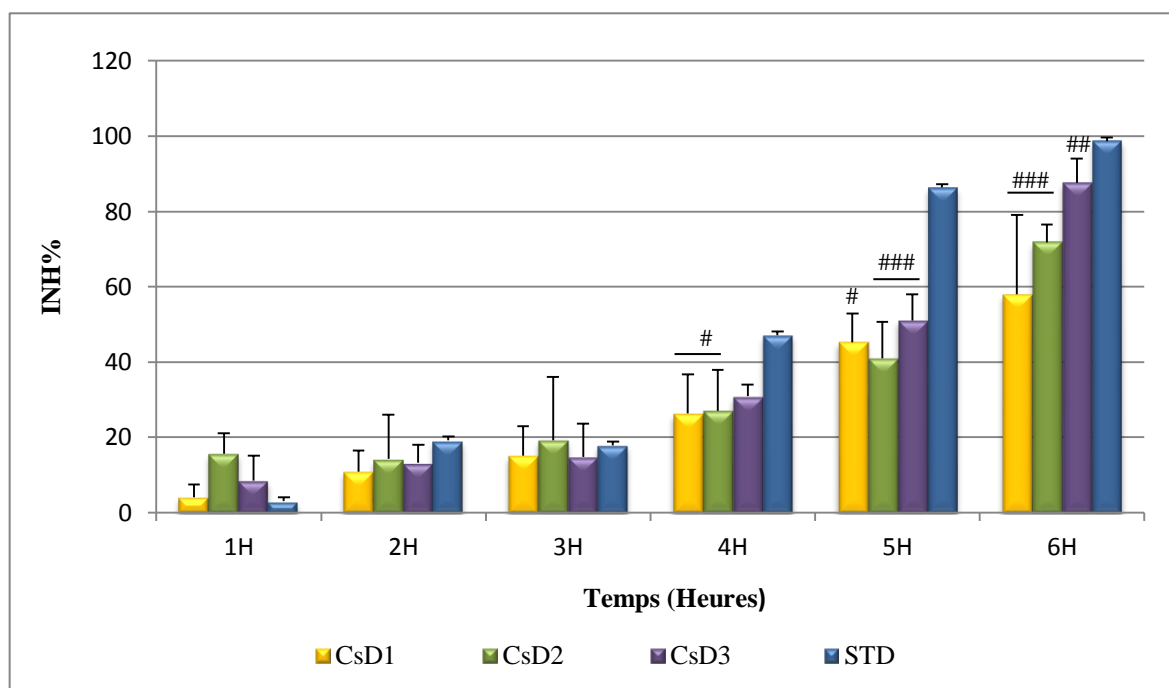


Figure 15 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. CsD1, CsD2, CsD3 : groupes traités avec l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 50, 150 et 250mg/kg respectivement, STD : groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyenne \pm SD (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. Étude histologique

V.4.1. Histologie du tissu de la patte chez les groupes ; contrôle (C) et témoin de l'inflammation (Ti)

L'examen microscopique de la patte chez les souris du groupe contrôle (C), qui n'ont subi ni inflammation, ni traitement, a révélé un aspect normal avec une distinction régulière des couches épidermiques (cornée, granuleuse et basale). Le derme a constitué un tissu conjonctif ferme riche en vaisseaux sanguins de taille normale, en présence de fibroblastes et de collagènes (**Fig. 16**).

Toutefois, le groupe témoin de l'inflammation (Ti) a révélé à l'histologie un aspect hétérogène, constitué de tissu conjonctif très lâche, résultant de l'irruption étendu de l'œdème (exsudat). De plus, un infiltrat leucocytaire, composé principalement de polynucléaire (PNN) a été largement constaté au niveau des foyers inflammatoires, représentant la diapédèse

leucocytaire. Les vaisseaux sanguins ont apparu également dilatés et engorgés d'hématies. Ces manifestations rappellent amplement les signes physiopathologiques de l'inflammation aigue (**Fig. 16**).

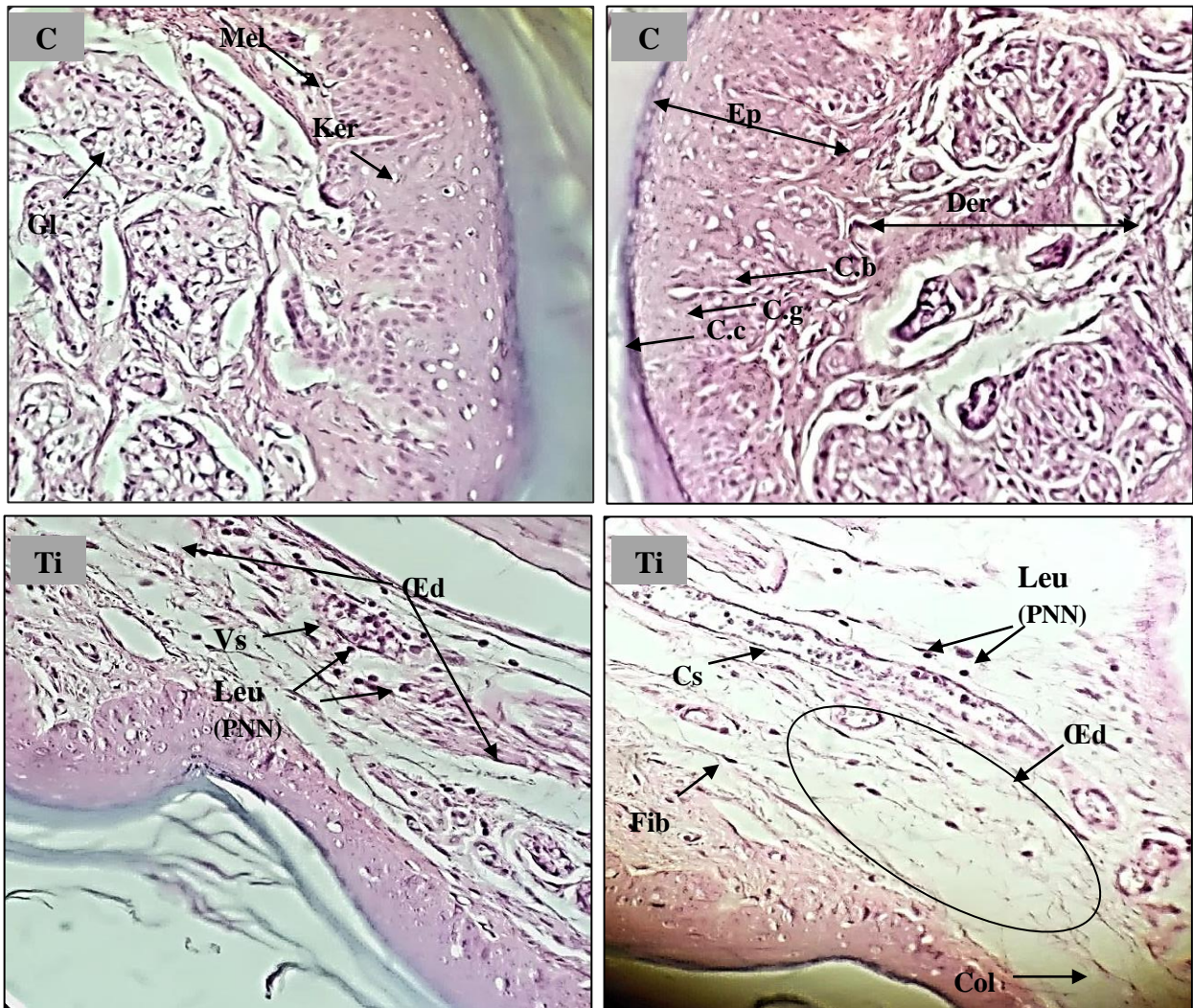


Figure 16 : Examen microscopique du tissu de la patte chez les souris du groupe contrôle (C) et le groupe témoin de l'inflammation (Ti) obtenus par coloration d'hématoxyline et éosine (H/E). Grossissement X40. Ep: épiderme. Der: derme. Cc: couche Corné. Cg: couche granuleuse. Cb: couche basale. Gl: glande. Vs: vaisseau sanguin. Cs: capillaire dilaté. Col: collagène. Fib: fibroblaste. Mel: mélanocyte. Ker: kératinocyte. Œd: œdème. Leuc: leucocytes (PNN).

V.4.2. Histologie du tissu de la patte chez les groupes traités avec l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum*

L'aspect histologique du groupe CsD1 traité avec l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 50mg/kg a présenté un œdème étendu tout le long du derme, en se propageant vers l'épiderme. La présence des leucocytes a été également constatée au niveau des régions inflammatoires. En revanche, le groupe CsD2 traité avec l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 150mg/kg a manifesté à l'histologie un œdème localisé sans avoir pratiquement objectivé de leucocytes. Cependant, l'examen microscopique du groupe traité avec l'extrait de *C. spinosum* à 250mg/kg (CsD3) a montré un aspect restauré du tissu conjonctif, et une reconstitution des strates de la peau. Il a été également observé, une disparition quasi-totale d'infiltrats leucocytaires, mais pourtant quelques foyers œdémateux ont légèrement persisté (**Fig. 17**).

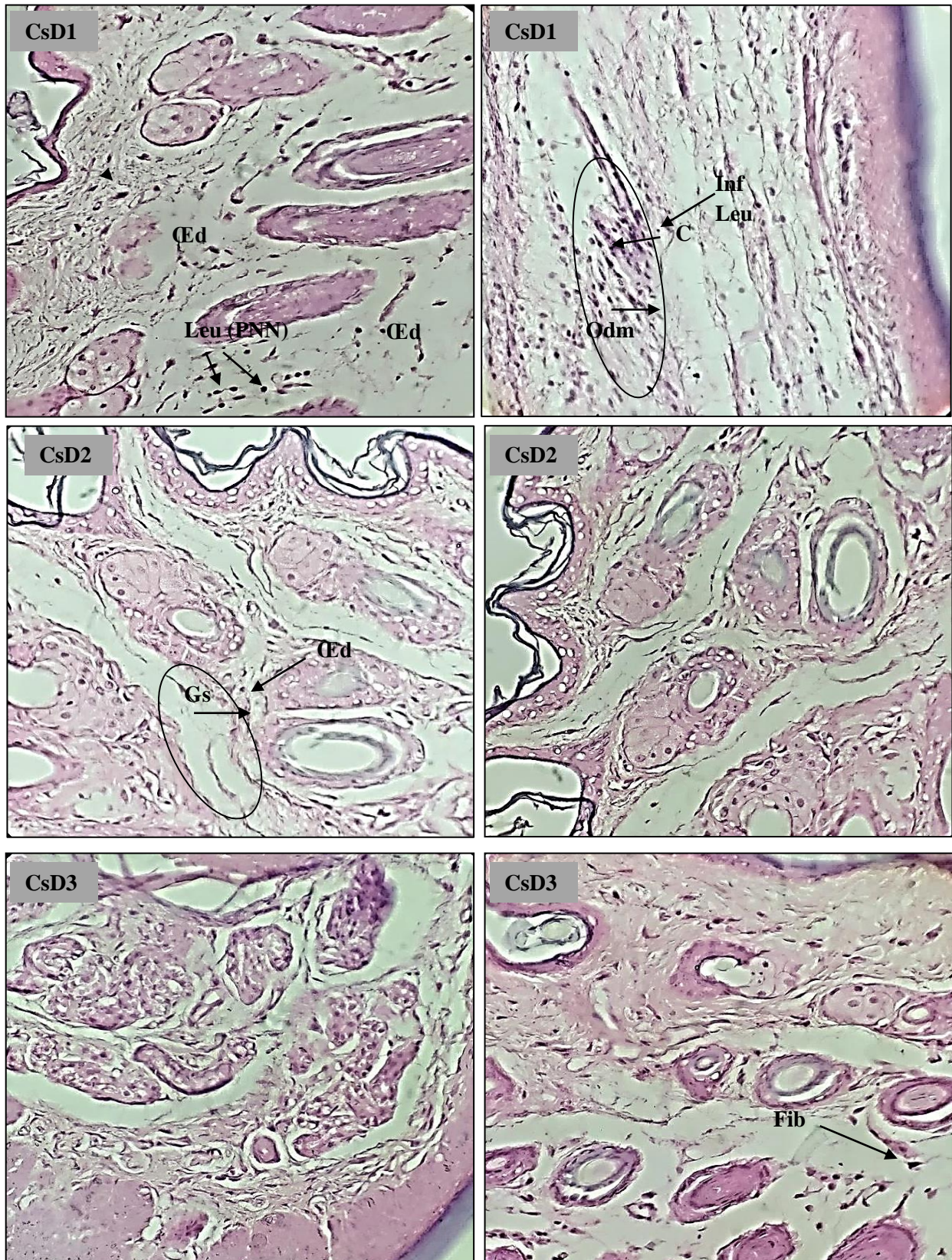


Figure 17 : Examen microscopique du tissu de la patte chez les groupes traités avec l'extrait hydroéthanolique de *C. spinosum* à 50, 150 et 250mg/kg correspondant à CsD1, CsD2 et CsD3 respectivement, obtenus par coloration d'hématoxyline et éosine (H/E). Grossissement X40. Fib: Fibroblaste. œd: œdème. Leuc : Leucocytes. PNN : polynucléaires neutrophiles. Inf Leuc : Infiltrat leucocytaire

V.4.3. Histologie du tissu de la patte chez le groupe standard traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD)

Lors de l'examen microscopique du groupe traité avec le Diclofénac à 50mg /kg (STD), une persistance de l'œdème accompagnée d'infiltrat leucocytaire modéré a été montrée. Sauf que l'abondance de fibroblastes et de collagènes ai niveau des lésions œdémateuses, a rappelé clairement la phase de réparation qui dénoue le processus inflammatoire (**Fig. 18**).

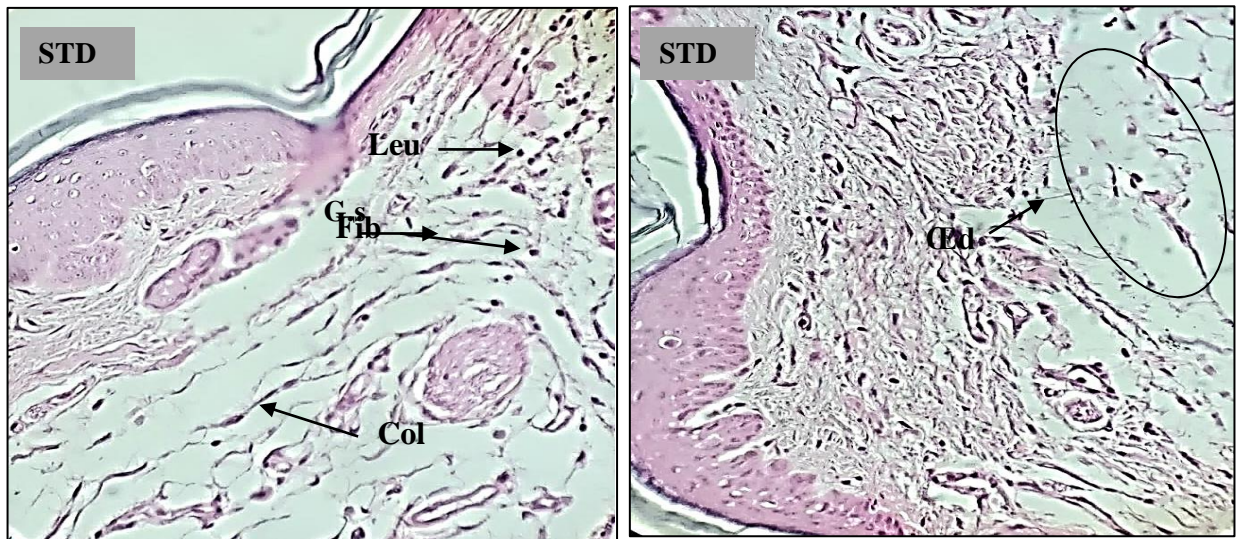


Figure 18 : Examen microscopique du tissu de la patte chez le groupe standard traité avec le diclofénac à 50mg/kg (STD) obtenus par coloration d'hématoxyline et éosine (H/E). Grossissement X40. Fib : Fibroblaste. Col : Collagène. œd : Œdème. Leu : leucocytes.

Les traitements à base des plantes médicinales se positionnent en premier plan, car ils constituent une source inépuisable de substances à activités biologiques et pharmacologiques très variées (**Hirasa et Takemasa, 1998, Isrin et al., 2001**). Les extraits bruts, ou fractionnés à partir des plantes, peuvent être des ressources de nouveaux dispositifs médicamenteux (**Karmakar et al., 2011**).

La plante médicinale qui a fait l'objet de notre étude est le *Cichorium spinosum* L., apparente à la même famille que *Cichorium intybus*. Toutes les parties de cette plante sont utilisées sur le plan pharmacologique en raison de la présence d'un certain nombre de composés importants tels que les alcaloïdes, les flavonoïdes et les acides phénoliques (**Abass et al., 2015**).

Avant d'entamer l'étude *in vivo*, sur laquelle repose l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de notre plante étudiée. Un test de toxicité a été réalisé au préalable. La toxicité se définit comme l'ensemble des effets néfastes qui peuvent être des lésions morphologiques et/ou fonctionnelles dans un organisme vivant, provoquées par une substance introduite à dose unique relativement élevée ou à des petites doses longtemps répétées (**Etame et al., 2017**).

Les résultats de ce test ont indiqué l'absence de tout changement de comportements ou de mortalité au cours des 14 jours d'observation, après l'administration de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 150, 250, 500 et 1000 mg/Kg de poids corporel. Cela signifie, que cet échantillon investigué n'entraîne aucun effet toxique.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* a été effectuée suivant le modèle de l'inflammation de la patte de souris induite par la carragénine (**Winter et al., 1962**). Selon **Serafini et al. (2015)**, cet agent phlogistique est un produit chimique pratique, largement utilisé pour l'évaluation de l'induction des symptômes caractéristiques de l'inflammation (développement de l'œdème dans l'heure qui suit l'injection, avec un effet maximal au bout de 6 heures). La carragénine est un mucopolysaccharide sulfaté provenant d'une Rhodophyceae «algues rouges». Le mécanisme cellulaire et moléculaire par lequel cet agent inflammogène induit le processus inflammatoire est connu, provoquant une inflammation typiquement liée à l'activation de la cyclooxygénase (**Di rosa, 1972**).

Une heure après l'induction de l'inflammation par la carragénine, un œdème important a été remarquablement observé, déterminé par une augmentation du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG) chez tous les groupes d'expérimentation.

Cependant l'élévation du %AUG a perduré tout au long de l'expérimentation chez le groupe témoin de l'inflammation (Ti). Ces résultats ont prouvé que l'agent phlogistique utilisé dans notre étude a bel et bien induit une inflammation aigue. Des constatations similaires ont été également rapportées par **Moris (2003)** qui a montré que le carragénine considéré comme un signe caractéristique de l'inflammation et paramètre très important dans l'évaluation de l'activité anti inflammatoire de plusieurs composées.

Cette inflammation est bi-phasique. En effet, il est connu que, chez l'animal vivant, la carragénine dans une première phase (de la première heure) provoque la synthèse de médiateurs chimiques tels que l'histamine et la sérotonine. Ces facteurs provoquent des modifications vasculaires qui conduisent à l'exsudation plasmatique (**Di Rosa, 1972**). Dans la deuxième phase, cet agent inflammogène induit la synthèse de la prostaglandine E2 (PGE2) au-delà de la troisième heure, impliquée dans les processus de la douleur et de l'inflammation (**Wantana et al., 2009**).

Le pourcentage d'augmentation de l'œdème (%AUG) a enregistré chez le groupe standard traité avec le diclofénac à 50mg/kg (STD) une diminution hautement significative à partir de la 4^{ème} heure ($44,38\pm 13,17$) jusqu'à la 6^{ème} heure ($0,77\pm 0,006$) de l'expérimentation, comparativement au groupe témoin (Ti) ($84,01\pm 6,77$ à $59,39\pm 10,45$ respectivement). Il est important à signaler que ce médicament de référence, qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), possédant des propriétés analgésiques et antipyrétiques, inhibe la synthèse de prostaglandines en agissant sur l'action de la synthétase /cyclooxygénase (**Nantel et al., 1999 ; Posadas et al., 2004**). Ce qui explique l'action du diclofénac au cours de la deuxième phase de l'inflammation. Ces résultats ont été en accord avec ceux notés par **Ahmed et al. (2013)** qui ont démontré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS notamment le Déclofenac, à des doses importantes, modifient la réponse inflammatoire.

D'autre part, une atténuation significative de l'inflammation a été enregistrée chez les groupes traités avec l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* (CsD1, CsD2 et CsD3) à partir de la 3^{ème} heure de l'expérimentation par rapport au groupe témoin (Ti). Cette diminution a continué à décroître au cours des heures qui ont suivi l'injection de la carragénine, jusqu'à la 6^{ème} heure de l'expérimentation.

Cependant la réduction de l'œdème chez les groupes traités avec l'extrait de *C. spinosum* (CsD1, CsD2 et CsD3) était plus faible comparativement au groupe standard (STD), ce qui s'est manifesté par une augmentation hautement significative du %AUG à la 5^{ème}

et 6^{ème} heure de l'expérimentation. Ces résultats ont été confirmés par le pourcentage d'inhibition de l'œdème %INH, qui a montré une diminution de l'œdème de la patte significativement réduite chez les groupes traités (CsD1, CsD2 et CsD3) en comparaison avec le standard (STD) à la même période.

Dans la présente étude la patte des souris qui représente le site inflammatoire a été prélevé à la fin de la sixième heure, suivant l'induction de la carragénine. Cet organe a fait l'objet d'un examen histologique.

Les résultats des analyses microscopiques des pattes de souris ont révélé chez le groupe témoin non traité (Ti) des lésions œdémateuses et des dommages tissulaires très marqués, causés certainement par l'action pro-inflammatoire de la carragénine. Ce qui confirme les résultats des mesures de l'œdème par les %AUG et %INH chez ce même groupe.

Cependant l'histologie a montré chez le groupe traité avec l'extrait de *C. spinosum* à 250mg/kg (CsD3) une atténuation considérable de l'œdème lésionnel avec une restauration tissulaire et une résorption leucocytaire importante. Ce qui se rapproche de l'état physiologique de la patte chez le groupe contrôle (C). En revanche, le groupe traité avec le diclofénac à 50mg/kg (STD) a manifesté à l'histologie un aspect légèrement endommagé par l'inflammation, et pourtant un processus de réparation cellulaire était clairement mis en place au niveau des foyers inflammatoires.

Conclusion et perspectives

Les plantes médicinales ont été et resteront toujours une source fiable de molécules bioactives, ayant montré leurs efficacités dans le traitement de diverses pathologies, tout en prévenant l'apparition des effets secondaires.

Notre expérimentation s'est basée principalement sur l'évaluation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum* L.

Le test de toxicité établie, a indiqué que l'extrait de *C. spinosum* ne possède aucun effet pouvant causer des troubles réactionnels ou physiologiques

La mesure de l'œdème de la patte déterminée par le pourcentage d'augmentation (%AUG) a enregistré une atténuation significative ($P \leq 0.05$) de l'inflammation chez les groupes traités avec l'extrait de *C. spinosum* à 50, 150 et 250mg/kg (CsD1, CsD2 et CsD3 respectivement) à partir de la 3^{ème} heure de l'expérimentation comparativement au groupe témoin (Ti). Cette réduction de l'œdème s'est poursuivie jusqu'à la 6^{ème} heure pour atteindre un seuil de haute signification ($P \leq 0.001$).

En revanche, l'administration de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 250mg/kg a engendré une activité anti-œdémateuse légèrement moins efficace que celle procurer par le produit de référence (Diclofénac à 50mg/kg). Ce qui s'est traduit par une diminution significative du %INH à la deuxième phase de l'inflammation.

L'examen histologique a apporté des données complémentaires, puisqu'il a révélé chez le groupe traité avec l'extrait de *C. spinosum* à 250mg/kg (CsD3) un rétablissement des lésions et des altérations causées par la carragénine, qui s'est manifesté par une atténuation de l'œdème et une résorption de l'infiltrat leucocytaire.

Au dénouement des précédents aboutissements, il serait approprié de décerner le potentiel antiinflammatoire à l'extrait de *Cichorium spinosum* L. qui probablement est conféré par ces composants phytochimiques bioactifs, tels que les polyphénols.

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

- Des études complémentaires pour discerner les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'effet antiinflammatoire de l'extrait étudié.
- la détermination et la quantification des teneurs en composés phytochimiques contenus dans l'extrait de *C. spinosum* par différentes méthodes analytiques, telle que la chromatographie en phase liquide haute performance (CLHP).

- Isolement, identification et caractérisation des substances bioactives contenu dans l'extrait de *C. spinosum*, ainsi que la compréhension de leur implication dans le processus anti-inflammatoire.

Références bibliographiques

Références

B

- **Blake DR**, Bodamyali T, Stevens CR and Winyard PG , (2000). Inflammation. In Free radicals and inflammation. Winyard PG, Blake DR and Evans CH Eds, Birkhäuser (Berlin), pp: 11 – 17.
- **Botting RM and Botting JH.** , (2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: An overview. Clin Drug Investig. 19, 1 -7.

C

- **Cheriti, A**, Rahmani, S. & Belboukhari, N., (2016). Evaluation de l'activité antiinflammatoire d'extraits aqueux de feuilles Limoniastrum feei (Plumbaginacea). Algerian Journal of Arid Environment "AJAE", 6(1), 80-86.

D

- **Das K**, Tiwari R.K.S. and Shrivastava D.K. , (2010). Techniques for evaluation of medicinal plant products as antimicrobial agent: current methods and future trends. Journal of Medicinal Plants Research, 4(2); 104-111.
- **Duyckarts Ch**, Ouret P, Hauw J. , (2002). Chapitre 13 : l'inflammation. Cours Anatomie Pathologique PCEM2. Université Paris VI, faculté de médecine Pierre et Marie Curie : 60-98.

F

- **François waront**, (1997), recherche de marqueur glucidique et proteique lies au stade de maturite de la racine de cichorium industrielle, université de Lille.

G

- **Guedj ligar**, (2018), Laboratoire sur puce 18 (24), 3814-3829, 2018.
- **Guedj E, Cammilleri S**, Verger A, (2018), Predictive medicine: towards a multi-parametric imaging for a personal risk stratification. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 44:196-8.
- **Guillaume legard** , (2015), contribution a la caractéristiques du métabolisme des acides chlorogéniques chez la chicorée, université de Lille.

H

- **Hellal, R**, Boussaid, A, Chouaibi, M, Rezig, L, Donsi, F, Ferrari, G, & Hamdi, S., (2018). Physicochemical and bioactive properties of six honey samples from various floral origins from Tunisia. Arabian journal of chemistry, 11(2), 265-274.

- **Hirasa K** and M. Takemasa, (1998), "Spice Science and Technology," Marcel Dekker, New York.

I

- **Iserin, P**, Michel, M , (2007). Larousse des plantes médicinales. Edition 21. Rue du Montparnasse, Paris cedex.

K

- **Kaur Mandeep** , (2016).Neuroprotective potential of antioxidant potent fractions from *Convolvulus pluricaulis* Chois. in 3-nitropropionic acid challenged rats .Nutr Neurosci.
- **Kevin H. Shepet**, MD, Daniel J. Liechti, MD, John E. Kuhn, MD, MS J shoulder Elbow Sugar, (2019), Nonoperative treatment of chronic, massive irreparable rotator cuff tears: systematic review with synthesis of a standardized rehabilitation protocol
- **Kraak, M. H. S.**, Toussaint, M., Lavy, D., & Davids, C. , (1994). Short-term effects of metals on the filtration rate of the zebra mussel *Dreissena polymorpha*. Environmental Pollution, 84(2), 139-143.
- **Kumar, S.** & Pandey, A.K., (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. The Scientific World Journal, ID: 162750; 1-16.

M

- **Mark Bartold**, Victor Marino, Melissa Cantley, David R. Haynes, (2010), Effect of *Porphyromonas gingivalis* -induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis, Journal of Clinical Periodontology Volume 37, Issue 5 p. 405-411.

N

- **Ndiaye, M**; Sy, G; Dièye, A.M, Touré, M.T; Faye, B. , (2006). Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'*Annona reticulata* (Annonaceae) sur l'oedème aigu de la patte de rat induit par la carragénine. Pharm. Méd. Trad. Afr. 2006, Vol. XIV, pp. 179-186.

O

- **Organisation for Economic Co-operation and Development** (OECD) » sur l'Encyclopædia Britannica (version en ligne du 30 novembre 2008).

P

- **Pereira Bárbara Luísa Corradi**, Angélica de Cássia Oliveira Carneiro, Ana Márcia Macedo Ladeira Carvalho, Jorge Luiz Colodette, Aylson Costa Oliveira, Maurício Paulo Ferreira Fontes, (2013), Influence of Chemical Composition of Eucalyptus Wood on Gravimetric Yield and Charcoal Properties, Vol 8, No 3.
- **Petropolis A**, Antoniadis vasilois, Liliane baries, Isabel C. F. R. Ferriera, (2019), chemical composition and ontioxidant activity of *Cichorium spinosum* leaves in relation to developement stage, food chemistry, 239: 946-952.

R

- **Rankin J A**, (2004). Biological mediators of acute inflammation. AACN Clinical Issues, 15: 3-17.
- **Regnault JP**, (1992). Réactions immunitaires. In Agression et défense du corps humain. Vigot, (Paris), pp: 202 -225.
- **Rousselet MC**, Vignaud JM, Hofman P, Chatelet FP, (2005). Inflammation et Pathologie Inflammatoire. Paris Maloine; 320-331.

S

- **Serafini G**, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Adrario E, Pelaia P, (2015) Effect of Performance Improvement Programs on Compliance with Sepsis Bundles and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. University of Florida, UNITED STATES.
- **Serhan C.N**, Brain S.D, Buckley C.D, Gilroy D.W, Haslett C, O'Neill L.A, Perretti M.; Rossi A.G. et Wallace J.L., (2007): Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. The FASEB journal. 21(2):325-332.
- **Simpolus A P**, Goplan C, (2003), plants in humain health and nutrition polycy, nutrition diet, basale karger, vol 91.
- **Strouillou X**, (2002), Classification des maladies parodontales.1 e partie: les classifications antérieures et les nouvelles classifications des maladies gingivales.2-L 4,373-379.
- **Syridon. A**, Efi levizou, Georgia Nastasi, Angelina Fernandes, (2017), salinity effect on nutritionnel value, chemical composition and bioactive compounds contenant of cichorium spinosum, food chemistry, 214:129-136.

T

- **Tannahil SN**, Willey RJ, Jackson MH, (1990), The Annals of Occupational Hygiene , volume 34, numéro 6, décembre 1990, pages 547–552.
- **Toussaints F J**, Jacob P M, Lagrost L, Chapman J., (2003). L'athérosclérose physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques, Masson, Paris :20.

V

- **Vincent, B.J**, Estrada, J, DePace, A.H, (2016). The appeasement of Doug: a synthetic approach to enhancer biology. Integr. Biol. (Camb.) 8(4): 475--484.

W

- **Wajahat Z Megal**, (2018), Les inflammasomes, clé de l'inflammation, Pour la science.

- **Wantana, R**, Tassanee, N. & Subhad-hirasakul, S, (2009). Antinociceptive, antipyretic, and anti-inflammatory activities of *Putranjiva roxburghii* Wall. Leaf extract in experimental animals. *J Nat Med*, 63 (3): 27.
- **Winter CA**, Risley EA, Nuss GW, (1962). Carrageenan-induced oedema in the hind paw of rat as an assay for anti-inflammatory activity. *ProcSoc. Exp. Biol. Ther.* 111: 544-547.
- **Winter E.A**, Risley, EA, Nuss GV, (1963) Anti inflammatory and antipyretic activities of indomethacin. *J. Pharm. Exp. Ther.*141:369-376.

Z

- **Zeghichi Sabrina**, Stantina kalilthanka, Artemis P, (2003), Nutritionnel composition of *Molokhia* ant *Stamanghathie*, USA.

Annexes

Annexe 01 : pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) chez les souris non

Traités (témoin) et les souris traitées par le Diclofénac (50mg/kg) et les trois doses

50,150et 250 mg/kg Poids corporel de l'extrait hydroéthanolique.

moyenne	1H	2H	3H	4H	5H	6H
Ti	112,73±22,21	109,66±14,36	96,03±8,61	84,01±6,77	51,35±14,21	59,39±10,45
50mg/kg	112,73±3,81	97,67±6,11	81,41±7,41	61,86±8,74	28,07±3,89	24,97±12,59
150mg/kg	95,02±7,34	94,00±5,31	77,55±8,47	61,26±2,56	30,31±3,53	16,78±3,81
250mg/kg	103,06±6,56	95,18±5,31	81,73±8,47	58,03±2,56	25,13±3,53	7,37±3,81
STD	109,28±22,23	88,64±21,52	78,79±16,14	44,38±13,17	7,02±4,22	0,77±0,00

Annexe 02 : pourcentage de l'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) des souris traitées par Le Diclofénac

(50mg/kg) et les trois doses 50,150et 250 mg/kg Poids corporel de l'extrait hydroéthanolique

moyenne	1H	2H	3H	4H	5H	6H
50mg/kg	4,12±3,38	10,93±5,57	15,22±7,72	26,36±10,41	45,33±7,58	57,94±21,20
150mg/kg	15,70±5,43	14,27±11,79	19,24±16,89	27,08±10,83	40,96±9,75	71,74±4,80
250mg/kg	8,57±6,51	13,20±4,84	14,89±8,82	30,92±3,05	51,05±6,88	87,57±6,42
STD	3,06±19,72	19,17±19,62	17,94±16,80	47,17±15,68	86,32±8,22	98,69±0,01

Annexe 03 : coloration



Circulation



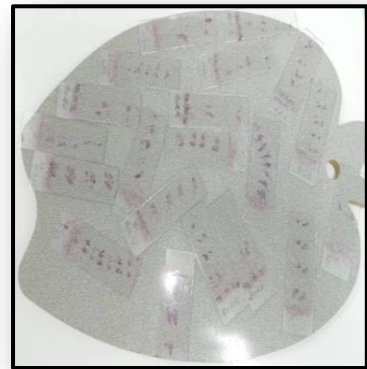
Réhydratation



Microtomie



Les étapes de colorations coloration



Montage