

Republique algerienne democratique 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

DEPARTEMENT DE BILOGIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenter par :

Ben Meriem Rania

Adda khadidja

Pour l'obtention du diplôme

DE MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Pharmaco-Toxicologie

THEME

**Etude in vivo de l'effet anti-inflammatoire de l'extrait
Hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum* L. sur
l'inflammation dermique**

Soutenu publiquement le 22/ 06 /2020

DEVANT LE JURY

Encadreur :	Mme DOUICHENE.S	MCA	U. Mostaganem
Président :	Mme MEDDAH.D	MCB	U. Mostaganem
Examineur :	Mme ZERIOUH.F.Z.I	MCB	U. Mostaganem

Année
universitaire :2021/2022

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail Au terme de ce travail, il m'est à la fois un plaisir et un devoir de remercier sincèrement toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail En premier lieu ,Nous voudrions remercier chaleureusement madame **Salma Douichene** et madame **Bendiab Hajer** Maître de conférences B à l'Université de Mostaganem, pour nos avoir offrir l'opportunité de réaliser ce travail et de bien vouloir accepter de le diriger avec beaucoup de compréhension. Nous leur en suis infiniment reconnaissante. Nous remercions aussi les membres du jury pour leur obligeance en

examinant ce travail :

- Présidente : Mme MEDDAH MCB U. Mostaganem
- Examineurs : Mme F.Z.I ZERIOUH MCB U. Mostaganem

Nous remercierons également tous nos enseignants, nos collègues et les personnels de la faculté des sciences de la nature et de la vie En fin, juste un petit mot pour nous dire*Merci*.

Dédicace

*A mes chers parents ma mère **Luiza** et Mon père **Abd el kader**
pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et
leurs prières tout au long de mes études,*

*A mes chères sœurs : **Karima, Yasmine, Maroua, Batoul,**
et ma petit chers frère **Hamou** et mon ami **Mohamed** pour leurs
encouragements permanents, et leur soutien moral,*

*A mes chères amies **Nacira** et **Khadidja** pour leur soutien tout au
long de mon parcours universitaire,*

*A ma encadreur M me **Douichen** et M me **Ben diabe** .*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le
fruit de votre soutien infailible,*

Merci d'être toujours là pour moi.

RANIA

Dédicace

En premier lieu je remercie Allah le tout puissant de m' avoir donné la Volonté, la Santé et le courage pour réaliser ce travail : Je dédie cette mémoire à ...

❖ *Mes chères parentes **Mohamed** , **Malika** pour leurs sacrifices et leurs soutiens permanents pendant mes années d'études.*

❖ *Mes très chers frères **Hamza** , **Houari**.*

❖ *Mes très chères sœurs **Samira**, **fatima**, et **Amina**.*

*Je dédie aussi ce mémoire à tous mes amis (**Nesrine**, **Salima** et **Hanen**)
A ma chère collègue **Rania** .*

*Je ne saurai terminer sans citer ma encadreur M me **Douichen** et M me **Ben diabe**.*

Enfin à toute personne qui m' ont encouragée ou aidée toute au long de Mes études.

khadidja

SOMMAIRE

List des tableaux	pages
List des figures	
List des abréviations	

Partie Bibliographique

INTRODUCTION	01
--------------------	----

Chapitre I :L'inflammation

I.1. Historique de l'inflammation	03
I.1.1. Définition.....	03
I.1.2. Les causes de l'inflammation	03
I.1.3. La réaction inflammatoire.....	04
I.1.3.1. L'inflammation aigüe	04
A. La phase vasculaire.....	04
B. La phase cellulaire	06
C. La phase de résolution (réparation)	07
I.1.3.2. L'inflammation chronique	08
I.1.3.3. Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire.....	09
I.1.3.3.2. Les médiateurs de l'inflammation.....	09
I.1.3.3.2.1. Les médiateurs lipidiques de l'inflammation.....	10
I.1.3.3.2.2. Les médiateurs cellulaires de l'inflammation aiguë.....	10
I.1.4. Les caractéristiques de la réaction inflammatoire	10
I.1.5. Implications pathologiques de l'inflammation	13

Chapitre II : présentation de la plante étudiée

II.1. <i>Cichorium spinosum</i> L.....	14
II.1.1. Origine – Histoire.....	14
II.1.1.2. Le genre <i>Cichorium</i>	15
II.1.2. Les cultures de Chicorée.....	15
II.1.2.1. Sol et climat.....	16
II.1.3. Description botanique.....	16
II.1.3.1. Classification	17
II.1.4. Phytogéographique.....	17
II.1.5. Morphologie de Stamnagathi (<i>Cichorium spinosum</i> L.)	18
II.1.6. Composition chimique de (<i>Cichorium spinosum</i> L)	21
II.1.7. Utilisations thérapeutiques.....	21

Chapitre III : La phytothérapie

III.1. La phytothérapie.....	22
III.1.1. Définition	22
III.1.2. Concept des plantes médicinales.....	22
III.1.3. Parties de plantes médicinales.....	23
III.1.4. Les parties aériennes.....	24
III.1.5. Différents types de la phytothérapie.....	24
III.5.1. Aromathérapie	24
III.5.2. Gemmothérapie	24
III.5.3. Herboristerie	24
III.5.4. Homéopathie	25
III.5.5. Phytothérapie pharmaceutique	25

III.6.	Les avantages de la phytothérapie.....	25
III.7.	Métabolite secondaire.....	25
III .2.	Thérapeutiques de l'inflammation	26
III .2.1.	Définition	26
III .2.2.	Les anti-inflammatoires sont répartis en deux grands groupes	26
III .2.2.1.	Anti-inflammatoire stéroïdiens.....	26
III .2.2.1.1.	Définition	26
III .2.2.1.2.	Mécanisme d'action.....	26
III .2.2.2.	Anti inflammatoire non stéroïdiens (AINS)	27
III .2.2.2.1.	Définition	27
III .2.2.2.2.	Classification	27
III .2.2.2.3.	Mécanisme d'action.....	27
III .2.3.	Les effets indésirables des anti-inflammatoires.....	28
III .2.4.	Quelques plantes anti-inflammatoires.....	29
A.	Pin sylvestre (<i>Pinus sylvestris</i>)	29
B.	Le curcumine (<i>Curcuma langa</i>)	30
C.	Le Romarin (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	31

Partie expérimentale

1. Matériels et méthodes.	32
1.1. Matériels biologique.	32
1.1.1. Matériel Animal	32
1.1.2. Matériel végétal	32
I.2.Méthodes	32
I.2.1. Test de toxicité l	32
1.2.1.1. Principe	32
I .2.1.2. Protocole	33
I .2.2. L'Activité anti-inflammatoire	33
I .2.2.1. Prétraitement par les extraits	33
I.2.2.1.2. Induction de l'inflammation	34
I.2.2.1.3 Injection de la carragénine	34
I.2.2.1.4. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire	35
✓ Mesure de l'œdème	35
I.3. Analyses statistiques	36
I.4. Etude histologique	36
I.5. Méthodes	36
I.5.1. Post fixation	37
I.5.1.1. Déshydratation	37
I.5.1.2. Substitution	37
I.5.1.3. Imprégnation	37
I.5.2 Inclusion (Enrobage)	38
I.5.3. Microtomie	39
I.5.4. Coloration	39

I.5.4.1. Déparaffinage.....	39
I.5.4.2. Réhydratation	40
I.5.4.3. Coloration	40
I.5.5. Montage.....	41
I.5.6. Lecture microscopique	41
Résultats	42
Discussion	50
Conclusion	53
Références bibliographiques.....	55
Annexes.....	59

Liste des tableaux

Tableau 01 : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires.....	11
Tableau 02 : Exemples de maladies liées à l'inflammation.....	13
Tableau 03 : Caractéristiques morphologiques des espèces C. (N = 3), en deux stades de développement.	18
Tableau 04 : Test de toxicité des différentes doses de l'extrait hydro éthanolique de (<i>Cichorium spinosum</i> L.) au cours des 24 heures.....	42

Liste des tableaux d'annexes

Tableau 05 : Pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris témoin	59
Tableau 06 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris standard.....	59
Tableau 07 : Pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traités par la dose 50 mg.....	59
Tableau 08 : Pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traités par la dose 150 mg.	59
Tableau 09 : Pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traités par la dose 250 mg.	59
Tableau 10 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris standard	59
Tableau 11 :Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traités par la dose 50 mg.	59
Tableau 12 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traités par la dose 150 mg.	60
Tableau 13 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traités par la dose 250 mg.	60

Liste des figures

Figure 01 : Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë.....	05
Figure 02 : Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins.....	07
Figure 03 : : <i>Cichorium spinosum</i> L.	14
Figure 04: <i>Cichorium spinosum</i> L.	16
Figure 05: : Carte de répartition de <i>Cichorium spinosum</i> L	17
Figure 06 : Poils glandulaires sur la surface abaxiale des jeunes stades de développement de l'espèce <i>C. spinosum</i> L. (stamnagathi).	20
Figure 07 : Poils multicellulaires élevés sur la surface abaxiale des stades de développement matures l'espèce <i>C. spinosum</i> L. (stamnagathi)	20
Figure 08 : Mécanisme d'action de l'anti inflammatoire non stéroïdien.....	28
Figure 09 : Pin sylvestre (<i>Pinus sylvestris</i>)	29
Figure 10 : Le curcumine (<i>Curcuma langa</i>).	30
Figure 11 : Le Romarin (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	31
Figure 12: l'administration des extraits par gavage.	34
Figure 13 : Injection sub-plantaire de la carragénine.	35
Figure 14: Mesure du diamètre de gonflement de la patte à l'aide d'un pied de coulisse digital.	35
Figure 15 : Déshydratation, substitution et paraffinage.	38
Figure 16: Inclusion des pièces avec de la paraffine.	38
Figure 17: microtome.	39
Figure 18 : Coloration des lames.	40
Figure 19 : Technique de Montage.	41

Figure 20: pourcentage de l'augmentation du volume de la patte des souris traitées à la dose de 50mg /kg et 150 mg/ kg et 250mg /kg comparés aux souris standard et témoin .	44
Figure 21 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitée par les 3 doses comparés aux souris standard.	45
Figure 22 : Représente de différencier les principales couches de la peau le groupe témoin contrôle par voie orale (X40).	46
Figure 23 : Représente t les tissus enflammés de la patte de souris du groupe témoin par voie orale (X40).	47
Figure 24: Présentant Disparition de l'œdème et Diminution de la taille de l'infiltrat les pattes de souris standard par voie Pour les tissus de souris standard par voie orale (X40).	47
Figure 25 : Les tissus enflammés de souris traité par 50mg/kg de l'extrait orale de <i>Cichorium spinosum</i> L.(X40).	48
Figure 26 : les tissus enflammés de souris traité par 150mg/kg de l'extrait orale de <i>Cichorium spinosum</i> L. (X40).	48
Figure 27 : Représentant l'absence de l'œdème, disparition des follicules, et aspect normal de tissus des pattes de souris traitées par la dose 250mg/kg de l'extrait de <i>Cichorium spinosum</i> L. par (VO) (X40).	49

LIST D'ABREVIATION

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AIS : Anti-inflammatoires stéroïdiens.

L'ACTH : Hormone adrénocorticotrope

L'ADN : Acide désoxyribonucléique

PG : Prostaglandines

COX : La cyclo-oxygénase

COX-2 : La cyclo-oxygénase-2

PMNs : Polynucléaires neutrophiles

TNF α : Tumor necrosis factor

LTB4 : Leukotriene B4

MPUP :Matières premières à usage pharmaceceutique

LT : Leucotriène

IL-8 : Interleukine type 8

INH %: Le pourcentage d'inhibition

AUG% : Le pourcentage d'augmentation

SPIN 4 : *spinosum* L.

P.C : Poids corporel

GR : glucocorticoïdes

PAF : Facteur activateur des plaquettes

LPAP : Laboratoire de recherche de pharmacognosie & Api- phytothérapie.

ONAB : l'Office National des Aliment de Bétails .

OCDE : l'Organisation de la coopération Economique et Développement

O.M.S : Organisation of Economiec Coopération and Développement

°C : Degré Celsius

CRN : Cornée

EPD : L'Epidermique

BSL :Basale

GRNL : Granulée

DRM : Le derme

GLND : Glandes

CPLLR : Capillaires.

GLND SPC : Glandes sébacés

FBR :Fibroblastes

FLC : Folécule

LCCT : leucocytes

ODM : l'oedème

Résumé

Cichorium spinosum.L est une plante qui est connue par son effet thérapeutique. Elle est utilisée en médecine traditionnelle et est considérée comme cicatrisante.

Les maladies inflammatoires sont des pathologies qui peuvent être préservée par cette plante. L'extrait de *c.spinsum* a été testé pour son effet anti-inflammatoire. Cette activité a été évaluée in vivo par le test de l'oedème induit par la carragénine. Un test de toxicité aigue d'extrait hydro-éthanolique aux doses 150 ,250,500 et 1000mg/Kg , respectivement, est réalisé en administration orale. Les résultats montrent qu'à ces doses, l'extrait n'exerce aucun effet toxique.

Le traitement préventif par cet extrait a été donné une heure avant de provoquer l'inflammation aigue par l'injection de la carragénine à 0.1% .L'extrait testé aux doses 50, 150et 250mg/kg a montré une activité anti-inflammatoire significative ($P<0,001$ comparée au lot témoin). Alors, Le pourcentage d'inhibition de l'oedème atteint 85% pour la dose 250mg/kg et 90% d'inhibition pour le Diclofénac.

L'étude histologique des coupes traitées par le Diclofénac et l'extrait de *c.spinsum*(50 ,150et 250mg/Kg) confirment que l'extrait de la plante a une activité anti-inflammatoire très proche de celle du diclofénac, efficacité prouvée pour la dose 250 mg/kg, cette efficacité est observée microscopiquement par la diminution de la taille des oedèmes et disparition progressives des infiltrats inflammatoires en fonctions des doses administrées du traitement.

L'activité anti-inflammatoire de cet extrait de *Chicorium spinosum* L. pourra trouver son application dans le domaine thérapeutique pour traiter les inflammations qui touchent les différents organes

Mot clés : Inflammation, carragénine, *Chicorium spinosum* L., Œdème, Activité anti-inflammatoire , souris, Diclofenac.

Abstract

Chicorium spinosum.L is a plant that is known for its therapeutic effect. It is used in traditional medicine and is considered as healing.

Inflammatory diseases are pathologies that can be preserved by this plant. The extract of *c.spinosum* has been tested for its anti-inflammatory effect. This activity has been evaluated in vivo by the carrageenan-induced edema test. An acute toxicity test of hydro-methamolic extract at doses of 150, 250, 500 and 1000mg/Kg, respectively, was performed in oral administration. The results show that at these doses, the extract has no toxic effect.

The preventive treatment with this extract was given one hour before provoking the acute inflammation by the injection of 0.1% carrageenan,

The extract tested at doses 50, 150 and 250mg/kg showed significant anti-inflammatory activity ($P < 0.001$ compared to control). Thus, the percentage of edema inhibition reached 85% for the 250mg/kg dose and 90% inhibition for Diclofenac.

The histological study of the sections treated with Diclofenac and the extract of *c.spinosum* (50, 150 and 250mg/Kg) confirm that the extract of the plant has an anti-inflammatory activity very close to that of diclofenac, effectiveness proved for the dose 250 mg/kg, this effectiveness is observed microscopically by the reduction of the size of the oedemas and the progressive disappearance of the inflammatory infiltrates according to the administered doses of the treatment

The anti-inflammatory activity of this extract of *Chicorium spinosum* L. could find its application in the therapeutic field to treat inflammations that affect the different organs

Key words: inflammation, carrageenan, *Chicorium spinosum* L., edema, anti-inflammatory activity, mouse, Diclofenac.

ملخص

Chicorium spinosum L. هو نبات معروف بتأثيره العلاجي. يتم استخدامه في الطب التقليدي ويعتبر علاجًا.

الأمراض الالتهابية هي أمراض يمكن أن يحافظ عليها هذا النبات. تم اختبار مستخلص *C. spinosum* لتأثيره المضاد للالتهابات. تم تقييم هذا النشاط في الجسم الحي عن طريق اختبار الودمة التي يسببها الكاراجينين.

تم إجراء اختبار السمية الحادة لمستخلص hydro-éthanolique بجرعات 150 و250 و500 و1000 ملغ/كغ على التوالي عن طريق الفم. تظهر النتائج أنه في هذه الجرعات، لا يكون للمستخلص أي تأثير سام. أعطى العلاج الوقائي لهذا المستخلص قبل ساعة من إثارة الالتهاب الحاد عن طريق حقن 0,1% من الكاراجينين، أظهر المستخلص المختبر بجرعات 50 و150 و250 ملغ/كغ نشاطا معنويا مضادا للالتهاب ($p < 0,001$ ، نسبة تشييط مقارنة بالضابطة).

وبذلك بلغت نسبة تشييط الودمة 85% لجرعة 250 ملغ/كغ و90% تشييط *Diclofénac*.

تؤكد الدراسة النسيجية لأقسام المعالجة بـ *Diclofénac* وخالصة *C. Spinosum* L (50, 150, 250 ملغ/كغ) إن مستخلص النبات له نشاط مضاد للالتهابات قريبا جدا من *Diclofénac*، وقد ثبتت فعاليته بالنسبة للجرعة 250 ملغ/كغ، لوحظت هذه الفعالية مجهريا عن طريق تقليل حجم الودمات والإختفاء تدريجي لتسلسل الالتهابي وفقا للجرعات المعطاة من العلاج يمكن أن يجد النشاط المضاد للالتهابات لهذا المستخلص من

Chicorium spinosum L تطبيقه في المجال العلاجي لعلاج الالتهابات التي تصيب الأعضاء المختلفة.

الكلمات المفتاحية: الالتهاب، كاراجينين، *Chicorium spinosum* L، ودمة، نشاط مضاد للالتهابات، فأر،

Diclofénac.

Introduction

Introduction

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 l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation. Cependant, l'utilisation de substances pharmaceutiques anti-inflammatoires est accompagnée toujours d'effets secondaires indésirables (**Chiolero et al ; 2000**).

Alors que l'utilisation de composés phyto chimiques s'avère bénéfique, utile et sans effets secondaires. La phytothérapie a été utilisée depuis des siècles pour traiter les affections et prend nom de la médecine traditionnelle.

Les plantes médicinales ont toujours eu un rôle de grande importance sur la santé (**Carillon ; 2000**). À l'heure actuelle, les substances naturelles dans les plantes sont encore le premier réservoir de nouveaux médicaments. Elles représentent près de 60% des médicaments, dont nous disposons (O.M.S, 2000). Les 40% restants ou médicaments de synthèse sont souvent nées de la synthèse chimique de molécules ou parties de molécules naturelles prises comme tête de séries (**Fouché et al ; 2000**).

L'Objectif de cette étude est explorer l'activité anti inflammatoires de l'extrait hydro éthanolique de *cichorium spinosum* L. sur des pattes de souris enflammées par la carraginine 1%.

Cichorium spinosum L. la chicorée épineuse , est une espèce de plante à fleurs de la famille des Astéracées , originaire de la région méditerranéenne . Une bisannuelle ou vivace atteignant 20 cm (8 po), est à la fois récoltée dans la nature et cultivée comme légume vert feuillu. (**Papafilippaki, A et al .2020**)

Cette étude comporte deux parties, la première est une étude bibliographique regroupant trois chapitres : l'inflammation, la phytothérapie et la présentation de la plante choisie *Cichorium spinosum* L.

Introduction

La seconde partie est l'étude expérimentale qui consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire de *Cichorium spinosum* L. in vivo par les mesures du pourcentage de l'augmentation (AUG%) et de l'inhibition de l'œdème (INH%).

En fin d'expérimentation, une étude histologique a été effectuée pour confirmer cette activité chez les souris.

Ces aboutissements sont développés et décortiqués par une discussion et finalisés par une conclusion.

Partie
Bibliographique

Chapitre I

Inflammation

I.1. Historique de l'inflammation

L'inflammation est un phénomène connu depuis longtemps (l'Égypte Ancienne). Il y a 2000 ans, le docteur Romain Cornelius Celsius l'identifiait déjà grâce à la présence de 4 signes caractéristiques : rougeur (rubor), œdème (tumor), chaleur (calor) et douleur (dolor). (Charline D ;2020).

I.1.1 – Définition : l'inflammation est un processus de défense de l'organisme dont le but est de neutraliser, de combattre ou d'éliminer l'agent pathogène (endogène ou exogène) et de préparer la réparation des tissus. Les signes de ce processus sont : chaleur, rougeur, douleur, gonflement (Majno et Joris ; 2004).

L'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé. Les tissus dépourvus de vaisseaux (cartilage, cornée) sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète. Les tissus épithéliaux n'ont pas de rôle actif dans le déroulement de la réaction inflammatoire mais ils peuvent être altérés par l'agression qui déclenche l'inflammation puis être réparés au cours de la phase terminale de l'inflammation (Ruslan ; 2008).

I.1.2- Les causes de l'inflammation

L'inflammation peut être causée par des agressions physiques (comme le chaud, le froid, les radiations ionisantes), chimiques (occasionnées par des composés acides ou basiques, des toxines bactériennes). Elle peut être la conséquence d'une infection (en rapport avec la présence dans l'organisme d'organismes vivants pathogènes tels que bactéries, virus, parasites ou champignons). Elle peut être provoquée par une réaction immunitaire secondaire à la réintroduction dans l'organisme d'un antigène (allergie) tel qu'un antibiotique. Elle est enfin souvent la conséquence d'une nécrose tissulaire, elle-même secondaire à de nombreuses causes, par exemple une occlusion artérielle (Charles et al ; 2003).

La présence d'une inflammation visible révèle qu'une agression sur l'organisme a eu lieu, qu'elle soit bactérienne, traumatique ou liée à une autre cause. Il peut arriver que l'inflammation ne soit découverte que lors de la réalisation d'un bilan biologique, face à des signes de fatigue ou des douleurs inexplicables. La recherche de l'origine de l'inflammation doit donc avoir lieu pour adapter le traitement de sa cause (Charline D ;2019)

I.1.3- La réaction inflammatoire

On distingue deux types de réaction inflammatoire est classée selon la durée et la cinétique du processus inflammatoire :

- **L'inflammation aigue.**
- **L'inflammation chronique.**

I.1.3.1. L'inflammation aigüe

L'inflammation aigüe qui est non spécifique est se met en place très rapidement. Les principaux intervenants sont les cellules capables de détruire l'agresseur. Une fois l'agression contrôlée, le tissu est réparé et l'inflammation prend fin (**Charline D ;2020**).

L'inflammation se caractérise par plusieurs symptômes: une rougeur au site d'infection ou de blessure, un œdème (gonflement), une sensation de chaleur et une douleur. Si la réaction inflammatoire touche un organe, la fonction de ce dernier peut être affectée et diminuée. «Tous les organes peuvent être touchés, explique le Pr **Ricci**. En terminologie médicale, on qualifie l'inflammation d'un organe en ajoutant le suffixe «ite». Par exemple, une artérite désigne l'inflammation d'une artère et une méningite désigne l'inflammation de la membrane qui entoure le cerveau.»(**Cécile T ; 2018**)

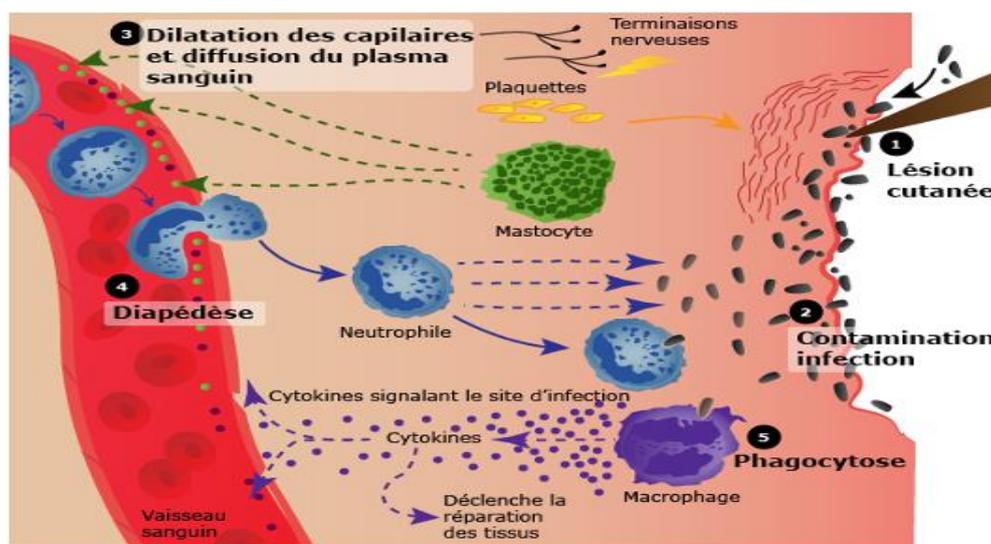


Figure 01 : Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë (**Patrice ; 2014**).

A. La phase vasculaire

C'est une phase immédiate, de l'ordre de la minute. Caractérisée par des modifications de la microcirculation locale. La vasodilatation est due à une action sur les artérioles en amont du réseau capillaire .Cela conduit, localement, à une diminution de la vitesse du sang et à une augmentation de son volume (hyperémie). Ce phénomène est couplé à une augmentation de la perméabilité vasculaire facilitée par l'ouverture réversible des jonctions serrées entre cellules endothéliales (**Espinosa et Chillet ; 2010**)

- **Congestion active** : à l'issue de l'agression tissulaire apparait très rapidement une→ congestion active qui correspond à une modification du calibre vasculaire après une brève vasoconstriction. Elle consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire au niveau de la zone atteinte (**Carl et carole ;2010**).
- **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 (**Rousselet et al ; 2005**).
- **Diapédèse leucocytaire** : la diapédèse leucocytaire 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 première heures), puis, un peu plus tard (en 24 à 48 heures), les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires (**Carl et carole ;2010**).

B. La phase cellulaire

La migration extra vasculaire (diapédèse) des leucocytes et la libération de cytokines sont à l'origine de l'activation cellulaire et de la libération de médiateurs. Dès lors une succession d'évènements au sein de la lésion inflammatoire entraîne : la phagocytose d'agents extérieurs, la captation et la présentation d'antigènes, la production de

radicaux libres. Les cytokines en outre agissent au niveau systémique pour augmenter la défense de l'hôte sous forme de fièvre (**Kidd et Urban ;2001**).

.Le plus souvent, les polynucléaires sont progressivement remplacés sur le site inflammatoire par les cellules monocytes. Parmi celles-ci, les macrophages ont pour fonction d'assurer la détersion grâce à leur capacité de phagocytose. Il s'y associe des lymphocytes et des plasmocytes qui participent à la réponse immune spécifique de l'antigène (**Nathan ; 2002**).

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

C. La phase de résolution (réparation)

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer (neurones ou cellules musculaires myocardiques) ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée. La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu; il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agression limitée, brève et peu destructrice dans un tissu capable de régénération cellulaire. Le processus de réparation implique de nombreux facteurs de croissance et des interactions complexes entre les cellules et la matrice extracellulaire pour réguler les proliférations et les biosynthèses cellulaires. Les molécules

d'adhésion transmettent des signaux d'activation aux cellules et certains facteurs de croissance sont capables d'induire ou d'amplifier l'expression de certaines molécules d'adhésion (Rousselet et al ;2005) .

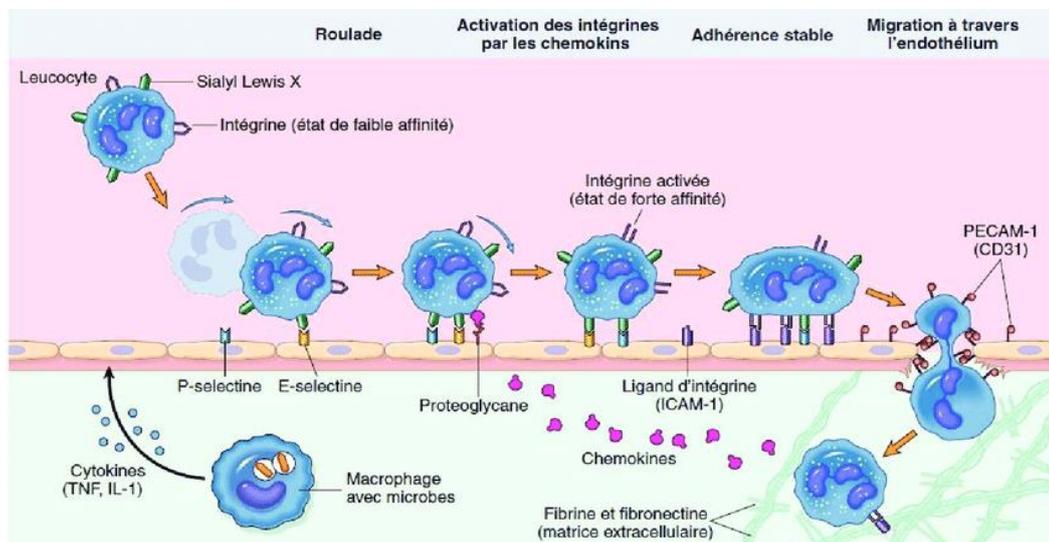


Figure 02: Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins (Kumar et al ; 2007).

I.1.3.2. L'inflammation chronique

Elle intervient lorsque l'inflammation n'est pas contrôlée et persiste dans la durée. Dans ce cas, les mécanismes de défense font appel aux mécanismes immunitaires qui sont plus spécifiques. Autrement dit, la réaction inflammatoire dévient défavorable et doit être contrôlée par des médicaments. (Charline D ;2020) , elle est caractérisée par la persistance de la lésion tissulaire, due en général aux cellules inflammatoires de l'infiltrat, la présence d'un infiltrat inflammatoire chronique et l'existence d'une fibrose (Stevens et al ;2004).

- L'inflammation chronique est divisée en trois types :
 - L'inflammation chronique non spécifique : Elle fait suite à une inflammation aigue non guéri
 - L'inflammation chronique spécifique (primaire) : Elle survient d'emblée en réponse à certains types d'agressions.

- L'inflammation granulomateuse: C'est un sous-type d'inflammation chronique spécifique caractérisé par la présence de granulomes (**Stevens et al ; 2004**).

I.1.3.3. Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire

I.1.3.3.1. Les cellules de l'inflammation comprennent :

- les lymphocytes.
- les cellules phagocytaires (polynucléaires - neutrophiles et monocytes macrophages).
- les mastocytes
- les polynucléaires basophiles.
- les fibroblastes.

❖ Les lymphocytes T (LT)

Il existe deux types de lymphocytes impliqués dans l'inflammation : **les lymphocytes T** qui se différencient dans le thymus et **les lymphocytes B** acquièrent leur maturation dans la moelle osseuse. Ils interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par la production de différentes cytokines (**Adrie et Pinsky ; 2000**).

❖ Les Cellules phagocytaires et phagocytose

Les cellules phagocytaires ou phagocytes comprennent les polynucléaires neutrophiles et les cellules du système monocyte-macrophage (incluant les histiocytes résidents, c'est à dire les macrophages des tissus comme les cellules alvéolaires du poumon ou les cellules de Küpffer du foie (**Medzhitov ;2008**).

❖ Les mastocytes

Ils sont des cellules résidentes des tissus conjonctifs. De plus, ils jouent un rôle très important dans le déclenchement de la réaction inflammatoire (**Weill et al., 2003**). Ils se caractérisent par la présence dans leur cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs inflammatoires comme la sérotonine, l'histamine, l'héparine et des cytokines (**Williams et Galli ; 2000**). Ils sont aussi impliqués dans la réparation tissulaire (**Eming et al ; 2007**)

❖ Les 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, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase...etc. Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine (Charles et al ; 2003)

I.1.3.3.2. Les médiateurs de l'inflammation

La réponse inflammatoire provoque la libération de divers médiateurs inflammatoires. Ces médiateurs affectent le développement et la résolution de l'inflammation en agissant sur les différentes cellules impliquées dans la réaction inflammatoire (Rankin ;2004)

I.1.3.3.2.1. Les médiateurs lipidiques de l'inflammation

Lorsque qu'une cellule (phagocyte ou mastocyte) détecte un signal de danger, la phospholipase A2 est activée (via la stimulation par le TNF α). Cette enzyme transforme les acides gras de la membrane plasmique de la cellule en leucotriènes, prostaglandines et Platelet Activating Factor (PAF). Ces composés sont chimiotactiques pour les neutrophiles et les macrophages, et induisent aussi l'augmentation de la dilatation des vaisseaux et leur perméabilité, facilitant l'arrivée des leucocytes sur le site de l'inflammation (Katia,M ;2021)

I.1.3.3.2.2. Les médiateurs cellulaires de l'inflammation aiguë

Plusieurs types cellulaires interviennent dans la réaction inflammatoire. Les cellules les plus importantes sont les PMNs qui sont attirés au niveau des lésions tissulaires par la présence des médiateurs précoces de l'inflammation (leucotriènes, C5a). Cette attraction nécessite au préalable des interactions entre les cellules endothéliales et les neutrophiles qui, en plusieurs étapes, établissent des contacts grâce à des molécules d'adhésion (CD62L, CD11, CD18) qui se lient à des protéines membranaires des cellules endothéliales (Kumar et al ;2007).

Tableau 01 : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires (Rankin, 2004 ; Male et al., 2007).

Médiateurs	Origine	Actions
Histamine	Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes	Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire.
Sérotonine	Mastocytes et plaquettes	Augmente la perméabilité vasculaire, dilate les capillaires et stimule la contraction des muscles lisses.
Kalicroïne	Présente dans le plasma	Transforme et active le système des Kinines.
Plasmine	Présente dans le plasma	Clive le composant du complément C3 pour générer le C3a et le C3b.
Bradykinine	Présente dans le plasma sous forme de kininogènes	Accroît la vasodilatation, la perméabilité vasculaire et stimule la contraction des muscles lisses.
Facteur de Hagman (XII)	Présent dans le plasma et est active par l'adhésion des plaquettes	Implique dans la cascade de coagulation.
C3a	Fraction C3 du complément inactif	Provoque la dégranulation des mastocytes.
Facteur activateur des plaquettes (PAF)	Plaquette, neutrophiles, monocytes et cellules endothéliales	Assure la vasodilatation, augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire, stimule la broncho constriction, l'agrégation des plaquettes et la libération des médiateurs qu'elles renferment, induit la production des EOR et la libération des enzymes lysosomiales

Thrombine	Présente dans le plasma	Catalyse la transformation du fibrinogène en fibrine et induit la libération de la sérotonine des plaquettes.
Fibrine	Présente dans le plasma, formé à partir du fibrinogène	ntervient dans la formation du caillot sanguin.
IL-8	Monocytes, macrophages plaquettes et 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.
C5a	Fraction C5 du complément inactif	Provoque la dégranulation des mastocytes et des neutrophile, exerce un effet chimiotactique en vers les phagocytes et stimule la contraction du muscle lisse.

I.1.4. Les caractéristiques de la réaction inflammatoire :

La réaction inflammatoire est un mécanisme physiologique qui se manifeste lorsque l'organisme subit une agression chimique, toxique, microbienne, traumatique, environnementale, etc. On peut définir la réaction inflammatoire comme étant un ensemble de mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme est capable de reconnaître, détruire et éliminer toute substance étrangère. Ainsi, une réaction inflammatoire locale se manifeste par divers symptômes témoignant de la mise en place de la défense de l'organisme :(**Charline D ;2020**).

- Une rougeur
- Une douleur
- Un gonflement
- Une chaleur

I.1.5. Implications pathologiques de l'inflammation :

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

Tableau 02 : Exemples de maladies liées à l'inflammation (Nathan ; 2002).

Origine	Types de maladie
Désordres dans lesquelles le rôle pathogénique principal revient à l'inflammation.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Artériosclérose ➤ Arthrose ➤ Asthme ➤ Polyarthrite rhumatoïde ➤ Eczéma ➤ Maladie de Crohn (MC) ➤ Goutte ➤ Thyroïdite d'Hashimoto ➤ Maladie d'Alzheimer ➤ Lupus érythémateux disséminé
Maladies d'origine infectieuse dans lesquelles l'inflammation contribue dans la pathologie.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hépatite C ➤ Tuberculose ➤ Dysenterie bactérienne
Maladies d'origines divers dans lesquelles la fibrose poste inflammatoire est la cause principale de la pathologie.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cirrhose hépatique poste virale ou alcoolique ➤ Fibrose pulmonaire idiopathique ➤ Bilharziose

Chapitre II :
Présentation de la plante
étudiée

II.1. *Cichorium spinosum* L.

II.1.1. Origine – Histoire

Le règne végétal constitue une source inépuisable de nouvelles molécules utilisables directement comme un principe actif et pouvant servir comme molécule guide pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques

La chicorée épineuse (*Cichorium spinosum* L.) est une espèce de la famille des Chicorées. Chicorée, qui se sème elle-même en Grèce centrale, dans le Péloponnèse, dans les Cyclades et en Crète. Crète où elle est connue . Elle était connue pour "Sherry" avec l'ancien nom. En Crète on l'appelle même de couleur " noire ou "rodikio sauvage" et est connu comme "tzimperorrodiko" ou "gialoradiko".Appelé le stamnagathi acquis de l'épine qui entoure et l'utilisation avait dans la bouche de la cruche avec de l'eau .La riche d'épines de la partie aérienne et la palissade épaisse radicale de étaient un merveilleux bouchon qui protège l'eau de la poussière ou des petits insectes qui pourraient tomber du bec de la cruche . Ainsi Il est devenu connu dans la société comme stamnagathi, l'épine de cette cruche.

Le stamnagathi est connu en tant qu'aliment mais aussi en tant qu'herbe depuis des temps anciens. Toujours considéré comme un aliment enviable que peu de gens avaient le d'acquérir. La récolte de cette plante était très processus laborieux, fastidieux et parfois risqué car non seulement en raison de la difficulté de la collecte, mais aussi de la spécificité de la culture dans des lieux inaccessibles . Dioscorides et la tradition, tels que rapportés des médicaments (diurétiques, laxatifs, médicament utile pour le foie, un cataplasme) (Héraklion ;2009).



Figure 03 : *Cichorium spinosum* L.(Manolis ,S;2020).

II.1.1.2. Le genre *Cichorium*

Cichorium fait partie de la famille des Asteraceae (ou Composées), ce genre regroupe une dizaine d'espèces. On distingue couramment en Europe trois espèces diploïdes : *Cichorium endivia* L, *Cichorium intybus* L. et *Cichorium spinosum* L. Les deux premières espèces sont particulièrement intéressantes pour leurs caractères agronomiques. Le genre *Cichorium*, regroupe six espèces réparties autour du globe, En Europe, trois d'entre elle sont présentes : *Cichorium spinosum* L, *Cichorium endivia*, L. et *Cichorium intybus* L, cette dernière est de type vivace lorsqu'elle pousse dans les prés, les champs incultes ou encore au bord des chemins. (Kiers ;2000).

Les 6 espèces de *Cichorium* sont : *intybus* L, *endivia* L, *pumilum* Jacq, *calvum* Sch .Bip.Ex Asch, *spinosum* L, *bottae* deflers. A l'état sauvage, de *C. intybus*, *C.spinolum* et *C. bottae* sont des espèces pérennes, les 3 autres sont annuelles .les espèces *spinosum*, *endivia* et *intybus* sont présentes en Europe. Elles possèdent un mode pollinisation entomophile. *C. endivia* est préférentiellement autogame alors que les deux autres sont allogames. (Eenink, 1981 ; Gonthier et al ; 2010).

II.1.2. Les cultures de Chicorée

Les cultures de Chicorée Industrielle représentent 7000 à 8000 ha, essentiellement localisées en Europe, c'est-à-dire en France, en Belgique, en Autriche et dans certains pays d'Europe de l'Est comme la Pologne, la Hongrie (Vasseur et al ;1995).

On trouve aussi quelques lieux de production situés en Afrique du Sud, en Inde et en Chine (Frese ;1993). La variété *sativum* est cultivée depuis environ 130 ans; les racines de chicorée sont débitées en lamelles puis séchées dans un four rotatif pour devenir des "cassettes"; il s'en suit une étape de torréfaction et de transformations pour aboutir à un produit de consommation de type succédané de café : la chicorée en grains, soluble ou liquide (LEROUX, brochure commerciale).

II.1.2.1. Sol et climat

La plante préfère généralement les sols légers (sablonneux), cependant, elle s'est montrée pauvre et les sols limoneux et argileux, et nécessite un bon sol drainé. Elle s'épanouit dans les endroits ombragés et la résistance à l'exposition côtière est trop grande.

En ce qui concerne les détails de culture *stamnagathi* préfère un sol grumeleux, riche en humus. La position du soleil exposée à elle est obligatoire car l'ombre empêche les plantes d'arriver au stade de la graine. C'est une herbe d'hiver, très résistante aux basses températures et à la neige. (Konstantinos I,T ;2006).

II.1.3. Description botanique

Sous-arbrisseau hermaphrodite, à rameaux denses et entre mêlés, formant un dôme. Tiges ramifiées dès la base, les supérieures épineuses. Feuilles à la base et alternes, simples, elliptiques à obovales, dentées ou lobées, charnues, comestibles Fleurs bleues, réunies en capitules de 10 à 25 mm de diamètre, presque sessiles, solitaires ou en bouquets par 2 à 4, à fleurons tous ligulés et denticulés au sommet Ovaire infère Fruits, akènes sans aigrette, bruns, glabres, coniques, de 1,8 mm de long de moins de 1 mm de large, surmontés d'une couronne d'écailles (Pierre,s ;2018)



Figure 04 : *Cichorium spinosum* L.(George, K2015).

II.1.3.1. Classification

- ✓ Royaume: Plantae
- ✓ Division: Magnoliophyta
- ✓ Classe: Magnoliopsida
- ✓ Ordre: Asterales
- ✓ Famille: Compositae (Asteraceae)
- ✓ Genre: Cichorium
- ✓ Espèce: spinosum

II.1.4. Phytogéographique

Une espèce auto-cultivée en Grèce centrale, dans le Péloponnèse, Cyclades et Crète. Se trouve dans les pays tempérés autres que l'Europe Surtout dans le bassin méditerranéen, ainsi qu'en Asie et en Méditerranée et l'Afrique.(**Anastasaki A ;2015**).

Répartition : Sud Espagne, îles Baléares, Italie, Sicile, Sud Grèce, îles égéennes, Crète et Chypre pour l'Europe mais aussi Turquie et Libye. (**Grey,w ;2021**)



Figure 05 : Carte de répartition de *Cichorium spinosum* L. (**Stephen,M ;2022**)

II.1.5. Morphologie de Stammagathi (*Cichorium spinosum* L.)

Tableau 03 : Caractéristiques morphologiques des espèces C. (N = 3), en deux stades de développement (Akoumianakis K ; 2016)

	stade jeune	stade de maturité
Fréquence et densité de cheveux surface désaxiale	Cheveux courts, peu densité 2/mm avec spatialallocation.a augmenté la densité de grands ingénieurs multicellulaires poils sur les côtes atteindre local et 4 cheveux / mm ² Dans le déjouer leur densité moins de 2 poils / mm ²	cheveux rares petits densité <1 / mm, plutôt sur multicellulaire la feuille,etgrand multicellulaire cheveux plus fréquents que d'autres uniquement sur dans la névrose ou borderline nefrosis-stratifié densité 2 / mm ² . Distribution spatiale extrêmement parcellaire et deux types Cheveu.
Fréquence et densité de cheveux surface axiale	Cheveux petits, minimum dispersés sur plaque et extrêmement rare large sur en particulier les côtes Il y a aussi une grande poils glandulaires.	Poils extrêmement rares petit et spatial irrégulier allocation.
Type de cheveux	poils multicellulaires glandulaire et non taille glandulaire 0,5 mm en moyenne multicellulaire avec des cellules à son tour plus petit Taille moyenne 0,08 mm.	Cheveux multicellulaires non taille glandulaire à moyenne de 0,25 mm, et moins probable multicellulaire 0,075 mm en moyenne.

Densité de la bouche surface désaxiale	183,3 bouches / mm ²	80 bouches / mm ²
Densité de la bouche surface axiale	233,3 bouches / mm ²	87 bouches / mm ²
Densité globale bouche	416 bouches / mm ²	162 bouches / mm ²
Taille de la bouche axial	Longueur des pores buccaux : 10 µm largeur de bouche ressource : 2,1mm	Longueur de la bouche pores : 11,8 µm largeur de bouche pores : 2,7 microns
Taille de la bouche abaxial	Longueur des pores buccaux : 10,5mm largeur de bouche pores : 2,1 microns	Longueur des pores buccaux : 15,3 microns largeur de bouche pores 4,7 micro
Complexe oral	Type non cellulaire	Type non cellulaire

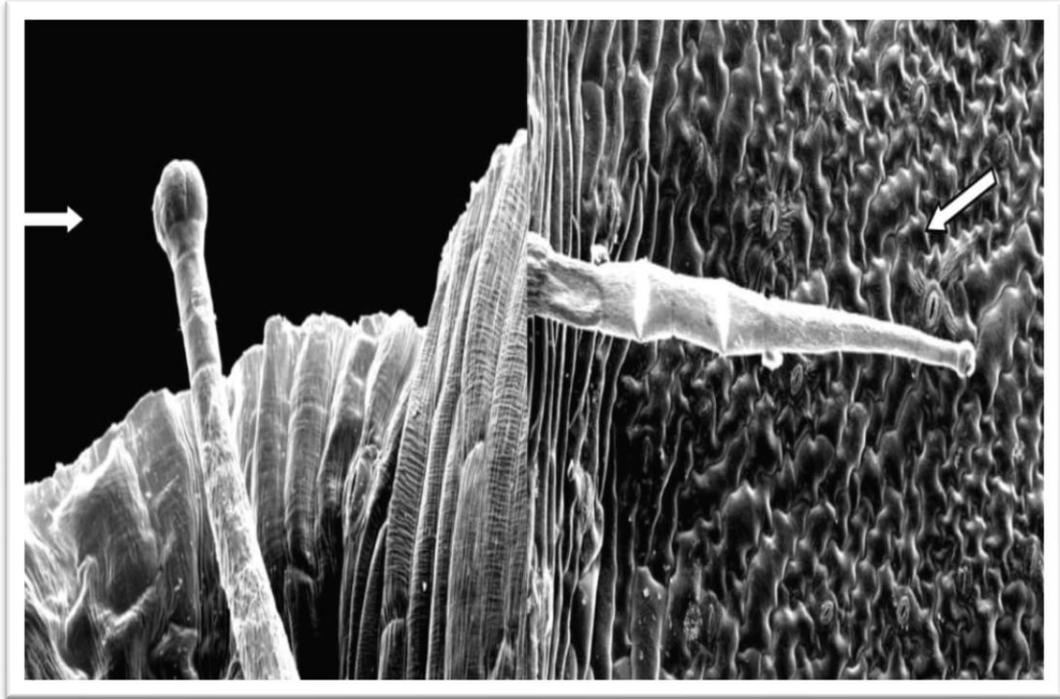


Figure 06: Poils glandulaires sur la surface abaxiale des jeunes stades de développement de l'espèce *C. spinosum* L. (stamnagathi) (Akoumianakis K ;2016)

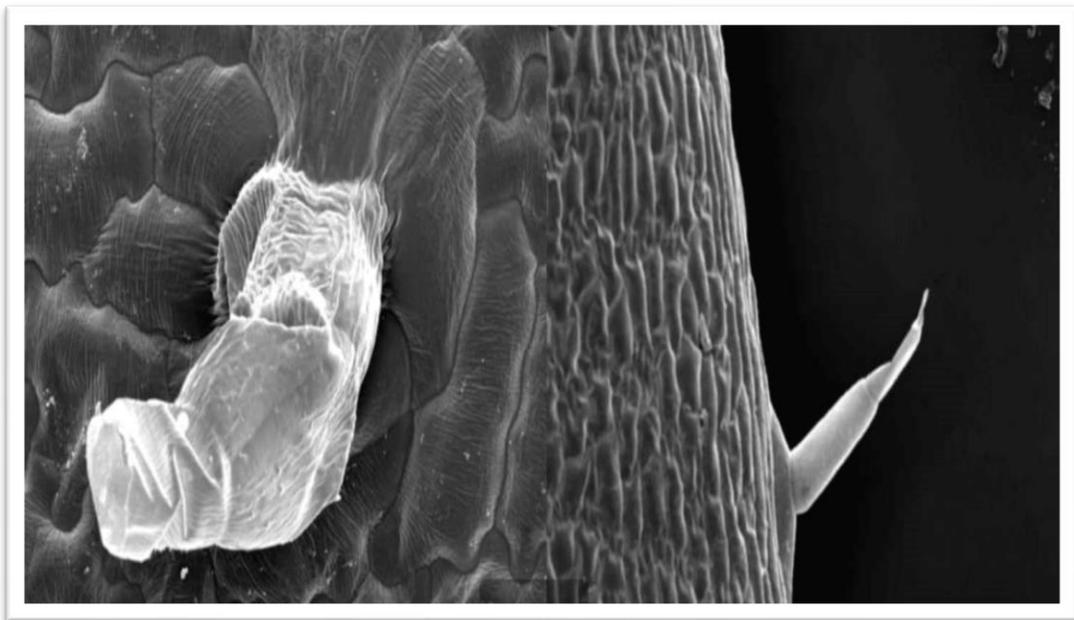


Figure 07: Poils multicellulaires élevés sur la surface abaxiale des stades de développement matures l'espèce *C. spinosum* L. (stamnagathi) (Akoumianakis ; K2016)

II.1.6. Composition chimique de (*Cichorium spinosum* L.)

Stamnagathi a une valeur nutritionnelle plus élevée que les épinards car il est plus riche en oligo-éléments, acides gras insaturés, caroténoïdes, vitamine c et .en ce qui concerne le profil phytochimique de c. Spinosum, des parties supérieures de la plante ont des acides hydroxycinnamiques isolés, principalement de la chicorée et de l'acide kaftarique, des glycosides et glucuronides de flavonoïdes quercétine, lutéoline, apigénine, campféro, dérivés alkylrésorsinol (cichlorol a-d) . **(Melliou, E ;,2003)**, les coumarines comme la quichorine, la scopolétine et l'ascalétine, ainsi que les lactones sesquiterpéniques telles que la lactusine, la lacturopicrine, leucodine, tanasetine66 et 8-o-sulfonyl-8-désacétyl-matricarine.**(Brieudes, V ;2016)**.

II.1.7. Utilisations thérapeutiques

La plante entière est consommée avec la fleur bouillie et est considérée comme cicatrisante. **(Skosla ,M ;2011)**.

Remède : diurétique, maladies du foie, de la bile, de la rate, du diabète. **(Costas ,D ;2015)**.

Chapitre III :
La phytothérapie

III.1. La phytothérapie

III.1.1. Définition :

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : phutonet therapeia qui signifie respectivement "plante" et "traitement".

La phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes(**Wichtl et Anton ; 2003**), qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe.

Nombreuses plantes contiennent des principes actifs qui peuvent avoir les mêmes propriétés que des médicaments de synthèse. Au contraire de l'allopathie qui utilise des principes actifs purs pour produire des médicaments, la phytothérapie utilise la plante ou ses extraits. Les plantes médicinales sont faciles à utiliser, seraient potentiellement efficaces et peu coûteuses. Le mode de préparation et d'administration sont des facteurs déterminants dans un traitement (**Winters et al ;2003**).

III.1.2. Concept des plantes médicinales

Un grand nombre de plantes sont utilisées dans les pratiques de la médecine traditionnelle. La recherche de principes actifs naturels à partir des plantes médicinales qui peuvent traiter l'inflammation est d'un grand intérêt pour la santé. De nombreuses plantes sont considérées traditionnellement comme anti-inflammatoires (**Strang ; 2006**).

Toutes les données concernant les plantes médicinales sont regroupées dans un ouvrage officiel national ou international que l'on appelle pharmacopée. Y est décrit le mode de préparation, la composition, l'action des médicaments (**Marie-Josèphe ;2011**).

Le règne végétal constitue une source inépuisable de nouvelles molécules utilisables directement comme principe actif ou pouvant servir comme molécule guide pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques. L'intérêt pour les plantes médicinales comme nouvelles sources de médicaments pour de nombreuses pathologies est en hausse continue grâce à leurs métabolites secondaires (**Hans ; 2007**).

III.1. 3. Parties de plantes médicinales

Utilisées Les différentes parties de la même plante médicinale peuvent présenter des constituants chimiques très différents et qui n'ont pas la même action thérapeutique. Généralement, en médecine traditionnelle, la partie qui contient le plus de principes actifs est la plus employée.

Les différentes parties de plantes qui peuvent être employées chez la plupart des populations sont ceux qui ont été décrites par(**Gurib-Fakim ;2006**) :

- **Racine:** Les racines peuvent être fibreuses, solides ou charnues.
- **Rhizome:** Le rhizome est une tige ligneuse ou allongée charnue qui pousse généralement horizontalement en dessous du sol, formant des feuilles au-dessus du sol et des racines dans le sol.
- **Bulbe :** Un bulbe est une pousse souterraine verticale disposant de feuilles modifiées utilisées comme organe de stockage de nourriture par une plante à dormance. Les bulbes les plus populaires en médecine traditionnelle sont l'oignon et l'ail.
- **Tubercule:** Un tubercule est une structure charnue gonflée, généralement souterraine, qui assure la survie des plantes pendant la saison d'hiver ou en période de sécheresse. Ces organes peuvent être formés sur les racines ou se développent sur les parties aériennes de la plante. La pomme de terre africaine (*Hypoxis* sp. De la famille Hypoxidaceae) est un exemple bien connu.
- **Écorce:** L'écorce est la couche protectrice externe d'un tronc d'arbre, elle est souvent riche en toxines (phénols) et principes amers (tanins) ce qui la rend plus protectrice. Exemple : (*Cinchona* sp., Rubiaceae) et (*Cinnamomum camphora* et *C. camphora* , les deux de la famille Lauraceae).
- **Bois:** Le bois est la tige épaisse ou le bois lui-même. Exemple : *Santalum album* de la famille Santalaceae.
- **Feuilles :** Les feuilles peuvent être utilisées seules ou mélangées avec leur pétiole. Exemple : *Ginkgo biloba* de la famille Ginkgoaceae
- **Gommes :** les gommes sont des composés solides constituent d'un mélange de polysaccharides. Ils sont solubles dans l'eau et partiellement digérés par les êtres humains. Exemple (*Acacia Senegal*; *Terminalia bentzoe*).
- **Huiles essentielles :** Exemple (*Mentha x piperita*; *Cananga odorata*).

III.1. 4. Les parties aériennes

Toutes les parties de la plante qui se trouvent au-dessus du sol. Elles sont récoltées, très souvent, lors de la floraison. Exemple : *Hypericum perforatum* de la famille Hypericaceae.

- **Fleurs** : Les fleurs sont très utilisées dans la médecine traditionnelle.
- **Fruits** : Exemple (*Punica granatum* ; *Citrus* sp).
- **Graines** : Exemple (*Ricinus communis*; *Foeniculum vulgare*)

III.1.5. Différents types de la phytothérapie (Zeghad ;2009)

III .5.1. Aromathérapie

Est une thérapeutique qui utilise les essences des plantes, ou huiles essentielles, substances aromatiques secrétées par de nombreuses familles de plantes, ces huiles sont des produits complexes à utiliser souvent à travers la peau

III.5.2. Gemmothérapie

Se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et les radicules.

III.5.3. Herboristerie

Correspond à la méthode de phytothérapies la plus classique et la plus ancienne. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée ; elle utilise soit la plante entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fruit, fleurs). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélule de poudre de plante sèche que le sujet avale.

III.5.4. Homéopathie

A recours aux plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive ; les trois quarts des souches sont d'origine végétale, le reste étant d'origine animale et minérale.

III.5.5. Phytothérapie pharmaceutique

Utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats.

III.6. Les avantages de la phytothérapie

Malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. N'oublions pas que de tout temps à l'exception de ces cent dernières années, l'homme n'a pas eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse de maladies bénignes, rhume ou toux ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria. Aujourd'hui, les traitements à base des plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît, les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur résistent de plus en plus (**Botineau ;2011**).

III.7. Métabolite secondaire

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes (**Lutge et al., 2002 ; Abderrazak et JoQl ; 2007**).

Les métabolites secondaires exercent un rôle majeur dans l'adaptation des végétaux à leur environnement. Ils assurent des fonctions clés dans la résistance aux contraintes biotiques (phytopathogènes, herbivores, etc.) et abiotiques (**Bourgaud ; 2013**).

III .2. Thérapeutiques de l'inflammation

III .2.1. Définition :

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

III .2.2. Les anti-inflammatoires sont répartis en deux grands groupes :

III .2.2.1. Anti-inflammatoire stéroïdiens

III .2.2.1.1. Définition :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes sont des produits pharmaceutiques qui traitent les inflammations. L'anti -inflammatoire stéroïdien constitue une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol (**Faure ; 2009**).

III .2.2.1.2. Mécanisme d'action

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien.

Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH libérée selon un cycle nyctéméral par le lobe antérieur de l'hypophyse. Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs des glucocorticoïdes (GR) du cytoplasme de la cellule.

Après, le complexe récepteur-ligand formé pénètre dans le noyau cellulaire où il se fixe à de nombreux éléments de réponse aux glucocorticoïdes dans la région du promoteur des gènescibles.

Le récepteur, ainsi fixé à la molécule d'ADN interagit avec les facteurs de transcription basiques, provoquant une augmentation de l'expression génique de gènes-cibles spécifiques. Ce processus est appelé trans-activation et conditionne la plupart des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des glucocorticoïdes.

Le mécanisme opposé est appelé transrépression. Le récepteur hormonal activé interagit avec des facteurs de transcription spécifiques et prévient la transcription des gènes-cibles. Les glucocorticoïdes sont capables d'empêcher la transcription de tous les gènes immuns, incluant celui codant IL-2 (**Barnes ;1998**).

III .2.2.2. Anti inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

III .2.2.2.1. Définition :

Sont des médicaments dépourvus de noyau stéroïde, ayant une action antiinflammatoire, antalgique et antipyrétique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont comme principal mode d'action l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) par inhibition d'une enzyme: la cyclo-oxygénase (COX) (**Chiolero et al ; 2000**).

III .2.2.2.2. Classification (Blain et al ; 2000).

Les AINS peuvent aussi être classés selon le degré de sélectivité (et donc d'inhibition) de l'AINS pour l'une ou l'autre COX. Quatre catégories se distinguent là :

- Groupe 1 correspond aux inhibiteurs sélectifs de la COX-1. C'est le cas de l'aspirine à faible doses (100 à 300mg), à visée antiagrégant plaquettaire.
- Groupe 2 est celui des inhibiteurs non spécifiques de la COX, représenté par les AINS classiques .
- Groupe 3 renferme les inhibiteurs préférentiels de la COX-2, représentés par le méloxicam et le nimésulide. Cette propriété antiCOX-2 est perdue lorsque ces produits sont utilisés à fortes doses
- Groupe 4 comporte les inhibiteurs spécifiques de la COX-2. Leurs représentants sont le célécoxib et l'étoricoxib.

III .2.2.2.3. Mécanisme d'action

Les AINS ont pour mode d'action commun de diminuer la production des prostanoïdes en inhibant l'activité des deux isoformes de cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2). La COX-2 est une isoforme exprimée essentiellement lors d'un processus inflammatoire. A l'exception de deux molécules récemment commercialisées (celecoxib, rofecoxib) qui sont réellement sélectives pour la COX-2, tous les autres AINS ne sont pas ou peu sélectifs. La COX-1 est impliquée dans la régulation de multiples fonctions physiologiques.

L'inhibition de la COX explique en partie les effets secondaires classiques des AINS non sélectifs.(Philippe D ;2008).

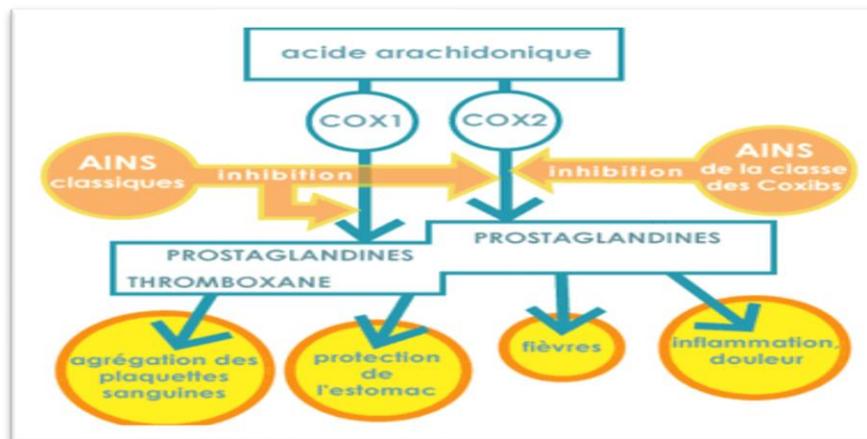


Figure 08: Mécanisme d'action de l'anti inflammatoire non stéroïdien (Hilda et al ;2010).

III .2.3. Les effets indésirables des anti-inflammatoires

Leurs effets indésirables sont assez fréquents et mieux vaut les connaître. Les plus connus de ces effets sont les accidents digestifs. Les anti-inflammatoires augmentent le risque d'hémorragies et d'ulcères digestifs notamment chez les personnes de plus de 65 ans.

C'est pourquoi, avec ces anti-inflammatoires, les médecins prescrivent systématiquement, des protecteurs gastriques de la famille des inhibiteurs de la pompe à proton chez les personnes à risque. Prendre en même temps deux anti-inflammatoires augmente également sérieusement le risque d'accidents digestifs. L'automédication est donc à pratiquer avec prudence.

Le deuxième grand type d'accidents dus aux AINS concerne le système cardiovasculaire.

Depuis quelques années les études ont démontré que les médicaments de cette classe augmentent le risque d'infarctus du myocarde, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral. même l'ibuprofène à la dose 2 400 mg par jour (soit la dose maximale autorisée qui est double de la dose habituellement utilisée) augmente le risque cardiovasculaire (**Adnet et al ; 2000**).

III .2.4. Quelques plantes anti-inflammatoires

Cassis, pin, basilic, laurier, propolis, oméga 3... Et si vous remplaciez votre aspirine ou votre cortisone par un remède naturel ? Certains ont de puissants effets anti-inflammatoires sans avoir les effets secondaires des médicaments classiques. Ils peuvent soulager les affections respiratoires, urinaires, digestives et articulaires (**Poucheret et al ; 2006**).

A. Pin sylvestre (*Pinus sylvestris*)

Les jeunes aiguilles du pin sylvestre sont récoltées pour leurs vertus thérapeutiques . Comme le fait remarquer le naturopathe Christopher Vasey , elles sont parfois vendues sous l'appellation incorrecte de " bourgeons de sapin " . Le pin sylvestre entraîne la sécrétion d'hormones anti - inflammatoires , comme la cortisone : " La cortisone produite par le corps à la suite de la prise de plantes est présente en quantité physiologique . Elle a des effets bienfaits sans effets secondaires " souligne le naturopathe (**OMS , 2003 ; Poucheret et al . 2006**)



Figure 09 : Pin sylvestre (*Pinus sylvestris*) ,(Jesus C ;2017)

B. Le curcumine (*Curcuma langa*)

Le curcuma possède les mêmes propriétés anti - inflammatoires et analgésiques que l'ibuprofene , c'est pourquoi il constitue une option saine pour soulager les douleurs articulaires si nous ne souhaitons pas prendre de médicament (Fleming ; 1997).



Figure 10 : Le curcumine (*Curcuma langa*)(Jesus C ;2017).

C. Le Romarin (*Rosmarinus officinalis*)

Le romarin est une herbe aromatique et médicinale très fréquente dans le régime alimentaire méditerranéen , qui apporte un goût caractéristique aux plats et qui est utilisée dans de nombreux remèdes maison . Mais sachez qu'il a également la capacité d'agir comme un calmant , ce qui le rend formidable pour réduire tous les types de douleurs articulaires (**Bradai et al ; 2014**).

Dans de nombreux cas , l'utilisation des plantes anti - inflammatoires peut s'avérer très utile , en traitement mixte , phytothérapie / médicament de synthèse , pendant la phase aigue , et permet de diminuer la dose de médicaments de synthèse , afin d'éviter les effets secondaires (ulcère à l'estomac ...) . Dans certains cas , l'utilisation des plantes permet de se substituer aux anti - inflammatoires de synthèse.

- ❖ Certaines plantes sont anti-inflammatoires , elles combattent l'inflammation liée à une infection , à des rhumatismes , à de l'arthrose , à de l'arthrite
- ❖ D'autres plantes sont analgésiques , elles suppriment ou atténuent la douleur en agissant sur les symptômes et non sur les causes .
- ❖ Et d'autres plantes possèdent les deux activités ci - dessus .
- ❖ D'autres peuvent aussi améliorer la mobilité et prévenir la récidence , grâce à leur richesse en minéraux , en particulier la silice (la prêle , le bambou , l'ortie ...) (**Poucheret et al ;2006**) .



Figure 11:Le Romarin (*Rosmarinus officinalis*)(**Laure M ;2018**).

Partie expérimentale

Matériels et méthodes

❖ Objectif

L'objectif de cette étude est l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de *Cichorium spinosum* L. sur le modèle de l'inflammation aigue de l'œdème de la patte de souris induit par la Carragénine. Et pour confirmer l'activité anti inflammatoire une étude histologique a été réalisée à la fin de l'expérimentation au niveau de laboratoire de recherche de pharmacognosie & Api- phytothérapie(LPAP) de l'université de Mostaganem..

1. Matériels et méthodes.

1.1. Matériels biologique

1.1.1. Matériel Animal

L'étude in vivo a été réalisée sur des souris femelles, souche NMRI dont le poids varie entre 25 ± 5 g, procurées aux prés de l'Institut Pasteur d'Alger. Pour être par la suite utilisées comme modèle biologique pour cette étude. Après une période d'adaptation de 15 jours dans l'animalerie de l'université de Mostaganem dans des conditions bien respectées de température ambiante de $25^{\circ}\text{C}\pm 5$, de cycle nyctéméral (lumière/obscurité) de 12 h-12 h, avec accès libre à l'eau et à la nourriture standard journalière de 18 g/ souris fourni par l'Office National des Aliment de Bétails (ONAB) de Mostaganem. Les souris ont été réparties en 5 lots homogènes de 5 souris.

1.1.2. Matériel végétal

Extrait hydro éthanolique de la plante (*Cichorium spinosum* L.)

1.2. Méthodes

1.2.1. Test de toxicité

1.2.1.1. Principe

Le test de toxicité aigüe de l'extrait a été réalisé selon la méthode décrite par l'Organisation de la coopération Economique et Développement (OCDE n°425, 2008) ce test consiste à administrer les doses expérimentales aux animaux et observer toute manifestation de toxicité comme augmentation dans l'activité locomotrice, salivation, convulsion, coma et mort. Ces observation sont faites régulièrement à partir de 24 heures jusqu'à 14 jours.

I .2.1.2. Protocole

Le test a été réalisé sur un effectif de 8 souris pesant $25\pm 5g$ réparties en 4 lots pour que Chaque lot reçoit par gavage les 4 doses successives de solutions test : 150, 250, 500 et 1000 mg/kg

Lot 1 : Reçoit un volume de 0,3 ml d'extrait de *Cichorium spinosum* L. / souris à une dose de 150 mg/Kg.

Lot 2 : Reçoit un volume de 0,3ml d'extrait de *Cichorium spinosum* L. / souris à une dose de 250 mg/Kg.

Lot 3: Reçoit un volume de 0,3 d'extrait de *Cichorium spinosum* L. / souris à une dose de 500 mg/Kg.

Lot 4: Reçoit l'extrait de *Cichorium spinosum* L./ souris à une dose de 1000 mg/kg.

I .2.2. L'Activité anti-inflammatoire

I .2.2.1. Prétraitement par les extraits

Une heure avant l'injection de la carragénine, un effectif de 25 souris pesant $25\pm 5g$ est divisé en cinq groupes, chaque groupe reçoit par gavage gastrique les solutions expérimentales comme suit :

- **Groupe témoin Ti** (n=5) : chaque souris reçoit par gavage intra gastrique une solution de 0,3ml d'eau distillée
- **Groupe standard Sd** (n=5) : chaque souris reçoit par gavage intra gastrique un volume de 0,3 ml d'une solution d'un anti inflammatoire de référence (Diclofénac 50 mg préparée dans un volume de 12 ml d'eau distillée).
- **Groupe A Dose 1** (n=5) : chaque souris reçoit par gavage intra gastrique un volume de 0,3 ml d'extrait de *Cichorium spinosum* L. (SPIN 4) à une dose de (50mg/Kg).
- **Groupe B Dose 2** (n=5) : chaque souris reçoit par gavage intra gastrique un volume de 0,3 ml d'extrait de *Cichorium spinosum* L. (SPIN 4) à une dose de (150mg/Kg).
- **Groupe C Dose 3** (n=5) : chaque souris reçoit par gavage intra gastrique un volume d'extrait de *Cichorium spinosum* L. (SPIN 4) à une dose de (250mg/Kg).

I.2.2.1.2. Induction de l'inflammation

Pour mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire de l'extrait d'une plante médicinale, un modèle expérimental d'inflammation aigue de la patte de la souris induit par la carragénine a été sélectionné. Des œdèmes au niveau des pattes de souris sont induits après injection sub-plantaire (intra-articulaire) d'une solution de carragénine au niveau de la patte arrière droite des souris, une heure après l'administration des extraits par gavage, les souris sont privées de nourriture et d'eau pendant 12 heures avant la période d'expérimentation.



Figure 12: l'administration des extraits par gavage.

I.2.2.1.3 Injection de la carragénine

Une heure après l'administration des traitements, chaque animal reçoit par injection sub-plantaire dans la patte arrière droite 0.1ml une suspension de la carragénine 1% (0.25g de carragénine dissoute dans 25 ml de NaCl)

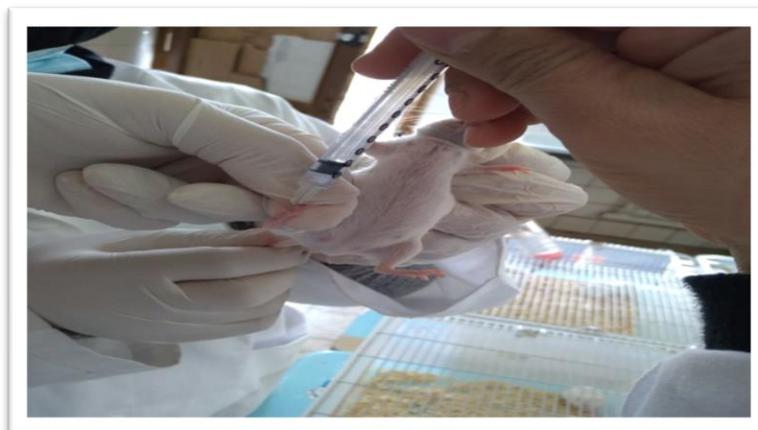


Figure 13 : Injection sub-plantaire de la carragénine.

I.2.2.1.4. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire

✓ Mesure de l'œdème

Le diamètre de la patte a été mesuré, à l'aide d'un pied de coulisse digital avant et après induction de l'œdème par la carragénine à des intervalles d'une heure pendant six heures (Fig14.) suivant L'évolution de l'œdème

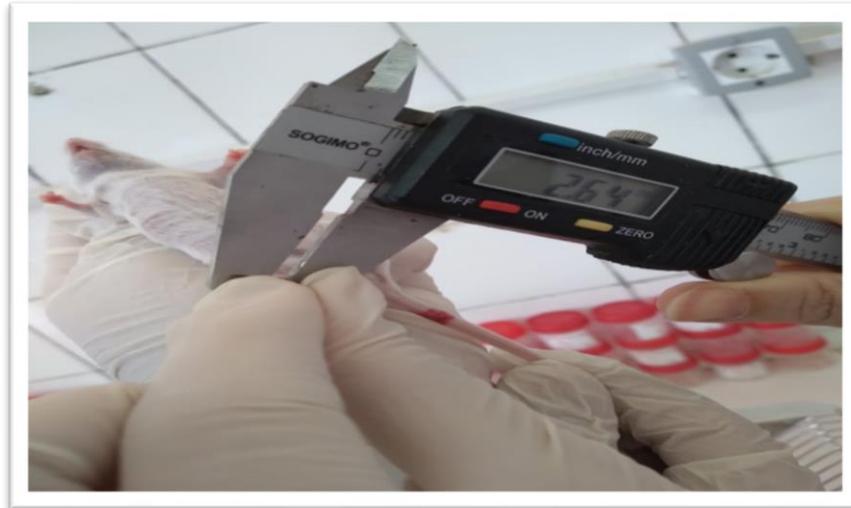


Figure 14: Mesure du diamètre de gonflement de la patte à l'aide d'un pied de coulisse digital.

✓ Calcul du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG) :

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

$$\%AUG = (D_n - D_0) \times 100 / D_0$$

D_n : diamètre de la patte la i ème heure après l'injection de la carragénine.

D₀ : diamètre de la patte avant l'injection de la carragénine

✓ **Calcul du pourcentage d'inhibition de l'œdème (% INH) :**

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

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

I.3. Analyses statistiques

Les résultats des tests ont été exprimés en moyenne \pm SEM. et analysés par le test t de Student. Les valeurs de $p < 0.05$; $p < 0.01$ $p < 0.001$ ont été considérés comme significatifs (*) très significatifs (**) et très significatifs (***) hautement significatifs.

I.4. Etude histologique

❖ Echantillons

Après avoir anesthésiées les souris avec le chloroforme, les pattes ont été prélevées pour une étude histologique, cette dernière a été réalisée au niveau du laboratoire de recherche LPAP de l'université de Mostaganem .L'étude histologique est réalisée selon le protocole suivant (Marck, 2010)

❖ Fixation

Les pattes prélevés sont fixés avec du formol dilué à 10%.

❖ 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 on introduit les pattes dans une solution décalcifiante (90 ml de l'eau distillée + 10 ml de l'acide chlorhydrique), pendant 5 jours.

❖ Macroscopie

Réalisation des fragments pour chaque organe , Introduction de ces fragments dans des cassettes d'inclusion, les cassettes ont été référenciées sur leur bord .

❖ Imprégnation (Circulation)

Pour durcir un tissu, son imprégnation par une matière rigide, lui donne la résistance mécanique voulue, afin d'obtenir des coupes de l'épaisseur désirée. L'imprégnation repose sur la substitution de l'eau qui est dans les tissus par une substance totalement hydrophobe et chimiquement inactive, telle que la paraffine.

I.4.1. Post fixation

- Formol à 10%

I.4.1.1. Déshydratation

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

I.4.1.2. Substitution

- 1 bac de toluène durant 2 heures

I.4.1.3. Imprégnation

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

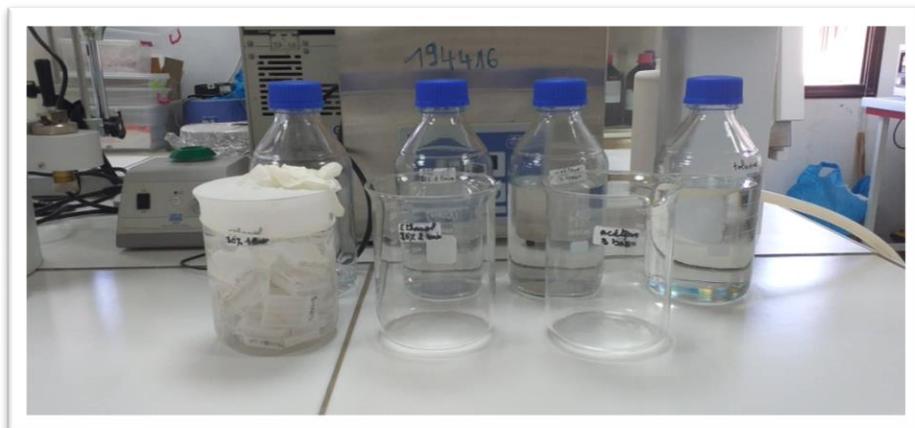


Figure 15 : Déshydratation, substitution et paraffinage.

I.4.2 Inclusion (Enrobage)

Mise de la pièce prélevée dans un moule en acier (Fig.16) et son enrobage avec de la paraffine liquide. Une fois le bloc préparé, Il est stocké dans un congélateur (-20°C).



Figure 16: Inclusion des pièces avec de la paraffine.

I.4.3. Microtomie

Réalisation des coupes sur le bloc à l'aide d'un microtome (Fig.17). L'ensemble des tranches obtenues forme un ruban de qualité très fine (4 μm)

Étalement et collage des coupes sur des lames de verre : l'étalement des coupes est effectué sur une plaque chauffante -Séchage des lames : pour faciliter l'adhérence des coupes sur la lame de verre avant l'étape de déparaffinage, les lames doivent être « cuites ». Cette cuisson permet d'éliminer (par évaporation) la pellicule d'eau qui se trouve entre la coupe et la lame. Elle est réalisée dans une étuve à 58°C pendant 1 heure.



Figure 17: microtome.

I.4.4. Coloration

I.4.4.1. Déparaffinage

La première étape de toute coloration d'une coupe histologique est d'éliminer la paraffine du tissu pour que les colorants puissent le pénétrer

- 1 bac de toluène durant 10 min

I.4.4.2. Réhydratation

Consiste à substituer progressivement le solvant du tissu par des bains d'éthanol pour amener à l'eau :

- 1 bac d'éthanol à 70% durant 5 min
- 1 bac d'éthanol à 80% durant 5 min
- 1 bac d'éthanol à 96% durant 5 min
- Rinçage à l'eau durant 5 min

I.4.4.3. Coloration

- 1 bac d'hématoxyline de Harris durant 3,5 min.
- 1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage
- 1 bac d'eau acidifié, juste pour un trempage (2-3 gouttes d'acide chlorhydrique à 33% dans un bac d'eau) durant 10 sec
- 1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- 1 bac d'eau mélangé au carbonate de lithium (1 cuillère dans un bac d'eau), juste pour un trempage durant 5 sec 2 à 3 fois.
- 1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- 1 bac d'éthanol 96% durant 2 min.
- 1 bac d'éosine (1 cuillère d'éosine dans 1 bac d'éthanol à 96%) durant 30 sec
- 3 bacs d'acétone, juste pour un trempage afin de nettoyer les lames durant 2min chaque bac
 - 1 bac de toluène, en laissant les lames dans le bac pour le montage

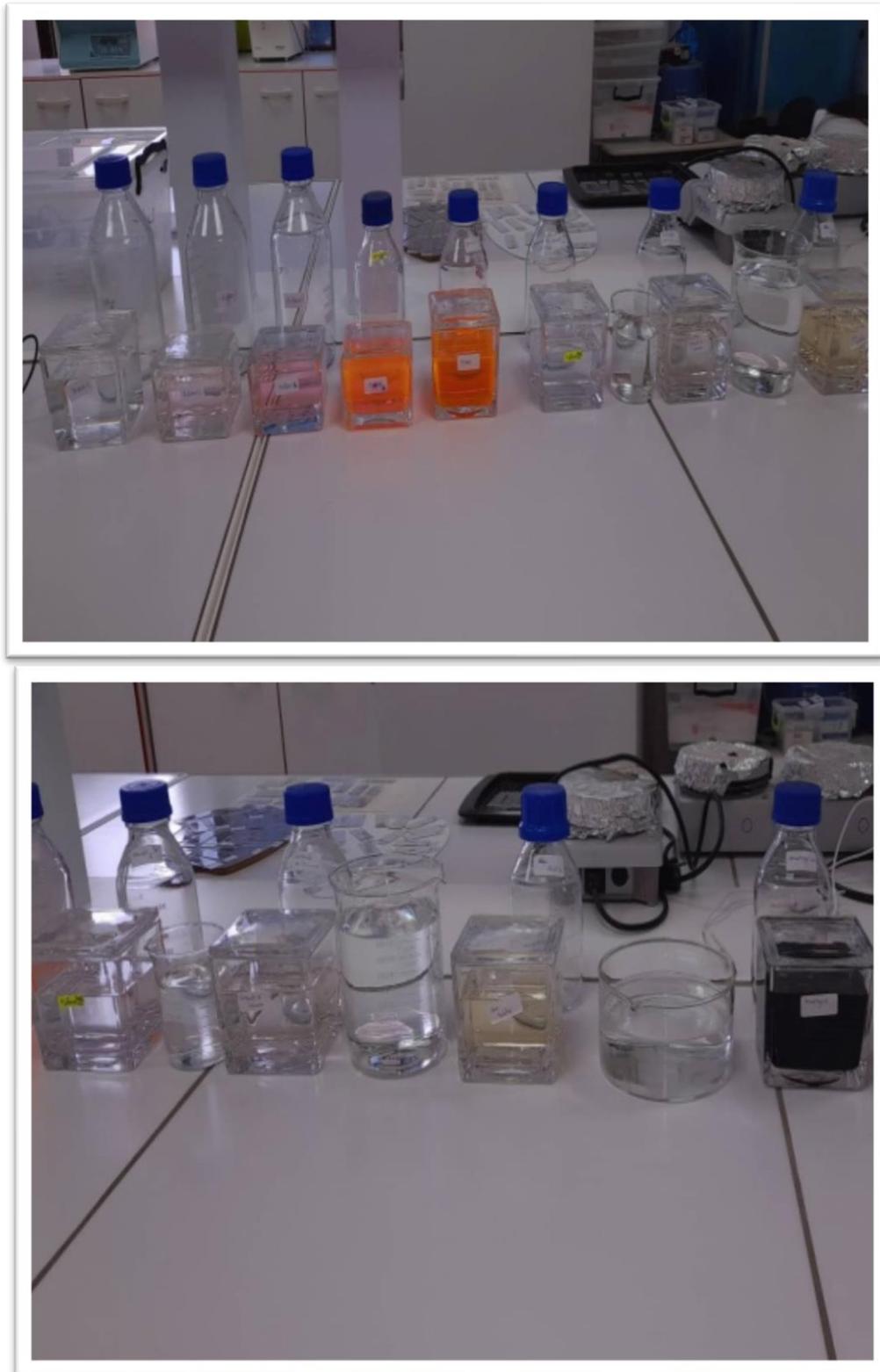


Figure 18 : Coloration des lames.

I.4.5. Montage

Une goutte d'une solution (EUKITT) est déposée permettant l'adhésion sur la lame, en présence d'une lame propre et sèche en inclinant progressivement cette dernière de façon que la solution s'étende peu à peu et recouvre la coupe sans emprisonner les bulles d'air. La lamelle est adhérente et la préparation est prête pour l'observation microscopique (Fig19)

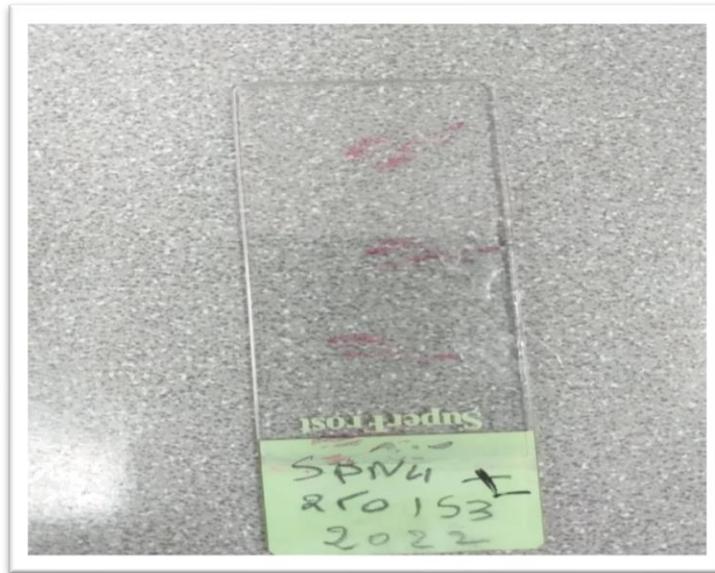


Figure 19 : Technique de Montage.

I.4.6. Lecture microscopique

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

Résultats

Test de toxicité aigue

I.1. Voie orale

L'administration orale de l'extrait hydro éthanolique de *Cichorium spinosum* L. aux doses 150 ,250, 500 et 1000 mg/kg de p.c aux souris n'a induit aucun signe de toxicité aigue au cours des 24 heures d'observation (**Tab.04**).

Tableau 04: Test de toxicité des différentes doses de l'extrait hydro éthanolique (SPIN4) au cours des 24 heures.

	Augmentation de l'activité	convulsion	coma	mort
Lot1	Négative	Négative	Négative	négative
Lot2	Négative	Négative	Négative	Négative
Lot3	Négative	Négative	Négative	Négative
Lot4	Négative	Négative	Négative	Négative

II. L'activité anti-inflammatoire (voie orale)

II.1. Le pourcentage d'augmentation du volume de la patte (% AUG)

L'administration de la caragénine 1% entraine une augmentation du %AUG du volume de la patte des souris témoins dans la 1ère heure de l'expérimentation , à partir de la 2ème heure nous remarquons une diminution légère du volume des pattes des souris jusqu'à la 6ème heure. De plus les résultats obtenus montrent que l'administration d'un traitement standard : Diclofénac (50mg/kg) provoque une diminution

II.1.1. Groupe témoin et standard

Après la comparaison entre les souris de ces deux lots, on observe une différence très significative à la 1 ère ,4ème ($p < 0,01$) et hautement significative à la 2 ème, 3 ème et 5ème et 6 ème heures ($p < 0,001$) comparés au groupe témoin.

II.1.3. Groupes traités comparés aux souris témoin

Dose (50mg/kg) /Témoin

Après la comparaison de la dose (50 mg/kg) avec la témoin, on observe une différence significative à la 5ème heure ($p<0,05$) et très significative à la 2ème, 4ème et 6ème heure ($p<0,05$) et hautement significative à la 3ème heure ($p<0,001$).

Dose (150mg/kg) /Témoin

Après la comparaison de la dose (150mg) avec la témoin, on observe une différence très significative à la 4ème et 5ème heure ($p<0,01$) et hautement significative en la 2ème, 3ème et 6ème heure ($p<0,001$).

Dose (250 mg/kg) /témoin

Après la comparaison de la dose (250 mg/kg) avec le témoin, on observe une différence très significative à partir de la 2ème heure jusqu'à la 3ème heure ($p<0,01$) et hautement significative à partir la 4ème et 5ème jusqu'à la 6ème heure ($p<0,001$).

II.1.3. Groupes traités comparés aux souris standards

Standard / dose (50 mg/kg)

Après la comparaison de la dose (50 mg/kg) avec le groupe standard, on observe une différence significative à la 5ème heure ($p<0,05$) et très significative à la 2ème et 6ème heure ($p<0,01$).

Standard /dose (150 mg/kg)

Après la comparaison de la dose (150 mg/kg) avec la standard, on observe une différence significative à la 4ème heure ($p<0,05$) et très significative à la 6ème heure ($p<0,01$).

Standard /250 mg/kg

Après la comparaison de la dose (250 mg/kg) avec le groupe standard, on observe différence très significative à la 6ème heure ($p<0,01$).

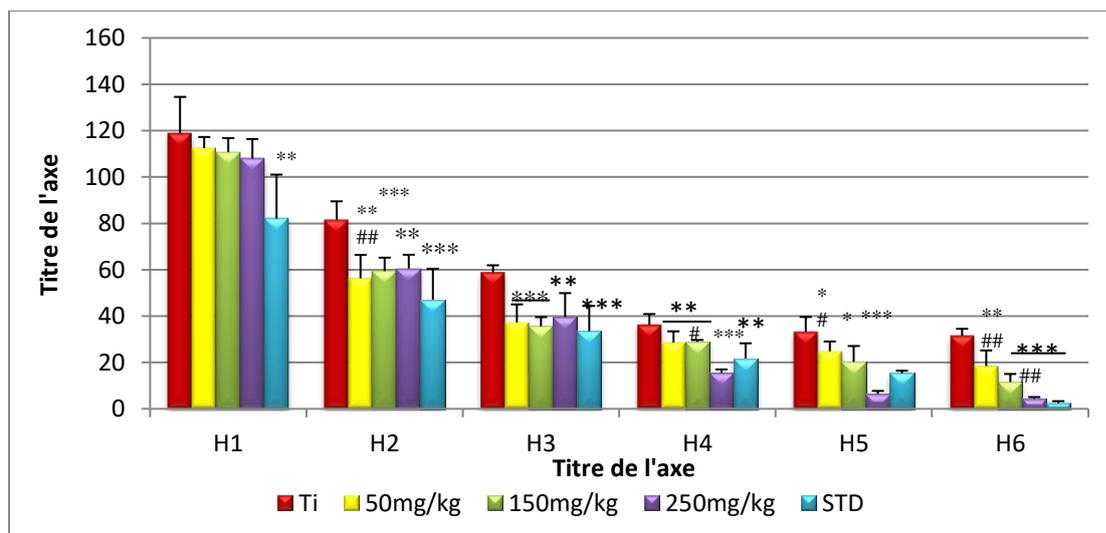


Figure 20: Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte des souris traitées à la dose de 50mg /kg et 150 mg/ kg et 250mg /kg comparés aux souris standards et témoins.

P<0,05* significatif, p<0,01** très significatif, p<0,001*** hautement significatif

II.2. Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH)

II.2.1. Groupe standard

Après administration du Diclofénac à une dose de 50mg/kg de p.c de souris, nous avons constaté une inhibition progressive de l'œdème de la patte des souris et qui est maximale à la sixième heure comparée à la première heure.

II.2.2. Comparaison entre les différentes doses de traitement :

1. Le traitement par l'extrait hydro éthanolique de *Cichorium spinosum* L. à la dose 50mg/kg provoque une inhibition très significative chez les souris à la 1ère heure (p<0.01), et hautement significative à la 5ème heure (p<0,001) comparées au groupe traité par la dose 150mg/kg qui enregistre une inhibition significative du volume de la patte des souris à la 1ère et 4ème heures de l'expérimentation (p<0.05) de plus l'activité inhibitrice induite par la dose 250mg/kg est différence hautement significative à la 1ère heure (p<0,05) et hautement significative à la 6ème heure (p<0.001).

II.2.3. Groupes traités par l'extrait de (50, 150 et 250mg/kg de p.c) comparés au groupe standard :

Standard/dose 50mg/kg

Après la comparaison ente le groupe traité et le standard, on observe une différence très significative à la 1^{ère} heure ($p < 0,01$) et hautement significative à la 5^{ème} heure ($p < 0,001$) .

Standard/dose 150 mg/kg

Après la comparaison ente le groupe traité avec le standard, on observe une différence significative à la 1 ère et 4 ème heure ($p < 0,05$).

Standard /dose 250 mg/kg

Après la comparaison ente le groupe traité avec le standard, on observe une différence hautement significative à la 1 ère heure ($p < 0,05$) et hautement significative à la 6 ème heure ($p < 0,001$) .

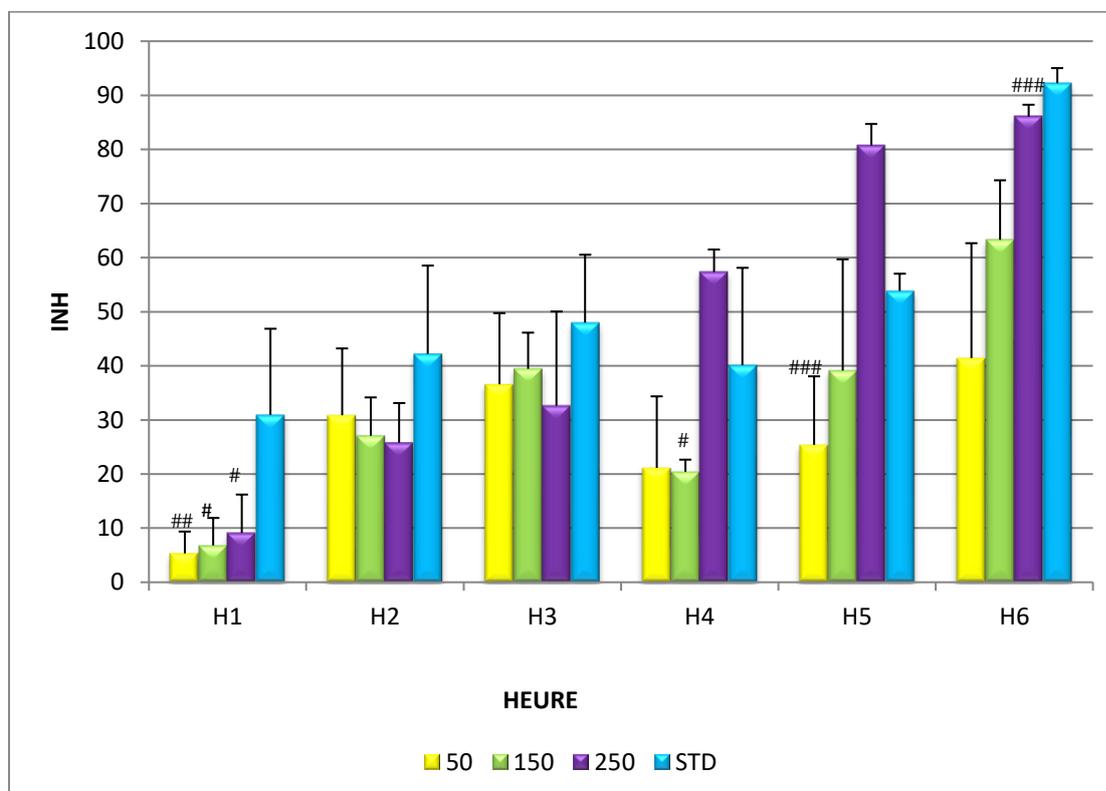


Figure 21 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées par les 3 doses comparées aux souris standard.

$P < 0,05$ * significatif, $p < 0,01$ ** très significatif, $p < 0,001$ *** hautement significatif

III. Etude histologique

Après lecture microscopique des lames, l'étude histologique effectuée sur les pattes de souris a montré que :

III.1 Le groupe témoin contrôle :

Ces souris n'ont subi aucun traitement, la coupe histologique au niveau de la patte de la souris permet de différencier les principales couches de la peau :

- L'Épidermique : compte 3 couches (cornée, granulée et basale)
- Le derme : qui est constitué de vaisseaux lymphatiques et sanguins, collagène et mélanocytes.
- L'hypo derme : qui est constitué de tissu adipeux (**fig22**)

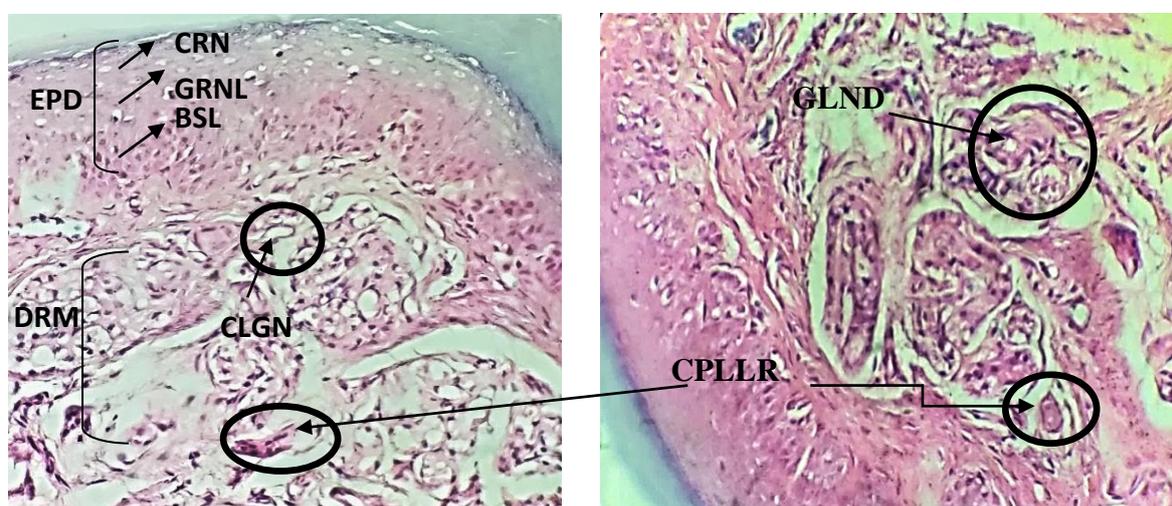


Figure 22 : Description d'un tissu de la patte d'une souris témoin contrôle (TC) (X40)

(Coloration par HE)

EPD : épiderme, CRN : couche cornée, GRNL : couche granulée, BSL : couche basale

DRM : derme, CLGN : collagène, CPLL : capillaires, GLND : glande

III.2 Le groupe témoin (TI)

L'inflammation par la carragénine 1% est provoquée chez ce groupe de souris sans aucun traitement préventif par l'extrait de *Cichorium spinosum* L. et le diclofénac

On observe un infiltrat inflammatoire intense et des fibroblastes, des capillaires sanguins et lymphatiques, des leucocytes et glandes sébacés, et un oedème sur une grande surface de la cellule et présence des congestions (**fig 24**).

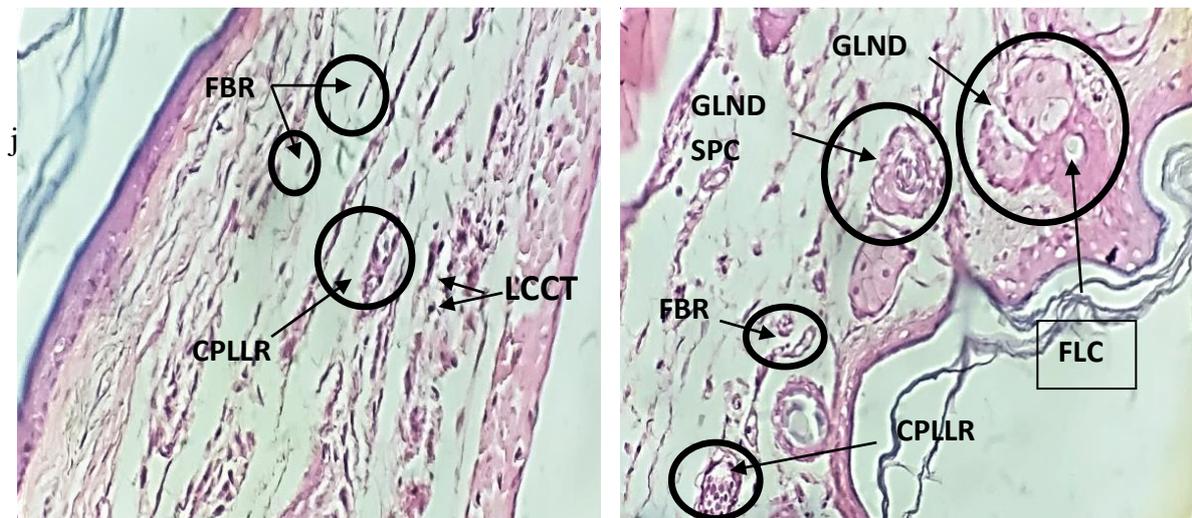


Figure 23 : Les tissus enflammés de la patte de souris du groupe témoin par voie orale (X40).

(Coloration par HE)

FBR : fibrinogènes, LCCT : leucocytes, CPLL : capillaires, GLND SPC : glande sébacé, FLC : follicule

III.3 Le groupe standard

Après la lecture microscopique des tissus des pattes de souris de ce groupe, on remarque une disparition de l'œdème. diminution de l'intensité de l'infiltrat et présence de quelques leucocytes.

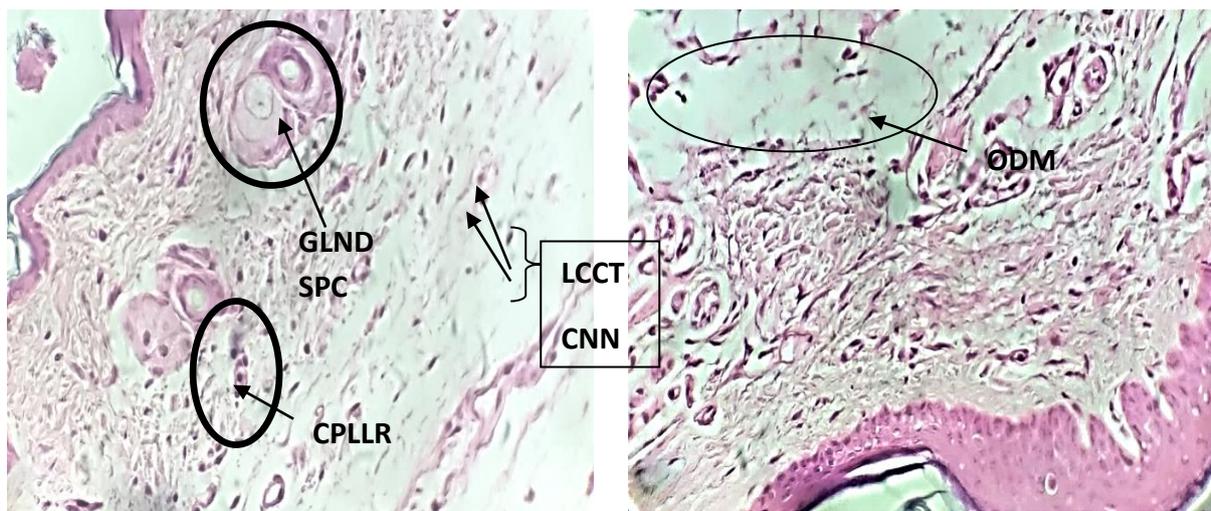


Figure 24: Disparition de l'œdème et Diminution de la taille de l'infiltrat inflammatoire dans les pattes de souris standard (X40) (Coloration HE)

ODM : œdème, GLND SPC : glande sébacé, LCCT : leucocytes, CPLLR : capillaires

III.4 Les groupes traités par l'extrait aqueux de *Cichorium spinosum* L.

A .Dose 1 (50mg/kg)

Une faible diminution de l'infiltrat inflammatoire, présence des fibroblastes, des leucocytes et des capillaires.

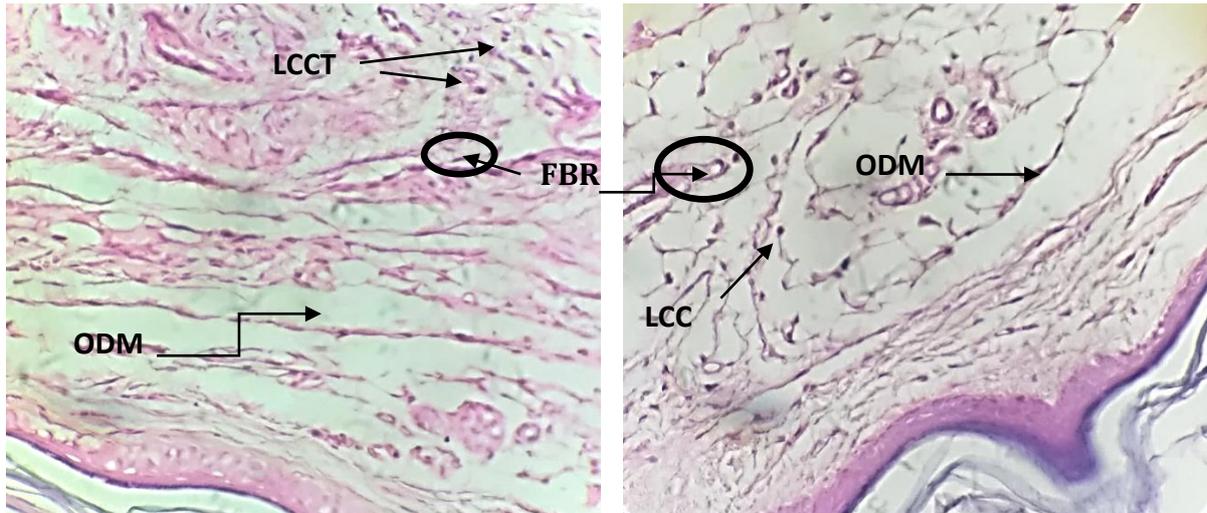


Figure 25 : Les tissus enflammés de souris traitées par la dose 50mg/kg de l'extrait de *Cichorium spinosum* L. par voie orale (X40).

(Coloration : HE)

ODM : œdème, FBR : fibrinogène , LCCT : leucocytes

B. Dose 2 (150mg/kg)

Une diminution de l'infiltrat inflammatoire, et présence de quelques leucocytes.

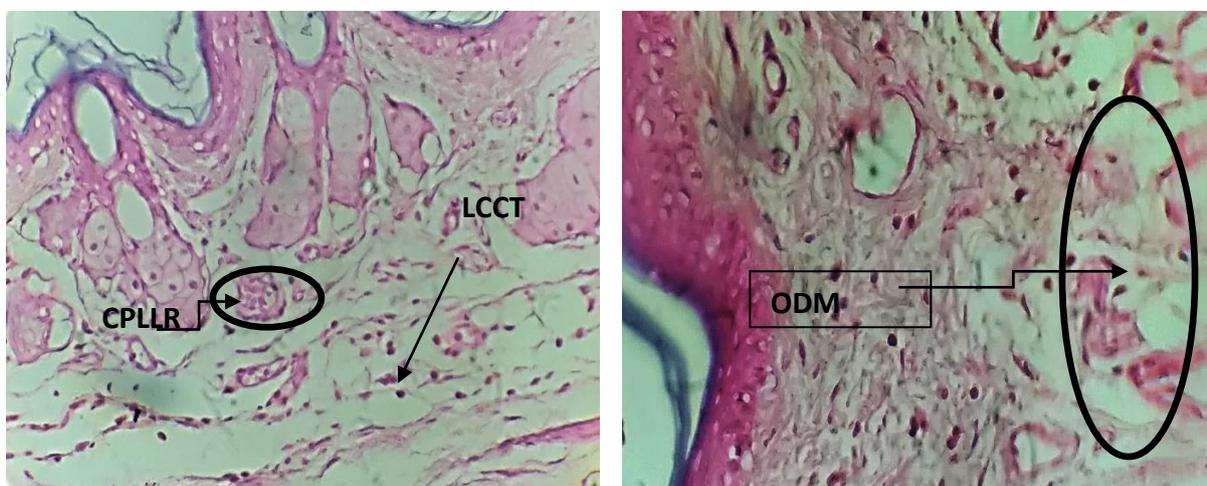


Figure 26 : Les tissus enflammés de souris traitées par la dose 150mg/kg de l'extrait de *Cichorium spinosum* L. par voie orale (X40).

(Coloration HE)

ODM : œdème, CPLLR : capillaires, LCCT : leucocytes

C. Dose 3 (250mg/kg)

Une disparition quasi totale de l'infiltrat inflammatoire, absence de l'œdème et les leucocytes

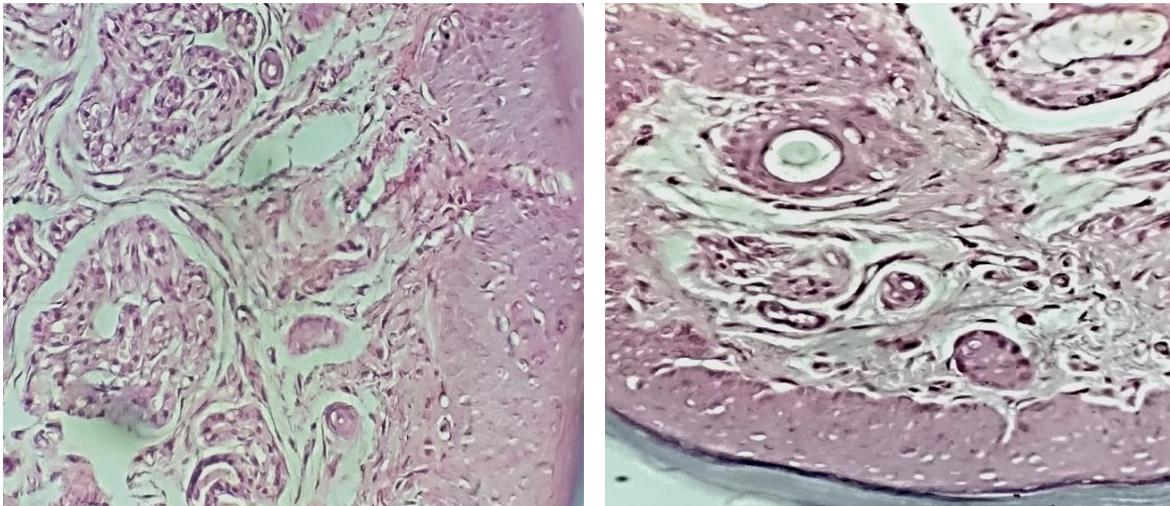


Figure 27 : Disparition de l'œdème, absence de follicules, et aspect normal de tissus des pattes de souris traitées par la dose 250mg/kg de l'extrait de *Cichorium spinosum* L. par (VO) (X40).

(Coloration HE)

Discussion

Cette étude a pour but d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de *Cichorium spinosum* L. ces expériences ont été réalisées sur le modèle de l'œdème aigue de la patte des souris induit par la carragénine à 1% selon la méthode de (Winter et al., 1962). Cette inflammation a été traitée par les extraits Hydro éthanolique de cette plante aux différentes doses de ,50 ,150 et 250 mg/kg administrées par voie gavage gastrique.

Le test de toxicité de cet extrait n'a révélé aucun effet toxique tels que troubles de comportement, coma, létalité aux différentes doses toxiques de 150, 250,500 et 1000mg/Kg durant une durée de 24h jusqu'à 14 jours.

En effet, l'augmentation du volume de l'œdème de la patte des souris en fonction du temps permet d'apprécier l'effet inflammatoire suite à l'injection de la carragénine 1% qui provoque la libération de plusieurs médiateurs chimiques qui sont responsables du processus inflammatoire. Cette réponse inflammatoire est bi phasique dont la phase initiale, qui dure environ une heure, est due à 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), Ces médiateurs augmentent la perméabilité des capillaires de la région. En conséquence, l'exsudat s'échappe de la circulation sanguine vers l'espace interstitiel. Cet exsudat est la cause de l'œdème localisé, qui, à son tour, comprime les terminaisons nerveuses et détermine ainsi une sensation de douleur (Devulder et al ; 2002 ; Rousselet et al ; 2005).

Les résultats obtenus ont été comparés à ceux d'un médicament le Diclofénac qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien et à ceux du contrôle physiologique. Après administration de l'eau physiologique, la carragénine entraîne une augmentation significative du volume de la patte de souris. A l'issu des tests anti-inflammatoires montrent que les extraits Hydroéthanolique des *Cichorium spinosum* L. réduisent de façon appréciable l'œdème induit par la carragénine. L'inhibition de l'œdème par l'extrait Hydroéthanolique de *Cichorium spinosum* L est comparable, à celle de Diclofénac administré aux souris à une dose de 50mg/kg et qui est considéré comme un traitement standard de l'inflammation en général. La richesse de l'extrait Hydroéthanolique de *Cichorium spinosum* L en différents constituants chimiques peut justifier cette activité , ce résultat est similaire aux travaux de (Zhang et Zhu, 2012).

Après la comparaison de l'augmentation du volume d'œdème (%AUG) entre les souris de ces deux lots de groupe témoin et standard, on observe une différence très significative à la 1^{ère}, 4^{ème} (80%), (21%) et hautement significative à la 2^{ème}, 3^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} heures (50%), (38%), (18%), (3%) comparés au groupe témoin.

Après la comparaison des souris traitées par la dose (50 mg/kg) avec les témoins, on observe une différence significative à la 5^{ème} heure (23%) et très significative à la 2^{ème}, 4^{ème} et 6^{ème} heures (58%), (30%), (18%) respectivement et hautement significative à la 3^{ème} heure (38%).

Après la comparaison des souris traitées par la dose (150mg) avec les témoins, on observe une différence très significative à la 4^{ème} et 5^{ème} heure (25%), (20%) et hautement significative en la 2^{ème}, 3^{ème} et 6^{ème} heure (60%), (38%), (15%) respectivement .

Après la comparaison des souris traitées par la dose (250 mg/kg) avec le témoin, on observe une différence très significative à partir de la 2^{ème} heure jusqu'à la 3^{ème} heure (60%), (40%) et hautement significative à partir de la 4^{ème} et 5^{ème} jusqu'à la 6^{ème} heure (17%), (12%), (5%) respectivement.

Après la comparaison des 3 groupes traités avec les souris standards traitées par le diclofénac à la dose (50 mg/kg), on observe une différence significative à la 5^{ème} heure (25%) et très significative à la 2^{ème} et 6^{ème} heure (58%), (28%) respectivement .

Après la comparaison de la dose (150 mg/kg) avec le groupe standard, on observe une différence significative à la 4^{ème} heure (30%) et très significative à la 6^{ème} heure (10%) .

Après la comparaison de la dose (250 mg/kg) avec le groupe standard, on observe une différence très significative à la 6^{ème} heure (5%).

Ces résultats sont significativement différents après comparaison entre les différents lots.

Après administration du Diclofénac à une dose de 50mg/kg aux souris, nous avons constaté une inhibition progressive de l'œdème de la patte des souris et qui est maximale à la sixième heure comparée à la première heure.

Après un calcul du Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) et comparaison entre les différentes doses thérapeutiques, le traitement par l'extrait hydro éthanolique de *Cichorium spinosum* L. à la dose 50mg/kg provoque une inhibition très significative chez

les souris à la 1ère heure (15%) ,et hautement significative à la 5 ème heure (25%) comparées au groupe traité par la dose de 150mg/kg qui enregistre une inhibition significative du volume de la patte des souris à la 1 ère et 4 ème heures de l'expérimentation (16%),(20%) respectivement.

L'activité inhibitrice induite par la dose 250mg/kg est très efficace comparées aux autres doses, une différence très significative à la 4 ème heure (58%) est hautement significative à la 6 ème heure (85%).

Résultats de l'étude histologique :

Après lecture de différentes lames microscopiques, les résultats confirment ceux de **Rousselet et al., (2005)**, qui montrent que l'inflammation aigue se traduit par trois phénomènes, la congestion active qui est représentée par 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, l'œdème inflammatoire qui se traduit lors de l'observation microscopique par un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif. Cet 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, et 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, puis un peu plus tard les monocytes et les lymphocytes.

Ces résultats confirment l'activité inhibitrice de l'extrait hydro étanolique de *Cichorium spinosum* L à la dose 250 mg/kg par rapport aux dose (50et 150 mg/kg) qui exerce une forte activité anti inflammatoire (INH%=85%)

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de **Cichorium spinosum** L montre que cette plante possède un pouvoir pharmacologique, et par ce fait, elle pourrait être utilisée comme composés alternatifs particulièrement dans la prévention contre l'inflammation.

Conclusion

Conclusion

L'inflammation est un processus normal dans L'organisme humain et animal, elle agit pour éliminer les infections et favoriser la cicatrisation des plaies.

C'est un mécanisme complexe constitué d'une cascade d'événements séquentiels dans le tissu pour éliminer la cause initiale du dommage cellulaire.

Les plantes médicinales constituent une importante composante de la médecine traditionnelle largement utilisées depuis des milliers d'années à travers le monde ; plusieurs plantes sont utilisées seules ou en association avec d'autres plantes pour le traitement de maladies inflammatoires. Le test de toxicité de cet extrait de Hydroéthanolique des *Cichorium spinosum* L n'a révélé aucun effet toxique tels que troubles de comportement, coma, létalité aux différentes doses toxiques de 150, 250, 500 et 1000mg/Kg durant une durée de 24h jusqu'à 14 jours.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de ces extraits de Hydroéthanolique des *Cichorium spinosum* L a été réalisée chez les souris model de la patte inflammatoire. L'œdème est évalué par la mesure de diamètre (mm) de la patte dans l'axe dorsal-plantaire avant et à des intervalles d'une heure, pendant six heures après l'injection de la carragénine.

L'administration de la caragénine 1% entraine une augmentation du %AUG du volume de la patte des souris témoins dans la 1ère heure de l'expérimentation , à partir de la 2ème heure nous remarquons une diminution légère du volume des pattes des souris jusqu'à la 6ème heure. De plus les résultats obtenus montrent que l'administration d'un traitement standard : Diclofénac (50mg/kg) provoque une diminution de cet %AUG.

L'administration orale du diclofénac (50 mg/Kg de P.C.), réduit de façon significative l'inhibition de l'œdème de la patte de souris.

Les résultats obtenus de l'activité anti -inflammatoire des extraits hydro éthanoliques (50mg/mg ,150mg/kg et 250mg/kg) montrent que l'extrait hydro éthanolique de (*Cichorium spinosum* L.) à la dose de 250mg/kg possède une activité anti –inflammatoire appréciable avec un pourcentage d'augmentation diminué du volume de la patte des souris allant de (12%) à la 5 ème heure vers (5%) à la 6 ème heure.

Si ce résultat est comparé avec les résultats obtenus des autres doses thérapeutiques (50 mg/kg) , (150 mg/kg), cet effet de l'extrait à la dose 250 mg/kg est presque thérapeutique et similaire au traitement standard (diclofénac 50mg/kg) contre les inflammations .

Conclusion

Les pourcentages d'inhibition de l'œdème inflammatoire après le traitement par l'extrait hydro éthanolique de (*Cichorium spinosum* L.) à de la dose 250 mg/kg sont augmentés allant de (18%) à la 4^{ème} heure vers (85%) à la 6^{ème} heure.

l'étude histologique de la patte de souris confirme ces résultats par la diminution progressive du volume de l'œdème qui tend vers la disparition totale surtout chez les souris traitées par la dose 250 mg/kg avec absence des infiltrats inflammatoires et leucocytes , un parenchyme tissulaire presque similaire à celui de la souris témoin suite au traitement préventif de cette plante, ces résultats sont prometteurs car l'extrait pourrait être utilisé comme composés alternatifs particulièrement dans la prévention contre l'inflammation qui affecte les différents tissus.

Les résultats obtenus lors de cette étude sont intéressants, mais des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires de ces effets. Ces études doivent être aussi orientées vers la détermination des composés actifs dans l'extrait de (*Cichorium spinosum* L.) et l'évaluation de leurs effets sur les signalisations impliquées dans le processus inflammatoire.

Références bibliographiques

- **Adrie C**, pinsky mr. (2000).the inflammatory balance in humansepsis. Intensive care med; 26 :364_375.
- **Akoumianakis k.**(2016)enregistrer l'évolution morphologique et qualitative dans le temps caractéristiques de dix espèces menacées, cultivées dans un systèmeflotter .thèse. Université agricole d'athènes école de production agricole, infrastructure et environnement departement "science de la production vegetale .pp 92-94 .
- **Anastasaki A.** (2015) « étude anatomique des feuilles des plantes comestibles ποωδών φυτών, sonchus oleraceus, taraxacum officinale, reichardia picroides,cichorium spinosum ». Université agricole d'athènes.
- **Blain H**, yjouzeau j, nettre p, jeandel c. (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. 21 :978 -988.
- **Blétry O**, kahn j-e, somogyi a. (2006). Immun pathologie, réaction inflammatoire. Édition de masson. 2 e édition.paris, pp.18-20.
- **Bokharya, H.A.,&parvez;s.** (1993). Chemical composition of desert tuffles terfezia clavery . Journal of food composition and analysis,6(3),285-249.
- **Botineau M**, (2011) guide des plantes médicinales. Paris : belin, 2011. Page239
- **Brieudes, V.** Et al. (2016). Analyse phytochimique et potentiel antioxydant des riches en phytonutriments décoction de cichorium spinosum et c. Intybus. Planta med 82, 1070-1078.
- **Calder PC.**, Albers R., Antoine J-M., Blum S. (2009). Inflammatory Disease Processes and Interactions with Nutrition.Journal of Nutrition ,101 : 1-45.
- **Carl Crouzilles** et carole siebert, (2010) ; precessus inflammatoires et infectieux ; pp 200 ; (9,12) pp, italie.
- **Céile, T** .2018.qu'est-ce que l'inflammation et à quoi sert-elle ?.
- **Charles duyckaerts**, piërrfourret et jean_jacqueshauw ;(2003). Anatomie pathologique, niveau pcm2.
- **Charles N**, serhan, peter a ward and derek w gilroy (2010). Fundamentals of inflammation. Cambridge university press, 2-3.
- **Charles N.S**, peter a, derek w.g. (2010). Fundamentals of inflammation. Cambridge university press, 2-3. •

- **Charline D.**2020 inflammation. <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-auto-immunes/inflammation/>.
- **Chiolero A,** würzner g, burnier m. (2000). Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2: moins d'effets rénaux que les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques. *Néphrologie*. 21 : 425-430.
- **Costas D.**(2015) herbes sauvages dans Irégimecétois

http://www.cretan.nutrition.gr/wp/?p=3355&lang=el&fbclid=iwar1vqk1ctbvfoclgkvqfmlbwq-pu3-kpnopw6kfo5qsqelja7x_ix1mqelg

- **Eenink ,A.H,** (1981). Compatibility and incompatibility in witloof-chicory (*cichorium intybus* l.).2. The incompatibility system. *Euphytica*, 30, 77-85.
- **Eming, S.A.,** werner, s., bugnon, p., wickenhauser, c., siewe, l., utermöhlen, o. Et al.(2007). Accelerated wound closure in mice deficient for interleukin-10. *Am j pathol*; 170: 188–202
- **Espinosa E,** chillet p. (2010). *Immunologie*. Édition ellipses. Paris. P : 83-87-88- 130-114 -128.
- **Faure S. (2009).** Anti-inflammatoires stéroïdiens. *Pharmaco thérapeutique pratique*. 48 :51-56.
- **Fouché, J.G.,** Marquet, A., Hambuckers, A. (2000). *Les plantes médicinales, de la plante au médicament*. Observatoire du Monde des Plantes Sart-Tilman, B77. B-4000 Liège
- **Frese L.,** 1993. Production and utilization of inulin. Part 1. Cultivation and breeding of fructan-producing crops. - In science and technology of fructans (m. Suzuki et n.j. chatterton, ed.), pp. 303-317. Crc press. Isbn 0-8493-5111-1.
- **Gonthier L,** bellec a, blassiau c, prat e et al., (2010). Construction and characterization of two bac libraries representing a deep –coverage of the genome of chicory (*cichorium intybus* l. Asteraceae). *bmc resents*, 11; 3:225.
- **Grey,w.**(2021). *Cichorium spinosum - chicorée épineuse - σταμναγκάθι – aliphoros*. [Http://floredecrete.blogspot.com/2021/02/cichorium-spinosum-chicoree-epineuse.html?m=1](http://floredecrete.blogspot.com/2021/02/cichorium-spinosum-chicoree-epineuse.html?m=1)
- **Gurib-fakim,**(2006) : medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular aspects of medicine*. 27: 1-93.
- **Hans w. K.** 2007. 1000 plantes aromatiques et médicinales. Terre édition. P6-7.

- **Hawkey** cj. (1999) .cox-2 inhibitors .the lancet. 353:307-331.
- **Héraklion (2009)**. Effet substrat et salinité dans culture hydroponique stamnagathi. Thèse. Loisirs technologie agricole, département des cultures biologiques sous serre.
<https://sante.lefigaro.fr/article/qu-est-ce-que-l-inflammation-et-a-quoi-sert-elle/>
- **Hussan** ,g.,al-ruqaie, i. M.?(1999).occurrence in chemical composition, and nutritional value of truffles:overview.pakistan journal of biological sciences, vol 2 (2), pp.510-511.
- **Jesus C** ;(2017)Curcuma. <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/curcuma.htm>
- **JesusC** ;(2017).Pinsylvestre.
- **Kidd b.I**, urban l.a. (2001). Mechanisms of inflammatory pain. British journal of anaesthesia.87, (1), 3-11.
- **Kiers** a. M, (2000). Endive, chicory, and their wild relation .a systematic and phylogenetic study of cichorium (asteraceae). Gorteria suppl, 5, 1-78.
- **Konstantinos** i,t.(2006).espèces végétales de la famille des cichoriacées. Thèse . Institut d'éducation technologique faculté de technologie agricole production des plantes service.καλαματα.
- **Kumar** v, abul k a, nelson f, richard m. (2007). Robbins basic pathology, 8th edition, 20-60.
- **LaureM** ;(2018).LeRomarin.
<https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/curcuma.htm>
- **Majno** g. Et joris i. (2004). Cellules, tissus et maladies. Oxford univ. Press.
- **Medzhitov** r. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. Nature. 454:428-435.
- **Melliou**, e., magiatis, p. & skaltsounis, a.-l. (2003). Dérivés d'alkylrésorcinol et lactones sesquiterpéniques de cichorium † spinosum. J. Agric. Chimie alimentaire. 51, 1289-1292 .
- **Nathan** c (2002). Points of control in inflammation. Nature, 420, 846-852
- **Papafilippaki**, androniki; nikolaidis, nikolaos p. (2020). "étude comparative des populations sauvages et cultivées de cichorium spinosum : l'influence de l'apport de sol et de matière organique". Scientia horticulturae . 261 : 108942.k Doi10.1016/j.scieta .2019.108942 . S2cid 208592917.
- **Patrice magnard**. (2014). La réaction inflammatoire aiguë.copyright 2000-2014 maxicours rcs paris b432623429.

- **Philippe ;D.(2008).** Pharmacologie des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et pathologies [orl.https://www.emconsulte.com/article/92113/pharmacologie-des-anti-inflammatoires-non-steroidi](https://www.emconsulte.com/article/92113/pharmacologie-des-anti-inflammatoires-non-steroidi).
- **Roussel et MC, vignaud jm, hofman p, chatelet fp. (2005).** Inflammation et pathologie inflammatoire. Paris maloine; 320-331.
- **Ruslan M. (2008).** Origin and physiological roles of inflammation nature, 454: 428-435
- **Skosla,M.(2011).**patrimoine culturel immatériel et biodiversité :étud ethnobiologique dans la zone de la de kissamos dans le crête parc de conservation de la flore et de la faune université technique de crête p29.30 .
- **Stephen,M.(2022).** Linnaean plant names and their types (part c). https://www.maltawildplants.com/astr/cichorium_spinosum.php.
- **Stevens A, lowe j, barbara y. (2004).** Anatomie pathologique générale et spéciale. Édition de boeck .4 e édition. Bruxelles, p 25.
- **Strang C. 2006.** Larousse medical. Ed larousse
- **Vasseur J., dubois j., hilbert j.-l., couillerot j.-p., 1995.** Somatic embryogenesis in chicory (cichorium species). - In biotechnology in agriculture and forestry, somatic embryogenesis and synthesis seed il (y.p .s. Bajaj, ed.), springer-verlag, berlin, pp. 125-137.
- **Weill B., batteux f. Et dhainaut j. (2003).** Immunopathologie et reactions inflammatoires. Eds, de boeck universite (paris). 12-23.
- **Winter.C.A, e.a. risley et g.w. nuss (1962).** Carragenin-inducedoedema in hindpaw of the rat as an assay for anti-inflammatorydrugs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544-547.
- **Winters E.A. risley et g.w. nuss (2003).** Carragenin-inducedoedema in hindpaw of the rat as an assay for anti-inflammatorydrugs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544-547.
- **Zeghad, (2009):** etude du contenu polyphénolique de 2 plantes médicinales d'intérêt économique et évaluation de leur activité antibactérienne. Thèse de magister université mentouri constantine
- **Zhang M, zhu w. (2012).**ultasonic-assisted extraction of the polysaccharide from cordyceps militaris. Farm mach. 30- 050.

Annexes

Tableau 05 : Pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris témoin .

AUG%	118,821999	81,5088148	58,8451496	36,3003929	33,2875311	31,5595173
Ecart type	15,7370519	8,00211025	3,07330597	4,57650444	6,34100396	2,96023113

Tableau 06 : Pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris standard.

AUG%	82,0891637	47,1143045	33,5166247	21,7359904	15,3678417	2,44155527
Ecart type	18,9469965	13,3114176	10,8612737	6,5338186	1,0621906	0,87371994

Tableau 07: Pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traités par la dose 50 mg.

AUG%	112,477188	56,3377069	37,3068338	28,6265749	24,833918	18,4796116
Ecart type	4,78275789	10,0567883	7,73184874	4,8004715	4,21650249	6,69804999

Tableau 08: Pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traités par la dose 150 mg.

AUG%	110,739992	59,4328938	35,6291171	28,885458	20,2599253	11,5781389
Ecart type	6,03922554	5,77387248	3,93181067	0,80953276	6,84155319	3,46729596

Tableau 09 : Pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traités par la dose 250 mg.

AUG%	107,9798	60,4919958	39,655402	15,4878118	6,40944103	4,39104624
Ecart tupe	8,41338539	5,97177461	10,2559978	1,5113021	1,31807395	0,6855342

Tableau 10: Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris standard .

INH%	30,9141708	42,1972892	47,9862882	40,1218867	53,8366435	92,2636483
Ecart type	15,9456973	16,3312614	12,5451142	17,9993055	3,19096664	2,76848322

Tableau 11: Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traités par la dose 50 mg.

INH%	5,33976158	30,881455	36,6016842	21,1397656	25,3957348	41,445202
ECAR TYPE	4,0251451	12,3382831	13,1393136	13,2242963	12,6669126	21,2235502

Tableau 12: Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traités par la dose 150 mg.

INH%	6,80177738	27,0840903	39,4527547	20,4265968	39,1365939	63,3133207
Ecart type	5,08258199	7,08373995	6,68162235	2,23009367	20,5529006	10,9865304

Tableau 13: Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traités par la dose 250 mg.

INH%	9,12474091	25,7847191	32,6105852	57,3343135	80,7452196	86,0864595
Ecart type	7,08066304	7,32653839	17,4287904	4,1633216	3,9596627	2,17219483