

République Algérienne Démocratique et Populaire

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



جامعة عبد الحميد ابن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة
والحياة

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études
Présenté par

M^{lles} **BETTAYEB Hanane** et M^{lles} **HARIDI Touatia**

Pour l'Obtention du Diplôme de

MASTER EN PHARMACOTOXICOLOGIE

Thème

**Effet anti-inflammatoire de l'extrait hydro-
éthanolique de *Cichorium spinosum* L. sur
les œdèmes de la patte induits par la carragénine
(étude expérimentale chez la souris)**

Soutenu publiquement le. 28/06 /2020

Devant le Jury :

Présidente	Mme Zeryouh	MCB	U. Mostaganem
Encadreur	Mme Douichene Salima	MCA	U. Mostaganem
Co-Encadreur	Mme Chenini-Bendiab Hadjer		U. Mostaganem
Examinatrice	Mme Meddah.D	MCB	U. Mostaganem

**Année universitaire
2021/2022**

Remerciements

Tout d'abord , nous remercions Allah , notre créateur de nos avoir donné les forces , la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste .

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de recherche pharmacognosie et Api phytothérapie.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au recours de plusieurs personnes à qui on voudrait témoigner toute notre reconnaissance.

*Nos vifs remerciements à tous les membres de jury , Mme «**Douichen Salima** » , maitre de conférence B au département de Biologie de l'université de Mostaganem d'avoir accepté d'assurer la encadreur de jury , pour ses conseils et sa gentillesse , et Mme « **Meddah** » Nous la remercions pour sa présence et l'examen de nos travaux, ainsi qu'un vif merci à «**Zerouh** » présidente de jury A pour sa présence*

*Nous tenons également à présenter nos remerciements les plus distingués à notre professeur « **Djebli Noureddine** » professeur au département de biologie de l'université de Mostaganem , et lui témoigner notre gratitude pour sa patience , son soutien , et surtout ses judicieux conseils , qui nous ont été précieux afin de mener notre travail à bon port .*

*On pense notamment à notre Co - encadreur « **Mme.Bendiab Hadjer** » , qui nous a assisté tout au long de notre expérimentation , a répondu à nos questions et nous a donné accès à des informations utiles , pour son aide , sa disponibilité pour l'orientation , la confiance , la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port . Qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à sa compétence professionnelle et sa haute personnalité de nous avoir fait part de son expérience et partager avec nous ses astuces indispensables .*

Dédicaces

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.....

Avec un énorme plaisir et une immense joie, que je dédie ce travail à ma chère mère kheira pour leurs sacrifices et leurs soutiens permanents Pendant mes années d'études.

A ma belle mère , qui est toujours là pour mon encouragée . Que dieu vous procure longue vie et bonne santé .

A mon très cher époux Bachir que je remercie de tout mon cœur , pour m'avoir accompagné , encouragé , aidé et surtout soutenu moralement pendant ces années, qu'il trouve ici ma profonde reconnaissance .

A mes frères et soeurs , hakim ,fathi,touati et Nadjat et Nadia Je vous dédie ce travail avec tous mes voeux de bonheur.

A tous les membres de la famille Bettayeb et kellel, petits et grands Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon Affection Je dédie aussi ce mémoire

A tous mes chères collègues (Fatima ,zohra, Touatia, khadija, Nesrine et Rania)

A mes grandes parents , mes oncles mes tantes . Que dieu leur donne une longue et joyeux vie A tout ceux que j'aime et ceux qui m'aiment



Hanane

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.

MES TRES CHERS PARENTS

Mr haridi abde allah ET Mme haridi Basaad fatma

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

Je vous aime papa et maman

A mes chère sœur fatiha et zineb

Pour leur encouragement permanent et soutien moral. Ta joie de vivre et ton sourire ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir. J'espère que mon mémoire sera pour toi source de fierté. Puisse dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la prospérité.

A mes chers frères Mohamed, touati et amine

Pour leurs appui et encouragements. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

A mes chères petites nièces farah , ritadje , hakim, zakaria, ayoub, mohamed , razan.

A ma grande mère, maternelleset aussi à tous les membres de ma famille, petites et grand

A ma grande mère de ma mère

Qu'on a perdu et qui est toujours dans notre mémoire. Puisse Dieu, le tout-puissant, d'avoir l'âme de défunt en sa sainte miséricorde. Que ce travail soit un hommage et une prière.

Je dédie ce travail à ma tante Yamina et mon oncle Bagdad

A mon fiancé

Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles de ma vie, tu étais toujours à mes côtés, Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect

Je dédie ce travail sans oublier à ma deuxième famille de mon fiancé qui i m'a toujours encouragé.

Mon binôme hanane ma chère cousine et belle-sœur pour votre aide.

Mes chères ami(e) warda, karima , fatima zohera, zahera, nabila ,khadidja et mes collègues de la promo de pharmacotoxicologie 2021/ 2022

Touatia



Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste abréviation

Introduction générale.....1

Partie bibliographique

Chapitre I : L'inflammation

I.L'inflammation.....	3
I.1.Définition de l'inflammation.....	3
I.2.Etiologies.....	3
I.3.Types de l'inflammation.....	4
I.3.1.L'inflammation aiguë.....	4
I.3.1.1. Phase vasculaire.....	4
I.3.1.2. La phase cellulaire.....	5
I.3.1.3. La phase de réparation.....	6
I.3.2.L'inflammation chronique.....	6
I.4. Cellules de l'inflammation	7
I.4.1.Les polynucléaires neutrophiles(PNN).....	7
I.4.2. Les polynucléaires éosinophiles.....	7
I.4.3. Les polynucléaires basophiles.....	7
I.4.4. Les monocytes et macrophages.....	8
I.4.5. Les lymphocytes.....	8
I.4.6. Les plaquettes sanguines.....	8
I.4.7. Les fibroblastes.....	9
I.5.Les Médiateurs chimique de l'inflammation.....	9
I.5.1. Médiateurs lipidiques.....	9
I.5.2. Médiateurs peptidiques.....	9
I.6. Marqueurs biologique de l'inflammation.....	10
I.6.1.Vitesse de sédimentation (Vs).....	10

I.6.2. Protéine C réactive (CRP).....	10
I.7. Réparation et cicatrisation.....	10
I.8. Pathologies inflammatoires	11

Chapitre II : Traitement de l'inflammation

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

Chapitre III : *Cichorium spinosum* L .

III.1 .Généralité	20
III.1.1. La famille Astéraceae.....	20
III.1.2. Genre <i>Cichorium</i>	20
III.2. Description botanique.....	21
III.4. Classification botanique.....	22
III.5. les conditions de culture.....	22
III.5.1. Climats.....	22
III.5.2. Sols.....	23
III.5.3. La Salinité	23
III.6. Composition chimique de plante <i>cichorium spinosum</i> l.....	23
III.6.1. Les polyphénols.....	23
III.6.2. Les Tocophérols	24
III.6.3. Les minéraux.....	24
III.6.4. Les sucres	24
III.6.5. Les acides gras.....	24
III.7. Propriétés pharmaceutiques.....	24

Partie expérimentale
Chapitre I : Matériels et méthodes

Objectif.....	26
I.1. Matériels.....	26
I.1.1. Matériel biologique.....	26
I.1.1.1. Matériel végétal.....	26
I.1.1.2. Matériel animal.....	26
I.2. Méthode	26
I.2.1. Test de toxicité aigue.....	26
I.2.1.1 Principe.....	26
I.2.1.1 Protocole.....	27
I.3. L'Activité anti-inflammatoire.....	29
I.3.1. Prétraitement par les extraits	29
I.3.2. Induction de l'inflammation.....	30
I.3.2.1. Injection de la carragénine.....	30
I.3.2.2. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	31
I.4. Analyses statistiques.....	32
I.5. Etude histologique.....	32
I.5.1. Echantillons.....	32
I.5.2. Méthodes.....	33
I.5.2.1. Fixation.....	33
I.5.2.2. Décalcification.....	33
I.5.2.3. Macroscopie.....	33
I.5.2.4. Circulation.....	33
I.5.2.5. Inclusion et enrobage.....	34
I.5.2.6. Microtomie.....	35
I.5.2.7. Déparaffinage.....	36
I.5.2.8. Réhydratation.....	36
I.5.2.9. Coloration.....	37
I.5.2.10. Montage.....	38
I.5.2.11. Lecture microscopique.....	39

Chapitre II : Résultats et Discussion

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

Référence bibliographiques

Annexe

Liste des figures

Figure1 : Migration des leucocytes des vaisseaux sanguins vers le site inflammatoire.	5
Figure2 : Les étapes de la réaction inflammatoire	6
Figure 3 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.....	13
Figure 4 : mécanisme d'action des AINS.....	14
Figure 5 : <i>Cichorium spinosum</i> L. (Stamnagathi).....	21
Figure 6 : Répartition géographique de <i>cichorium spinosum</i> L.....	22
Figure 7 : Extrait hydro-éthanolique de <i>cichorium spinosum</i> L.....	26
Figure 8 : Souris souche NMRI photo original.....	27
Figure 9 : La répartition des lots d'expérimentation.....	30
Figure 10 : Injection sub-plantaire de la carragénine.....	31
Figure 11 : Mesure du diamètre de gonflement de la patte à l'aide d'un pied de coulisse.....	31
Figure 12 : la circulation	34
Figure 13 : l'enrobage des moules par la paraffine.....	35
Figure 14 : Microtomie et préparation de coupes en paraffine.....	36
Figure15 : Les bec des Réhydratation.....	37
Figure 16 la méthode de coloration.....	38
Figure 17 : Les lames après la coloration.....	39
Figure18 : Le pourcentage d 'augmentation des groupes: Témoin, standard, dose 1 (50 mg/kg),dose2 (150mg/kg) et dose3 (250mg /kg).....	42
Figure19 : Le pourcentage d' inhibition des groupes: standard, dose 1 (50 mg /kg) , dose 2 (150 mg/kg), dose 3(250mg /kg).....	44
Figure20 : Aspect microscopique de la peau chez la souris control, témoin et standard (Coloration hématoxyline + éosine. X 40)	46
Figure21 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traités avec extrait hydro-éthanolique par les doses 50 ,150 et 250 mg /kg.....	48

Liste des Tableaux

Tableau 01 : Exemples de maladies liées à l'inflammation.....	11
Tableau 02 : Exemples de plantes médicinales anti-inflammatoires.....	18
Tableau 03 : Taxonomie de <i>Cichorium spinosum</i> L.....	22

Liste des Abréviations

% AUG: Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte

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

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AIS: Anti-inflammatoires stéroïdiens

GC: Glucocorticoïdes

COX: Cyclooxygénase

1h : Première heure d'expérimentation

6h: Sixième heure d'expérimentation

IL: Interleukines

LB, LT: Lymphocyte B, T

PC: Poids corporel

PNN: Polynucléaires neutrophiles

PG: Les prostaglandines

Std : Standard

Ti : Témoin

ml: Millilitre

kg : kilogramme

g : Gramme

µm : micromètre

Résumé

De nombreuses plantes sont connues pour leur utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs pathologies dont les maladies à composante inflammatoire. Le but de cette étude est d'évaluer l'activité anti - inflammatoire in vivo de l'extrait hydro éthanolique de *Cichoriumspinosum* L.cultivée en Europe sur le modèle de l'inflammation aigue de l'œdème de la patte de souris induit par la Carragénine 1% . Une étude histologique a été réalisée à la fin de l'expérimentation pour confirmer les résultats de l'augmentation et de l'inhibition du volume de la patte de souris.

La toxicité aigüe évaluée sur les souris a montré que l'extrait hydro-éthanolique de *Cichoriumspinosum*L. n'induit aucun effet toxique à la dose de 1000 mg/Kg de poids corporel. Des souris NMRI ont été sélectionnées et des expériences ont été menées chez trois groupes traités aux doses thérapeutiques de (50,150 et 250mg/kg) comparés aux groupe standard qui reçoit un traitement synthétique anti inflammatoire (diclofénac 50mg/kg) et le groupe témoin positif (carragénine 1%)

Les résultats obtenus montrent que l'extrait a produit une activité anti-inflammatoire modérée, le pourcentage d'inhibition du volume de l'œdème avec l'extrait testé à la dose de 250 mg/kg et du Diclofénac (50mg/kg) à la 5ème heure (70%) , ce pourcentage d'inhibition est élevé par rapport au Diclofénac qui est de l'ordre 56%. D'après ces résultats on peut dire que l'effet anti-inflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum* L. semble efficace que celui du standard (Diclofénac). Cependant, l'effet n'a pas montré d'activité statistiquement significative en raison de la variation des données du groupe standard.

Une étude histopathologique réalisée sur le tissu cutané de la patte des souris confirme l'effet anti-inflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum* L. et ce -ci suite à la disparition presque totale d'œdème et l'infiltrat inflammatoire chez le groupe des souris traitées par la dose de 250 mg/kg à la fin d'expérimentation et qui encourage dans l'avenir son application dans le domaine thérapeutique pour le traitement des différentes maladies inflammatoires .

Mots clés : *Cichoriumspinosum*l. , anti-inflammatoire, in vivo, Carragénine, Diclofénac.

Summary

Many plants are known to be used in traditional medicine for the treatment of several pathologies including diseases with an inflammatory component. The aim of this study is to evaluate the *in vivo* anti-inflammatory activity of the hydro ethanolic extract of *Cichorium spinosum* L. cultivated in Europe on the model of acute inflammation of the mouse paw edema induced by Carrageenan 1%. A histological study was performed at the end of the experiment to confirm the results of the increase and inhibition of the mouse paw volume.

Acute toxicity evaluated on mice showed that the hydroethanol extract of *Cichorium spinosum* L. did not induce any toxic effect at the dose of 1000 mg/Kg body weight. NMRI mice were selected and experiments were carried out in three groups treated with therapeutic doses of (50, 150 and 250mg/kg) compared to the standard group which receives a synthetic anti-inflammatory treatment (diclofenac 50mg/kg) and the positive control group (carrageenan 1%)

The results obtained show that the extract produced a moderate anti-inflammatory activity, the percentage of inhibition of the volume of edema with the extract tested at the dose of 250 mg/kg and Diclofenac (50mg/kg) at the 5th hour (70%), this percentage of inhibition is high compared to Diclofenac which is about 56%. From these results it can be said that the anti-inflammatory effect of the hydroethanolic extract of *Cichorium spinosum* L. seems to be effective than that of the standard (Diclofenac). However, the effect did not show statistically significant activity due to the variation in the data of the standard group.

A histopathological study carried out on the skin tissue of the mice's paw confirms the anti-inflammatory effect of the hydro-ethanolic extract of *Cichorium spinosum* L. and this following the almost total disappearance of edema and inflammatory infiltrate in the group of mice treated with the dose of 250 mg/kg at the end of experimentation and which encourages in the future its application in the therapeutic field for the treatment of different inflammatory diseases.

Key words: *Cichorium spinosum* l. anti-inflammatory, *in vivo*, Carrageenan, Diclofenac.

ملخص

من المعروف أن العديد من النباتات تستخدم في الطب التقليدي لعلاج العديد من الأمراض بما في ذلك الأمراض ذات المكون الالتهابي. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد للالتهابات في الجسم الحي للمستخلص الإيثانولي المائي من *Cichorium spinosum* L. المزروع في أوروبا على نموذج الالتهاب الحاد لوزمة مخلب الفأر الناتج عن 1% Carrageenan. أجريت دراسة نسيجية في نهاية التجربة للتأكد من نتائج زيادة وتثبيط حجم مخلب الفأر.

تم تقييم السمية الحادة على الفئران التي أظهرت أن مستخلص الهيدروإيثانول من *Cichorium spinosum* L. لم يسبب أي تأثير سام بجرعة 1000 مجم / كجم من وزن الجسم. تم اختيار الفئران NMRI وأجريت التجارب على ثلاث مجموعات عولجت بجرعات علاجية (50 ، 150 و 250 ملجم / كجم) مقارنة بالمجموعة القياسية التي تتلقى علاجًا صناعيًا مضادًا للالتهابات (ديكلوفيناك 50 مجم / كجم) ومجموعة التحكم الإيجابية (كاراجينان 1%).

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن المستخلص أنتج نشاطًا معتدلاً مضادًا للالتهابات ، ونسبة تثبيط حجم الوزمة مع المستخلص المختبر بجرعة 250 مجم / كجم وديكلوفيناك (50 مجم / كجم) عند الساعة الخامسة (70%). ، هذه النسبة المثوية للتثبيط مرتفعة مقارنة بديكلوفيناك والتي تبلغ حوالي 56%. من هذه النتائج يمكن القول أن التأثير المضاد للالتهابات لمستخلص الهيدروإيثانول من *Cichorium spinosum* L. يبدو أنه فعال مقارنة بالمعيار (Diclofenac). ومع ذلك ، لم يظهر التأثير نشاطًا ذا دلالة إحصائية بسبب التباين في بيانات المجموعة القياسية.

أكدت دراسة الأنسجة المرضية التي أجريت على أنسجة جلد مخلب الفئران التأثير المضاد للالتهابات للمستخلص المائي الإيثانولي من *Cichorium spinosum* L. وهذا بعد الاختفاء التام تقريبًا للوزمة والتسلل الالتهابي في مجموعة الفئران المعالجة بالـ *Cichorium spinosum* L. جرعة 250 مجم / كجم في نهاية التجربة والتي تشجع في المستقبل على تطبيقها في المجال العلاجي لعلاج الأمراض الالتهابية المختلفة.

الكلمات الأساسية: *Cichorium spinosum* 1. مضاد للالتهابات ، في الجسم الحي ، كاراجينان ، ديكلوفيناك.

Introduction Générale

Introduction générale

L'inflammation est un processus de défense immunitaire de l'organisme en réponse à une agression d'origine exogène (brûlure, infection, allergie, traumatisme) ou endogène (cellules cancéreuses ou pathologies auto-immunes). Les symptômes cliniques de ces processus inflammatoires sont : rougeur, chaleur, gonflement et douleur, de plus, la fonction de l'organe enflammé peut être altérée. Au niveau tissulaire, la réponse inflammatoire se caractérise par une augmentation de la perméabilité vasculaire, une augmentation de la dénaturation des protéines et l'altération des membranes cellulaires. **(Winter, 1967; Roitt et al., 2001)**. L'inflammation chronique est la principale cause de troubles persistants, tels que les maladies auto-immunes, les allergies, le syndrome métabolique, les dysfonctionnements cardiovasculaires et le cancer, et impose un énorme fardeau économique aux individus et donc à la société **(Sarkar, 2020 ; Bagad et al., 2013 ; Sreedam et al., 2012)**. Divers anti-inflammatoires efficaces peuvent réduire la douleur et l'inflammation en inhibant le métabolisme de l'acide arachidonique par l'isoforme de l'enzyme cyclooxygénase (COX-1 et/ou COX-2), réduisant ainsi la production de prostaglandine **(Payan et al., 1995)**. Malheureusement, il existe de nombreux effets secondaires associés à l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que maux de tête, ulcère gastrique, atteinte de la fonction hépatique **(Oguntibeju et al., 2018)** .

Au cours de la dernière décennie, la phytothérapie a pris de l'importance, ayant un impact à la fois sur la santé et sur le commerce international. Le retour aux produits naturels est essentiel car il serait moins toxique et tout aussi efficace **(Missoun et al., 2017)**.

Les thérapies médicinales traditionnelles ont été pratiquées pendant des siècles jusqu'à ce que les drogues synthétiques aient été développées au dix-neuvième siècle **(Kong, Goh, Chia, 2003)**. Au cours des dernières décennies, de nombreux efforts ont donc été consacrés à l'utilisation de différentes espèces végétales en raison de leurs activités pharmacologiques puissantes, de leurs effets secondaires moindres et de leur coût relativement faible. **(Kong et al., 2003)**.

Les connaissances empiriques accumulées ont permis aux différentes civilisations de prendre les plantes comme source essentielle de médicaments (**Abayomi, 2010**). Jusqu'au début du XXème siècle, presque tous les médicaments étaient d'origine végétale (**Labbé, 2018**).

Dans les pays en voie de développement, les plantes possédant une activité anti-inflammatoire pourraient constituer une alternative dans la thérapeutique anti-inflammatoire du fait de leur meilleure accessibilité et de leur moindre toxicité en général, vis-à-vis des anti-inflammatoires classiques (**Khalil et al.,2006**).

Cette étude porte sur l'effet anti-inflammatoire de la plante *Cichorium spinosum* L.

L'étude s'est focalisée sur l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, de l'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum*.L par le modèle d'inflammation aiguë, chez la souris. Le processus d'inflammation a été induit par un lipo polysaccharide appelé la carraginine et traité par la suite par l'extrait a hydro-éthanolique de.

Les principales parties de ce travail se résument comme suit :

- La première a été essentiellement consacrée aux données bibliographique.
- La deuxième partie traite le section expérimentale et les résultats obtenus à partir de l'extrait hydro-éthanolique de *cichorium spinosum* L. ainsi, leurs interprétation, suivie de discussion.

Une conclusion ponctue ce travail et donne une synthèse des résultats obtenus, suivis des perspectives devant faire l'objet de travaux programmés.

Partie Bibliographique

Chapitre I
Inflammation

I.1.L'inflammation

I.1.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression d'origine physique, chimique ou biologique dans le but de maintenir son intégrité (**Dayer et Schorderet, 1998**). Elle se caractérise par de la rougeur, de la douleur, de la chaleur, de la tuméfaction et parfois, une perte de fonction de la partie du corps affectée (**Sizer et Whitney, 2013**).

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique pour l'hôte agressé, mettant en jeu de nombreux systèmes biologiques qui visent à éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Toutefois, elle peut être néfaste du fait de l'agressivité du pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation ou encore des régulations anormales du processus inflammatoire pouvant, par conséquent, engendrer des dommages irréversibles (**Lechat et al., 1990; Clos, 2012**).

Les causes du processus inflammatoire sont multiples, chaque agent causal représentant un élément pathogène endogène ou exogène. Cependant, quelle que soit son origine, il peut se présenter sous trois formes : physique, chimique ou biologique (infectieux) (**Weil et Batteux, 2003; Crouzilles et Siebert, 2012**).

I.1.2. Etiologies

Les causes ou les facteurs qui vont déclencher l'inflammation sont multiples et variées. Elles peuvent avoir diverses origines :

1_ Causes exogènes

- **Agents physiques** : traumatisme, radiations, électricité, froid, chaleur, piqûre, coupure.
- **Agents chimiques** : acide, base, substances minérales diverses.
- **Agents biologiques** : microorganismes pathogènes (virus, bactérie, parasite, champignon) et d'autres agents comme le vin, le pollen et les toxines. (**Dieng, 1993 ; Bayes, 1997**).

2_ Causes endogènes :

- **Causes trophiques**: elles sont en rapport avec un défaut de vascularisation .
- **Conflits immunitaires**: rencontrés dans les maladies inflammatoires chroniques (**Revillard, 2001**).

I.2.Type d'inflammation

I.2.1.Inflammation aiguë:

C'est une réponse inflammatoire immédiate suite à une agression par un agent pathogène, de courte durée et d'installation brutale. Dans les conditions normales, l'inflammation aiguë guérit spontanément ou avec un traitement. Par contre, des séquelles de la réaction peuvent exister si la destruction a été significative (**Haioun et Zohra, 2015**).

I.2.1.1.La phase vasculaire

Des modifications vasculaires visant l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire apparaissent au niveau du tissu enflammé. Ces modifications vasculaires permettent la migration des leucocytes hors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel et le déclenche de la phase cellulaire. Cette phase est associée aux signes suivants : douleur, rougeur, chaleur et tuméfaction (**Stevens , 2010**).

a) La congestion active

Elle se définit par l'augmentation de la quantité de sang artériel arrivant dans le territoire de l'agression. Les principaux responsables de cette congestion active sont l'histamine et la sérotonine libérées par les mastocytes et les plaquettes, l'activation du système des kinines, les prostaglandines en particulier PG2 qui potentialise les effets de l'histamine et de la bradykinine, enfin les fractions activées C3 et Cs du complément (**Raymondjea, 2007**).

b) L'oedème inflammatoire

Il se traduit par l'infiltration du tissu conjonctif par un plasma riche en protéine provenant du sang contenu dans les vaisseaux sanguins. Cet œdème inflammatoire est riche en albumine, fibrinogène, facteurs de la coagulation, enzymes diverses, immunoglobulines. L'œdème est responsable d'un gonflement local (**Raymondjea, 2007**).

c) La diapédèse leucocytaire

La diapédèse ou la migration transendothéliale (TEM), est le processus par lequel les leucocytes se compriment de façon amibe à travers les cellules endothéliales (**Sumagin et Sarelius, 2010 ; Woodfin et al., 2011**). Cette migration transendothéliale s'effectue en quatre étapes successives : la capture, le roulement, l'adhésion cellulaire et la diapédèse (**Muller, 2013**) (**Figure 01**).

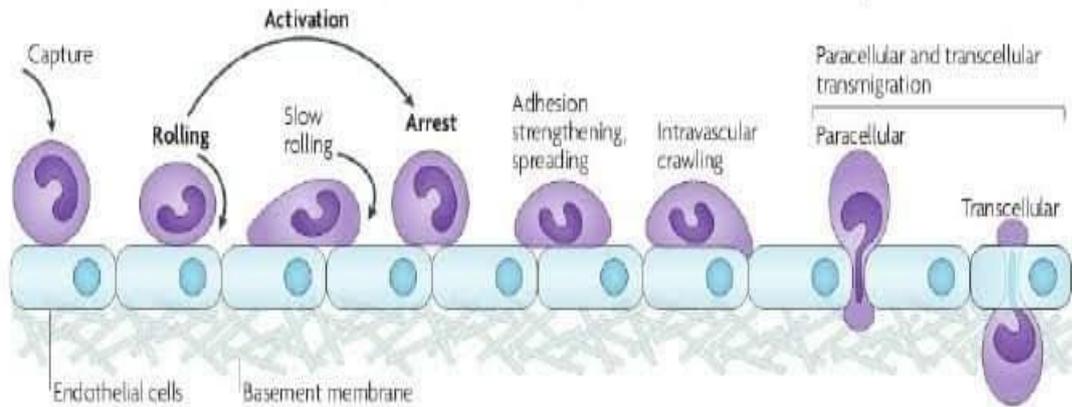


Figure 01 : Migration des leucocytes des vaisseaux sanguins vers le site inflammatoire (Muller, 2013).

Dans les veinules post-capillaires au niveau des sites d'infection, les modifications locales de l'hémodynamique entraînent une réduction importante du débit sanguin. Cela augmente les chances que les leucocytes entrent en contact avec les cellules endothéliales qui tapissent le vaisseau. Les molécules d'adhésion leucocytaire, dont l'expression à la surface des cellules endothéliales est induite par la réponse inflammatoire, augmentent les chances que ces contacts conduisent à une liaison productive (Muller, 2013).

La TEM est médiée par une série d'interactions complexes et séquentielles entre les leucocytes et la surface apicale endothéliale via divers récepteurs d'adhérence. Dans un premier temps, l'endothélium qui a été activé par des cytokines pro-inflammatoires exprime des sélectines endothéliales (E) et plaquettaires (P) sur la surface apicale endothéliale, ils capturent les leucocytes et facilitent leur enroulement sur l'endothélium via la sélectine leucocytaire (L) (Kunkel et Ley, 1996 ; Ley et al., 2007).

I.2.1.2. La phase cellulaire

Correspond à l'arrivée au foyer inflammatoire des leucocytes. Elle débute avec les polynucléaires neutrophiles, qui sont remplacés progressivement par les cellules mononucléées, principalement les macrophages. La libération d'enzymes hydrolytiques des polynucléaires et le pouvoir phagocytaire des macrophages permettent la destruction de l'agent pathogène (Hajjaj, 2017).

I.2.1.3. La phase de résolution:

Après phagocytose du foyer inflammatoire et destruction de l'agent causal, la réaction inflammatoire prend fin spontanément (Gouilly et Petitdant, 2006). Une réparation tissulaire par cicatrisation aboutit à un tissu conjonctif néoformé remplaçant le tissu détruit et ce, par la synthèse de collagène, la multiplication cellulaire (fibroblastes) et la néogénèse vasculaire à partir des capillaires persistants ou localisés en périphérie du site (Kidd et Urban, 2001 ; Meunier *et al.*, 2004).

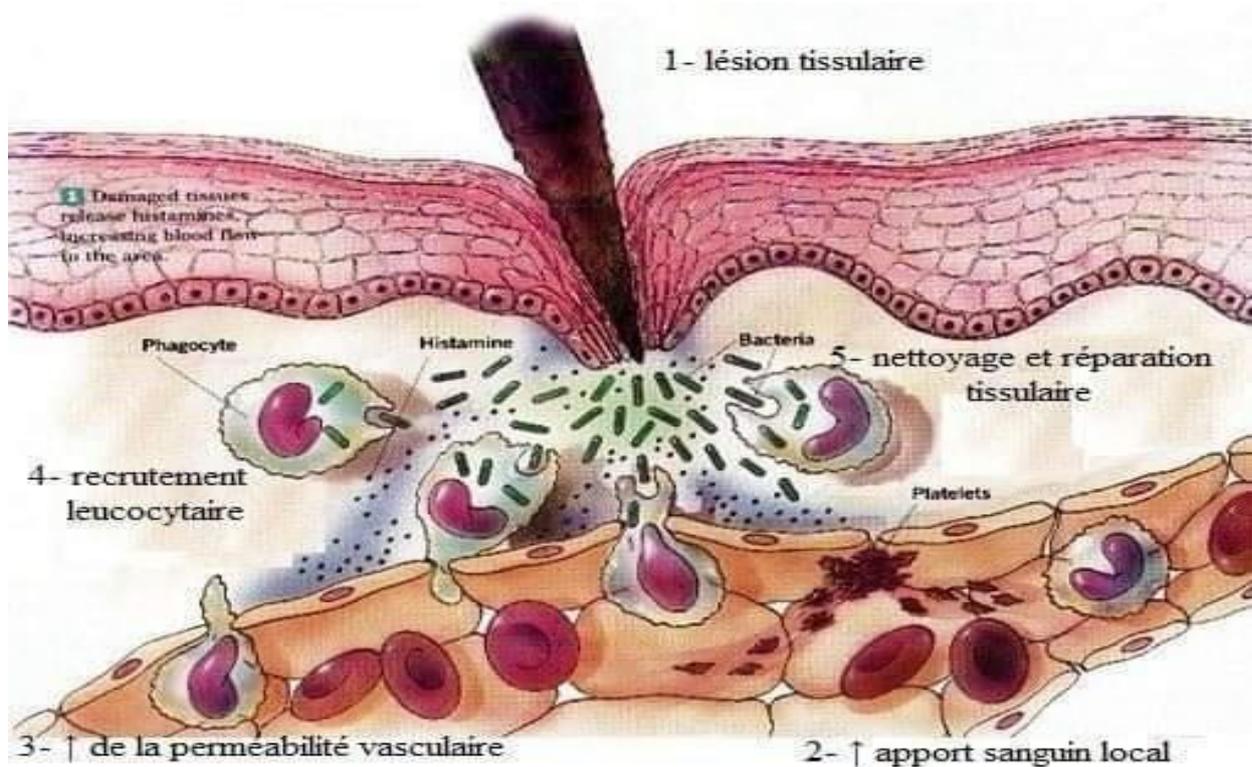


Figure2 :Les étapes de la réaction inflammatoire (Bounihi,2016)

I.3.2.L'inflammation chronique:

Morphologiquement, l'inflammation chronique est définie par la présence de lymphocytes, macrophages, et plasmocytes dans les tissus. Dans de nombreux cas, la réponse inflammatoire chronique peut persister pendant de longues périodes (plusieurs mois ou années). Elle est considérée comme être causée par l'engagement persistant des réponses de l'immunité innée et acquise, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, rejet de l'allogreffe chronique, dans la béryllose, et dans l'inflammation granulomateuse. Il est prouvé que les macrophages dans ces lésions produisent une série de médiateurs pro-inflammatoires qui activent les fibroblastes

pour fixer le collagène et activer les autres macrophages et lymphocytes pour libérer des médiateurs responsables des réponses inflammatoires. (Charles et al., 2010).

I.4. Cellules de l'inflammation

I.4.1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

sont le sous type de leucocytes circulants le plus abondant et souvent les premiers à s'accumuler en grand nombre sur les sites d'infection ou d'inflammation (Fiset et al., 2003 ; Sherwood et Toliver-Kinsky, 2004). En tant que composant clé de la réponse inflammatoire, les neutrophiles apportent des contributions importantes au recrutement, à l'activation et à la programmation des cellules présentatrices d'antigène. Les neutrophiles génèrent des signaux chimiotactiques qui attirent les monocytes et les cellules dendritiques (CD), et influencent la différenciation des macrophages en un état principalement pro ou anti-inflammatoire. Elles sont également impliquées dans la réparation tissulaire (Nathan, 2006).

I.4.2. Les polynucléaires éosinophiles

sont des granulocytes circulants produits dans la moelle osseuse. Ce sont les principaux types de cellules qui peuvent être recrutés sur des sites de réponses immunologiques ou inflammatoires (Huang et al., 2009 ; Isobe et al., 2012 ; Uma et al., 2012). La fonction effectrice des éosinophiles est liée à leur libération de protéines granulaires toxiques, d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), de cytokines et de médiateurs lipidiques (Liu et al., 2006). Bien que les éosinophiles aient été traditionnellement considérés comme des cellules effecteurs cytotoxiques, de nouvelles connaissances sur les voies moléculaires ont permis une meilleure compréhension des fonctions immunomodulatrices de ces cellules (Rosenberg et al., 2013).

I.4.3. Les polynucléaires basophiles

sont les plus rares et représentent moins de 1 % des cellules inflammatoires. Lorsqu'ils sont activés, les basophiles se dégranulent pour libérer une variété de médiateurs immunitaires tels que l'histamine, les protéoglycanes (par exemple le chondroïtine et le sulfate de chondroïtine) et les enzymes protéolytiques, qui sont pré-stockés dans des granules cytoplasmiques (Schwartz et al., 2009). Ils sont capables de promouvoir l'inflammation allergique chronique, de réguler la fonction cellulaire T-helper 2 (Th2), la mémoire des cellules immunitaires et

même de jouer un rôle de cellules présentatrices d'antigènes (**Kawakami, 2008 ; Zhong et al., 2014**).

I.4.4. Les monocytes et les macrophages

Les monocytes et les macrophages sont considérés comme les cellules pivots de l'inflammation chronique. Ils jouent un rôle prépondérant dans la destruction tissulaire et l'entretien du processus inflammatoire. (**Izcue et al., 2009**).

Les monocytes représentent 2 à 10 % des leucocytes. Ce sont des cellules jeunes qui possèdent toutes les activités migratoires, chimiotactiques, phagocytaires et sécrétoires nécessaires à leur fonction. A terme, ils migrent dans les tissus où ils se différencient en macrophages tissulaires multifonctionnels. (**Gordon, 2003 ; Russell, 2007**).

Les monocytes et les macrophages sont des cellules phagocytaires. Ils libèrent des espèces réactives de l'oxygène, des enzymes hydrolytiques ou des protéases qui contribuent à la destruction d'éléments étrangers. Ils interviennent particulièrement dans l'amplification de l'inflammation par une libération massive de cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12), de facteurs chimiotactiques (IL-8), de prostaglandines ou de leucotriènes (essentiellement PGE2 et LTB4) qui contribuent au recrutement et à l'activation d'autres cellules immunitaires. Par une libération plus tardive de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10, ils contribuent à rétablir l'homéostasie au niveau du foyer inflammatoire (**Izcue et al., 2009**).

I.4.5. Les lymphocytes

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**).

I.4.6. Les plaquettes sanguines

sont un élément clé liant les processus de l'hémostase, de l'inflammation et de la réparation tissulaire (**Klinger et Jelkmann, 2002**). Elles sont reconnues comme des acteurs clés dans les réponses immunitaires innées et adaptatives (**Herter et al., 2014**). Les plaquettes contiennent un certain nombre de médiateurs inflammatoires des peptides et des protéines, tandis que

d'autres sont stockés et sécrétés à partir de granules (granules denses, α -granules ou lysosomes). La libération de ces cytokines.

I.4.7. Les fibroblastes

Ces cellules de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase. Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine... (**Rousselet, 2005**)

I.5. Les médiateurs chimiques de l'inflammation

I.5.1. Médiateurs lipidiques

Sous ce terme sont regroupés tous les produits terminaux du métabolisme de l'acide arachidonique, principalement les prostaglandines, les leucotriènes et le PAF. Cette voie métabolique est essentiellement catalysée par la phospholipase A2 (PLA2) de type IV, une enzyme permettant la libération de l'acide arachidonique à partir des lipides membranaires. Deux voies enzymatiques principales divergent ensuite pour conduire, à partir de l'acide arachidonique, à la formation de médiateurs lipidiques de l'inflammation biologiquement actifs : la voie des cyclooxygénases (COX) et celles des lipoxygénases (**Serhan et al., 2015**).

I.5.2. Médiateurs peptidiques

Il existe à la fois des cytokines anti-inflammatoires et des cytokines pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), IL-1, IL-6 et beaucoup d'autres) qui sont produites par de nombreux types de cellules, principalement par les macrophages et les mastocytes. Ils ont plusieurs rôles dans la réponse inflammatoire, y compris l'activation de l'endothélium et des leucocytes ainsi que l'induction de la réponse en phase aiguë. Parmi les cytokines anti-inflammatoires, l'IL-10 est une cytokine aux propriétés anti-inflammatoires puissantes, réprimant l'expression des cytokines inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1 par les macrophages activés. En outre, l'IL-10 peut réguler à la hausse les anti-cytokines endogènes et réguler à la baisse les récepteurs pro-inflammatoires des cytokines. Ainsi, il peut contre réguler la production et la fonction des cytokines pro-inflammatoires à plusieurs niveaux (**Wieseler-Frank et al., 2004**).

I.6. Marqueurs biologiques de l'inflammation

I.6.1. Vitesse de sédimentation (Vs)

C'est un examen de laboratoire qui consiste à laisser sédimenter les hématies dans un tube vertical. On mesure la distance parcourue pendant 1 heure (parfois également 2 heures). La méthode de référence est la méthode de Westergreen. La sédimentation des globules rouges est dépendante des caractéristiques morphologiques des hématies mais aussi des charges électrostatiques négatives qu'ils possèdent à leur surface. L'augmentation de certaines protéines de l'inflammation, dont le fibrinogène, inhibe ces charges négatives, favorise l'aggrégation des hématies entre elles et augmente leur vitesse de sédimentation. La VS est un examen simple, peu coûteux, reproductible mais très peu spécifique. Il permet de détecter une anomalie des immunoglobulines (hypergammaglobulinémie, gammopathie monoclonale) **(Borghini et al., 2013)**.

I.6.2. Protéine C réactive (CRP)

Elle a été découverte en 1930, lors de la phase aiguë d'une infection à pneumocoques, car elle réagissait avec le polysaccharide C du pneumocoque, d'où son nom «C-reactiveprotein». C'est une glycoprotéine qui reflète l'inflammation aiguë. Elle s'élève très rapidement et est, de ce fait, un marqueur précoce de la réaction inflammatoire. La CRP est une protéine synthétisée par les hépatocytes, son rôle est de mobiliser les défenses immunitaires de l'organisme par l'activation de la voie classique du complément **(Borghini et al.,2013)**.

I.7. Réparation et cicatrisation

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer (ex : 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'agressions limitées, brèves et peu destructrices 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 extra-cellulaire pour réguler les proliférations et biosynthèses cellulaires.**(Ortega-Go'mez et al.,2013)**.

I.8.Pathologies inflammatoires

De nombreuses maladies inflammatoires sont liées à des mécanismes considérés comme dysimmunitaires, à savoir les maladies auto-immunes systémiques et localisées, les maladies auto-inflammatoires, les affections inflammatoires de mécanisme indéterminé notamment, des affections iatrogènes ou paranéoplasiques dont le mécanisme n'est pas auto-immun (Charles *et al.*, 2010). Quelques exemples sont rapportés dans le **tableau1** .

Tableau 1. Exemples de maladies liées à l'inflammation (Nathan, 2002)

Origine	Types de maladie
Désordres dans lesquelles le rôle pathogénique principal revient 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 post inflammatoire est la cause principale de la pathologie.	<ul style="list-style-type: none"> _ Cirrhose hépatique post virale ou alcoolique. _ Fibrose pulmonaire idiopathique _ Bilharziose.

Chapitre II
Traitement & Anti-
inflammatoire

II.1.Traitement par les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont définis comme étant des substances qui agissent sur la douleur et le gonflement qui apparaissent suite à une agression d'un agent pathogènes. Elles bloquent la sécrétion ou l'action de certains médiateurs chimiques de l'inflammation (comme les prostaglandines) et donc diminuent la sensation de douleur mais aussi l'inflammation **(Orliaguet et al., 2013)**.

II.1.1.Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) (les corticoïdes)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens constituent une large 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 sécrétée par l'adénohypophyse. Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs des glucocorticoïdes (GR α) du cytoplasme de la cellule. Une fois 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 gènes-cibles. 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 **(Sibilia,2003)**

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)**.

Les glucocorticoïdes ordinaires ne font pas de différence entre la transactivation et la transrépression, et influencent à la fois les gènes immuns "voulus" et ceux "non voulus" régulant les fonctions métaboliques et cardiovasculaires. Actuellement, les efforts de recherche visent à découvrir des glucocorticoïdes agissant sélectivement qui seraient capables de ne réprimer que le système immunitaire **(Henzen, 2003)**.

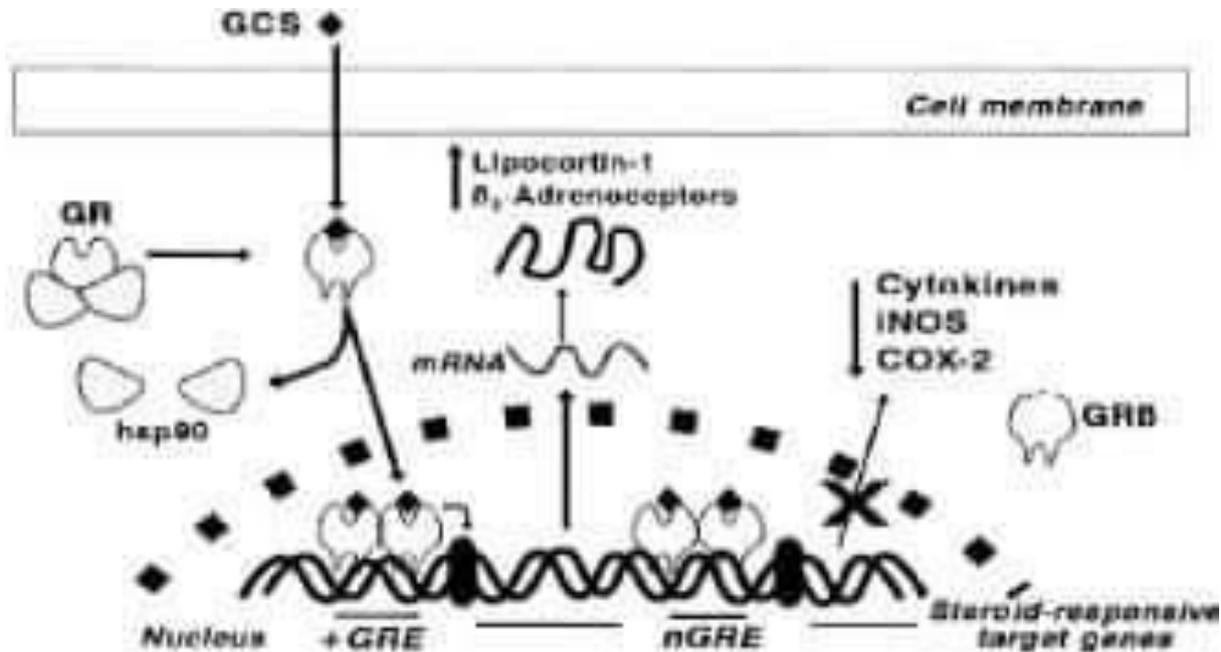


Figure 3 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes (Barnes, 1998)

II.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été utilisés avec succès pour le soulagement de la douleur, la fièvre et l'inflammation et ils sont toujours utilisés quotidiennement par des millions de patients à travers le monde. Ce sont des médicaments à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils présentent une grande hétérogénéité chimique mais ils ont en commun l'inhibition non sélective de l'enzyme cyclooxygénase. Cependant, leur utilisation thérapeutique à long terme est souvent associée à des effets indésirables tels que les ulcères gastro-intestinaux et l'insuffisance rénale (Takeuchi 2012 ; Cannon *et al.*, 2012).

Ces effets indésirables sont généralement liés à l'inhibition des isoenzymes cyclooxygénases (COX-1 et COX-2). La COX-1 est constitutive et joue un rôle physiologique en maintenant l'intégrité des tissus, tandis que la COX-2 est inductible, sa synthèse est stimulée par le $TNF\alpha$ et l'interleukine 1. L'apparition des AINS sélectifs du COX-2 appelé coxibs vient réduire les

effets secondaires gastro-intestinaux, mais ils induisent un risque cardiovasculaire (Day et Graham,2016).

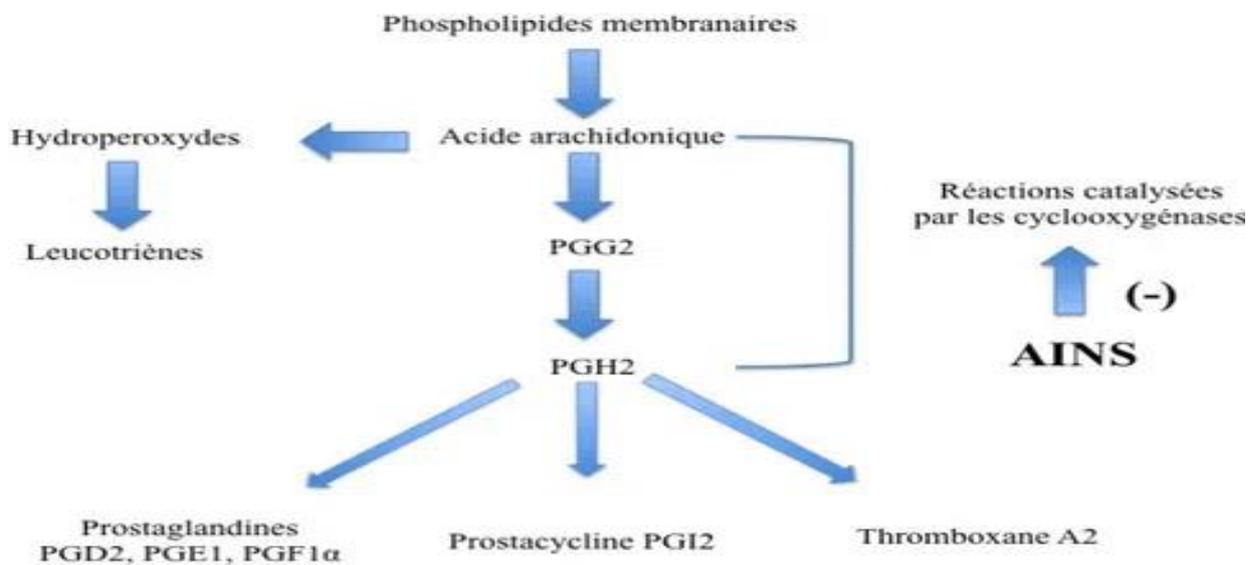


Figure 4: mécanisme d'action des AINS (Nicolas, 2001)

II.2.Effets secondaires des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

❖ Effets indésirable des AIS

Ces médicaments sont rarement à l'origine de problèmes lorsque 'ils sont pris en traitement court (Luo et al., 2005).Par contre ,en traitement au long cours , des effets secondaires se manifestent systématiquement. Les conséquences peuvent être variées :

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

❖ Effets indésirables principaux des AINS

a) Troubles digestifs

Les AINS, en agissant sur les COX, inhibent la formation des PG qui ont une activité protectrice sur la muqueuse gastro-intestinale. Les troubles fonctionnels (gastralgies, dyspepsies, nausées, diarrhées...) sont ainsi fréquents et réversibles à l'arrêt du traitement. Ils avorisent également la survenue d'ulcères gastroduodénaux, 3 à 5 fois supérieurs, pouvant se compliquer de manifestations sévères comme des perforations ou des hémorragies digestives parfois létales. **(Thiéfin G,2003 ;Nagata N., et al)**

b) Réactions cutanéomuqueuses et allergiques

Elles peuvent apparaître sous forme de prurit, d'urticaire, d'éruptions diverses ; mais également de rhinite, de bronchospasme voire d'œdème de Quincke ou de choc anaphylactique. Il existe également un risque, bien que rare, de dermites graves comme les syndromes de Lyell ou Stevens-Johnson. Le syndrome de Widal a été décrit comme associant allergie à l'aspirine, asthme et polypose nasosinusienne. **(Cofer,2010)**

c) Troubles rénaux

Les COX 1 interviennent dans la perfusion rénale et le débit de filtration glomérulaire (DFG), alors que les COX 2 jouent un rôle dans l'excrétion du sodium et de l'eau (1,5). Leur blocage par les AINS va donc avoir des conséquences sur la fonction rénale. Il peut s'agir d'une rétention hydro-sodée, à l'origine d'œdèmes des membres inférieurs, d'une hausse de la pression artérielle ou d'une décompensation cardiaque. Les AINS, en diminuant le DFG, exposent également au risque d'insuffisance rénale aigüe. **(Horl wh ,2010)**

d) Troubles cardiovasculaires

Les EI cardiovasculaires (CV) des AINS ont commencé d'être rapportés au début des années 2000, notamment avec les coxibs. Ces anti-COX 2 sélectifs, développés au départ pour réduire la toxicité digestive, se sont avérés associés à un risque augmenté d'événements vasculaires thrombotiques. **(Schafer et al.,2012)**

e) Complications obstétricales et fœtales

Les AINS augmentent le risque d'avortements spontanés durant le premier trimestre de grossesse. Ils sont contre-indiqués à partir de 24 semaines d'aménorrhée (correspondant au 6ème mois de grossesse), également sur de courtes durées ou par voie locale, en raison d'une toxicité fœtale grave. (Logan et al., 2012).

f) Troubles infectieux

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

g) Interactions médicamenteuses

Dans certaines situations, les EI des AINS peuvent apparaître en raison d'interactions médicamenteuses avec des traitements courants (26). C'est le cas notamment des anticoagulants oraux, des antiagrégants plaquettaires, des corticoïdes ou des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) qui majorent le risque hémorragique s'ils sont associés aux AINS (Montastruc et al., 2016).

h) Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables plus rares sont rapportés à travers la littérature. Certains peuvent être soulignés comme les troubles hématologiques (cytopénies, effets antiagrégants plaquettaires notamment avec l'aspirine à faible dose), neurosensoriels (céphalées, vertiges, acouphènes...) ou encore hépatiques (Raphaël neant, 2017).

II.3. Anti-inflammatoires utilisés dans ce travail

II.3.1. Diclofénac

Le Diclofénac fait partie des acides arylacétiques. Suivant sa forme galénique, il est indiqué dans le traitement des douleurs, en rhumatologie, dans les traumatismes bénins, en prévention des manifestations inflammatoires oculaires à la suite d'interventions chirurgicales (Grandin, 2013).

Le Diclofénac se distingue des autres AINS par un mécanisme inhibiteur particulier à l'égard de la COX-2. Contrairement à la plupart des anti-inflammatoires qui établissent une liaison ionique avec l'arginine 120 située à l'entrée du site actif, le Diclofénac se fixe par l'intermédiaire de liaisons hydrogène impliquant la Sérine 530 et la Tyrosine 385 (**Alain, 2015**).

II.4. Anti-inflammatoires naturels

De nombreuses maladies ont été décrites comme étant associées à des processus inflammatoires. La thérapie anti-inflammatoire actuellement disponible est souvent inefficace ou provoque des effets secondaires intolérables. Ainsi, de nouvelles substances anti-inflammatoires sont encore nécessaires d'urgence.

Les plantes ont été la première source de remèdes dans l'histoire de l'humanité. Depuis leur caractérisation chimique au 19^{ème} siècle, les composés bioactifs à base de plantes ont alimenté le développement de médicaments. De même, de nos jours, de nouveaux agents dérivés de plantes enrichissent continuellement notre arsenal de médicaments par exemple, la vincristine, la galantamine et l'artémisinine (**Fürst et Zündorf, 2014**).

Tableau 2 : Exemples de plantes médicinales anti-inflammatoires (Erdemoglu et al., 2003 ; Setty et Sigal, 2005; Goetz, 2011)

Nom scientifique	Famille	Partie utilisé	Nom commun	Utilisation
<i>Helleborus orientalis L.</i>	Ranunculaceae	Racines	Lenten-rose	œdèmes, douleurs rhumatismales
<i>Urticadioica</i>	Urticaceae	Feuilles, Racines	Ortie	rhinite allergique, eczéma, goutte, douleurs rhumatismales
<i>Laurocerasus officinalis R.</i>	Rosaceae	Feuilles	Laurier	fièvre, pharyngite, douleurs d'estomac, hémorroïdes
<i>Neriumoleander</i>	<i>Apocynaceae</i>	Fleure	Laurier rose	douleurs, maux de tête
<i>Rhododendron ponticum L.</i>	Ericaceae	Feuilles	Rhododendron pontique	œdèmes, états grippaux, mal de dents
<i>Juglansregia L.</i>	Juglandaceae	Feuilles, fruits	Noyer commun	douleurs rhumatismales, fièvre, eczéma. Malaria
<i>Oenotherabiennis</i>	Onagraceae	Graines	Onagre bisannuelle	douleurs rhumatismales
<i>Thapsia garganica L.</i>	Apiaceae	(Parties aériennes, racines)	Bounafaàe	Anti-inflammatoire, Eczema
<i>Anthemisnobili L.</i>	Asteraceae	Fleurs	Babounje	sédative. Eczema

Traitement & anti-inflammation

<i>Paronychia argentea</i> L.	Caryophyllaceae	(Parties aériennes)	Fattetlehdjar, Bssat el-moulouk	Anti-lithiase
<i>Juniperus phoenicea</i> L.	Cupressaceae	(Parties aériennes)	Aaràar	Troubles digestifs, éczema
<i>Erythraea centaurium</i> L.	Gentianaceae	(Fleurs)	Marrartlehnach	Antipyrétique, troubles digestifs
<i>Malva sylvestris</i> L.	Malvaceae	(P. aériennes)	Khobeiz	Anti-inflammatoire, perte de poids
<i>Urtica dioica</i> L.	Urticaceae	Fleurs	Horeig	Antidiabétique, anti-inflammatoire

Chapitre III

Plante Cichorium spinosum L.

III.1.Généralité

III.1.1.La famille Astéraceae

Le mot « Aster » du grec signifie étoile, en relation avec la forme de la fleur (**Harkati, 2011 et Mezache, 2010**). Les Astéracées (Asteraceae) sont une grande famille de plantes dicotylédones, appelées aussi Composées (Compositae) ou, plus rarement des Composacées. En effet, ce que l'on prend à première vue pour des « fleurs » chez ces plantes est en réalité composé de fleurs minuscules, réunies en inflorescences appelées capitules.

La famille des Astéracées est une importante famille qui comprend près de 23000 espèces (**Barreda et al., 2015**) réparties en 1500 genres décrites dont 750 endémiques. (**Harkati, 2011**) Bien que tous les types biologiques se retrouvent chez les composées : arbres, lianes, arbustes, plantes succulentes, épiphytes, plantes aquatiques, etc. la plupart des espèces sont surtout des plantes herbacées vivaces ou annuelles. (**Bremer et al., 1994**) .

III.1.2.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 *Chicorium* sont : *intybus* L, *endivia* L, *pumilum* Jacq, *calvum* Sch .Bip.Ex Asch, *spinosum* L, *bottae deflers*. A l'état sauvage, de *C. intybus*, *C.spinosum* 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 de pollinisation entomophile. *C. endivia* est préférentiellement autogame alors que les deux autres sont allogames. (**Eenink, 1981 ; Gonthier et al., 2013**).

III.1.3.Description botanique

Communément appelé stamnagathi en grec, est un cultivar de chicorée sauvage très répandu et bien connu en Crète. Il s'agit d'une espèce vivace naine et de la famille des Astéracées et les capitules, de couleur bleue à violet pâle. C'est une plante courte, généralement à fleur jaune et à feuilles dentelées ,qui exsude une sève laiteuse lorsqu'elle est cassés et plus rarement blanche. elle est caractérisée par ses branches supérieures en forme d'épines et non

florifères ,qui se développe après la première période de floraison (Richard,1996) fleurissent de mai à septembre.les blancs commencent à fleurir de mai à juillet-août. Stammagathi peut pousser facilement dans les zones côtières, ce qui indique une tolérance potentielle au stress salin (Petropoulos et al., 2017). Pour cette raison, on le trouve aussi dans le bassin méditerranéen (Espagne, Baléares, Italie, îles de la mer Égée et Chypre).(Jahn et al.,1995,Tan et Iatrou, 2001).

Est originaire d'Europe, de la région méditerranéenne, d'Asie, et s'est répandu dans de nombreux autres endroits comme l'Amérique, l'Australie et la Nouvelle-Zélande en tant que mauvaise herbe. La variation génétique dans les populations d'espèces apomictiques de Taraxacum est beaucoup plus élevée que prévu (Richards, 1996).

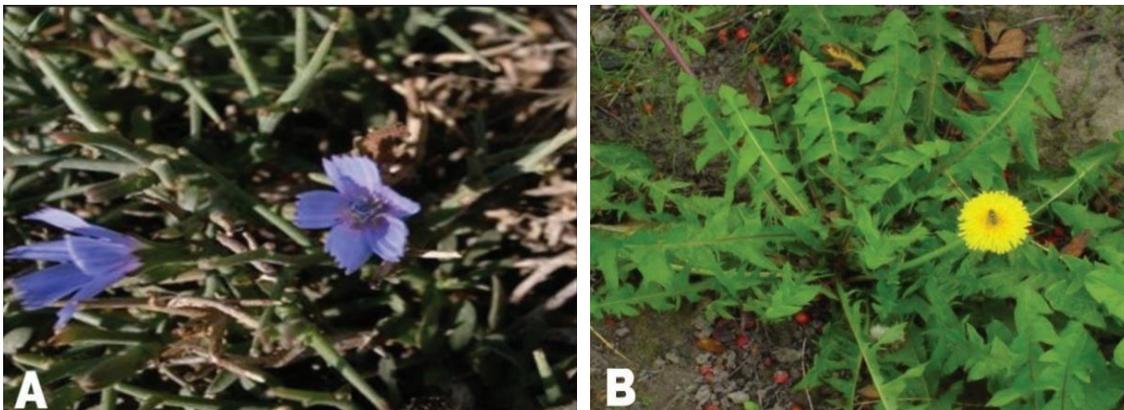


Figure 5: *Cichorium spinosum* L. (Stammagathi) (Mina shidfar et al., 2018)

III.1.4.Répartition géographique

Cichorium spinosum L., également connu Il s'agit d'une plante indigène du bassin méditerranéen, que l'on trouve également dans les pays suivants Baléares, à Chypre, en Grèce, en Italie et en Espagne, généralement dans les zones côtières et les plateaux du continent.(Klados et Tzortzakis, 2014).

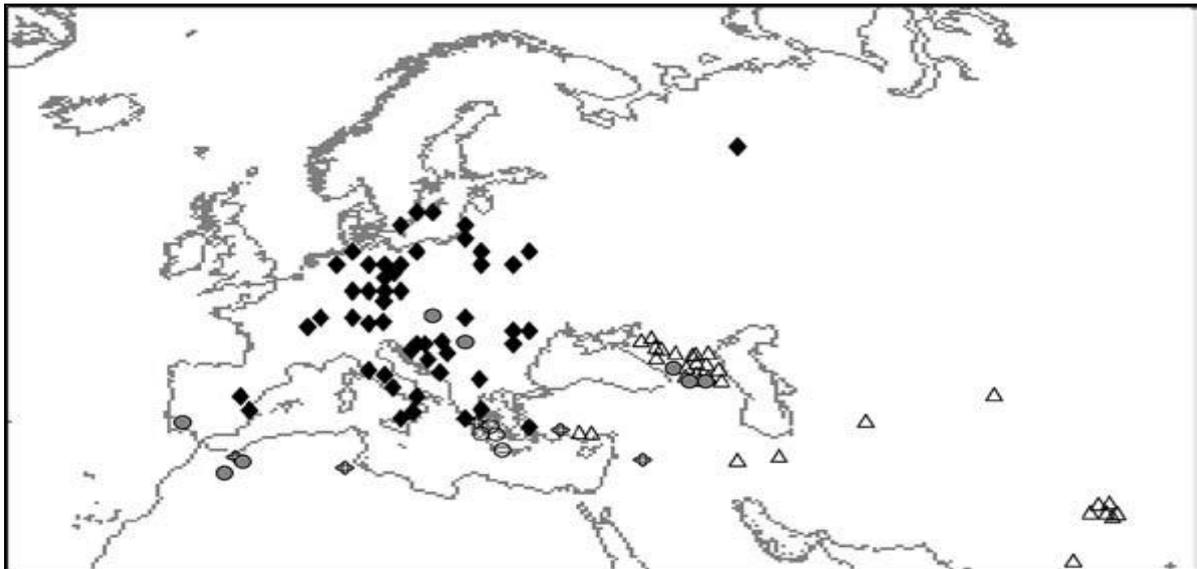


Figure 6 : Répartition géographique de cichorium spinosum (Gemeinholzer et Bachmann, 2005).

III.1.5. Classification botanique

Tableau 3: Taxonomie de *Chichoruim spinosum* L. (stamanagathi) (Mina shidfar et al., 2018)

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Astrales
Famille	Asteraceae
Sous-famille	Cichorioideae
Genre	Cichorium L
Espèce	Cichorium spinosum

III.1.5. les conditions de culture

Les habitats de la plante peuvent être séparés en deux catégories distinctes selon leur sol et leur climat. (Papafilippaki, 2015).

III.1.5.1. Climats:

Les habitats côtiers sont caractérisés par un climat doux, tandis que les habitats montagneux sont dominés par de basses températures et des précipitations ainsi que des chutes de neige pendant l'hiver. Les écotypes côtiers et montagneux de C. spinosum présentent de grandes

variations phénotypique, principalement due à des différences dans leurs traits morphologiques et physiologiques. Les principales différences phénotypiques entre les écotypes côtiers et montagneux concernent principalement des différences dans la croissance, le diamètre final de la rosette, le poids de la rosette, la hauteur de la tige épineuse, la teinte de la rosette et la couleur des feuilles, la hauteur de la tige épineuse, la teinte de la couleur des feuilles, la taille et la morphologie du système racinaire et la floraison. En particulier, le diamètre de la rosette de l'écotype côtier varie de 3 à 6 cm et celui de l'écotype montagneux de 4,5 à 13 cm respectivement (**Papafilippaki, 2015**). Le système racinaire est plus petit et ne comporte pas de fins poils latéraux. La période de croissance de l'écotype côtier va d'octobre à avril et sa période de floraison en mai, tandis que l'écotype montagneux présente deux périodes de croissance au cours de l'année, une première période de croissance d'octobre à décembre, puis la croissance de la plante est suspendue en décembre en raison des basses températures et aux chutes de neige sur le plateau, et une deuxième période de croissance de la fin mars à fin juin et sa période de floraison est en juillet. Ces périodes peuvent varier légèrement d'une année à l'autre et sont fonction des conditions climatiques. (**Papafilippaki, 2015**), telles que des étés chauds et secs, une sécheresse prolongée et de faibles précipitations combinées à l'agriculture intensive. (**Cala et al., 2005 ; Madrid et al., 2007 ; Montanaro et al., 2010**).

III.1.5.2.Sols:

Le facteur associé aux principales fonctions du sol joue un rôle clé dans la production végétale tels que la structure du sol, la fertilité du sol, la disponibilité en eau des plantes, la biodiversité du sol et la durabilité environnementale (**Banwart et al., 2015 ; van Noordwijk et al., 2015**).

III.1.5.3. La Salinité

Le fait que l'espèce pousse généralement dans les zones côtières suggère un potentiel de tolérance à la salinité élevée et aux conditions difficiles dues à l'intrusion d'eau de mer dans les dépôts d'eau souterraine (**Chartzoulakis et Klapaki, 2000**).

III.1.6.Composition chimique de plante *cichorium spinosum* l

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

2012 ;Carazzone, 2013).C. spinosum étant la moins étudiée (Melliou et al., 2003 ; Michalska et al., 2007) . Les études phytochimiques sont encore plus limitées sont les études phytochimiques des décoctions bioactives hydrosolubles (Innocenti et al., 2005).

III.1.6.1 Les Polyphénols

a_ Les acides phénoliques : L'identification des composés phénolique:(l'acides chicorique, acide caféique ; acide chlorogénique ;p-coumarique ; acide férulique; kaempférol-3-O-glucoside ; kaempférol -3-O-rutinoside; quercétine-3-Oglucosid et quercétine -3-O-rutinoside,kaempferol-O-glucuronide, et l'acide 5-O-caffeoylquinic (Guimaraes et al., 2013)

b_ Les Flavonoïdes : les flavones (l'apigénine..), les flavonols (quercétine, kaolin...), les flavonones ainsi que leurs dérivés(Herrmann et al., 1976).

III.1.6.2.Les Tocophérols : les tocopherols (α -tocopherol et δ -tocopherol).

III.1.6.3.Les minéraux : Pour la composition minérale, des échantillons de tissus de feuilles ont été séchés dans un four à air pulsé à 72° C jusqu'à un poids constant, réduits en poudre , soumis à l'incinération sèche et extraits avec 1 N HCl pour déterminer le contenu minéral. Les teneurs en Ca (), Mg, Fe, Mn, Zn, et Cu ont été déterminées par spectrophotométrie d'absorption atomique (Perkin Elmer 1100B, Waltham)(Guimaraes et al., 2013).

III.1.6.4.Les sucres : Le saccharose représentait le sucre le plus répandu (en moyenne 44 %), Suivi par le glucose (en moyenne 34%) et du fructose (22% en moyenne) (Petropoulos et al.,2016).

III.1.6.5 _Les acides gras : Il y a vingt-quatre acides gras différents, dont des acides gras saturés 12,9%(l'acides palmitique...), les acides gras monoinsaturés 2,9%(l'acides palmitoléique...) et les acides gras polyinsaturés 84,5% (l'acides linoléique...)(Petropoulos et al., 2017).

III.1.7.Propriétés pharmaceutiques

Cichorium. Spinosum l combine plusieurs propriétés pharmaceutiques : (diurétique, purgatif, médicament utile pour le foie et est bien connu pour ses attributs antiseptiques et tantirheumatiques). De plus, le fait qu'elle soit riche en vitamines E (α - et γ -tocophérols) et K1, particulièrement riche en antioxydants, qui sont très utiles pour le bon fonctionnement du

cœur (Zeghichi et al., 2003), d'acides gras ω -3, et qu'elle présente une forte concentration en éléments minéraux (Petropoulos et al., 2016). Selon (Ntatsi et al., 2017).

consommées en Grèce pour la détoxification du foie, qui sont souvent utilisés dans le folklore médical méditerranéen et le folklore médical grec pour le traitement des troubles hépatiques et du diabète, et leurs propriétés spasmolytiques, anti-cholestérolémiques, anti inflammatoires, antihypertensives , détoxifiantes » (Savona-ventura et al., 2009, Sreet RA et al.,2013) et possèdent des effets cholérétiques,et anti-oxydants, anti-cancérigènes, analgésiques, anti-hyperglycémiants, anticoagulants et prébiotiques (Ahmad et al.,2000, Hu et al., 2003) . la C. spinosum possède aussi une activité

anti oxydante : des rapports ont démontré qu'une consommation élevée d'aliments riches en composés ayant une activité antioxydante, notamment des vitamines, des acides phénoliques et les flavonoïdes, a un effet bénéfique sur la santé humaine qui pourrait minimiser le risque de diverses maladies qui sévissent dans le moderne, comme le cancer, les maladies cardiaques, Alzheimer (Justesen et Knuthsen, 2001).

La plante *Cichorium spinosum* L. a été utilisée comme améliorant de l'amnésie chez les rats (Mohajerani et al.,2015) les composés présents dans les extraits de C.spinsum, tels que l'aesculetin , l'acide cichorique ,l'acide chlorogénique ,l'acide 3,4-dicaffeoylquinique ,l'acide 4,5-dicaffeoylquinique jouent un rôle neuroprotecteur (Heitman et Ingram,2017 ;Wei et al.,2016).

Partie expérimentale

Chapitre I
Matériels & Méthode

Objectif

L'objectif de cette étude est l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de *Cichorium spinosum* L. le modèle de l'inflammation aigue de l'œdème de la patte de souris induit par la carragénine. Les expérimentations entreprises dans ce mémoire se sont déroulées au niveau du laboratoire de recherche pharmacognosie & Api phytothérapie ainsi que l'animalerie de l'université Abdelhamid ben badis Mostaganem.

I.1. Matériels

I.1.1. Matériels biologique

I.1.1.1 Matériel végétale

Notre matériel végétal est constitué des parties aériennes (tiges, feuilles et fleurs) de extrait hydro-éthanolique de plante *cichorium spinosum* l .

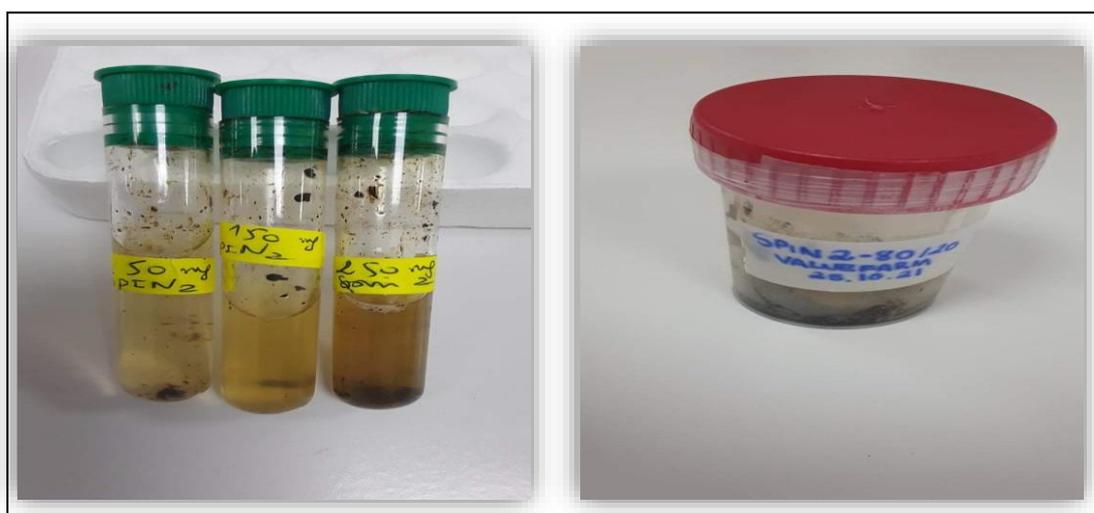


Figure7 : Extrait hydro-éthanolique de *cichorium spinosum* L.

I.1.1.2 Matériel animal

20 souris NMRI, femelle, dont le poids varie entre 25 et 30g, ont été utilisées lors de l'étude in vivo. Ces animaux ont été procurés auprès de l'Institut Pasteur d'Alger. Ces

animaux d'expérimentation ont été soumis à une période d'adaptation et préparation, ou ils ont accès libre à l'eau et à l'aliment standard et ont notamment été adaptées selon le rythme nyctéméral (cycle de 12h lumière/obscurité) avec une température ambiante et favorable (25 C°) pour une période d'acclimatation (15 jours) avant d'être utilisées dans les différentes expériences.



Figure 8 : Souris souche NMRI photo original

• **Condition d'élevage**

Les souris sont placées dans des cages en plastique recouverte d'une grille en acier inoxydable munis de biberons avec une couche de sciure déposée au fond.

I.2.Méthode

I.2.1.Test de toxicité aigue

I.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 (OECD) (**Ejebe et al., 2010**). Ce test consiste à administrer les doses expérimentales aux animaux et observés pour toute manifestation de toxicité, augmentation dans l'activité, salivation, convulsion, coma et mort. Ces observation sont faites régulièrement a partir de 24h jusqu'à 14 jours.

I.2.1.2. Protocole

Le test a été réalisé sur un effectif de 8 souris pesant 25 ± 5 g réparties en quatre lots Chaque lots contient deux souris. Après une période d'adaptation, les souris sont pesées, avant la période d'expérimentation. Chaque lot reçoit par voie orale la solution test à 2 doses :

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

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

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

Lot 4: Reçoit un volume de 0,3 d'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum* l./ souris à une dose de 1000 mg/kg.

I.3. L'Activité anti-inflammatoire

I.3.1. Prétraitement par les extraits

Une heure avant l'injection de la Carragénine 1%, un effectif de 25 souris pesant 25 ± 5 g et marqué, est divisé selon les trois doses en cinq groupes, chaque groupe reçoit par voie orale les solutions expérimentales comme suit :

- **Groupe témoin (n=5)** : chaque souris reçoit par gavage intra gastrique une solution de 0,3ml d'eau distillée.
- **Groupe standard (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 E1 D1 (n=5)** : chaque souris reçoit par gavage intra gastrique un volume de 0,3 ml d'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum* L. (SPIN 2) à une dose de (50mg/Kg).
- **Groupe E1 D2 (n=5)** : chaque souris reçoit par gavage intra gastrique un volume de 0,3 ml d'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum* L. (SPIN 2) à une dose de (150mg/Kg).
- **Groupe E1 D3 (n=5)** : chaque souris reçoit par gavage intra gastrique un volume d'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum* L. (SPIN 2) à une dose de (250mg/Kg).



Figure 9 : La répartition des lots d'expérimentation

II.3.2. Induction de l'inflammation

Des œdèmes au niveau des pattes des souris sont induits après injection sub-plantaire (intraarticulaire) d'une solution de carragénine au niveau de la patte arrière droite, une heure après l'administration de l'extrait par gavage . L'inflammation causée sera diminuée en présence de l'extrait ayant une activité anti-inflammatoire (**Winter et al., 1962**).

I.3.2.1. Injection de la carragénine

Une heure après l'administration des traitements, chaque animal reçoit par voie sub-plantaire dans la patte arrière droite, 0,1ml une suspension de carragénine à 1% dissous dans du NaCl 0,9 %.



Figure 10: Injection sub-plantaire de la carragénine

I.3.2.2.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 suivant L'évolution de l'œdème.



Figure11 : Mesure du diamètre de gonflement de la patte à l'aide d'un pied de coulisse .

•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 (**Marzocco et al., 2004**).

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

D_n : diamètre de la patte la première 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 (**Marzocco et al., 2004**)

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

I .4. Analyses statistiques

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

I.5. Etude histologique:**I.5.1. Echantillons:**

L'étude histologique a été réalisée, au niveau de laboratoire de recherche pharmacognosie & Api phytothérapie (LPAP) de l'université Mostaganem . A la fin de l'expérimentation, les souris sont anesthésiées au chloroforme et les pattes sont prélevées.

L'étude histologique a été réalisée sur ces tissus

I.5.2.Méthodes

L'étude histologique a été réalisée selon le protocole suivant (**Marck, 2010**) :

I.5.2.1.Fixation

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

I.5.2.2.Décalcification :

La dureté du tissu osseux nécessite un traitement à l'aide d'agents chimiques permettant de chélate le calcium. La décalcification facilite l'obtention de coupes fines exploitables d'un point de vue microscopique. Durant cette étape, les pattes sont introduites dans une solution de décalcifiant (980ml de l'eau distillée + 20 made l'acide nitrique), pendant trois heures.

I.5.2.3.Macroscopie

La réalisation de fragments pour chaque patte. Introduction de ces fragments dans des cassettes d'inclusion, les cassettes ont été marquées sur leur bord au crayon.

I.5.2.4.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. Plusieurs étapes doivent être réalisées :



Figure 12 : la circulation

- **Post fixation**

Formol à 10%

- **Déshydratation**

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

- **Substitution**

- 1 bac de toluène durant 2 heures

- **Imprégnation**

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

I.5.2.5. Inclusion et enrobage :

Le raffinage a lieu grâce à un appareil muni d'un compartiment alimenté en chaleur pour couler la paraffine (56°C – 58°C), et d'une plaque de refroidissante sur laquelle est mis un métallique contenant les cassettes où les pièces sont mises. Une fois les pièces de paraffine

liquide, elles sont laissées refroidir sur une plaque à froid. Ainsi, on obtient les blocs qui seront utilisés pour donner de fines coupes. Les blocs sont conservés au froid jusqu'à la coupe des pièces.



Figure 13 : l'enrobage des moules par la paraffine

I.5.2.6. Microtomie

Cette étape permet la réalisation des coupes sur le bloc à l'aide d'un microtome. L'ensemble des tranches obtenues forme un ruban de qualité très fine (4 μ m). Les coupes sont ensuite étalées sur des lames de verre en utilisant une plaque chauffante afin d'éviter la formation de plis et de stries.

Avant l'étape de déparaffinage, un séchage des lames est nécessaire pour faciliter l'adhérence des coupes sur la lame de verre. Cette cuisson est réalisée dans une étuve à 58°C pendant 1 heure



Figure14 : Microtomie et préparation de coupes en paraffine

I.5.2.7. 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/xylène durant 5 mn.

I.5.2.8. 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 5mn.
- 1 Bac d'éthanol à 80% durant 5mn.
- 1 Bac d'éthanol à 96% durant 5mn
- Rinçage à l'eau durant 5mn.



Figure15: Les bac des Réhydratation

I.5.2.9. 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) 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 2mn.
- 1 Bac d'éosine (1 cuillère d'éosine dans un bac d'éthanol à 96%) durant 30sec

- 3 Bac d'acétone, juste pour un trempage afin de nettoyer les lames durant 2min chaque bac
- 1 Bac de toluène/xylène, en laissant les lames dans le bac pour le montage.

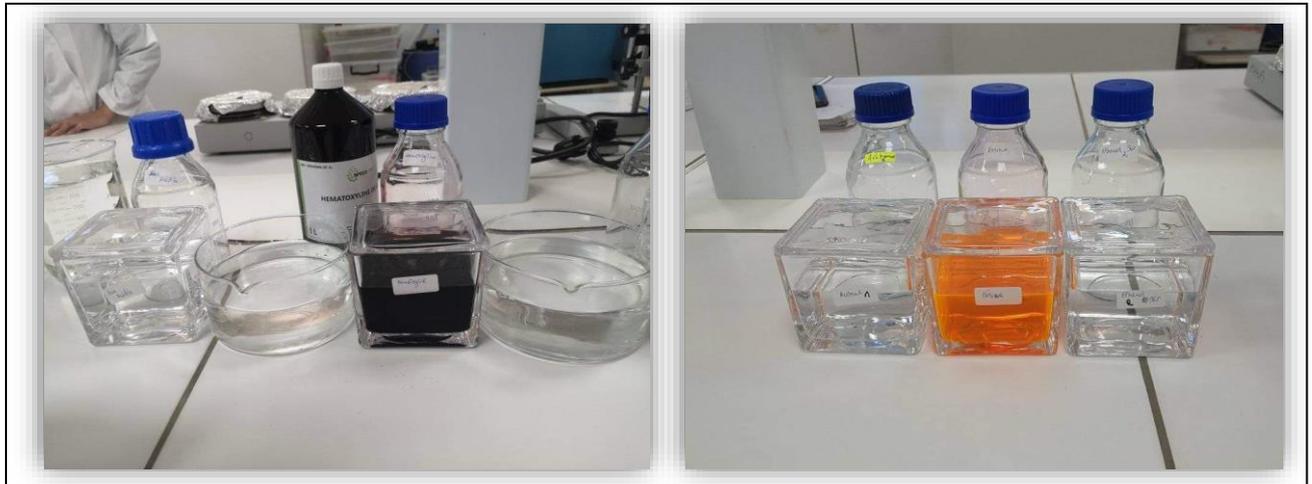


Figure16 : la méthode de coloration

I.5.2.10.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.



Figure 17 : Les lames après la coloration

I.5.2.11. Lecture microscopique :

La lecture est réalisée par un photo-microscopique (Leica Microsystems) et chaque coupe est photographiée.

Chapitre II
Résultats & discussion

Résultats

II.1. Tests de toxicité aigüe de la plante

L'administration orale de l'extrait aqueux de plante *cichorium spinosum*.L aux doses de 150, 250,500 et 1000mg/kg de poids corporel par gavage intra-gastrique (**Tab.4**) n'a induit aucun signe de toxicité aigüe au cours des 24 et 48 heures jusqu'à 14 jours d'observation (de comportement des animaux, coma, mort ...).

Tableau 4 : test de toxicité des différentes doses de l'extrait aqueux de plante de *cichorium spinosum* L .

Lots(1)	Observation d'intoxication (150mg /kg de C.S)	Lots(2)	Observation d'intoxication (250mg/kg de C.S)	Lots(3)	Observation d'intoxication (500mg /kg de C.S)	Lots(4)	Observation d'intoxication (1000mg/kg de C.S)
Souris1	–	Souris1	–	Souris1	–	Souris1	–
Souris2	–	Souris2	–	Souris2	–	Souris2	–

II.2.Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

II.2.1.Pourcentage d'augmentation des groupes: Témoin, Standard, Extrais aqueux *Cichorium Spinosum* L . aux dose 50, 150 ,250 mg/kg

L'injection de la carragénine sous le coussinet plantaire provoque une augmentation progressive du volume de l'œdème chez les souris traitées à la solution de NaCl 0,9% durant les six heures de l'expérimentation. Une diminution importante a été remarquée du

volume de l'œdème chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de plante cichorium spinosum elle est de (85) jusqu'à (10%) pour la dose 50 mg/kg , de (85) jusqu'à (5%) pour la dose 150 mg/kg et de (103) jusqu'à (0%) pour la dose 250mg /kg. Pour le diclofénac est de (115) jusqu'à (29%).

Alors, pour le témoin, une légère diminution du volume de l'œdème chez le témoin a été noté (115) jusqu'à (29%).

•Ti/Std

Après la comparaison entre le groupe témoin et le groupe standard, une différence hautement significative a été observée à la 2ème ,3 ème , (P<0.001), un résultat très significatif a été observée à la 4 ère et à la 5ème heure (P<0.01) et un signification dans 1 ère heure,(<0,05).

•Ti/Dose 50

Une augmentation hautement significative (P<0.001) du volume de la patte des souris témoin a été remarquée comparée au groupe traité par la dose (50 mg/kg) à la 3 ème ,4 ème heure, un résultats significative a été observée à la 1ère ,2ème ,5ème jusqu'à la 6 ème heure (<0 ,05)(figure).

•Ti/Dose 150

Une différence hautement significative a été envisagée chez le groupe témoin comparée au groupe traité par la dose (150 mg /kg) à la 2 ème , 3 ème ,4 ème , et 5 ème heure (P<0.001). Par contre, une augmentation très significative à la 6 ème heure a été aperçue.et un résultats significative a été observée à la 1ère heure (<0 ,05) .

•Ti /Dose 250

Une différence très significative a été envisagée chez le groupe témoin comparée au groupe traité par la dose (250 mg /kg) à la 4 ème , 5 ème et 6 ème heure (P<0.01). Par contre, une augmentation hautement significative à la 2 ème et 3ème heure a été aperçue.et un résultats significative a été observée à la 1ère heure (<0 ,05) .

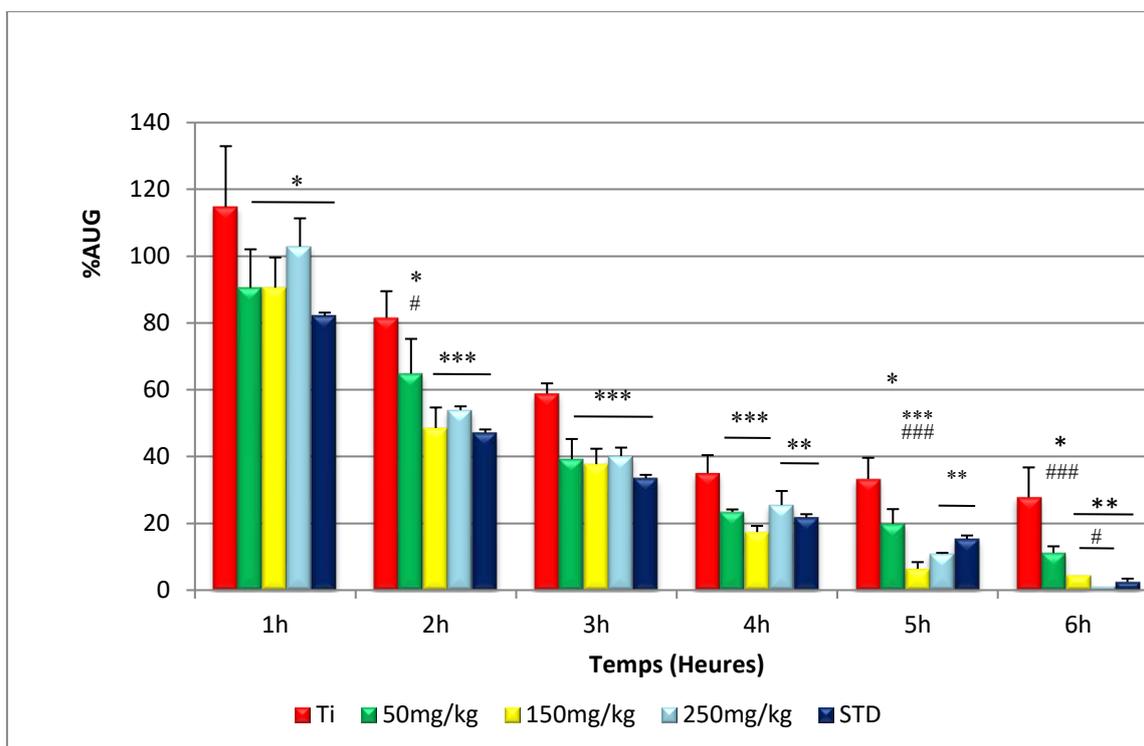


Figure18 : Le pourcentage d'augmentation des groupes: standard, dose 1 (50 mg /kg) , dose 2 (150 mg/kg) et dose 3 (250 mg /kg) $P < 0.05$ * significatif, $P < 0.01$ **très significatif, $P < 0.001$ *** hautement significatif.

•Std/Dose 50

Les souris traitées par le diclofinac n'a induit aucune variance significative à la dose (50mg/kg) pendant à la 1ère , 3ème , 4ème , et 5ème heure , par contre, il y'a une augmentation significative chez le groupe référence comparée au groupe traité par la dose (50mg/kg) à la 2ème heure ($P < 0,05$), un résultats hautement significative a été observée à la 6ème heure ($P < 0,001$).

•Std/Dose 150

Il n'y aucune variance significative n'a été observée durant le 1ère , 2ème, 3ème , et 4ème heure, Une différence hautement significative a été envisagée chez le groupe standard comparée au groupe traité par la dose (150 mg /kg) à la 5ème heure ($P < 0.001$), par contre, il y'a une significative a été observée à la 6ème heure ($P < 0,05$).

•Std/Dose 250:

Il n'y a aucune variance significative a été envisagée chez le groupe standard comparée au groupe traité par la dose (250 mg /kg) à la 1ère, 2ème, 3ème, 4ème, et 5ème heure ($P < 0.01$). Par contre, une augmentation significative à la 6ème heure ($P < 0,05$) a été aperçue.

II.2.2. Le pourcentage d'inhibition des groupes : STD, Dose 50 mg/kg, Dose 150 mg/kg, Dose 250 mg/kg

Les valeurs de %INH chez les souris traitées par l'extrait aqueux de SPIN 2 aux doses de 50, 150 et 250 mg /kg révèlent des résultats similaires au %AUG de ces mêmes dose par rapport aux souris traitées avec le Diclofénac 50 mg/kg. A la 2ème heure, une inhibition significative a été remarquée du volume de la patte des souris traitées par la dose 50mg/Kg de l'extrait aqueux de SPIN02 au groupe Diclofinac ($P < 0,05$), et hautement significative à la dose 150mg/kg durant 5ème heure ($P < 0.001$), et un résultats significative a été observée à la 6 heure ($< 0,05$), Par contre, hautement significative a été observée à la 6ème heure ($< 0,001$), tous les comparaison à faits par rapport le groupe standard.

INH

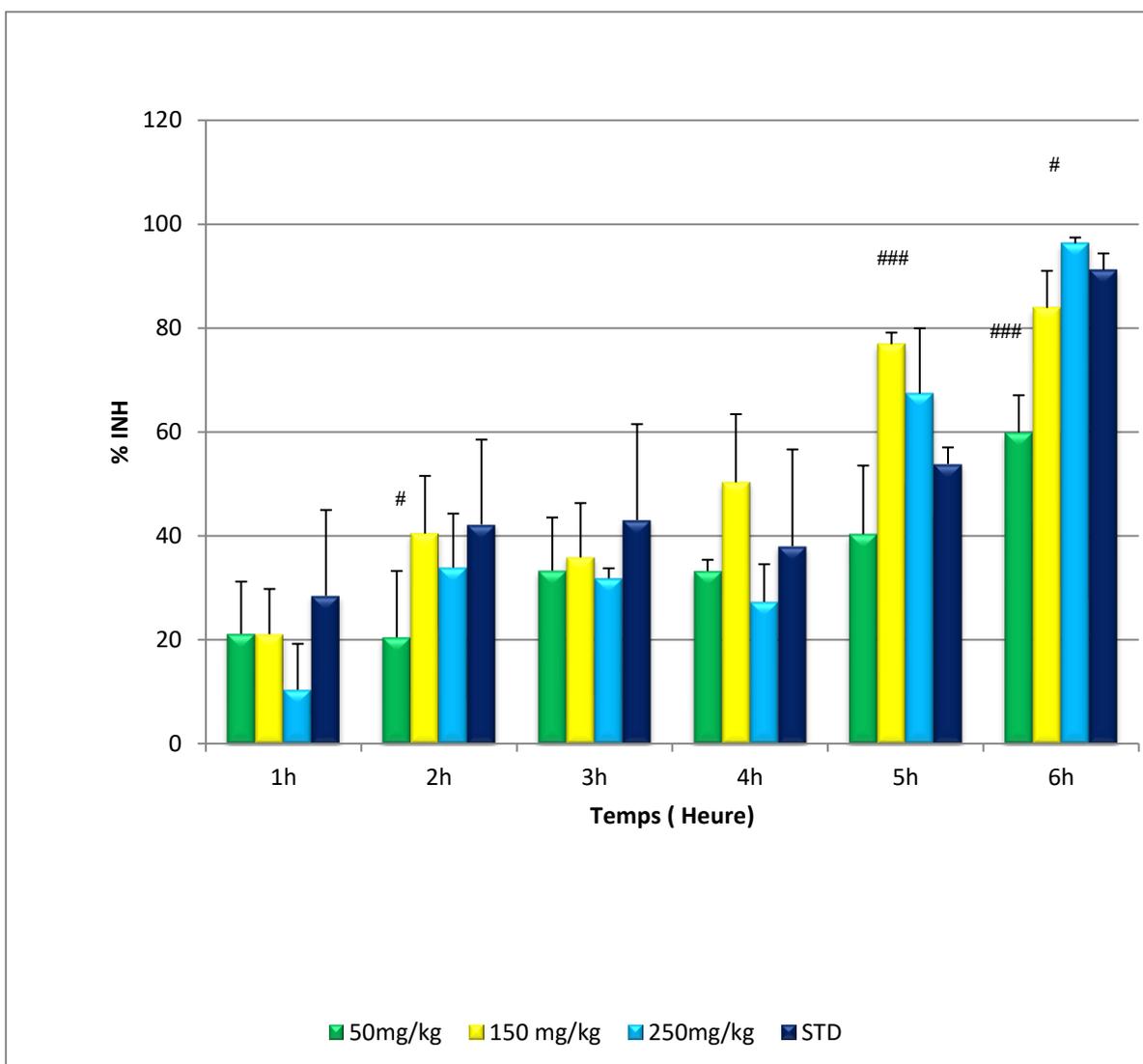


Figure19 : Le pourcentage d' inhibition des groupes: standard, dose 1 (50 mg /kg) , dose 2 (150 mg/kg), dose 3, $P < 0.05$ [#] significatif, $P < 0.01$ ^{##} très significatif, $P < 0.001$ ^{###} hautement significatif.

II.3. Histologique

II.3.1. Histologie du tissu cutané sain de la souris (contrôle)

L'observation microscopique du tissu cutané chez les souris (témoin négatif) n'ayant subi aucune induction de l'inflammation, ni de traitement, démontre un aspect normal de la peau, correspondant du superficiel au profond : à un épiderme régulier avec une répartition des différentes couches qui constituent l'hypoderme (Couche cornée, couche granuleuse, corps muqueux, couche basale), un derme constitué de fibres de collagène qui sont séparés par des fibroblastes, de la substance fondamentale et des fibres d'élastine. Ainsi qu'une couche hypodermique présentant un tissu adipeux normal (**Figure 20**).

II.3.2. Histologie de tissu cutané oedémateux (Témoin)

Ce lot représente des souris qui ont subi une injection de la carragénine, provoquant ainsi une inflammation aiguë. L'examen histologique de la peau de souris appartenant à ce groupe révèle un tissu conjonctif lâche qui correspond à un œdème au niveau du derme profond avec infiltration des cellules inflammatoires (polynucléaires) au niveau du foyer lésionnel. Cette inflammation est accompagnée de Glandes sébacées et également d'une dilatation des capillaires avec congestion gorgée d'hématies (**Figure 20**).

II.3.3. Histologie de tissu cutané chez les souris traitées avec le Diclofénac

Les souris de ce lot ont reçu un prétraitement avec le Diclofénac (50mg / kg) après avoir subi une induction de l'inflammation au niveau de la partie sub - plantaire de la patte. Ces animaux d'expérimentation ont répondu positivement au traitement sur le plan macroscopique. Cependant l'aspect microscopique du tissu cutané démontre un œdème modéré au niveau du derme profond accompagné d'un léger infiltrat leucocytaire comparativement aux souris témoins positifs (enflammés, sans traitement). Nous remarquons également une dilatation discrète des capillaires avec atténuation des congestions (**Figure 20**).

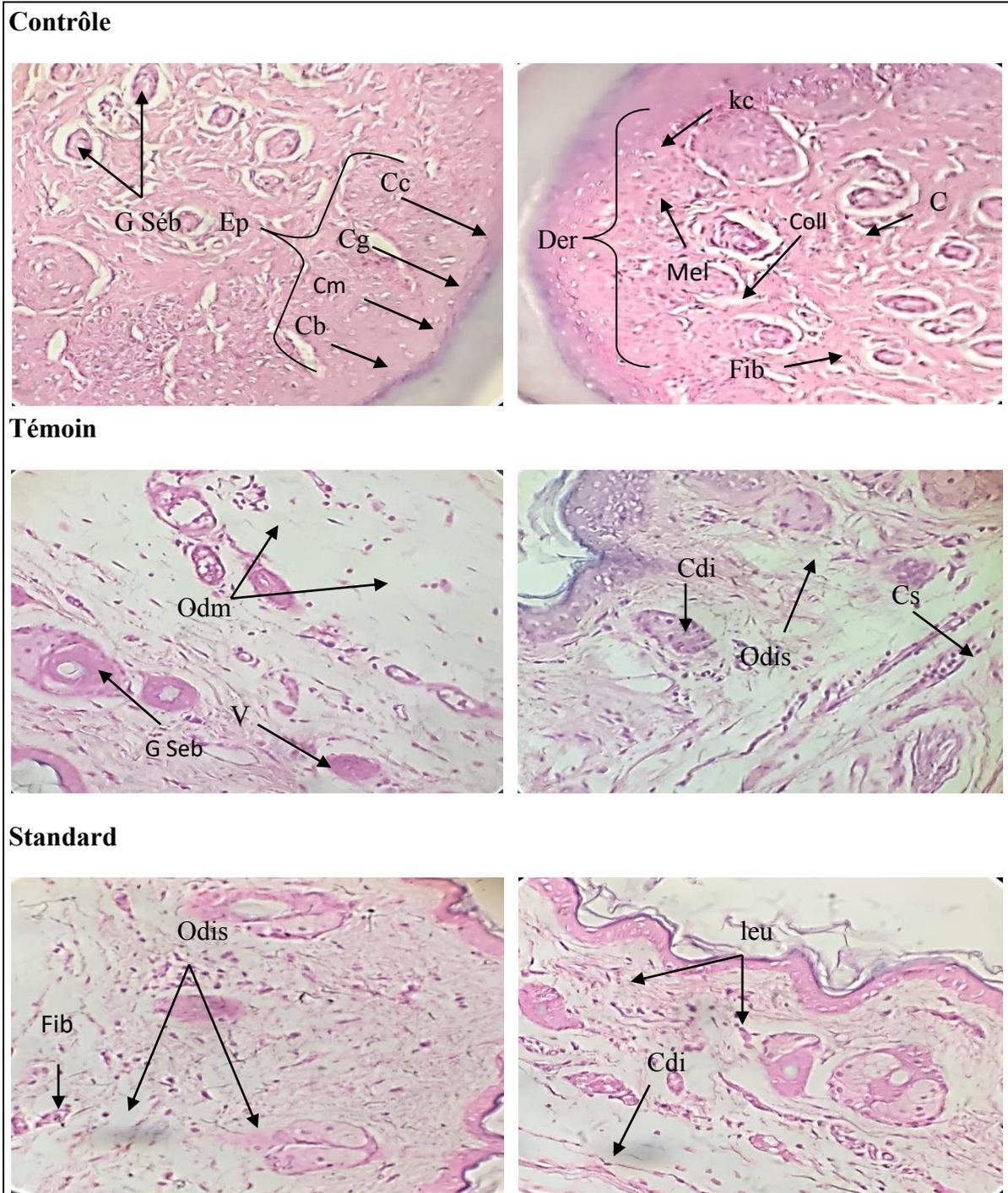


Figure20 : Aspect microscopique de la peau chez la souris témoin control (Coloration hématoxyline + éosine. X40)Ep. :Epiderme .Der:Derme . Cc :Couche cornée .Cg :couche granuleuse . Cm : corps muqueux . Cb : couche basale . .G Seb :glande

sébacé.V :Vaisseaux .C :Capillaire. Coll : collagène .. Kc :Kératinocyte . Mel: Mélanocyte.
Fib : Fibroblaste.

II.3.4.Histologie du tissu cutané chez les souris traitées par l'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum* L. de les dose 50 ,150 et 250 mg/kg .

•Dose 50 mg/kg

Une faible diminution de l'infiltrat inflammatoire, oedème étendu et persistant au niveau de derme et l'hypo derme, présence des follicules oedémateux et dispersion des leucocytes (**figure21**) .

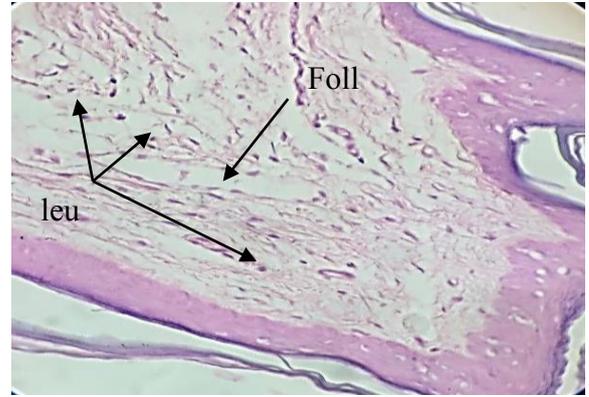
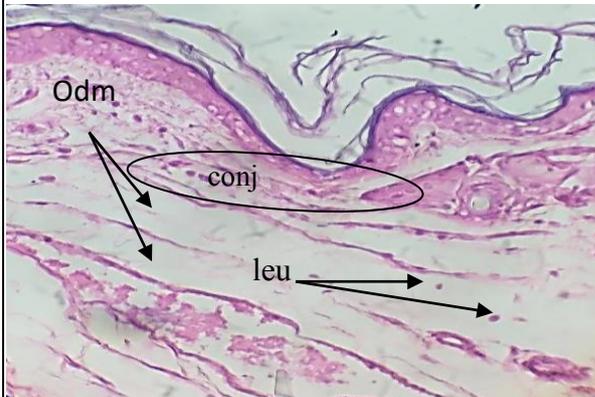
• Dose 150mg/kg

Diminution de l'infiltrat inflammatoire, oedème dispersé et localisé, présence des glandes sébacés et quelques leucocytes (**figure 21**).

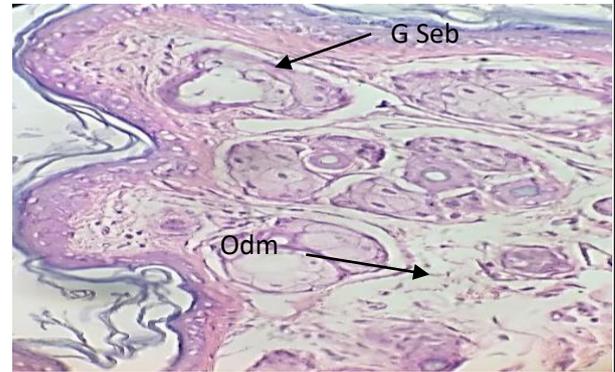
• Dose 250 mg/kg

Une disparition presque totale de l'infiltrat inflammatoire (aspect tissulaire qui s'approche d'un tissu cutané sain , absence de l'œdème et une grande disparition des cellules leucocytaires (**figure 21**)).

Dose 50 mg /kg



Dose 150 mg /kg



Dose 250 mg/kg

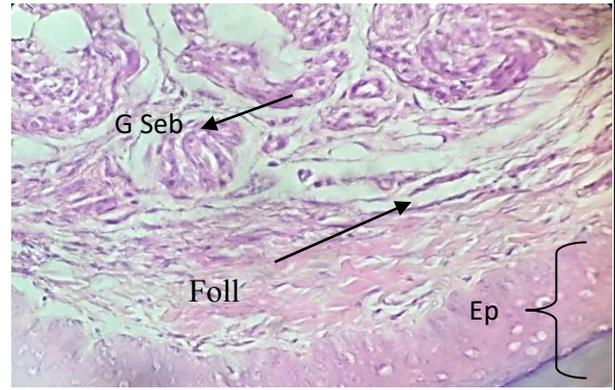
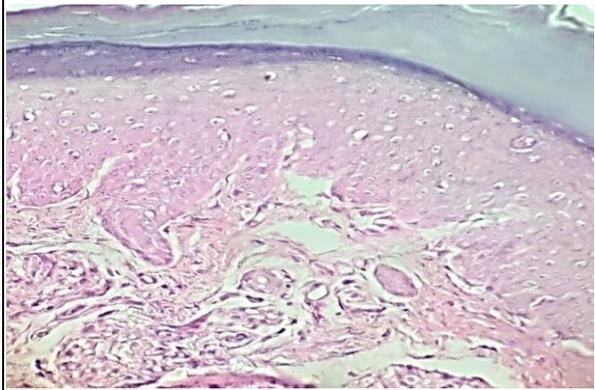


Figure 21 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traités avec extrait hydro-éthanolique (coloration hématoxyline + éosine X40).50 ,150 et 250 mg /kg .

Conj : congestion .G séb :glande sébacé .Inf :infiltrat leucocytaire. Odm :œdème. Cd :capillaire . leu : leucocytaire .Ep : epiderme. Foll :follicule .

Discussion

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum* L. aux différentes doses sur un modèle de la patte inflammatoire induit par la carragénine 1% (**Winter et al., 1962**). Cet agent phlogogène induit au niveau de la patte de souris, un œdème considéré comme un signe caractéristique de l'inflammation et paramètre très importants dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de plusieurs composés (**Morris, 2003**).

En effet, l'induction de l'inflammation par injection de la carragénine chez les souris, est précédée par un prétraitement intra-gastrique des extraits hydro-éthanoliques aux doses de 50, 150 et 250mg/kg, ainsi qu'un traitement synthétique de référence le Diclofénac à une dose de 50mg/kg. Les mesures de l'œdème sont prises une heure avant et les six heures qui ont suivies l'injection de la carragénine

Dans cette expérimentation, le test de toxicité réalisé n'a révélé aucun effet toxique de l'extrait de *Cichorium spinosum* L. aux doses de 150, 250, 500 et 1000 mg/kg de poids corporel aux souris.

L'œdème est une caractéristique commune de la réponse inflammatoire cutanée et dépend d'une synergie entre les médiateurs de la perméabilité vasculaire et le flux sanguin(**Clark, 2013**).

Les résultats obtenus une heure après l'induction de l'inflammation par la carragénine montrent une augmentation importante du volume de la patte chez les souris témoins et ceux traitées par rapport à l'heure qui a précédé l'injection. Cette observation prouve l'efficacité de la carragénine qui a induit un œdème localisé.

Au cours du suivi des souris témoins et des souris traitées pendant les six heures après l'injection de la carragénine nous avons noté une augmentation du volume de la patte des souris de tous les lots dès la première heure de l'expérimentation, Où cette augmentation variait de 80 à 115%. Cependant, l'inflammation est plus accentuée chez le lot témoin qui n'a reçu aucun traitement. Prouvant ainsi que la carragénine a belle et bien induit une réaction inflammatoire engendrant un œdème, Ces résultats sont en accord avec les travaux de (**Zhu et al. 2011**)

A propos des souris traitées avec le Diclofénac à 50 mg/kg, les valeurs révèlent une diminution significative du % AUG à partir de la 3ème heure jusqu'à la 6ème heure (35% jusqu'à 5%) après injection de la carragénine comparativement aux souris témoins (59% jusqu'à 29%). Cela authentifie l'action anti-inflammatoire du Diclofénac. Ces résultats sont en concordance avec les travaux établis par (**Kehili et al., 2016**).

A partir de la 2ème heure après l'induction de l'inflammation, une diminution du %AUG hautement significative est également été observée chez les souris traitées avec de l'extrait hydro-éthanolique à 50, 150 et 250 mg/kg jusqu'à la quatrième heure (39 % jusqu'à 22 %, 53 % jusqu'à 19 %, 56 % jusqu'à 24 %, respectivement), compares aux souris témoins (83 % jusqu'à 37 %). Et à partir de 4 heures jusqu'à la fin de l'expérience, il y a une différence

significative, Ces résultats affirment l'effet anti-inflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum* L.

Cette action anti inflammatoire est confirmée par la diminution significative du %AUG à partir de la 4ème heure jusqu'à la 6ème heure de l'expérimentation chez les souris traitées avec l'extrait hydro-éthanolique à 50, 150, 250mg/kg (23% jusqu'à 12%, 19% jusqu'à 5%, 23% jusqu'à 1%) comparativement aux souris traitées avec le Diclofénac (20% jusqu'à 5%). Cet effet est également appuyé par le %INH qui s'avère significative pour la même dose et les mêmes heures qui passe de (35% à 60,50% puis à 85%, 30% pour atteindre en fin un taux de 98% comparé au groupe standard (39% jusqu'à 93%).

Après une analyse comparative des résultats obtenus du pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées par l'extrait hydro-éthanolique, c'est la dose 250mg/kg qui semble avoir un effet thérapeutique plus efficace que le reste des traitements. En effet, les valeurs du %AUG de cette dose sont significatives à partir de la 4ème heure (22%) jusqu'à la 6ème heure (1%) par rapport au standard (Diclofénac) (20% jusqu'à 5%). Cependant, le %INH de la même dose thérapeutique affiche un à la 4ème heure jusqu'à la fin de l'expérimentation (30% jusqu'à 98%) comparativement aux souris traitées avec le Diclofénac (39% jusqu'à 93%). Ces résultats concordent avec ceux apportés par : **Kehilietal 2016**.

Ces 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 microscopiquement 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 sur tout 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 (PNN), puis un peu plus tard les monocytes et les lymphocytes.

L'analyse histologique a révélé un tissu cutané enflammé présentant ainsi un œdème au niveau du derme profond avec infiltration des cellules inflammatoires (polynucléaires) au niveau du foyer lésionnel chez la patte des souris témoins positifs ayant reçu une injection de la carragénine 1% compare au tissu sain des souris témoins négatifs (qui n'ont pas subi une inflammation induite par la carragénine, niprétraitement). Cette constatation microscopique confirme l'action inflammatoire de la carragénine.

A propos de la patte des souris traitées avec le diclofénac, leur examen histologique révèle une atténuation de l'œdème accompagné d'un léger infiltrat leucocytaire par rapport aux souris non traitées. Ce qui prouve que les souris ont répondu positivement au traitement anti-inflammatoire.

Le tissu cutané des souris traitées par la dose de 250mg/kg est un tissu dans lequel nous avons remarqué une disparition remarquable d'infiltrats inflammatoires et les cellules leucocytaires avec diminution de la taille des œdèmes donc une phase de réparation de tissu semble apparaître chez ce groupe de souris dont le tissu cutané présente une image morphologique de la peau plus proche d'un tissu de souris témoin.

A la lumière de résultats obtenus, nous pouvons dire que la Chicorée est une plante à propriété anti inflammatoire, cette propriété a été prouvée par la dose de 250mg/kg qui sera considérée dans notre étude comme étant une dose thérapeutique par excellence.

Conclusion & Perspectives

La réponse inflammatoire est un processus habituellement bénéfique, son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste, du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalies quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation.

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.

Cette présente recherche contribue à l'évaluation de l'effet anti-inflammatoire *cichorium spinosum* L. en tant que produits naturels particulièrement riches en métabolites secondaires biologiquement actifs.

Le test de toxicité de extraits étudiés de *c.spinsum* n'a révélé aucun signe de toxicité ou de mortalité pendant 14 jours d'observation. En effet, les animaux traités n'ont montré aucun changement ni de troubles dans leurs comportements.

Le protocole expérimental élaboré dans notre recherche afin d'évaluer l'effet anti-inflammatoire de notre produit naturel est entamé par l'induction du inflammation. Cette opération a été réalisée par injection intragasterique unique de la carragénine à raison de 1% chez tous les souris expérimentaux. La durée établie dans notre expérimentation est de six heures au cours de laquelle des mesures de patte.

Les résultats montrent que l'injection de la carragénine (1%) entraîne une augmentation significative du volume de la patte des souris de tous les lots. De plus, l'administration intragasterique de diclofénac (50 mg/Kg de P.C.), réduit de façon significative l'inhibition de l'œdème de la patte de souris. De plus, l'extrait hydro-éthanolique de *C.spinsum* à la dose 150 et 250mg/kg de PC a un effet puissant sur l'œdème aigue de la patte de souris induit par la carragénine. En effet, la dose 250 mg/kg de PC de l'extrait de *C. Spinosum* révèle une efficacité plus importante que la dose 50 mg/kg de PC et l'anti-inflammatoire non stéroïdien (Diclofénac).

L'étude histologique des pattes enflammée réalisée à la fin de l'expérimentation a révélé que l'extrait hydro-éthanolique de la dose 150 et 250 mg/kg de PC ont un effet anti-inflammatoire, car la disparition de l'infiltrat inflammatoire est totale.

Le traitement par l'extrait de *C. Spinosum* à la dose de 150 mg/Kg de PC, exerce une action anti-inflammatoire plus importante durant l'expérimentation.

L'ensemble de ces résultats montre que l'extrait hydro-éthanolique de *C.spinosum* exerce un effet anti-inflammatoire. De ce fait, il pourrait être utilisé comme composés alternatifs particulièrement dans la prévention contre l'inflammation.

La contribution de notre présente étude in vivo nous amène à conclure que les extraits aqueux de *cichorim spinosum* L. possèdent un potentiel effet anti-inflammatoire qui pourrait être considéré comme une éventuelle thérapeutique dans le traitement de l'inflammation.

Ce travail est considéré comme une recherche préliminaire qui pourrait éventuellement être approfondie et développée dans le futur par plusieurs mesures et suggestions intéressantes, incluant par exemples :

- Des études de pharmacocinétique et pharmacodynamique des extraits de *cichorim spinosum* l.
- La réalisation d'une étude phytochimique quantitative et qualitative qui consiste à la détermination des teneurs et caractérisation des composés bioactifs de *cichorim spinosum*.l.
- Prolonger la durée du traitement et élaborer d'autres voies d'administration.
- Il serait souhaitable également de réaliser d'autres études in vitro pour confirmer nos résultats telles.

Références bibliographiques

Références

A

- **Abayomi, S. 2010.** Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. Karthala Editions, Ibadane.
- Adrie C, Pinsky MR. (2000).The inflammatory balance in humansepsis. Intensive care Med; 26 :364_37.

B

- **Bagad S, Joseph J A , Bhaskaran N and Agarwal, A. 2013.** “Comparative evaluation of anti-inflammatory activity of curcuminoids, turmerones, and aqueous extract of *Curcuma longa* . *Advances in Pharmacological Sciences.*, 2013(805756) :1-7.
- **Banwart, S.A., Black, H., Cai, Z., Gicheru, P.T., Joosten, H., Victoria, R.L., Milne, E.,Noellemeyer, E., Pascual, U., et al., 2015.** The global challenge for soil carbon. In:Banwart (Ed.), Soil Carbon. CABI—CAB International, Wallingford UK and BostonUSA, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1079/9781780645322.0001>.
- **Barnes Peter J ,1998.** Anti-inflammatory actions of glucocorticoids : molecular mechanisms. *Clinical Science*, 94, 557-572.
- Bayes O.M , 1997. Contribution à l'étude de l'activité anti-inflammatoire de la pulpe de fruit de *Balanites aegyptiaca* L. (Zygophyllaceae). Thèse pharmacie, Bamako. 67 p.
- Borghini, T., Vernez, L., Kessler, D., Mauris, A., Morandi, P. A., Deom, A, 2013. Protéine C réactive (CRP) et Vitesse de sédimentation (VS). Centre Suisse de contrôle de qualité (CSCQ), pp 1-2.
- Briudes, V., Angelis, A., Vougiannopoulos, K., Pratsinis, H., Kletsas, D., Mitakou, S., ... Skaltsounis, L. A, 2016. Phytochemical analysis and antioxidant potential of the phytonutrient-rich decoction of *Cichorium spinosum* and *C. intybus*. *Planta Medica*, 82(11/12), 1070–1078.

C

- Cala, V., Cases, M.A., Walter, I, 2005. Biomass production and heavy metal content of *Rosmarinus officinalis* grown on organic waste-amended soil. *J. Arid Environ.* 62,401–412. <https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2005.01.007>.
- Cannon C.P., Cannon P.J. (2012). COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Science*. 336(6087), 1386-1387.
- Carazzone C, Mascherpa D, Gazzani G, Papetti A, 2013. Identification of phenolic constituents in red chicory salads (*Cichorium intybus*) by highperformance liquid chromatography with diode array detection and electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Food Chem* ;138: 1062–1071.
- Charles N Serhan, Peter A Ward and Derek W Gilroy, 2010. *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press, 2-3.
- Charles N Serhan, Peter A Ward and Derek W Gilroy, 2010. *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press, 2-3.
- Chartzoulakis, K., & Klapaki, G, 2000. Response of two greenhouse pepper hybrids to NaCl salinity during different growing stages. *Scientia Horticulturae*, 86, 247–260.
- Clos J, 2012. *Immunité chez les animaux et les végétaux : Aspects fondamentaux et physiopathologiques*. Lavoisier, Paris, 432p .

- Coussens, L.M., Werb, Z, 2002. Inflammation and cancer. *Nature* 420, 860–867. doi:10.1038/nature0132.
- Crouzilles C., Siebert C, 2012. Processus inflammatoires et infectieux : Unité d'enseignement 2.5. Vol 14, Elsevier Masson, Paris, 216p.

D

- Day R.O., Graham G.G, 2016. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Overview. *Compendium of Inflammatory Diseases*. 986-993.
- Dayer j.-M., Schorderet M, 1998. Physiopathologie de la fièvre, de la douleur et de l'inflammation : Analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. In : *Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques* (coordonné par M Schorderet), pp 569-581. 3ème édition, Frison-Roche, Slatkine, Paris-Genève.
- Dieng C, 1993. Contribution à l'étude de *Khaya senegalensis* (DESR.) A.JUSS (Meliaceae). Thèse pharmacie, Dakar, 10, 109 P.
- Duyckaerts C, Fouret P, et al. Chapitre 13 : l'inflammation. *Cours Anatomie Pathologique PCEM2*, Université Paris VI, faculté de médecine Pierre et Marie Curie, 2002-2003, 60-98.

F

- Fiset M.É., Gilbert C., Poubelle P.E., Pouliot M, 2003. Human neutrophils as a source of nociceptin: a novel link between pain and inflammation. *Biochemistry*, vol 42, no 35, p. 10498-10505. Doi : 10.1021/bi0300635.
- Fürst R., Zündorf I, 2014. Plant-Derived Anti-Inflammatory Compounds: Hopes and Disappointments regarding the Translation of Preclinical Knowledge into Clinical Progress. *Mediators of Inflammation*, vol 2014, pp. 9. Doi:10.1155/2014/146832.

G

- Gordon, S, 2003. Alternative activation of macrophages. *Nature reviews immunology*, 3(1), 23.
- Russell DG, 2007. Who puts the tubercle in tuberculosis?. *Nature Review Microbiology*. 5(1), 39-47.
- Gouilly P., Petitdant B, 2006. *Comprendre la kinésithérapie en rhumatologie*. Elsevier Masson, Paris, 318p.
- Guimarães, R., Barros, L., Dueñas, M., Calhela, R. C., Carvalho, A. M., Santos-Buelga, S., ... Ferreira, I. C. F. R, 2013. Nutrients, phytochemicals and bioactivity of wild Roman chamomile: A comparison between the herb and its preparations. *Food Chemistry*, 136, 718–725.

H

- Haioun A, Zohra HF, 2015. Activité antioxydante et anti-inflammatoire de la plante médicinale Algérienne *Anethium graveolens* et leur effet cardioprotectrice contre la toxicité de la *Anethum Graveolens*. Mémoire de Master, Université des Frères Mentouri Constantine, Algérie. 29—36 p.
- Hajjaj, 2017. Screening phytochimique, étude toxicologique et valorisation pharmacologique de *matricaria chamomilla* L. et de *l'ormenis mixta* L. (asteraceae). Thèse de Doctorat, Université Mohammed V, Maroc, . 216 p.
- Herter J.M., Rossaint J., Zarbock A, 2014. Platelets in inflammation and immunity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol 12, no 11, p. 1764-1775. Doi : <https://doi.org/10.1111/jth.12730>
- Hmad VU, Yasmeen S, Ali Z, Khan MA, Choudhary MI, Akhtar F, Miana GA, Zahid M, 2000. Taraxacin, a new guaianolide from *Taraxacum wallichii*. *Journal of Natural Products*. ; 63: 1010–1011.

- Hu C, Kitts DD, 2003. Antioxidant, prooxidant, and cytotoxic activities of solvent fractioned dandelion (*Taraxacum officinale*) flower extracts. In *Vitro J Agric Food Chem*; 51: 301–310.
- Huang F.Y., Wang C.C., Zhou S. L., Huang Y.H., Wang H, Chen F., Lin Y.Y., Tan G.H., Liu J.B, 2009. Antisense interleukin-5 reduces eosinophil infiltration and hyperresponsiveness in an allergic asthma model. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, vol 27, no 1, p. 35–41.

I

- Innocenti M, Gallori S, Giaccherini C, Ieri F, Vincieri FF, 2005. Mulinacci N. Evaluation of the phenolic content in the aerial parts of different varieties of *Cichorium intybus* L. *J Agric Food Chem* ; 53: 6497–6502.
- Isobe Y., Kato T., Arita M, 2012. Emerging roles of eosinophils and eosinophil-derived lipid mediators in the resolution of inflammation. *Frontiers in Immunology*, vol 3, p. 270. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00270>.
- Izcue A. , Coombes J.L. , Powrie F, 2009 . Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation . *Annual review of immunology* . 27 , 313-338 .

J

- Jahn R, Schonfelder P. *Exkursionsflora für Kreta*. Verlag Eugen Ulmer. Germany, 1995; 24–28.
- Justesen, U., & Knuthsen, P, 2001. Composition of flavonoids in fresh herbs and calculation of flavonoid intake by use of herbs in traditional Danish dishes. *Food Chemistry*, 73, 245–250.

K

- Kawakami T, 2008. Basophils now enhance memory. *Nature immunology*, vol 9, vol 7, p. 720-721.
- Kidd B.L., Urban L.A, 2001. Mechanisms of inflammatory pain. *British Journal of Anaesthesia*, 87(1), 3-11p.
- Kiers, A.M., 2000. *Endive, Chicory, and Their Wild Relatives, A Systematic and Phylogenetic Study of Cichorium (Asteraceae)*. Universiteit Leiden, Leiden.
- Klados, E., & Tzortzakis, N, 2014. Effects of substrate and salinity in hydroponically grown 372 *Cichorium spinosum*. *Journal of Soil Science and Plant Nutrition*, 14(1), 211-222.
- Klinger M.H., Jelkmann , 2002. Role of blood platelets in infection and inflammation. *Journal of interferon & cytokine research*, vol 22, no 9, p913-: <https://doi.org/10.1089/10799900260286623>.
- Kong, J.-M., Goh, N.-K., Chia, L.-S., & Chia, T.-F, 2003. Recent advances in traditional plant drugs and orchids. *Acta Pharmacologica Sinica*, 24(1), 7–21.
- Kunkel E.J., Ley K, 1996. Distinct phenotype of E-selectin–deficient mice: E-selectin is required for slow leukocyte rolling in vivo. *Circulation research*, vol 79, no 6, p.1196-1204.

L

- Labbé, M.J, 2018. Les plantes médicinales et l'herboristerie : à la croisée de savoirs ancestraux et d'enjeux d'avenir. Rapport d'information n° 727. Enregistré à la présidence du Sénat le 25 septembre 2018.
- Lechat P., Calvo F., De Crémoux P., Giroud J.-P., Lagier G., Lechat Ph., Rouveix B., Weber S, 1990 . Pharmacologie médicale, 5ème édition, Masson, Paris, 741p.
- Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S, 2007. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature Reviews Immunology*, vol 7, p. 678–689.
- Liu L.Y., Mathur S. K., Sedgwick J.B., Jarjour N.N., Busse W.W., Kelly E, 2006.A. Human airway and peripheral blood eosinophils enhance Th1 and Th2 cytokine secretion. *Allergy; European journal of Allergy and Clinical immunology*, vol 61, no 5, p. 589–597. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01060.w>.

M

- Madrid, F., López, R., Cabrera, F, 2007. Metal accumulation in soil after application of municipal solid waste compost under intensive farming conditions. *Agric. Ecosyst. Environ.* 119, 249–256. <https://doi.org/10.1016/j.agee.2006.07.006>.
- Marzocco S, Di Paola R, Serraino I, Sorrentino R, Meli R, Mattaceraso G, 2004. Effect of methylguanidine in carrageenan-induced acute inflammation in the rats. *European Journal of Pharmacology*, vol 484, no 2-3, p. 341-350. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.11.011>
- Mascherpa D, Carazzone C, Marrubini G, Gazzani G, Papetti A, 2012. Identification of phenolic constituents in *Cichorium endivia* var. *crispum* and var. *latifolium* salads by high-performance liquid chromatography with diode array detection and electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem* ; 60: 12142–12150
- Melliou E, Magiatis P, Skaltsounis AL, 2003. Alkylresorcinol derivatives and sesquiterpene lactones from *Cichorium spinosum*. *J Agric Food Chem* ; 51: 1289–1292.
- Meunier A., Braz J., Cesselin F., Hamon M., Pohl M . 2004, Inflammation et douleur : Thérapie génique expérimentale. *Médecine/Sciences*, 20, 325-330p.
- Michalska K, Kisiel W, 2007. Further sesquiterpene lactones and phenolics from *Cichorium spinosum*. *Biochem Syst Ecol* ; 35: 714–716.
- Mina Shidfar¹, Sıddık Keskin², Ebrahim M. Khah, Petropoulos Spiridon, Fethi Ahmet Ozdemir⁴, Ibrahim Samet Gokcen, 2018. RAPD markers reveal genetic variation between *Cichorium spinosum* L. and *Taraxacum* sp.; a substantial medicinal plants of Greece. Original article. *Progress in Nutrition* Vol. 20, Supplement 1: 00-00 .
- Missoun F, Bouabedelli F, Benhamimed E, Baghdad A and Djebli N, 2017. Phytochemical study and antibacterial activity of different extracts of *Pistacia lentiscus* L collected from Dahra Region West of Algeria . *Journal of Applied and Fundamental Sciences.*, 9(2): 669-648.
- Montanaro, G., Celano, G., Dichio, B., Xiloyannis, C, 2010. Effects of soil-protecting agricultural practices on soil organic carbon and productivity in fruit tree orchards. *Land Degrad. Dev.* 21, 132–138. <https://doi.org/10.1002/ldr.917>.
- Muller W.A, 2013. Getting leukocytes to the site of inflammation. *Veterinary pathology*, vol 50, no 1, p.7-22. Doi : 10.1177/0300985812469883.

N

- Nathan C , 2000. Points of control in inflammation. *Nature*, 420, 846-852.
- Nathan C, 2006. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nature reviews immunology*, vol 6, no 3, p. 173-182. Doi : 10.1038/nri1785.

- Ntatsi, G., Aliferis, K.A., Roupheal, Y., Napolitano, F., Makris, K., Kalala, G., Katopodis, G., and Savvas, D, 2017. Salinity source alters mineral composition and metabolism of *Cichorium spinosum*. *Environ. Exp. Bot.* 141, 113–123 <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2017.07.002>.

O

- Oguntibeju OO and Oluwafemi O, 2018. Medicinal plants with anti-inflammatory activities from selected countries and regions of Africa. *Journal of Inflammation Research.*, **11** : 307-317.
- Orliaguet G, Gall O, Benabess-Lambert F, 2013. Nouveautés concernant les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* ;17(5):228—237.

P

- Papafilippaki, A., Paranychianakis, N., Nikolaidis, N.P, 2015. Effects of soil type and municipal solid waste compost as soil amendment on *Cichorium spinosum* (spiny chicory) growth. *Sci. Hortic.* 195, 195–205. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2015.09.030>.
- Payan DG, Katzung BG, 1995. Non-steroidal antiinflammatory drugs, Non-opoid Analgesics; Drugs used in Gout. **Basic and Clinical Pharmacology**. Prentice-Hall International, London, Edition 6th , pp . 536-59.
- Petropoulos S, Levizou E, Ntatsi G, Fernandes Â, Petrotos K, Akoumianakis K et al., 2017. Salinity effect on nutritional value, chemical composition and bioactive compounds content of *Cichorium spinosum* L. *Food Chem* 214:129–136 .
- Petropoulos S, Ntatsi G, Levizou E, Barros L and Ferreira I, 2016. Nutritional profile and chemical composition of *Cichorium spinosum* ecotypes. *LWT-Food Sci Technol* 73:95–101 .
- Petropoulos, S.A., Fernandes, A., Ntatsi, G., Levizou, E., Barros, L., and Ferreira, I.C.F.R, 2016. Nutritional profile and chemical composition of *Cichorium spinosum* ecotypes. *Lebensm. Wiss. Technol.* 73, 95–101 <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.05.046>.

R

- Raymondjean M, 2007 .Les mécanismes de l'inflammation périphérique . Edition Elsevier . p21
- Rotelli A E , Guardia T , Juárez A O , Rocha N E , Pelzer L E. (2003) - Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation .
- Richards AJ, 1996. Genetic variability in obligate apomicts of the genus *Taraxacum*. *Folia Geobotanica et Phytotaxonomica* ; 31: 405–414.
- Roitt I, Brostoff, J and Male D , 2001. Cell migration and Inflammation, **Immunology**. Gower Medical Publications, New York, Edition 6th, pp .47-64.
- Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S, 2013. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nature Reviews of Immunology*, vol 13, no 1, p. 9–22. Doi : 10.1038/nri3341.
- Rousselet, J.M. Vignaud, P. Hofman et F.P. Chatelet, 2005. Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3). G:/chapitre3inflammation..htm.
- Rousselet, J.M. Vignaud, P. Hofman et F.P. Chatelet, 2005. Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3). G:/chapitre3inflammation..htm.

S

- Sarkar D. 2020 . The anti-inflammatory activity of plant derived ingredients: an analytical review. *International Journal of Pharmacology Sciences & Research* .,11(2): 496-06
- Schwartz E, Tzulker R, Glazer I, Bar-Ya'akov I, Wiesman Z, Tripler E, Bar-Ilan I, Fromm H, Borochove-Neori H, Holland D, Amir R, 2009. Environmental conditions affect the color, taste, and antioxidant capacity of 11 pomegranate accessions' fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57, 9197–9209.
- Serhan C.N., Chiang N., Dalli J., Levy B.D, 2015. Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 7(2), a016311.
- Setty AR, sigal LH ,2005.herba lmedication commonly Used in the Practice of Rheumatology , Mechanisms of Action , Efficacy , and Side effects. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* ,34,773-784.
- Sherwood E.R., Toliver-kinsky T, 2004. Mechanisms of the inflammatory response. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, vol 18, no 3, p. 385-405. Doi : <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2003.12.002>
- Sibilial, J,2003. Les corticoïdes : mécanismes d'action Steroids : mechanisms of action. *La Lettre du Rhumatologue*, 89, pp 23-31.
- Sizer F., Whitney E, 2013. Nutrition: Concepts and controversies. 13th edition, Cengage Learning, Ohio, USA, 848p .
- Sreedam CD , Subrata B , Sumon R , Sajal K , Saiful I and Sitesh CB, 2012. Analgesic and Anti-inflammatory Activities of Ethanolic Root Extract of *Swertia chirata* (Gentianaceae) . *Jordan Journal of Biological Science* .,5(1) : 31 – 36.
- Stevens C.D, 2010. Clinical immunology and serology. Therd edition, F.A. Davis Company Philadelphia. pp 2-10.
- Sumagin R., Sarelius I.H, 2010. Intercellular adhesion molecule-1 enrichment near tricellular endothelial junctions is preferentially associated with leukocyte transmigration and signals for reorganization of these junctions to accommodate leukocyte passage. *Journal of Immunology*, vol 184, p. 5242–5252.

T

- Takeuchi K,2012. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World journal of gastroenterology: WJG*. 18(18), 2147.
- Tan K, Iatrou G,2001. Endemic plants of Greece, the Peloponnese. *Gad Publishers Ltd., Denmark* . ; 47–50.
- Uma C, Gomathi D, Ravikumar G, Kalaiselvi M, Palaniswamy M, 2012. Production and properties of invertase from a *Cladosporium cladosporioides* in SmF using pomegranate peel waste as a substrate. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, vol 2, no 2, p. S605-S611. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60282-2](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60282-2).

V

- van Noordwijk, M., Goverse, T., Ballabio, C., Banwart, S.A., Bhattacharyya, T., Goldhaber,M., Nikolaidis, N., Noellemeyer, E., Zhao, Y., et al., 2015. Soil carbon transitioncurves: reversal of land degradation through management of soil organic matter formultiple benefits. In: Banwart (Ed.), *Soil Carbon*. CABI—CAB International,Wallingford UK and Boston USA, pp. 26–46. <https://doi.org/10.1079/9781780645322.0026>.

W

- Weil B., Batteux F, 2003. Immunopathologie et réactions inflammatoires. 1ère édition, De Boeck Supérieur, Bruxelles, Belgique, 312p.
- Winter C. A, 1967 . Nonsteroid anti-inflammatory therapy II. *Gaceta Medica de Mexico.*, **97(5)**: 543-50.
- Winter C.A, Risley E.A, Nuss G.W, 1962. Carrageenin-induced edema in hand paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. Proceedings of the society for xperimental Biology and Medicine, vol 111, no 3, p. 544-547. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>.
- Woodfin A., Voisin M. B., Beyrau M., Colom B., Caille D., Diapouli F. M., Nash G.B., Chavakis T., Albelda S.M., Rainger GE., Meda P., Imohf B.A., Nourshargh S, 2011. The junctional adhesion molecule JAM-C regulates polarized transendothelial migration of neutrophils in vivo. *Nature immunology*, vol 12, no 8, pp. 761.

Z

- Zeghichi, S., Kallithraka, S., and Simopoulos, A.P, 2003. Nutritional composition of molokhia (*Corchorus olitorius*) and stamnagathi (*Cichorium spinosum*). *World Rev Nutr Diet* 91, 1–21 <https://doi.org/10.1159/000069924.PubMed>.
- Zhang Y, Butelli E, De Stefano R, Schoonbeek H, Magusin A, Pagliarani C, Wellner N., Hill L., Orzaez D., Granell A., Jones DGJ., Martin C, 2013. Anthocyanins double the shelf life of tomatoes by delaying overripening and reducing susceptibility to gray mold. *Current Biology*, vol 23, p. 1094–1100. doi: 10.1016/j.cub.2013.04.072.
- Zhu, D., Wang, Y., Du, Q., Liu, Z., & Liu, X, 2015. Cichoric Acid Reverses Insulin Resistance and Suppresses Inflammatory Responses in the GlucosamineInduced HepG2 Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(51), 10903–10913

Annexes

Annexe 01 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris témoin

Moyenne	114,7451	81,5088148	58,8451496	35,0565745	33,2875311	27,7672989
Ecart type	18,1868185	8,00211025	3,07330597	5,35535378	6,34100396	8,98151275

Annexe 02 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris standard

Moyenne	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

Annexe 03 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées par Cichorium spinosum l. à la dose 50mg /kg.

Moyenne	90,5033898	64,8233846	39,2463882	23,4088431	19,8648916	11,1367906
Ecart type	11,5513546	10,4120637	6,0145141	0,75469377	4,39335463	1,98923921

Annexe 04 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées par Cichorium spinosum l. à la dose 150mg /kg.

Moyenne	90,5675548	48,5483907	37,7449557	17,4224616	7,69328914	4,47625337
Ecart type	9,9824227	9,03645325	6,14375689	4,59851806	0,7404355	1,97663576

Annexe 05 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées par Cichorium spinosum l. à la dose 250mg /kg.

Moyenne	102,867789	53,8865494	40,12702	25,4938592	10,8606984	1,03166546
Ecart type	10,1656848	8,46174292	1,13886808	2,54690277	4,18732298	0,31771411

Annexe 06 : pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris standard

Moyenne	28,4595473	42,1972892	43,0426723	37,9973922	53,8330386	91,207084
Ecart type	16,512249	16,3312614	18,4573813	18,6379266	3,1909564	3,14657881

Annexe 07 : pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées par Cichorium spinosum l. à la dose 50mg /kg.

Moyenne	21,1265752	20,4707065	33,3056531	33,2255264	40,3233256	59,8924238
Ecart type	10,0669699	12,7741567	10,2209173	2,15278813	13,1981991	7,16396369

Annexe 08: pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées par Cichorium spinosum l. à la dose 150mg /kg.

Moyenne	21,0706555	40,4378646	35,8571505	50,301871	76,8883757	83,8794065
Ecart type	8,69965057	11,0864736	10,4405494	13,1174198	2,22436292	7,11857416

Annexe 09 : pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées par Cichorium spinosum l. à la dose 250mg /kg.

Moyenne	10,3510398	33,8886849	31,8091292	27,2779513	67,3730733	96,2846028
Ecart type	8,85936294	10,3813838	1,93536441	7,26512162	12,5792537	1,32121118