



Université Abdelhamid
Ibn Badis Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de La vie

جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية العلوم الطبيعية والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : TOXICO-PHARMACOLOGIE

THEME

Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de bioglucumin-mélange de
deux extraits des plantes médicinales : (Mushroom et Curcumine)

"Étude expérimentale *in vivo* chez la souris (NMRI)"

Présenté par

Rezkallah Zeyneb

DEVANT LE JURY :

Encadreur : Amari Nesrine MCB

Présidente : Bouabdelli Fatma MCB

Examineur : Bakouri Hicham MAA

Remerciements

Tout d'abord, je remercie Dieu tout puissant d'avoir donné la force, le courage de surmonter tous les problèmes.

Je remercie en particulier à notre promotrice Mme AMARI Nesrine, maître de conférence au département de biologie d'université Abdelhamid ibn Badis Mostaganem pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique. Sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'elle nous a accordée, nous a permis de réaliser ce travail.

A Mme Bouabedli Fatma, maître de conférence au département de biologie d'université Abdelhamid ibn Badis Mostaganem, pour avoir accepté de présider le jury. Sensible à l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail, Nous vous prions de croire en notre éternel respect et nos sincères gratitude.

A Ms BAKOURI Hichem, maître de conférence au département de biologie d'université Abdelhamid ibn Badis Mostaganem, pour nous avoir honoré d'examiner ce travail, nous vous sommes très reconnaissante de votre présence, et nous vous adresse nos vifs remerciements.

Le laboratoire de pharmacognosie et phytothérapie, de l'université de Mostaganem sous la direction du professeur DJEBLI Noureddine. Le laboratoire d'anatomie pathologie de l'hôpital militaire régional universitaire d'Oran.

Merci à tous

Dédicace

En premier lieu je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné la volonté, la Santé et le courage pour réaliser ce travail.

Je dédie cette mémoire à ...

*Avec un énorme plaisir et une immense joie, que je dédie ce travail à mes chères Parentes (**elhadje et fatiha**), pour leurs sacrifices et leurs soutiens permanents*

*Pendant mes années d'études, A mes très cher frère **Mahdi***

*A mes très chères soeurs **Iman, safaa, maroua, Bakhta et kaoutar***

*A tous les membres de la famille **Rezkallah**, petits et grands*

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon Affection

*Je dédie aussi ce mémoire à tous mes amis (**Choukri**)*

*Je ne saurai terminer sans citer ma promotrice M me **Amari***

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

zeyneb



RESUME

Résumé

De nombreuses plantes sont connues pour leur utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs pathologies dont les maladies à composante inflammatoires. La présente étude a pour objectif d'étudier les effets anti-inflammatoires d'un mélange de deux plantes médicinales :Mushroom et curcumine (bioglucumine). Les expériences ont été réalisées sur le modèle de l'œdème aigue de la patte des souris induit par la carragénine. Le modèle a été testé par les extraits aqueux de *bioglucumin*, aux doses 50, 100 et 150mg/kg en administration par voie orale. Le gavage a été réalisé une heure avant l'induction d'une inflammation aiguë avec de la carragénine à 1%. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux de Diclofénac et à ceux du contrôle physiologique. Après administration *per os* de l'eau physiologique, la carragénine entraîne une augmentation significative du volume de la patte des souris de $71,97 \pm 15,06$, $51,06 \pm 4,46$, $33,92 \pm 19,46\%$ respectivement à 1h, 3h et 6h. L'administration de Diclofénac(50mg/kg PC) prévient de façon significative l'augmentation du volume de la patte des souris qui est de $64,77 \pm 26,88$, $15,29 \pm 8,37$, $0,51 \pm 0,59\%$ respectivement à 1h, 3h et 6h après administration de la carragénine. L'administration par voie oral de l'extrait aqueux de bioglucumin à la dose de 50mg/kg PC prévient de façon significative l'œdème aigue de la patte des souris au bout de 1h, 3h et 6h. Les pourcentages d'augmentation du volume de la patte sont respectivement de $55,93 \pm 4,59$, $15,82 \pm 2,91$, $0 \pm 0\%$ à la dose de 100mg/kg PC $38,35 \pm 15,67$, $15,32 \pm 5,08$, $0 \pm 0\%$. L'étude histologique des coupes traitées par le Diclofénac et les extrait aqueux de bioglucumin (50, 100 et 150 mg/Kg PC) confirment que ces traitements ont une activité anti-inflammatoire. De plus, à la dose 100 mg/kg, l'infiltrat inflammatoire disparaît presque totalement. Les résultats de cette étude mettent en évidence les bases pharmacologiques de bioglucumin en médecine traditionnelle pour prévenir les processus inflammatoires.

Mots clés : Bioglucumin, Mushroom, Curcumine, Extrait aqueux, Odème.

Abstract

Many plants are known for their use in traditional medicine for the treatment of several diseases including inflammatory component diseases. The present study aims to study the anti-inflammatory effects of a mixture of two medicinal plants: Mushroom and curcumin (bioglucumine). The experiments were performed on the model of acute edema of the paw induced by carrageenan mice. The model was tested by aqueous extracts of bioglucumin at doses of 50, 100 and 150 mg / kg administered orally. Gavage was performed one hour before induction of acute inflammation with 1% carrageenan. The results obtained were compared with those of Diclofenac and those of physiological control. After oral administration of physiological saline, carrageenan significantly increased mouse paw volume by $71.97 \pm 15.06\%$, $51.06 \pm 4.46\%$, and $33.92 \pm 19.46\%$, respectively. 1h, 3h and 6h. Administration of Diclofenac (50 mg / kg, oral) significantly prevented the increase in mouse paw volume of $64.77 \pm 26.88\%$; $15.29 \pm 8.37\%$; 0.51 ± 0.59 respectively at 1h, 3h and 6h after administration of carrageenan. Oral administration of the aqueous extract of bioglucumin at the dose of 50 mg / kg significantly prevents acute edema of the paw of the mice after 1 h, 3 h and 6 h; the percentages of increase in the volume of the paw are respectively $55.93 \pm 4.59\%$; $15.82 \pm 2.91\%$; $0 \pm 0\%$ at a dose of 100mg / kg $38.35 \pm 15.67\%$; $15.32 \pm 5.08\%$; $0 \pm 0\%$ The histological study of sections treated with Diclofenac and aqueous extract of bioglucumin (50, 100 and 150 mg / kg) confirm that these treatments have anti-inflammatory activity. In addition, at a dose of 100 mg / kg, the inflammatory infiltrate disappears almost completely. The results of this study highlight the pharmacological bases of bioglucumin in traditional medicine to prevent inflammatory processes.

Key words: *bioglucumin*, Mushroom, curcumin, anti-inflammatory, edema, aqueous extract.



**TABLE DES
MATIERES**

Table des matières

| | |
|---|----|
| Introduction | 1 |
| Partie 1 : Synthèse bibliographique | |
| Chapitre I : l'inflammation | |
| I-1- Généralité..... | 3 |
| I-1-La peau..... | 3 |
| I-1-2-Structure de la peau | 3 |
| I-1-2-1-L'épiderme..... | 4 |
| I-1-2-2-Le derme..... | 4 |
| I-1-2-3-L'hypoderme..... | 4 |
| I -2- L'inflammation | 5 |
| I -2-1- Définition..... | 5 |
| I -2-2- La réaction inflammatoire..... | 5 |
| I -2-3- Les cause de l'inflammation..... | 6 |
| I -2-4- Types de l'inflammation | 7 |
| I -2-4-1- L'inflammation aigue..... | 7 |
| I-2-4-1-1- Phase vasculaire (Réaction vasculo-exsudative)..... | 8 |
| I -2-4-1-2- La phase cellulaire (recrutement des leucocytes)..... | 9 |
| I -2-4-1-3- La phase de réparation..... | 9 |
| I -2-4-2- L'inflammation chronique..... | 10 |
| I -2-5- Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire | 10 |
| I -2-5-1- Les polynucléaires neutrophiles (PNN)..... | 10 |
| I-2-5-2- Les mastocytes..... | 11 |
| I-2-5-3- Les monocytes macrophages circulants et macrophage tissulaires | 11 |
| I-2-5-4- Les plaquettes sanguines..... | 11 |
| I-2-5-5- Les polynucléaires basophiles..... | 11 |
| I-2-5-6- Les polynucléaires éosinophiles..... | 11 |
| I-2-5-7- Les fibroblastes..... | 12 |
| I-2-5-8- Les lymphocytes..... | 12 |
| I-2-5-9- Les cellules de l'endothélium des vaisseaux de petit et moyen calibre..... | 12 |
| I-2-6- Médiateurs solubles et cellulaires de l'inflammation | 12 |

| | |
|---|----|
| I-2-6-1- Médiateurs solubles | 12 |
| I-2-6-2- Médiateurs cellulaires de l'inflammation aiguë..... | 13 |
| I-2-7- Implications pathologiques de l'inflammation..... | 17 |
| I-2-8- Thérapeutiques de l'inflammation..... | 18 |
| I-2-8-1- Anti-inflammatoire stéroïdiens..... | 18 |
| I-2-8-2- Anti-inflammatoire non stéroïdiens..... | 19 |
| I-2-8-2-1- Pharmacodynamique..... | 20 |
| I-2-8-2-2- Pharmacocinétique..... | 21 |
| I-2-9- Anti-inflammatoires utilisés dans ce travail | 22 |
| I-2-9-1-Diclofénac..... | 22 |
| I-2-10- Anti-inflammatoires d'origine végétale..... | 22 |
| Chapitre II. La phytothérapie | |
| II-1- Introduction..... | 24 |
| II-2- Phytothérapie..... | 24 |
| II-3- Concept des plantes médicinales..... | 25 |
| II-4- Métabolites secondaires..... | 25 |
| II-5- Utilisation des plantes médicinales..... | 26 |
| II-5-1- Les formes galéniques..... | 26 |
| II-5-1-1- Tisanes | 26 |
| II-5-1-2- Gélules et comprimés..... | 27 |
| II-5-1-3- Autres formes liquides..... | 27 |
| Chapitre III. Les plantes étudiées | |
| III-1-1- <i>Hericum erinaceus</i> | 28 |
| III-1-1- Description..... | 28 |
| III-1-2- La classification de <i>Hericum erinaceus</i> | 28 |
| III-1-3- Origine de la plante..... | 28 |
| III-1-4- Composition chimique de <i>Hericum erinaceus</i> | 29 |

| | |
|---|----|
| III-1-5- Substances biologiquement actives dans <i>Hericium erinaceus</i> | 30 |
| III-1-6- Fonctions médicinales de <i>Hericium erinaceus</i> | 30 |
| III-2-Curcumine | 32 |
| III-2-1 Historique..... | 32 |
| III-2-2-Description de la plante..... | 32 |
| III-2-3- La classification de <i>Curcuma longa</i> | 33 |
| III-2-4- Culture de <i>Curcuma longa</i> | 33 |
| III-2-4-1- Croissance et développement..... | 33 |
| III-2-4-2- Ecologie..... | 33 |
| III-2-4-3- Multiplication et plantation..... | 34 |
| III-2-5- Composition chimique..... | 34 |
| III-2-6- valeurs médicinales du <i>curcuma longa</i> | 36 |

2ème Partie : Partie expérimentale

Chapitre I : Matériels et méthodes

| | |
|--|----|
| I-Matériels et méthodes..... | 37 |
| I-1- Matériels..... | 37 |
| I-1-1 matériel végétale..... | 37 |
| I-1-2- Matériel animale..... | 37 |
| I-2- Méthodes | 38 |
| I-2-1- Test de toxicité | 38 |
| I-2-1-1- Principe | 38 |
| I-2-2- L'activité anti-inflammatoire | 38 |
| I-2-2-1- protocole expérimentale | 38 |
| I-2-2-1-1- prétraitement par les extraits..... | 38 |
| I-2-2-1-2- Induction de l'inflammation..... | 39 |
| I-2-2-1-3- Injection de la carragénine..... | 39 |
| I-2-3- Evaluation de l'activité anti-inflammatoire | 40 |
| I-2-3-1- Mesure de l'œdème..... | 40 |

| | |
|---|----|
| I-2-3-2- Calcul du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG)..... | 41 |
| I-2-3-3- Calcul du pourcentage d'inhibition de l'œdème (%INH)..... | 41 |
| I-2-4- L'étude histologique..... | 41 |
| I-2-4-1- Prélèvement..... | 41 |
| I-2-4-2- Fixation..... | 41 |
| I-2-4-3- Décalcification..... | 42 |
| I-2-4-4- Description macroscopique et recoupe des prélèvements..... | 42 |
| I-2-4-5- Circulation..... | 42 |
| I-2-4-6 - Inclusion et enrobage..... | 42 |
| I-2-4-7- Coupe..... | 43 |
| I-2-4-8- Coloration | 43 |
| I-2-4-9- Montage | 43 |
| I-2-4-10- Lecture microscopique..... | 43 |
| I-2-5- Analyse statistique..... | 43 |

Chapitre II Résultat et discussions

| | |
|---|----|
| II-1- Résultat | 43 |
| II-1-1- Test de toxicité..... | 44 |
| II-1-2- Activité anti-inflammatoire in vivo | 44 |
| II-1-2-1 Le pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG) | 44 |
| II-1-2-1-1- Groupes témoins..... | 44 |
| II-1-2-1-2- Groupe standard..... | 45 |
| II-1-2-1-3- Groupe trait par l'extrait aqueux de bioglucumin à dose 50mg/kg..... | 46 |
| II-1-2-4- Groupe trait par l'extrait aqueux de bioglucumin à dose 100mg/kg..... | 46 |
| II-1-2-5-Groupe trait par l'extrait aqueux de bioglucumin à dose 150mg/k..... | 47 |
| II-1-2-1- Le pourcentage d'inhibition (%INH) du volume de la patte de groupe standard traité par le Diclofénac..... | 48 |
| II-1-2-2- Le pourcentage d'inhibition (%INH) du volume de la patte de groupe traité par l'extrait de bioglucumin à dose1 (50mg/kg)..... | 48 |

| | |
|--|----|
| II-2-3- Le pourcentage d'inhibition (%INH) du volume de la patte de groupe traité par l'extrait de bioglucumin à dose2 (100mg/kg)..... | 49 |
| II-1-2-4- Le pourcentage d'inhibition (%INH) du volume de la patte de groupe traité par l'extrait de bioglucumin à dose3 (150mg/kg)..... | 50 |
| II-1-2-5- Comparaison entre les pourcentages d'inhibition de groupe standard et les doses (INH%)..... | 50 |
| II-2- L'étude histologique..... | 51 |
| II-2-1- Groupe négative..... | 51 |
| II-2-2- Groupe témoin..... | 52 |
| II-2-3- Groupe standard..... | 52 |
| II-2-4- Groupe traité par l'extrait bioglucumin à dose 50mg/kg..... | 53 |
| II-2-5- Groupe traité par l'extrait bioglucumin à dose 100mg/kg..... | 53 |
| II-2-6- Groupe traité par l'extrait de bioglucumin à dose 150mg/kg..... | 54 |
| II-3- Discussion..... | 55 |
| Conclusion..... | 56 |
| Référence bibliographiques..... | 58 |
| Annexes | |

A decorative red ribbon graphic with a central rectangular panel and two side flaps that taper to points. The ribbon has a slight 3D effect with a darker red shadow on the bottom edge.

**LISTE DES
ABRÉVIATIONS**

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure1 : Structure de la peau | 03 |
| Figure2 : Schéma présente la réaction inflammatoire..... | 06 |
| Figure3 : Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë..... | 07 |
| Figure4 : Formation du transsudat et d'exsudat..... | 08 |
| Figure 5 : les systèmes enzymatiques plasmatiques..... | 14 |
| Figure 6 : Mécanisme d'action des AINS..... | 20 |
| Figure 7 : Le champignon <i>Herichium erinaceus</i> | 28 |
| Figure 8 : <i>Curcuma longa</i> , Linné..... | 33 |
| Figure 9 : Structure chimique des principaux constituants de l'huile essentielle de <i>curcuma</i> | 36 |
| Figure 10 : représentant l'extrait de bioglucumin..... | 37 |
| Figure 11 : Administration aux souris par voie oral d'extrait..... | 39 |
| Figure 12 : prise d'injection de la caragénine..... | 40 |
| Figure13 : reprise représente la mesure de la patte de souris..... | 40 |
| Figure13 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des souris témoin pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes diffèrent significativement (Newman-Keuls, $P<0,05$)..... | 45 |
| Figure 14 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des souris standard pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes diffèrent significativement (Newman-Keuls, $P<0,05$)..... | 45 |
| Figure16 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des souris traitées par extrait de bioglucumin (50mg/kg PC) pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes diffèrent significativement (Newman-Keuls, $P<0,05$)..... | 46 |
| Figure17 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des souris traitées par extrait de bioglucumin (100mg/kg PC) pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes diffèrent significativement (Newman-Keuls, $P<0,05$)..... | 47 |
| Figure18 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des souris traitées par extrait de bioglucumin (150mg/kg PC) pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes diffèrent significativement (Newman-Keuls, $P<0,05$)..... | 47 |



LISTE DES FIGURES

Liste des figures

- Figure19** : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte des souris standard traitées par Diclofénac pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes Diffèrent significativement (Newman-Keuls, $P < 0,05$).....48
- Figure20** : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte des souris traitées par l'extrait aqueux de bioglucumin (100mg/kg PC) pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différente diffèrent significativement (Newman-Keuls, $P < 0,05$).....49
- Figure21** : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte des souris traitées par l'extrait aqueux de bioglucumin (100mg/kg PC) pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différente diffèrent significativement (Newman-Keuls, $P < 0,05$).....49
- Figure22** : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte des souris traitées par l'extrait aqueux de bioglucumin (150mg/kg PC) pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différente diffèrent significativement (Newman-Keuls, $P < 0,05$).....50
- Figure23** : Pourcentage d'inhibition de la patte des souris traité par l'extrait aqueux de boiglucumin à dose 50, 100,150mg/kg PC successivement et les souris traité de groupe standards traité par Diclofénac (50mg/kg PC).....51
- Figure24** : présentant les tissus de la patte de souris témoin négative.....51
- Figure25** : présentant les tissus enflammés de la patte des souris de groupe témoin.....52
- Figure26** : photo microscopique des tissus enflamme des pattes des souris de groupe traité par diclofénac.....52
- Figure27** : photo microscopique des tissus enflamme des pattes des souris groupe de traité par l'extrait a dose 100mg/kg PC.....53
- Figure28** : photo microscopique des tissus enflamme des pattes des souris de groupe traité par extrait à dose 100 mg/kg PC.....53
- Figure29** : photo microscopique des tissus enflamme des pattes des souris traitée par l'extrait bioglucumin à dose 150 mg/kg PC.....54



**LISTE DES
TABLEAUX**

Liste des tableaux

Tableau 1 : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires.....14

Tableau2 : Exemples de maladies liées à l'inflammation.....18

Tableau 3 : Exemples de plantes médicinales anti-inflammatoires.....23

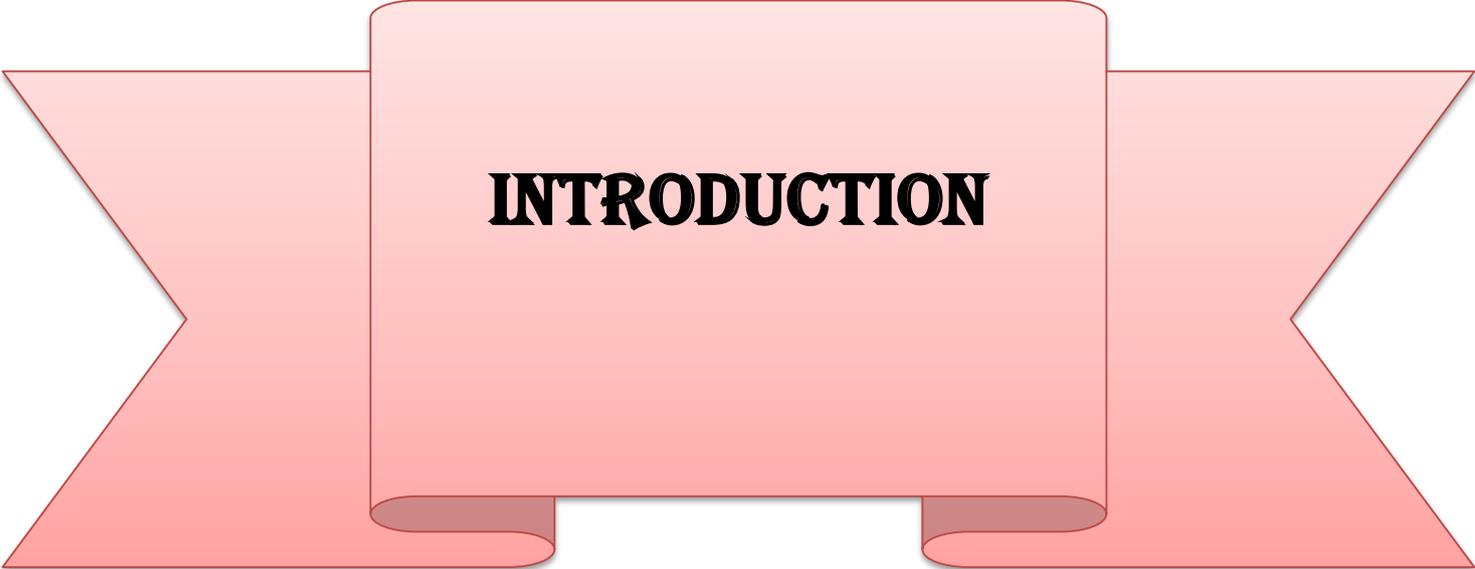
Tableau 4 : classification de *Hericium erinaceus*28

Tableau 5: la composition chimique de *Hericium erinaceus*.....29

Tableau 6 : Valeurs médicinales de *Hericium erinaceus*.....31

Tableau 7 : classification de *Curcuma longa*.....33

Tableau 8: la composition chimique de *Curcuma longa*.....35



INTRODUCTION

Introduction

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 **(Weill et al, 2003 ; Medzhitov, 2010)**.

Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes) et non stéroïdiens (diclofénac). Ces molécules, bien qu'étant efficaces, Présentent le plus souvent des effets indésirables, qui peuvent gêner leur utilisation au long cours **(Jick, 1994 ; Henzen, 2003 ; Risser et al., 2009)**, alors que l'utilisation de composés Phytochimiques s'avère utile et sans effets secondaires **(Barnes, 1998)**.

En Algérie, les plantes sont utilisées depuis longtemps et leur utilisation s'inspire d'expériences des populations ainsi que de la médecine arabe classique. Cependant, cette utilisation ne suit pas des règles précises et ne tient pas compte des nouvelles nécessités de la thérapeutique actuelle. Ces dernières années, beaucoup de recherches se sont orientés vers la valorisation de la médecine traditionnelle en vue de vérifier la sûreté et l'efficacité des plantes utilisées et d'établir des règles scientifiques pour l'usage de ces plantes. **(Mansour, 2015)**.

Le curcuma parmi les plantes médicinales, il n'est pas un simple condiment, mais un véritable médicament, très utile comme désinfectant intestinal et contre les rhumatismes. Le curcuma fut longtemps prescrit pour soigner la jaunisse. En Inde, il est encore utilisé par la médecine populaire. En pommade, il apaise les démangeaisons et soigne les dermatoses. Sous forme de décoction, il est utilisé en compresses sur les yeux contre la conjonctivite. Car toutes ces indications, qui nous viennent de la tradition, sont aujourd'hui complétées par d'autres, directement liées aux études pharmacologiques et cliniques récemment faites sur le curcuma **(Lacoste, 2004)**

La population mondiale commence plus de 2000 ans à consommer des champignons comme aliments et médicaments. Il existe beaucoup de champignon qui contenaient des composés actifs ont des propriétés thérapeutiques anti-inflammatoire, anticancéreuses, anti-hypertensives, hypoglycémiantes et d'autres propriétés thérapeutiques potentiellement intéressantes **(Wee, 2013)**.

Dans les pays en voie de développement, les plantes possédant une activité anti-inflammatoire pourraient constituer une alternative dans la thérapeutique Anti-inflammatoire

Introduction

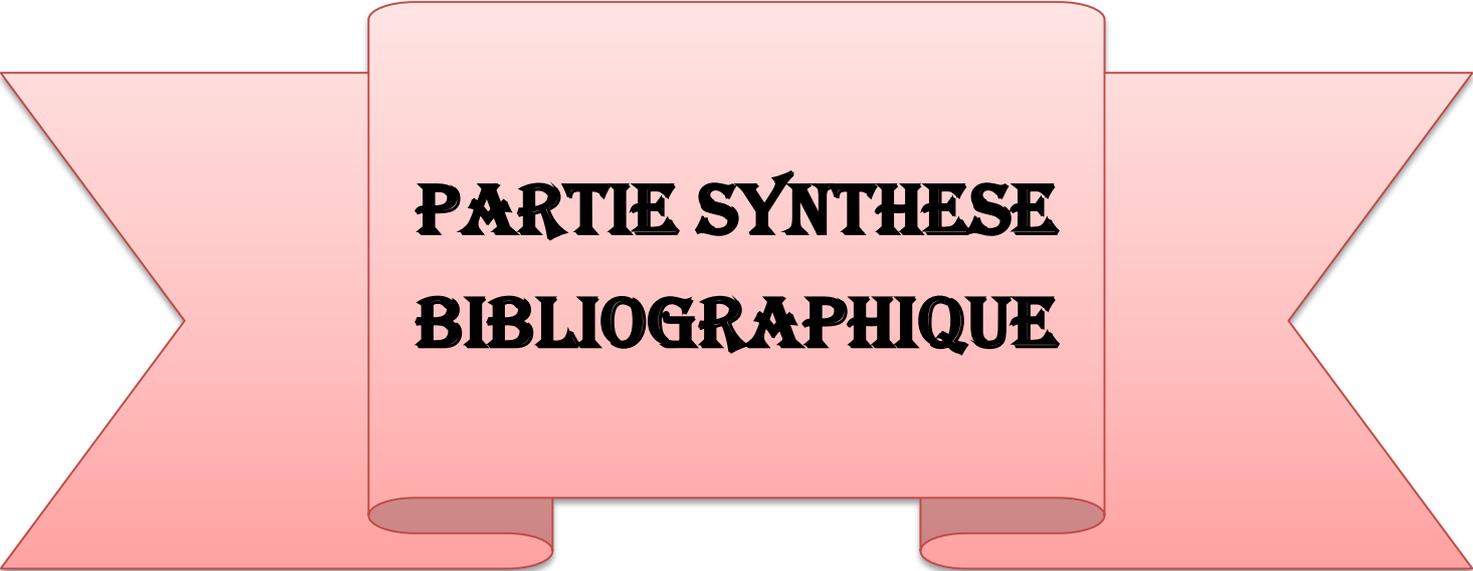
du fait de leur meilleure accessibilité et de leur moindre toxicité en général, vis-à-vis des anti-inflammatoires classiques (**Khalil et al., 2006**).

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail, qui consiste d'une part à déterminer la toxicité et d'autre part à évaluer *in vivo* l'activité anti-inflammatoire d'extraits de deux plantes médicinales mushroom et curcumine (bioglucumin).

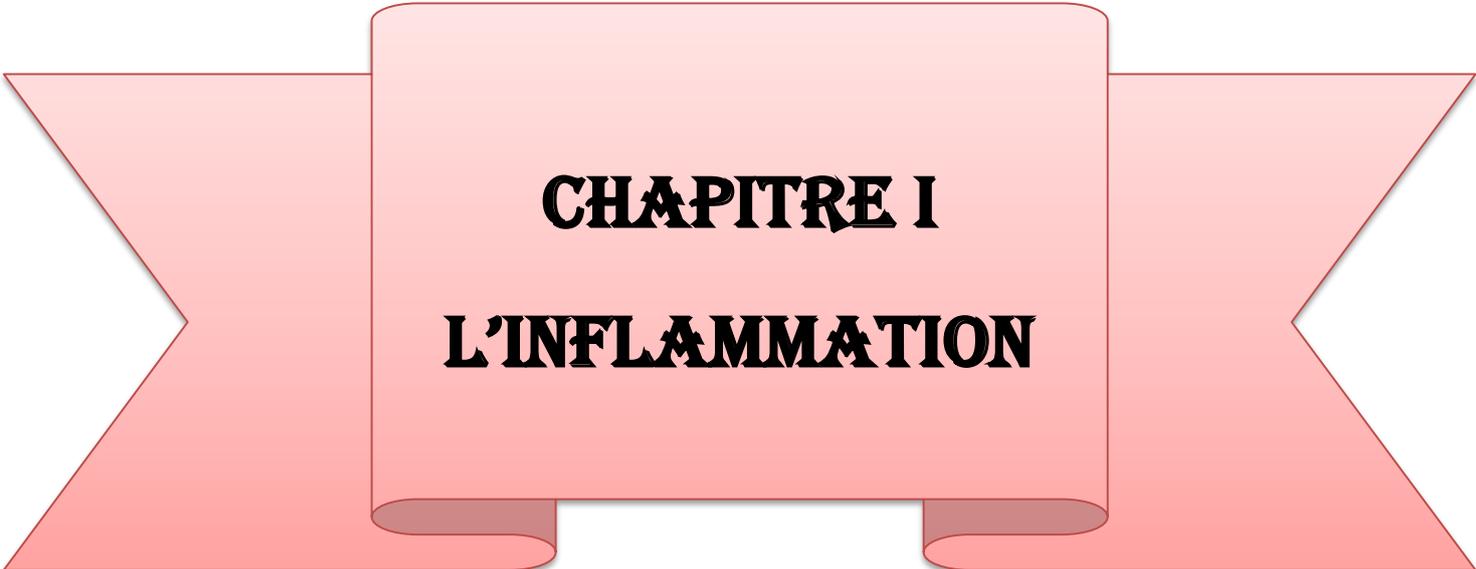
Notre travail sera réparti en deux parties :

-La première partie est une revue bibliographique sur l'inflammation et le rôle de la phytothérapie dans le traitement de l'inflammation.

-Une autre partie réservée à l'étude expérimentale subdivisée en deux chapitres: l'un présente les méthodes et les techniques utilisées pour la réalisation de ce travail et l'autre consacré à la présentation et la discussion des résultats obtenus.



**PARTIE SYNTHÈSE
BIBLIOGRAPHIQUE**

A decorative red ribbon graphic with a central rectangular panel and two side flaps that taper to points. The ribbon has a slight 3D effect with a darker red shadow on the bottom edge.

CHAPITRE I
L'INFLAMMATION

I-1- Généralité

I-1-1- la peau

La peau est un organe complexe, qui participe au maintien de l'homéostasie interne et est donc indispensable à la vie terrestre. Sa fonction essentielle est celle de barrière. Elle est assurée en majeure partie par l'épiderme, et regroupe en réalité plusieurs sortes de barrières, qu'elles soient chimique, biochimique, immunitaire, physique ou encore hydrique. La peau a d'autres rôles importants, comme le toucher, la production des annexes et la thermorégulation (Beckrich, 2012).

I-1-2- Structure de la peau

La peau est l'organe le plus important du corps, elle représente 12% du poids corporel d'un chien adulte et son épaisseur varie de 0,5 à 5mm. Des points de vue histologique et anatomique, la peau comprend trois parties principales: l'épiderme, partie la plus superficielle et la plus mince, le derme, partie la plus épaisse, et l'hypoderme, couche la plus profonde (Fig.1). L'ensemble de la peau et de ses phanères (ongles, poils) se nomme le tégument (Beckrich, 2012).

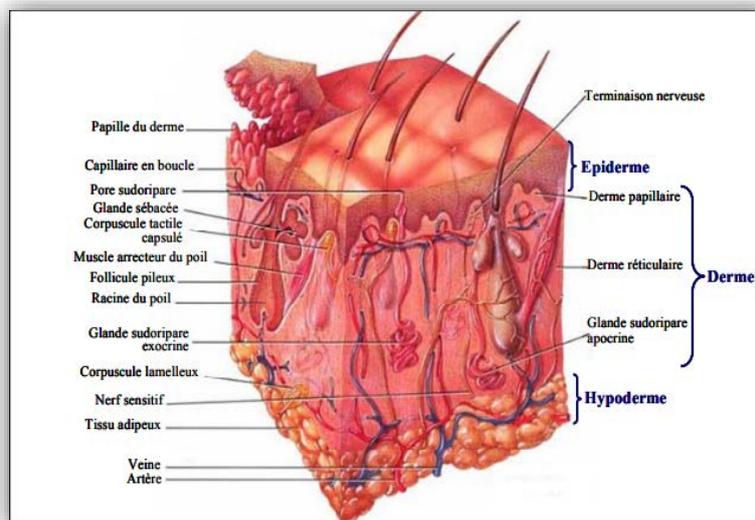


Figure1: Structure de la peau (Beckrich, 2012).

I-1-2-1- L'épiderme

L'épiderme mesure, suivant les zones de l'organisme, de 1 à 4 millimètres. Il est le plus fin au niveau des paupières où il mesure environ 0,1 millimètre, il est plus épais au niveau des paumes et plantes de pieds où là, il peut atteindre 1 millimètre. Le derme est 20 fois plus épais, il est le plus épais au niveau du dos où il peut atteindre 3 à 4 millimètres. Il est en constant renouvellement. C'est un épithélium stratifié pavimenteux orthokératosique. Les kératinocytes représentent 80% des cellules de l'épiderme et ont un rôle fondamental comme barrière cutanée. La restitution ad integrum de cette barrière cutanée est un des objectifs des traitements esthétiques. En effet, son rôle protecteur assuré par la couche cornée est la résultante de modifications biochimiques, métaboliques et immunologiques qui se font au niveau du kératinocytes tout au long de sa migration de la couche basale jusqu'à sa desquamation finale. Des études récentes soulèvent l'hypothèse que le stratum corneum assurerait un rôle régulateur de la prolifération et différenciation épidermique (**Dainichi et al., 2008**).

I-1-2-2- Le derme

Véritable charpente de la peau, il est constitué de cellules fixes que sont les fibroblastes et de cellules mobiles que sont les cellules sanguines. À ces cellules s'associent des fibres de collagène, d'élastine et de réticuline. La cohésion de l'ensemble est assurée par la substance fondamentale constituée essentiellement de muco polysaccharides et parmi eux l'acide hyaluronique identifiée par le bleu de toluidine. Au sein du derme se trouvent les vaisseaux qui s'arrêtent à la couche basale de l'épiderme, ce dernier ne contenant pas de vaisseaux, ce qui est important à savoir (**Won-Serk et al., 2009**).

I-1-2-3- L'hypoderme

Couche la plus profonde de la peau, elle constitue la graisse plus ou moins épaisse selon les individus, elle est contenue dans des lobules séparés les uns des autres par des fibres identiques à celles du derme, ces fibres assurant à la fois la nutrition et la tenue de l'hypoderme. Cette couche hypodermique a essentiellement une fonction d'amortisseur des Chocs et de protection du froid par isolation. C'est la cible des fillers. Les cellules souches Dérivées des cellules adipeuses apparaissent une cible de plus en plus intéressante pour le Traitement du vieillissement cutané mais aussi d'autres pathologies du fait notamment de la Production de facteurs de croissance comme le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), l'Insulin-Like Growth Factor (IGF), Hepatocyte Growth Factor (HGF), ET le Transforming Growth Factor beta1 (TGF- β 1). Elles auraient notamment un effet anti radicalaire, stimulant de la synthèse et de la migration des fibroblastes (**Won-Serk et al., 2009**).

I-2- L'inflammation

I-2-1- Définition

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

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

I-2-2- La réaction inflammatoire

En réponse à une blessure, (**Fig.2**) une infection ou un stress, les tissus mettent en œuvre toute une batterie de signaux dont la finalité est réparation du dommage causé et le rétablissement de l'homéostasie perturbée (**Coussens, 2002 ; Calvano, 2005 ; Gurtner, 2008**).

L'inflammation a été sélectionnée au cours de l'évaluation parce qu'elle est d'abord adaptative, la réaction peut avoir de conséquences délétères, surtout, lorsqu'elle passe à la chronicité dans un environnement différent de celui pour lequel elle a été sélectionnée (**Medzhitov, 2008**). Il y a d'abord à la fois activation et migration dirigées de différents types de leucocytes (neutrophiles, éosinophiles et monocytes) depuis la lumière veineuse vers les sites qui ont été agressés, et activation des mastocytes et des plaquettes. Les neutrophiles sont les premiers attirés vers le site à réparer par un quadruple mécanisme incluant, l'activation de molécules endothéliales permettant l'adhésion des cellules de la circulation, l'activation par des cytokines leucocytaires de facteurs chimiotactiles (les intégrines), l'immobilisation des neutrophiles sur la surface endothéliale par les intégrines, enfin la migration des neutrophiles à travers l'endothélium. Les monocytes vont ensuite migrer sous l'influence d'une autre catégorie de cytokines et se différencier en macrophages, lesquels deviennent la source principale de facteurs de croissance et de cytokines. Les mastocytes deviendront source de différents médiateurs de l'inflammation, dont l'histamine, plusieurs cytokines et des protéases liées aux

protéoglycans et à des médiateurs lipidiques. L'activation des plaquettes et la formation de fibrine vont permettre la formation d'un caillot hémostatique (Swynghedauw, 2009).

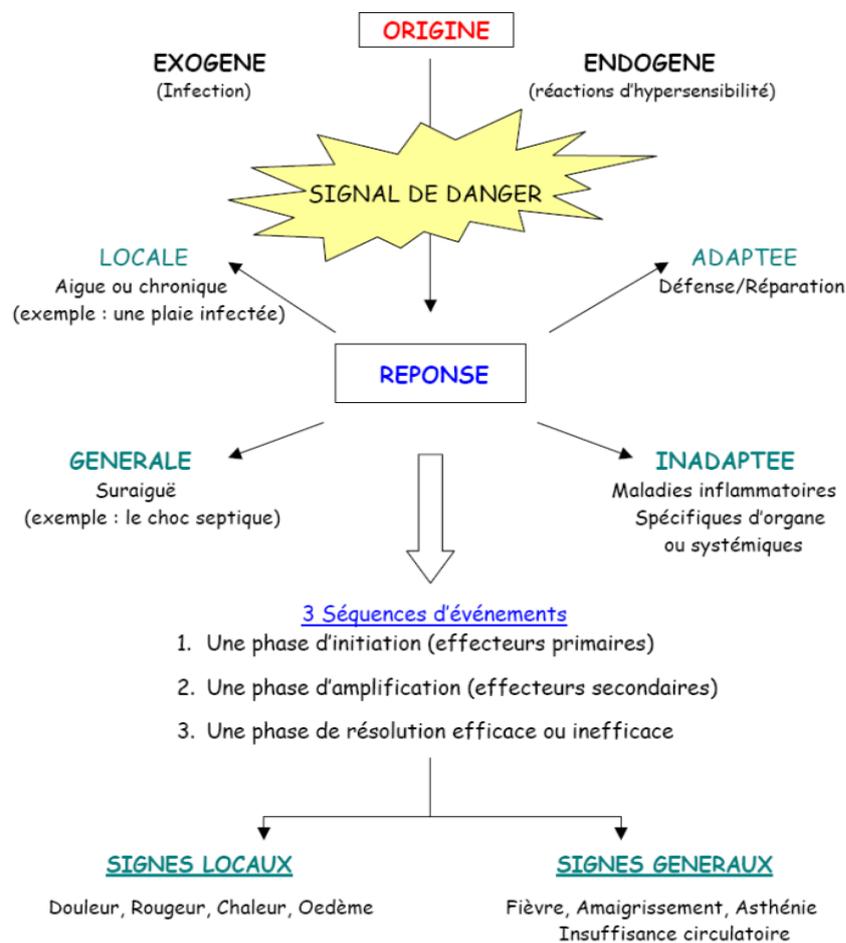


Figure2 : Schéma présente la réaction inflammatoire (Prin et al., 2009).

I-2-3- Les cause de l'inflammation

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

La réponse inflammatoire est associée au système immunitaire, qui peut être divisé en deux branches interconnectées. L'immunité innée est la plus ancienne. Elle est présente chez tout organisme pluricellulaire. Les cellules du système immunitaire inné possèdent des récepteurs PRR et des voies de signalisation hautement conservés pour détecter et réagir face à une infection ou à une blessure. La détection de ces signaux exogènes d'origine microbienne (**Bianchi, 2007**), va conduire à l'initiation de la cascade inflammatoire et à l'activation d'une réponse immunitaire acquise ou adaptative (**Barton, 2008 ; Medzhitov, 2008**).

La réponse inflammatoire se déroule en quatre étapes : la reconnaissance des signaux de danger, le recrutement de cellules sur le site d'infection, l'élimination du pathogène et la résolution de l'inflammation conduisant à un retour à l'homéostasie et à la cicatrisation du tissu lésé (**Barton, 2008**). En absence d'une résolution, s'installe une inflammation chronique.

I-2-4- Types de l'inflammation

I-2-4-1- L'inflammation aigue

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours à quelques semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (**Charles et al., 2010**). L'inflammation aigue se constitue en trois phases (**Fig.3**) :

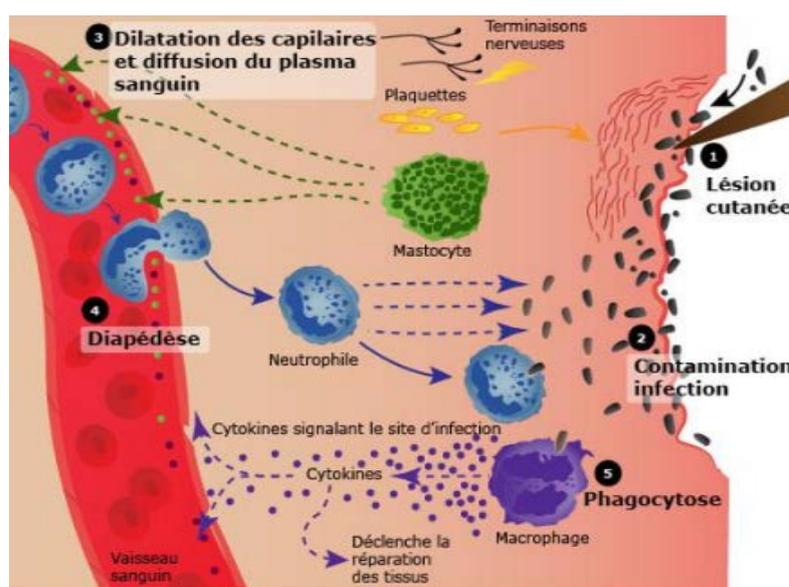


Figure3 : Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë (**Patrice, 2014**).

I-2-4-1-1- Phase vasculaire (Réaction vasculo-exsudative)

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Elle comporte trois phénomènes (**Fig.4**) : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat), une diapédèse leucocytaire (**Rousselet et al., 2005**).

- **Congestion active** : à l'issue de l'agression tissulaire apparaît très rapidement une congestion active qui correspond à une modification du calibre vasculaire après une brève vasoconstriction. Elle consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire au niveau de la zone atteinte (**Carl et carole, 2010**).
- **L'œdème inflammatoire** : résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine (**Rousselet et al., 2005**).
- **Diapédèse leucocytaire** : la diapédèse leucocytaire est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis, un peu plus tard (en 24 à 48 heures), les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires (**Carl et carole, 2010**).

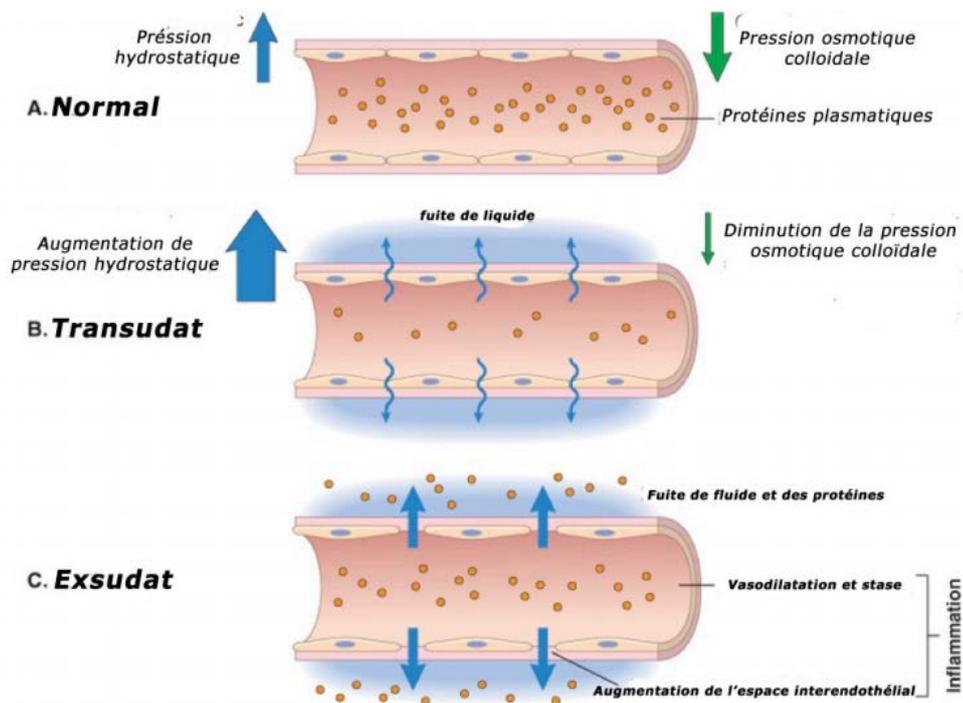


Figure4 : Formation du transsudat et d'exsudat (**Kumar et al., 2007**).

I-2-4-1-2- La phase cellulaire (recrutement des leucocytes)

Les phénomènes vasculo-exsudatifs initiaux permettent l'arrivée dans le foyer inflammatoire des leucocytes. Les premiers sur place (environ 6 heures) sont les polynucléaires.

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

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

I-2-4-1-3- La phase de réparation

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

La réparation des tissus fait intervenir les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes (**Eming et al., 2007**). Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V, laminine). Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu.

Les macrophages vont participer à l'angiogenèse, mais ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui vont produire les protéines matricielles des tissus intercellulaires, comme le collagène, la fibronectine et la laminine pour permettre la reconstruction des tissus. Le système de l'angiogenèse est ainsi remis au repos et la réaction inflammatoire peut s'éteindre (Weill et al., 2003).

I-2-4-2- L'inflammation chronique

Se développe dans les conditions où persiste une agression ou dans les tissus soumis à des réactions auto-immunes, où l'antigène ne peut être éliminé (Rankin, 2004). À la différence de ce qui se passe dans l'inflammation aiguë, les phases vasculaires et cellulaires ne se succèdent pas mais coexistent tout au long de l'évolution de l'inflammation. Des phénomènes de destruction tissulaire et de tentatives de réparation sont également présents.

Les cellules mononucléées et particulièrement les macrophages constituent l'essentiel de l'infiltrat cellulaire vers le site inflammatoire (Weill et al., 2003).

L'inflammation chronique est initialement déclenchée par des réponses vasculaires qui impliquent l'apparition de molécules d'adhésion sur la surface des cellules endothéliales qui vont spécifiquement entraîner l'adhésion des lymphocytes et des monocytes, et permettent leur transmigration dans le compartiment extravasculaire (Charles et al., 2010).

Tout comme dans la réponse inflammatoire aiguë, les lymphocytes et les monocytes, subissent un processus d'activation qui favorise l'adhérence et la transmigration de ces cellules dans le compartiment extravasculaire. En tout type de réponse inflammatoire, les différences entre les types de molécules d'adhésion exprimées sur les cellules endothéliales détermineront le type de leucocytes qui migrent (Nourshargh et al., 2006).

I-2-5- Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire

Les différentes cellules impliquées dans une réaction inflammatoire sont :

I-2-5-1- Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Les polynucléaires neutrophiles sont les principaux agents cellulaires impliqués dans le mécanisme inflammatoire qui a pour but de recruter rapidement les leucocytes sur le lieu d'une

lésion ou d'une infection (**Wagner, 2005**). Elles sont également impliquées dans la réparation tissulaire (**Eming et al., 2007**).

I-2-5-2- Les mastocytes

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

I-2-5-3- Les monocytes macrophages circulants et macrophage tissulaires

Ils constituent le système des phagocytes mononucléés. De nombreuses situations engendrent l'activation des macrophages rencontre avec un micro-organisme, avec une particule inerte, avec un produit de dégradation tissulaire ou liaison avec un ligand naturel pour un de leurs récepteurs : anticorps, thrombine, fibrine, facteurs de croissance, cytokines (**Rankin, 2004**).

I-2-5-4- Les plaquettes sanguines

Elles sont indispensables à l'hémostase primaire. Elles contribuent au processus inflammatoire par la libération de nombreux médiateurs comme le fibrinogène, le plasminogène, des protéases plasmatiques ainsi que de la sérotonine (**Steinhubl, 2007**).

I-2-5-5- Les polynucléaires basophiles

Elles sont les plus rares des polynucléaires. Elles présentent également un cytoplasme qui contient de très nombreuses granulations riches en médiateurs pro-inflammatoires. Les basophiles sont des cellules phagocytaires qui interviennent principalement dans les réactions allergiques (**Rankin, 2004**).

I-2-5-6- Les polynucléaires éosinophiles

Elles représentent de 1 à 6% des cellules inflammatoires. Elles possèdent aussi des propriétés phagocytaires (**Rankin, 2004**). Leur fonction principale est de s'attaquer aux parasites via le contenu de leurs granules. Elles interviennent aussi dans la modulation et la propagation de

la réponse immunitaire adaptative en activant directement les lymphocytes T (**Hogan et al., 2008**).

I-2-5-7- Les fibroblastes

Les fibroblastes sont des cellules ubiquitaires et principales du tissu conjonctif ; elles interviennent dans la production de la matrice extracellulaire qui offre une résistance mécanique aux cellules. Ils produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase...etc. Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine (**Charles et al. 2003**).

I-2-5-8- 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-2-5-9- Les cellules de l'endothélium des vaisseaux de petit et moyen calibre :

Elles jouent un rôle important au cours de l'inflammation (**Wagner et Roth, 2000**). Les cellules endothéliales sont capables de participer aux phénomènes de réparation post inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases (**Aggarwal et Shishodia, 2006**).

I-2-6- Médiateurs solubles et cellulaires de l'inflammation

I-2-6-1- Médiateurs solubles

Certains de ces médiateurs existent sous forme inactive, avant toute lésion tissulaire, cette dernière ne faisant qu'activer ces molécules ; d'autres sont synthétisés ou libérés à partir de différentes populations cellulaires. Leurs actions sont multiples, souvent redondantes et intègrent les voies de la coagulation, de l'immunité innée, de l'hématopoïèse et du système nerveux (**Kumar et al., 2007; Charles et al., 2010**). Les protéases plasmatiques comprennent le complément, les kinines dont la cascade est initiée par différentes lésions tissulaires exposant du collagène ou des membranes basales et permettent d'activer le facteur XII, enfin des facteurs

protéiques de coagulation et de fibrinolyse activant également le facteur XII qui génère de la plasmine, elle-même responsable de la production de médiateurs inflammatoires (**Charles et al., 2010**). Le tableau (1) résume l'origine et les effets des plus importants médiateurs chimiques de l'inflammation.

I-2-6-2- Médiateurs cellulaires de l'inflammation aiguë

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

Les kinines apparaissent à la suite d'une lésion tissulaire. Les interactions entre les systèmes enzymatiques plasmatiques induisent la production de Kallikréine. Celle-ci réagit avec le kininogène de haut poids moléculaire pour donner naissance à la bradykinine. La lysyl-bradykinine (kallidine) est le résultat de l'action de kallikréine tissulaire sur kininogène de poids moléculaire faible. Ces kinines sont des médiateurs vaso-actifs particulièrement efficaces.

Les eicosanoides sont des médiateurs dérivés de l'acide arachidonique qui est libéré des membranes cellulaires par la phospholipase A2. L'acide arachidonique est converti en eicosanoides selon 2 voies principales.

Les prostaglandines (PG) est les thromboxanes (Tx) sont produits par l'action de la cyclooxygénase sur l'acide arachidonique. Ces dérivés présentent divers effets pro-inflammatoires, souvent en synergie avec les autres médiateurs.

Les leucotriènes (LT) sont produits par la voie de lipoxygénase qui génère des médiateurs de l'inflammation aiguë ainsi que des facteurs importants dans la phase tardive de l'hypersensibilité de type 1.

Les peptides fMet (formyl-méthionyl, comme par ex. le fMLP) sont des produits bactériens (**Fig.5**) ayant une forte activité chimiotactique sur les neutrophiles (Fonteneau, 2004).

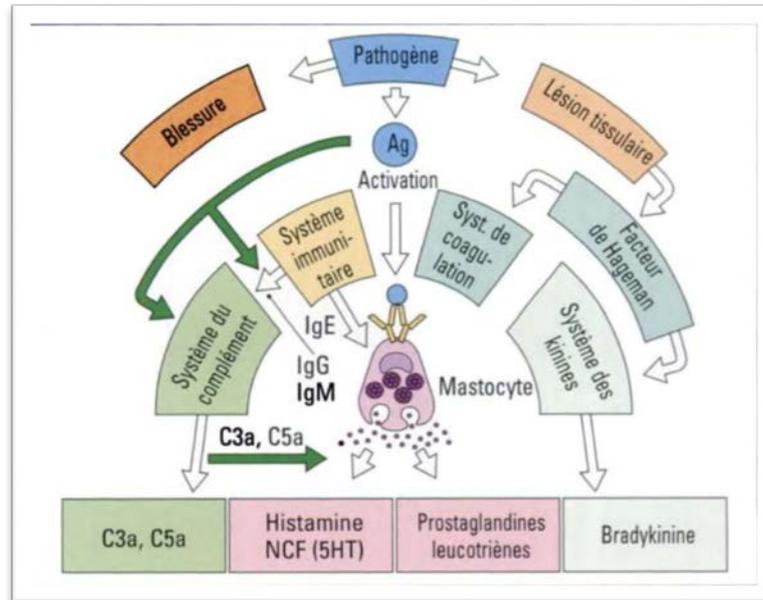


Figure 5 : les systèmes enzymatiques plasmatiques (Fonteneau, 2004).

Tableau 1 : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires (Rankin, 2004 ; Male et al., 2007) .

| Médiateurs | Origine | Actions |
|------------|--|---|
| Histamine | Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes | Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire. |
| Sérotonine | Mastocytes et plaquettes | Augmente la perméabilité vasculaire, dilate les capillaires et stimule la contraction des muscles lisses. |

La suite du Tableau 1 : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires (Rankin, 2004 ; Male *et al.*, 2007).

| | | |
|--|--|--|
| Facteur activateur des plaquettes (PAF) | Plaquette, neutrophiles, monocytes et cellules endothéliales. | Assure la vasodilatation, augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire, stimule la bronchoconstriction, l'agrégation des plaquettes et la libération des médiateurs qu'elles renferment, induit la production des EOR et la libération des enzymes lysosomiales par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages. |
| Kalicroïne | Présente dans le plasma | Transforme et active le système des Kinines. |
| Plasmine | Présente dans le plasma | Clive le composant du complément C3 pour générer le C3a et le C3b. |
| Leucotriènes : • LTC4, LTD4, LTE4 • LTB4 | Essentiellement par les leucocytes Essentiellement par les leucocytes | Augmentent la perméabilité des microvaisseaux. Augmente la perméabilité vasculaire et le flux sanguin local, induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des EOR et attire et active les cellules inflammatoires. |

La suite du Tableau 1 : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires (Rankin, 2004 ; Male et al., 2007).

| | | |
|--------------------------|--|---|
| Prostaglandine E2 | Essentiellement par les leucocytes | Provoque la vasodilatation, renforce l'action de l'histamine, de la bradykinine et des leucotriènes, augmente la sensibilité des neurones et est responsable de la douleur. |
| Bradykinine | Présente dans le plasma sous forme de kininogènes | Accroît la vasodilatation, la perméabilité vasculaire et stimule la contraction des muscles lisses. |
| Facteur de Hageman (XII) | Présent dans le plasma et est active par l'adhésion des plaquettes | Implique dans la cascade de coagulation. |
| Thrombine | Présente dans le plasma | Catalyse la transformation du fibrinogène en fibrine et induit la libération de la sérotonine des plaquettes. |
| Fibrine | Présente dans le plasma, formé à partir du fibrinogène | Intervient dans la formation du caillot sanguin. |

La suite du Tableau 1 : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires (Rankin, 2004 ; Male et al., 2007).

| | | |
|------|---|--|
| IL-8 | Monocytes, macrophages, plaquettes et lymphocytes | Active le chimiotactisme des neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des EOR. Intervient dans la réparation tissulaire. |
| C3a | Fraction C3 du complément inactif | Provoque la dégranulation des mastocytes. |
| C5a | Fraction C5 du complément inactif | Provoque la dégranulation des mastocytes et des neutrophile, exerce un effet chimiotactique en vers les phagocytes et stimule la contraction du muscle lisse. |

I-2-7- Implications pathologiques de l'inflammation

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

Tableau2 : Exemples de maladies liées à l'inflammation (Nathan, 2002).

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

I-2-8- Thérapeutiques de l'inflammation

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

Les anti-inflammatoires sont répartis en deux grands groupes :

I-2-8-1- Anti-inflammatoire stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien. Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH libérée selon un cycle nyctéméral par le lobe antérieur de l'hypophyse. Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs des glucocorticoïdes (GR) du cytoplasme de la cellule. Après, le complexe récepteur-ligand formé pénètre dans le noyau cellulaire où il se fixe à

de nombreux éléments de réponse aux glucocorticoïdes dans la région du promoteur des 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. Ce processus est appelé trans-activation et conditionne la plupart des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des glucocorticoïdes. Le mécanisme opposé est appelé trans-répression. 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 trans-activation et la trans-répression, 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**).

I-2-8-2- Anti-inflammatoire non stéroïdiens

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-pyrétique et antalgiques. Actuellement, il y a plus de 50 différents AINS sur le marché mondial. Le mécanisme d'action des AINS a été précisé par les travaux de Vane en 1971, il repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclooxygénase, enzyme qui permet la production de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique. Cette caractéristique commune à tous les AINS conduit à une diminution de la production des prostaglandines (notamment la PGE2 et la PGI2), importants médiateurs de l'inflammation. Même si d'autres modes d'action existent, cette activité explique largement les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques des AINS, mais aussi une partie de leurs effets secondaires en raison du rôle ubiquitaire et des fonctions physiologiques des prostaglandines (**Nicolas et al., 2001**). Ainsi, la production exagérée de prostaglandines en situation pathologique participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire) et à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs) alors que sa production basale permet l'homéostasie tissulaire (production de mucus, de bicarbonates et maintien du flux sanguin sous muqueux gastrique, maintien de l'hémodynamique rénale en cas d'hypoperfusion en particulier). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS

(Fig.6) semblait donc, jusqu'à récemment, devoir obligatoirement s'accompagner d'effets favorables et délétères (Blain et al., 2000).

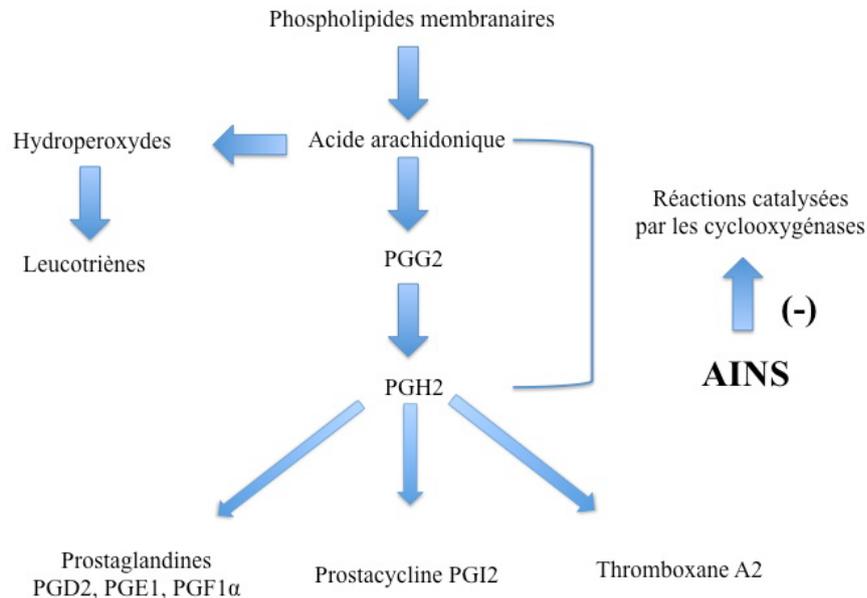


Figure 6 : Mécanisme d'action des AINS (Nicolas, 2001).

I-2-8-2-1- Pharmacodynamique

Les AINS constituent une classe thérapeutique chimiquement hétérogène, correspondant en réalité à un vaste groupe de molécules qui possèdent des propriétés complexes mais fondamentales : antipyrétiques, anti-inflammatoires et analgésiques. Plusieurs classifications ont été proposées, basées soit sur la structure des AINS, soit sur leur puissance, soit encore sur leurs modalités d'action.

Les AINS sont classés en plusieurs groupes :

- Les inhibiteurs non sélectifs : inhibition des deux COX aux posologies usuelles, Aspirine® et AINS classiques
- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 : COXIBS (inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2)

- Les inhibiteurs préférentiels de la COX-2 : si augmentation de la dose thérapeutique, (**Thieffin, 2003**) ces molécules perdent leur sélectivité et agissent aussi sur la COX-1 (Nimésulide® et Méloxicam®).

I-2-8-2-2- Pharmacocinétique

1- Absorption

- Voie orale : galénique : permet la libération prolongée dans l'intestin ou combine libération immédiate et progressive.
- Voie rectale : résorption plus lente que la voie orale.
- Voie parentérale : surtout IM.
- Voies locales :
 - Collyres, gels, pommades.
 - Réaction systématiques possibles par passage +/- important dans la circulation général.

2- Distribution

Très fort taux de liaison à l'albumine plasmatique (75-99%).

3- Demi-vie d'élimination

Très variable et conditionne la fréquence des prises.

AINS à demi-vie :

- Courte, < 8h : salicylés, kétoprofènes.
- Moyenne, entre 10 et 18h : sulindac, naproxéne.
- Longue, > 48h : oxycams, pyrazolés, coxibs.

4- Métabolisation

- Hépatique
- Certains (prodrogues) nécessitent cette métabolisation pour être actif : sulindac

5- Elimination

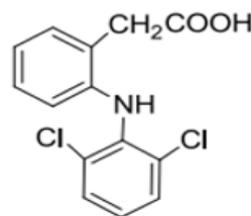
Principalement urinaire (**Martinez, 2011**).

I-2-9- Anti-inflammatoires utilisés dans ce travail

I-2-9-1-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).



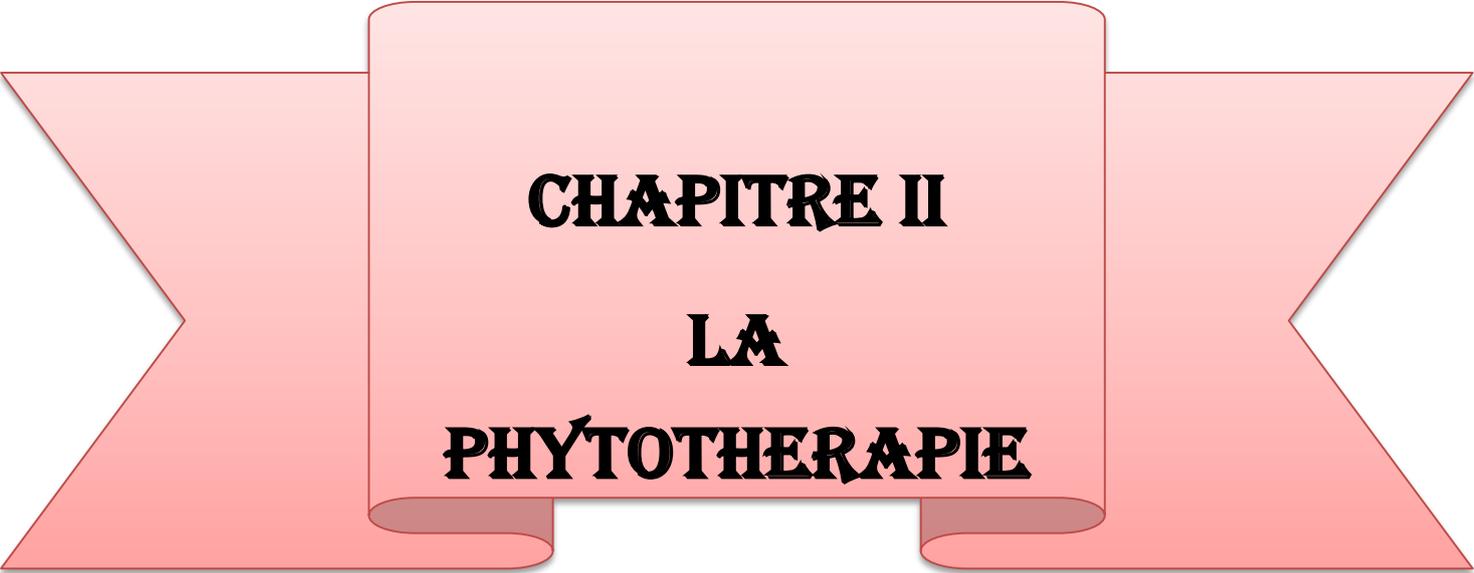
Diclofénac

I-2-10- Anti-inflammatoires d'origine végétale

Le nombre de composés phytochimiques, trouvé dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composés phytochimiques ont des propriétés anti inflammatoire. Beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipoxygénase ainsi que par d'autres mécanismes. Quelques exemples de plantes douées d'activités anti-inflammatoires sont cités dans le tableau (3).

Tableau 3 : Exemples de plantes médicinales anti-inflammatoires (Erdemoglu et al., 2003 ; Setty et Sigal, 2005; Goetz, 2011).

| Nom scientifique | Famille | Partie utilisés | Nom commun | Utilisation |
|------------------------------------|---------------|----------------------|-----------------------|--|
| <i>Helleborus orientalis</i> L. | Ranunculaceae | Racines | Lenten-rose | œdèmes, douleurs rhumatismales |
| <i>Urtica dioica</i> | Urticaceae | Feuilles, Racines | Ortie | rhinite allergique, eczéma, goutte, douleurs rhumatismales |
| <i>Laurocerasus officinalis</i> R. | Rosaceae | Feuilles | Laurier | fièvre, pharyngite, douleurs d'estomac, hémorroïdes |
| <i>Nerium oleander</i> L. | Apocynaceae | Fleure | Laurier rose | douleurs, maux de tête |
| <i>Rhododendron ponticum</i> L. | Ericaceae | Feuilles | Rhododendron pontique | œdèmes, états grippaux, mal de dents |
| <i>Juglans regia</i> L. | Juglandaceae | Feuilles, fruits | Noyer commun | douleurs rhumatismales, fièvre, eczéma. Malaria |
| <i>Oenothera biennis</i> | Onagraceae | Graines | Onagre bisannuelle | douleurs rhumatismales |



CHAPITRE II

LA

PHYTOTHERAPIE

II-1- Introduction

La phytothérapie est l'art de soigner par les plantes. Les découvrir et les utiliser à bon escient, montrent un respect vis-à-vis de la nature mais aussi vis-à-vis de soi-même. On peut considérer la phytothérapie comme une thérapie à part entière. Il est certain qu'elle ne menace pas l'équilibre du corps pour autant que l'on respecte les dosages appropriés (**Pirard, 2016**).

La connaissance des vertus thérapeutiques des plantes est plus ancienne que l'humanité elle-même. Sur le long chemin de l'évolution, au cours d'une interminable série d'essais et d'erreurs, les hommes ont accumulé pendant des millénaires des bonnes et de mauvaises expériences avec les composants des herbes, des arbres, des mousses, des lichens et des champignons. Ils ont intégré ce savoir, qui ne cessait de s'accroître, dans leurs stratégies de survivre (**Kunkele et Lobmeyer, 2007**).

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. En effet sur les 300 000 espèces végétales recensées sur la planète plus de 200 000 espèces vivent dans les pays tropicaux d'Afrique ont des vertus médicinales (**Millogo et al., 2005**).

II-2- Phytothérapie

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

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

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

II-3- Concept des plantes médicinales

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

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

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

L'intérêt pour les plantes médicinales comme nouvelles sources de médicaments pour de nombreuses pathologies est en hausse continue grâce à leurs métabolites secondaires (**Hans, 2007**).

II-4- Métabolites secondaires

Le terme «métabolite secondaire», qui a probablement été introduit par Albrecht Kossel en 1891, est utilisé pour décrire une vaste gamme de composés chimiques dans les plantes, qui sont responsables des fonctions périphérique indirectement essentielles à la vie des plantes. Telles que la communication intercellulaire, la défense, la régulation des cycles catalytiques (**Guillaume, 2008**).

Les métabolites secondaires sont présents dans toutes les plantes supérieures, et ayant une répartition limitée dans l'organisme de la plante. Dont plus de 200.000 structures ont été définies (**Hartmann, 2007**) et sont d'une variété structurale extraordinaire mais sont produits en faible quantité. Ces molécules marquent de manière originale, une espèce, une famille ou un genre de plante et permettent parfois d'établir une taxonomie chimique. Les composés phénoliques, les terpénoïdes, les stéroïdes et les alcaloïdes sont des exemples de métabolites secondaires ; ils ont de nombreuses applications pharmaceutiques (**Hartmann, 2007**).

II-5- Utilisation des plantes médicinales

En générale, les plantes sont utilisées en infusion. Néanmoins, leurs effets bienfaits et thérapeutiques s'exercent aussi sous forme de sirops, des confitures, de jus, de teintures, de produit pour le bain, de cataplasmes, d'enveloppements, d'inhalations et de gargarismes. Les épices et plantes médicinales sont utilisées fraîches ou séchées, par voie interne ou externe, seules ou mélangées d'après des recettes parfois très anciennes. Souvent on obtient le meilleur résultat en utilisant les plantes fraîche, en infusion ou en jus. Afin d'en libérer les principes actifs (**Kunkele et Lobmeyer, 2007**).

II-5-1- Les formes galéniques

Les formes galéniques ont pour but de faciliter l'administration de l'ensemble des principes actifs des plantes médicinales. Les plantes peuvent s'employer de différentes manières.

II-5-1-1- Tisanes

Sont définies comme des préparations aqueuses de drogues végétales convenablement divisées pour être facilement pénétrées par l'eau. Il existe plusieurs procédés de préparations des tisanes :

- ❖ **Infusion** : les infusions (**Lucienne, 2013**) sont souvent composées de plusieurs plantes médicinales, associées selon certaines règles. Préparation obtenues en versant de l'eau bouillant sur les herbes choisies, sèches ou fraîche (environ 2 cuillerées à café d'herbes par tasse).
- ❖ **Eau aromatisée = eau florale** : on mélange les huiles éthérées à de l'eau distillée en secouant vivement. On peut également procéder par distillation à la vapeur d'eau (**Kunkele et Lobmeyer, 2007**).
- ❖ **Décoction** : préparation obtenues en faisant bouillir des plantes dans l'eau. Elles sont plus actives que l'infusion et la macération. Verser de l'eau froide dans un récipient et y ajouter les plantes dans la proportion déjà indiquée selon le nombre de tasses. (**Lucienne, 2013**).
- ❖ **Macération** : ces préparations (**Lucienne, 2013**) s'obtiennent en mettant à tremper une certaine quantité de plantes sèches ou fraîches dans un liquide : eau, alcool à froid, et en laissant en contact pendant un temps plus ou moins long ; avec de l'eau quelques heures seulement (10 à 12 heures pour éviter la fermentation).

II-5-1-2- Gélules et comprimés

Les gélules et comprimés sont obtenus à partir de poudres de plantes. La composition et la teneur en principe actif peuvent être standardisées. Ces formes galéniques sont faciles à administrer, cependant, seule une très faible quantité de plante sèche peut y être incorporée (Fougère et Wynn, 2007).

II-5-1-3- Autres formes liquides

Il existe d'autres formes liquides d'utilisation des plantes médicinales en conseil en officine. Elles sont moins utilisées et sont souvent fabriquées par les laboratoires sous forme de produits finis prêts à l'emploi.

- ❖ **Sirops** : Afin de constituer un sirop, on mélange l'extrait obtenu à base d'herbes médicinales (macération ou teinture) avec un sirop de sucre refroidi (faire fondre 150 à 200g de sucre petit feu dans 100ml d'eau) en remuant continuellement à l'aide d'une cuillère en bois, afin d'obtenir une texture épaisse (Kunkele et Lobmeyer, 2007).
- ❖ **Extraits hydroalcooliques** : Les extraits hydroalcooliques, aussi appelés teintures, sont obtenues par extraction des composés actifs suite à la macération des plantes médicinales dans de l'alcool éthylique à différents degrés. Des plantes fraîches ou sèches peuvent être utilisées, le macérât obtenu est alors respectivement qualifié de « teinture mère » ou de « teinture alcoolique ». Les extraits hydroalcooliques présentent de nombreux avantages : une grande stabilité, une durée de conservation quasiment illimitée grâce à leur teneur en alcool, une forte concentration en principes actifs, une absorption gastro-intestinale rapide, une excellente biodisponibilité des principes actifs, et une facilité d'administration (Fougère et Wynn, 2007 ; Labre, 2012).
- ❖ **Collyres** : employer pour traiter les affections des yeux et des paupières. Pour faire un collyre, il est préférable d'utiliser une infusion diluée, tiède et qui n'irrite pas la peau. Les collyres utilisés en bains sont préparés et filtrés avec soin car ils rentrent en contact avec l'œil (Lucienne, 2013).
- ❖ **Injection** : préparations liquides destinées à être introduites dans les cavités naturelles ou accidentelles (fistules) à l'aide d'une seringue, d'un bock avec canule, ou d'une douche. Le liquide est une infusion ou une décoction de plantes astringentes, émoullientes ou aromatiques. On utilise en principe 30 g de plantes par litre d'eau. La température doit être de 38°C à 50°C (Lucienne, 2013).



CHAPITRE III

LES PLANTES

ÉTUDIÉES

III-1- *Hericium erinaceus*

III-1-1- Description

Le champignon de lion men est principalement un champignon saprophyte, mais parfois il peut aussi être un parasite faible des arbres (Guminskis *et al.*, 1985). Cette espèce se trouve sur des arbres morts à feuilles caduques appartenant aux genres *Quercus* sp., *Fagus* sp., *Acer* sp., *Juglans* sp. Et *Ulmus* sp. (Stamets, 1993; Fora *et al.*, 2009).

Il forme des fruits largement ramifiés, irrégulièrement bulbeux (Fig.7) avec une tige hyménophore épineux. Le corps de fruit est le plus souvent attaché au substrat en longueur, avec la base étant arrondie ou subglobuleuse, faisant saillie et non ramifiée (Guminskis *et al.*, 1985). Les spores sont ellipsoïdes, lisses à légèrement rugueuses (Stamets, 1993).



Figure 7 : Le champignon *Hericium erinaceus* (Anonyme, 2016)

III-1-2- La classification de *Hericium erinaceus*

Tableau 4 : classification de *Hericium erinaceus* d'après Wojewoda (2016)

| | |
|--------------------|---------------------|
| Classe | Basidiomycetes |
| Sous-classe | Holobasidiomycetide |
| Ordre | Hericiales |
| Famille | Hericiaceae |

III-1-3- Origine de la plante

Hericium erinaceus est un champignon blanc dans les zones tempérées dans l'hémisphère nord, y compris la Chine, le Japon et les États-Unis. Au Japon, il est appelé yamabushitake, qui est similaire au terme utilisé pour la décoration d'un costume de prêtre de montagne. C'est

un champignon comestible traditionnel dans plusieurs pays asiatiques et généralement été utilisé pour le traitement de plusieurs maladies comme l'hypertension artérielle, des maladies Cardiaque ou vasculaires, aussi il a été prouvé il a été utilisé pour le traitement du cancer (Kenmoku *et al.*, 2002; Nakatsugawa, 2003).

III-1-4- Composition chimique de *Hericium erinaceus*

Le champignon de lion a une valeur nutritive relativement élevée (Tab.5). Il contient des quantités de potassium et de phosphore, de 254 et 109 mg/100 g de matière sèche, respectivement. (Eisenhut *et al.*, 1995). Par contre, le manganèse, le cuivre et le zinc se trouve en *Hericium* en traces (yang *et al.*, 2006). Des analyses ont également été menées sur les teneurs en composés aromatique dans les corps de fruit du champignon de lion (Siwulski *et al.*, 2007). Le composé dominant était 1-octène-3-ol, qui représentait 56-60% de la teneur totale en substances aromatiques. Par contre d'autre étude montrant que les composés dominants sont le 2-méthyl-3-furanthol, le 2-éthylpyrazine et la 2,6-diéthylpyrazine. Seize substances aromatiques ont été identifiées, contenant de l'azote ou du soufre, des aldéhydes, des cétones, des alcools et des esters (Miyazawa *et al.*, 2014).

Tableau 5: la composition chimique de *Hericium erinaceus* d'après Eisenhut (1995).

| Les composants | Pourcentage% |
|---------------------------|-----------------|
| Hydrates de carbone | 57 |
| Graisses | 3.52 |
| Fibres | 7.81 |
| Protéines | 22.3 |
| Cendres par matière sèche | 9.35 |
| Les sucres | Quantité |
| Arabitol | 127.17 |
| Glucose | 11.35 |
| Mannitol | 12.98 |
| Tréhalose | 9.71 |
| Les acides aminés | Quantité (mg/g) |
| L-alanine | 2.43 |
| L-leucine | 2.38 |
| L-tryptophane | 0.10 |
| L-phénylalanine | 0.20 |

III-1-5- Substances biologiquement actives dans *Hericiium erinaceus*

Au cours de ces dernières années, des études menées sur *Hericiium erinaceus* ont conduit à l'isolement de plusieurs métabolites biologiquement actifs. Les groupes de composés les plus importants comprennent les polysaccharides (**Qian et al., 1990**). La teneur totale en polysaccharides a été de 26,63% (**Mori et al., 1998**). La composition qualitative et quantitative de ces polysaccharides dans le champignon de lion a été également étudiées (**Keong et al., 2007; Wu, 2015**). Le composé dominant été l'arabinose, suivi du glucose et rammnose. Des recherches ont démontré la présence de polymère glucidique bêta-glucane, provenant de la paroi cellulaire des champignons, qui soutient efficacement le mécanisme de défense naturel du corps de lion par l'activation de la ligne de front les cellules immunitaires a l'appui d'une réponse immunitaire robuste et en bonne santé sans la stimuler.

III-1-6- Fonctions médicinales de *Hericiium erinaceus*

Hericiium erinaceus peut réguler les fonction de système nerveux, digestif, circulatoire et immunitaire de l'organisme, ce qui promouvoir la santé globale de l'homme (**Jiang et a ., 2014**). Il est bon pour digérer et peut être utilisé comme revigorant. *Hericiium erinaceus* peut nourrir les organes et peut guérir le gastricime chronique, l'ulcère duodénum et d'autres maladies entérique. Il contient des acides gras insaturés propices à la circulation sanguine et peut réduire la teneur en cholestérol sanguin, de telles sortes que *Hericiium erinaceus* est également l'aliment idéal pour ceux qui souffrent d'hypertension artérielle ou de maladies cardiaques ou vasculaires, aussi il a été prouvé que l'action anti-tumorale a été utilisé pour le traitement du cancer et la prévention (**Fora et al., 2014; Wojewoda et al., 2003**).

Des substances de *Hericiium erinaceus* (**Tab.6**) peuvent être le traitement et la prévention des maladies dues au vieillissement (**Noh et al., 2015**). L'ajout de polysaccharides de champignons de lion pour l'alimentation des poulets griller permet la diminution du taux de cholestérol (**Shang et al., 2014**).

Tableau 6 : Valeurs médicinales de *Hericium erinaceus* d'après Kim (2013).

| Composés bioactifs | Activité | Traitement |
|-----------------------------------|--|---|
| polysaccharides | immunomodulateurs | Cancers |
| | Anticancer | Les cancers gastro-intestinaux (foie,gastrique,colorectal), Leucémie |
| | Antibactérienne | Infection à Helicobacter pylori |
| | Gastrite chronique | Ulcères gastro-protecteurs |
| | Cholestérol et diminution des triglycérides | Hyperlipidémie |
| | Hépatoprotecteur | Domage du tissu hépatite |
| | Abaissement de la glycémie | Diabète |
| Hericenones A-B | Cytotoxique | Cancers |
| | Anti-platelet aggregation | Vascular diseases,stroke,thrombosis |
| Hericenones C-H Erinacines A-I | Neuroprotecteur, neurorégénératif | Les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, la démence, dépression |
| Hericine | Réduction des médiateurs pro inflammatoires et les cytokines | Maladies inflammatoires |
| Polyphénols | Antioxydant | Anti-veillissement de la peau |

III-2-Curcumine

III-2-1 Historique

Le Curcuma est une épice qui fait l'objet d'échanges commerciaux depuis tellement longtemps qu'on ne peut déterminer avec certitude son origine. On pense qu'il vient du Sud ou du Sud-Est de l'Asie, peut-être plus spécifiquement de l'Inde, d'où il se serait répandu dans toute l'Asie. Il y a des milliers d'années son emploi, en Asie, en Afrique et Moyen-Orient, remonte à plus de 4000 ans. Dès cette époque, le Curcuma est utilisé en tant qu'épice, mais aussi comme agent de Coloration de plusieurs aliments, tels que le cari et la moutarde, de même que dans la production cosmétiques, de teintures et de médicaments (**Perry, 2008**).

Le Curcuma a été connu en Chine depuis très longtemps, puisque le plus vieux de la médecine chinoise, PEN-TSAO de Sheng Nung 2600 av J.-C, le mentionne dans le traitement des douleurs rhumatoïdes (**Penso, 1986**).

Du monde asiatique, il passe par la voie commerciale en Grèce. Dioscorides, médecin hellène Devenu militaire romain et praticien réputé à Rome, décrit la curieuse drogue comme kupeiros Ex India : cyperus (ou souchet) des Indes ; l'intense couleur jaune lui fait croire à tort à des Propriétés identiques à celles du Safran. Une grande confusion de termes s'installera, au cours Du Moyen Age, tandis que les marchands arabes introduisent largement ce curieux produit. Ainsi au XVIIIe siècle. Pomet écrira : « La terra merita que quelques-uns appellent curcuma et d'autres Safran ou Souchet des Indes, ou de Malabar ou de Babylone, est une racine presque semblable au gingembre » (**Delaveau, 1987**).

III-2-2-Description de la plante

Curcuma longa L. est une plante vivace atteignant un mètre, pérenne par son rhizome Les rhizomes principaux de forme ovoïde fournissent le curcuma rond et les secondaires le Curcuma long. Epais, écailleux, se ridant par dessiccation, ces rhizomes sont d'une couleur Jaune orangé en section (**Fig.8**), gris brunâtre en surface. Une odeur aromatique se dégage après Section du rhizome (**Delaveau, 1987**).

Ses feuilles, très longues, oblongues à elliptiques, engainantes, possèdent une puissante Nervure axiale et des nervures secondaires parallèles (**Boullard, 2001**).

Les gaines des feuilles forment un pseudo tige courte, les limbes sont vert foncé au-dessus, vert très clair en dessous, criblés de Points translucides. L'inflorescence constituée d'un épi cylindrique atteignant 20 cm de long. Celui-ci est formé de bractées imbriquées vert foncé et stériles, à l'aisselle desquelles Naissent les fleurs blanches ou jaunâtres, une pour chaque bractée. Seules les bractées sommitales, roses, sont de plus bel effet (**Boullard, 2001**).



Figure 8 : *Curcuma longa*, Linné (hombourger, 2010)

III-2-3- La classification de *Curcuma longa*

Tableau 7 : classification de *Curcuma longa* d'après Anil (2011)

| Subclasse | Commelinids |
|-----------|---------------|
| Ordre | Zingiberales |
| Famille | Zingiberaceae |
| Genre | Curcuma |
| Espèce | Curcuma longa |

III-2-4- Culture de *Curcuma longa*

III-2-4-1- Croissance et développement

A la mise en place de la culture, la germination des plants de curcuma est achevée en deux à quatre semaines ; après quoi intervient une période de croissance végétative active. La Floraison et le développement des rhizomes débutent environ cinq mois après la plantation. Les rhizomes continuent de se développer activement pendant à peu près sept à dix mois, en fonction du cultivar et des conditions climatiques ; puis les feuilles inférieures jaunissent et la récolte est prête à être arrachée (Jansen, 2005).

III-2-4-2- Ecologie

Le curcuma demande un climat humide et chaud. Il peut être cultivé dans la plupart des régions tropicales et subtropicales pourvu que les précipitations soient suffisantes (1000-2000mm) ou que l'on puisse irriguer. Des précipitations de 1200 à 1400 mm bien réparties sur cent à cent-vingt jours sont idéales. La culture a été étendue à des régions où les précipitations

dépassent 2000 mm. Le curcuma est cultivé jusqu'à 1200 m d'altitude sur les contreforts de l'Himalaya mais il pousse mieux à des altitudes comprises entre 450 et 900 m (Jansen, 2005).

Les températures optimales sont de 30 à 35°C pendant le démarrage, de 25 à 30°C pendant le tallage, de 20 à 25°C pendant l'initiation des rhizomes et de 18 à 20°C pendant leur développement. Le curcuma pousse sur divers types de sol, mais préfère des limons fertiles ou argileux, bien drainés, meubles et friables, riches en matières organiques, et de pH 5 à 7,5. Il ne supporte pas l'asphyxie racinaire ou les sols alcalins. Des sols graveleux, pierreux et lourds ne conviennent pas au développement des rhizomes. Affectionnant l'ombre, il vient bien à mi-ombre et peut être cultivé sous des arbres fruitiers (Jansen, 2005).

III-2-4-3- Multiplication et plantation

La multiplication du curcuma se fait de façon végétative par rhizomes. On utilise Généralement des rhizome mère, entier ou coupés en morceaux, et des rhizomes filles (les Doigts). En tant que matériel de reproduction, les rhizomes mères sont meilleurs que les filles.

Néanmoins, il a aussi été établi que des rhizomes filles de grande taille germaient mieux et avaient des rendements supérieurs à ceux des mères. Les doigts se stockent plus facilement, tolèrent mieux les sols humides et peuvent être plantés à une densité inférieure (Jansen, 2005).

Le moment de la plantation dépend du cultivar, du matériel de reproduction ainsi que des conditions agroclimatiques. Une méthode de multiplication accélérée du curcuma a été signalée, utilisant la culture *in vitro* de jeunes bourgeons végétatifs prélevés sur des rhizomes en cours de germination. La formation des jeunes plantes s'est faite tout au long de l'année sans que se manifeste la période de dormance habituelle chez les plantes au champ (Jansen, 2005).

III-2-5- Composition chimique

Pour 100 g de partie comestible, la poudre de curcuma contient approximativement (Tab.6)

Par distillation à la vapeur d'eau, les rhizomes produisent 2 à 7% d'huile essentielle, qui est rouge orangé et légèrement fluorescente. Ses constituants principaux (Fig. 9) sont un sesquiterpène, le Zingibérène 25% et ses dérivés cétoniques : la turmérone 35% et l'arturmérone (déhydroturmérone) 12%.

L'huile essentielle de curcuma se compose également en petites quantités de monoterpènes Oxygénés, associés à de petites quantités de sesquiterpènes hydrocarbonés et de monoterpènes hydrocarbonés. La contribution relative de chaque composant à l'arôme et à la flaveur est mal connue. L'arôme de l'huile essentielle distillée à la vapeur est différent de

celui de l'épice, ce qui serait dû, pense-t-on, à la formation d'artefacts lors de la distillation (Jansen, 2005).

Tableau 8: la composition chimique de *Curcuma longa* d'après Eisenhut (1995).

| | |
|----------------------------|-------------------|
| Eau | 11,4g |
| Energie | 1481 kJ (354kcal) |
| Protéines | 7,8g |
| Lipide | 9,9g |
| Glucides | 64,9g |
| Fibres alimentaires | 21,1g |
| Ca | 183 mg |
| Mg | 193 mg |
| P | 268 mg |
| Fe | 41,4 mg |
| Zn | 4,4 mg |
| Vitamine A | Traces |
| Thiamine | 0,15 mg |
| Riboflavine | 0,23 mg |
| Niacine | 5,14 mg |
| Folate | 39 µg |
| Acide ascorbique | 25,9 mg |

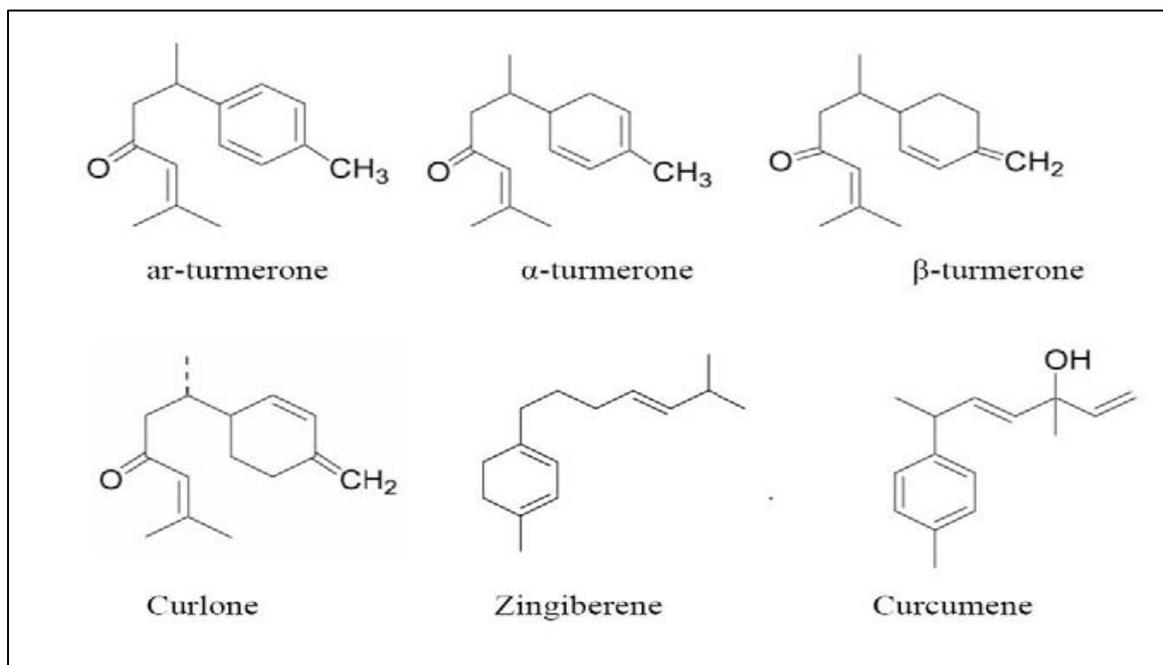


Figure 9 : Structure chimique des principaux constituants de l'huile essentielle de *curcuma* (Dohare et al., 2008)

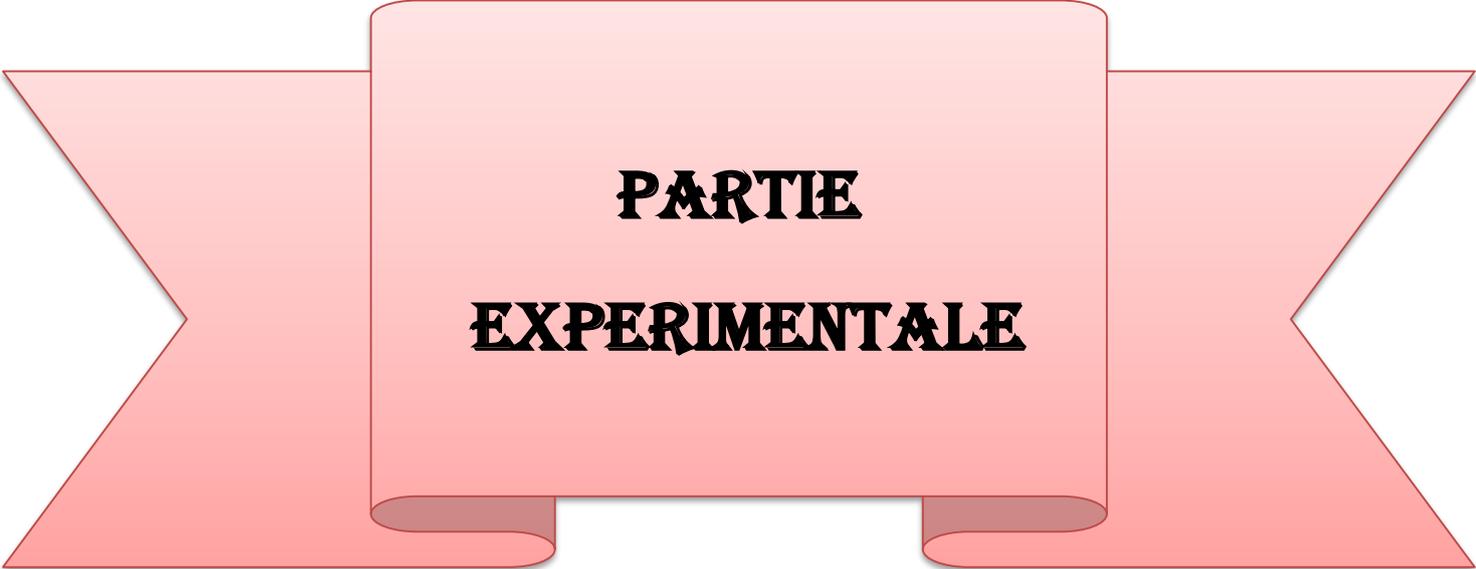
III-2-6- valeurs médicinales du *curcuma longa*

Le Curcuma a fait l'objet de préparation thérapeutique à traverses les siècles dans différents parties du monde.

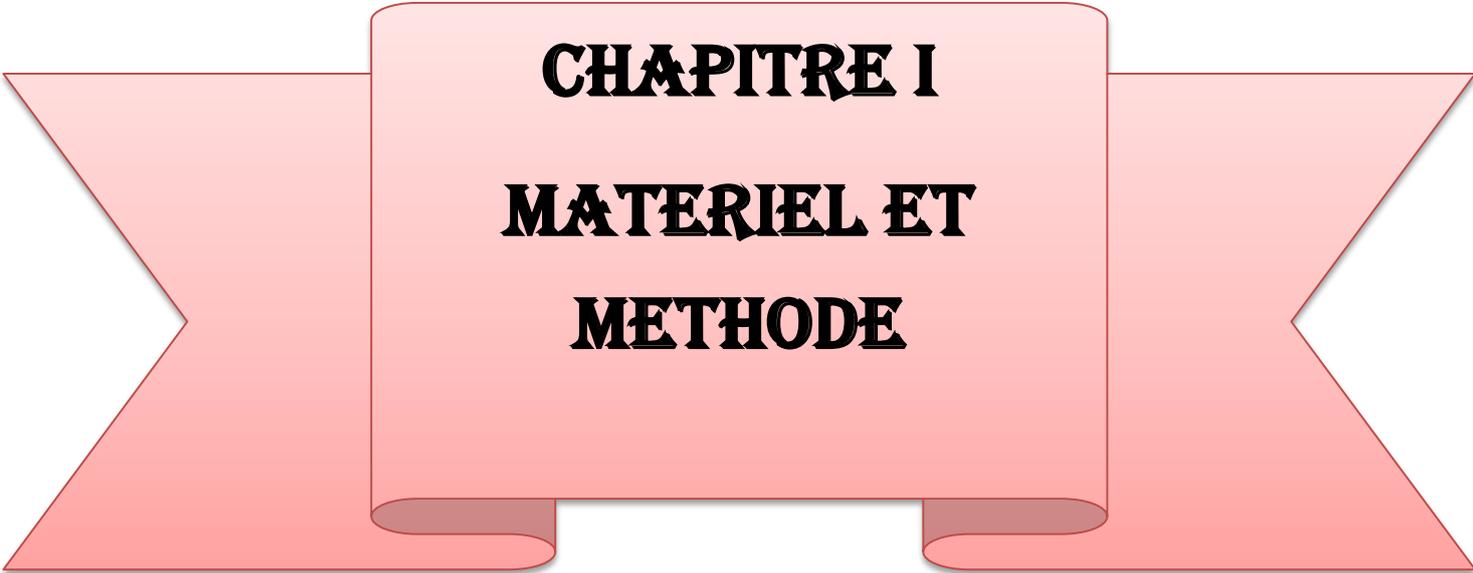
En médecine ayurvédique, la curcumine est un traitement efficace pour diverses affections respiratoires, par exemple l'asthme, l'allergie, ainsi que les désordres hépatiques, l'anorexie, les rhumatismes, les rhumes, les sinusites (Araujo, 2001).

De nombreux études, corrélées à des connaissances ancestrales, ont démontré l'action préventive du curcuma sur de nombreuses pathologie comme les cancers et les maladies cardiovasculaires (Aggarwal et al., 2004).

Par ailleurs, d'autres études ont mis en évidence une action curative (Sharma et al., 2005). Ainsi, le curcuma est un remède contre les trouble gastro-intestinaux, les trouble digestifs, les maladies inflammatoires ou encore le vieillissement cellulaire.



**PARTIE
EXPERIMENTALE**



CHAPITRE I
MATERIEL ET
METHODE

Objectif

Le travail expérimental, ayant pour objet l'étude de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* de bioglucumin. Les expériences ont été réalisées sur le modèle expérimental d'inflammation aigue de la patte de la souris induit par la carragénine. L'étude histologique a été réalisée au niveau de l'hôpital militaire régionale universitaire d'Oran « service d'anatomie pathologie ».

I-Matériels et méthodes

I-1- Matériels

I-1-1 matériel végétale

Un mélange de deux extraits de plantes médicinales (**Fig.10**), a été obtenu de l'institut des produits naturels d'académie de science et technologie de hanoi vietnam, il s'agit de beta glucan du mushroom (*Hericium erinaceus*) et du *curcuma longa*

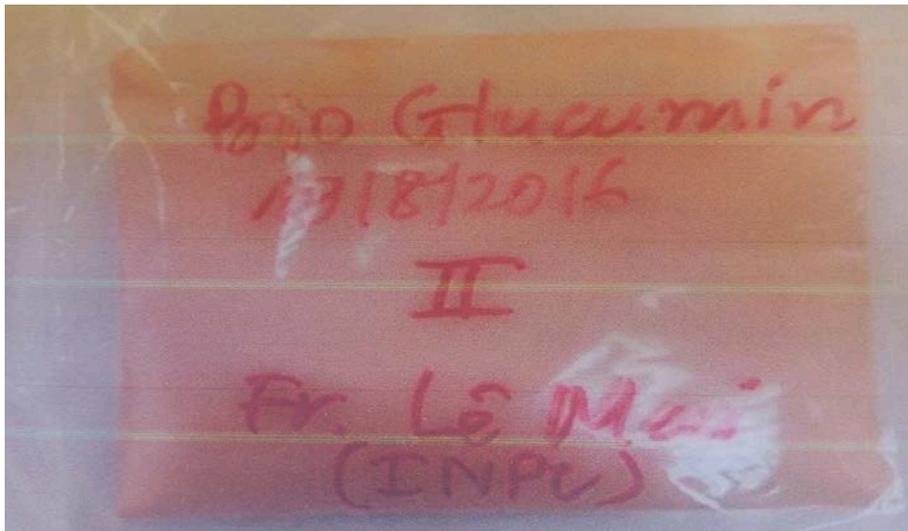


Figure 10: représentant l'extrait de bioglucumin

I-1-2- Matériel animale

Un effectif de 30 souris de souche NMRI provenant de l'institut de pasteur (Alger) de sexe femelle pèse $25 \pm 3g$ a été élevé dans l'animalerie de université de Mostaganem les souris ont été installés dans des cages en plastique transparentes de longueur de 55cm et de largeur de 33cm et d'une hauteur de 19cm aux conditions optimales d'hygrométrie, de température ambiante $25^{\circ}C$, de cycle nyctéméral (lumière/obscurité) de 12h-12h, et une ration alimentaire standard journalière avec accès libre à l'eau (eau de robinet).

I-2- Méthodes

I-2-1- Test de toxicité

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 jusqu'à 24 heures (Paschapur *et al.*, 2009).

Avant d'entamer notre expérimentale nous avons testé la toxicité de nos extraits :

Lot(A) : les souris de ce lot ont pour le test de toxicité, reçoivent que l'extrait de *bioglucumin* à une dose de 50mg/kg par voie oral (10ml/kg) et ont été contrôlé pendant 24h

Lot(B) : les souris de ce lot ont pour le test de toxicité, reçoivent que l'extrait de *bioglucumin* à une dose de 100mg/kg par voie oral (10ml/kg) et ont été contrôlé pendant 24h

Lot(C) : les souris de ce lot ont pour le test de toxicité, reçoivent que l'extrait de *bioglucumin* à une dose de 150mg/kg par voie oral (10ml/kg) et ont été contrôlé pendant 24h

I-2-2- L'activité anti-inflammatoire

I-2-2-1- protocole expérimentale

I-2-2-1-1- prétraitement par les extraits

Une heure avant l'injection de la carragénine, un effectif de 20 souris pesant $25\pm 3g$ est reparte en cinq groupes chaque groupe reçoit par voie orale les solutions expérimentale comme suit :

- **Groupe témoins** : (4souris) une solution de NaCl(%) Les souris de ce lot reçoivent la solution véhicule (eau physiologique) par voie oral, 60mn avant l'injection de carragénine (1%) dans la voûte plantaire de la patte droite du souris.

-**Groupe standard** :(4souris) l'anti-inflammatoire Diclofénac (50mg/ kg) : Les souris de ce lot ont été traités par voie oral avec un anti-inflammatoire utilisé en thérapeutique (Diclofénac /50mg), 60mn avant l'injection carragénine. L'administration de l'anti-inflammatoire se fait à raison de 25mg/kg.

- **Groupes traité par l'extrait aqueux de bioglucumin:** L'extrait à tester est administré aux souris par voie oral à raison 60mn avant l'injection carragénine 3dose 50/100/150mg/kg de poids corporel (**Fig.11**).

Lots D1 : 4 souris l'extrait aqueux de bioglucumin a la dose 50mg/kg PC.

Lots D2 : 4souris l'extrait aqueux de bioglucumin a la dose 100mg/kg PC.

Lots D3 : 4souris l'extrait aqueux de bioglucumin a la dose150mg/kg PC.



Figure 11: Administration aux souris par voie oral d'extrait

I-2-2-1-2- Induction de l'inflammation

Pour mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire de l'extrait d'une plante médicinale, un modèle expérimentale d'inflammation aigue de la patte de la souris induit par la carragénine a été sélectionné.

Des œdèmes au niveau des pattes de souris sont induit après injection sub-plantaire (intra articulaire).d'une solution de carragénine au niveau de la patte arrière droite des souris, une heure après l'administration des extraits par voie orale.

Les souris utilisées sont privées de nourriture et d'eau pendant 12 heures avant la période d'expérimentation.

I-2-2-1-3- Injection de la carragénine

Une heure après l'administration de solution aqueux de l'extrait bioglucumin, chaque animal reçoit par injection sub-plantaire dans la patte arrière droite, 0.1ml d'une suspension de carragénine à1% dissous dans du NaCl 0.9% (**Fig.12**)



Figure 12 : prise d'injection de la caragénine

I-2-3- Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

I-2-3-1- Mesure de l'œdème

L'œdème est provoqué par l'injection dans l'aponévrose de la plante du pied d'une solution. Selon laquelle l'inflammation est induite par injection de carragénine au niveau de la voûte plantaire de la patte droite de la souris. L'œdème causé par cet agent phlogogène sera traduit en volume et mesuré par le pied de coulis ce qui permet de suivre l'évolution du processus inflammatoire. Pour chaque essai de l'activité anti-inflammatoire, Cinque lots de quatre souris ont été utilisés (**Fig.13**).



Figure13 : reprise représente la mesure de la patte de souris

I-2-3-2- Calcul du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG)

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

$$\%AUG = \frac{(D_0 - D_n)_{\text{témoin}} - (D_0 - D_n)_{\text{traité}}}{(D_0 - D_n)_{\text{témoin}}} \times 100$$

I-2-3-3- 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 suivant (Ndiaye et al., 2006)

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

D_n = diamètre de la patte la 1ere heure après l'injection de la carragénine.

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

I-2-4- L'étude histologique

Les souris sont anesthésiées par le chlorofome. Elles sont par la suite sacrifiées, et les tissus (patte) ont été prélevés pour l'étude histologique.

L'analyse histologique est un processus long, comprenant et nombreuses étapes permettant d'aboutir à la lame qui est analysée par le pathologiste. Chacune d'elle est importante et la qualité de leur réalisation est primordiale. la recoupe est un moment clé dans ce processus et a donc une place essentielle.

I-2-4-1- Prélèvement

On utilise des instruments bien tranchants, afin de ne pas écraser les tissus et donc d'éviter la formation d'artefacts (le scalpel).

I-2-4-2- Fixation

La fixation permet de préserver les tissus de l'autolyse et du dessèchement qui se mettent en place très rapidement après le prélèvement. Plusieurs liquides de fixation peuvent être utilisés ; ils présentent tous la propriété d'inactiver les enzymes auto lytiques contenues dans les lysosomes cellulaires. Il existe de nombreux fixateurs, le plus fixateur le plus commun en microscopie optique (MO) et le plus utilisé dans l'HMRUO (l'hôpital militaire régional universitaire d'Oran) est le formol à 8%, il est employé pour l'histologie de routine et permet de fixer les grosses pièces, il présente les avantages d'être bon marché, incolore, il pénètre très bien dans les tissus. la durée de fixateur est variable et la quantité de fixateur

utilisé doit être au moins dix fois plus importante que le volume de tissu à fixer : quelques heures suffisent donc pour fixer les petits fragments.

I-2-4-3- Décalcification

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

I-2-4-4- Description macroscopique et recoupe des prélèvements

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

I-2-4-5- Circulation

Introduction des cassettes dans un appareil de circulation ou de déshydratation durant 24 heures en passant par 12 bacs comme suit:

- ✓ Bac1 : formol à 10% durant une heure et demi-heure,
- ✓ Bac2 : éthanol à 50° durant une heure,
- ✓ Bac3 : éthanol à 60° durant une heure,
- ✓ Bac4 : éthanol à 70° durant une heure,
- ✓ Bac5 : éthanol à 80° durant une heure,
- ✓ Bac6 : éthanol à 90° durant une heure,
- ✓ Bac7 : éthanol à 96° durant une heure,
- ✓ Bac8 : xylène ou toluène durant une heure et demi-heure,
- ✓ Bac9 : xylène ou toluène durant une heure et demi-heure,
- ✓ Bac10 : xylène ou toluène durant une heure et demi-heure,
- ✓ Bac11 : paraffine liquide durant deux heures,
- ✓ Bac12 : paraffine liquide durant deux heures.

I-2-4-6 - Inclusion et enrobage

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

I-2-4-7- Coupe

Des coupes de 4 μ sont réalisées à l'aide d'un microtome, le ruban fractionné est porté sur une lame de verre, la lame est mise sur une plaque chauffante pour permettre un bon étalement et éviter la formation des plis. Les lames sont marquées sur leur bord par un stylo à diamant. Ensuite elles sont mises dans un plateau et l'incubation est effectuée sous une température de (50°C-56°C) pendant toute la nuit.

I-2-4-8- Coloration

La coloration est réalisée dans un appareil spécifique avec de l'Hématoxyline Eosin, les échantillons sont traités par plusieurs produits et dans plusieurs bacs comme suit :

- 3Bacs de xylène durant 5 minute chacune.
- 3Bacs d'éthanol de concentration de 50°, 60°, 90°.
- 1Bac d'eau distillée pendant 5 minutes.
- 1Bac d'hématoxyline d'Harris durant 8 minutes.
- 1Bac de solution de lavage, pour faire laver les lames pendant 5 minutes.
- 1Bac d'alcool-acide durant 3 secondes.
- 1Bac de solution de lavage
- 1Bac d'eau ammoniacale durant 15 secondes.
- 1Bac de solution de lavage durant 5 minutes.
- 1Bac d'Eosine durant 3 minutes suivi par un lavage pendant 5 minutes.
- 2Bacs d'éthanol de 5 minutes pour chacun
- 2Bacs de xylène de 5 minutes pour chacun

I-2-4-9- Montage

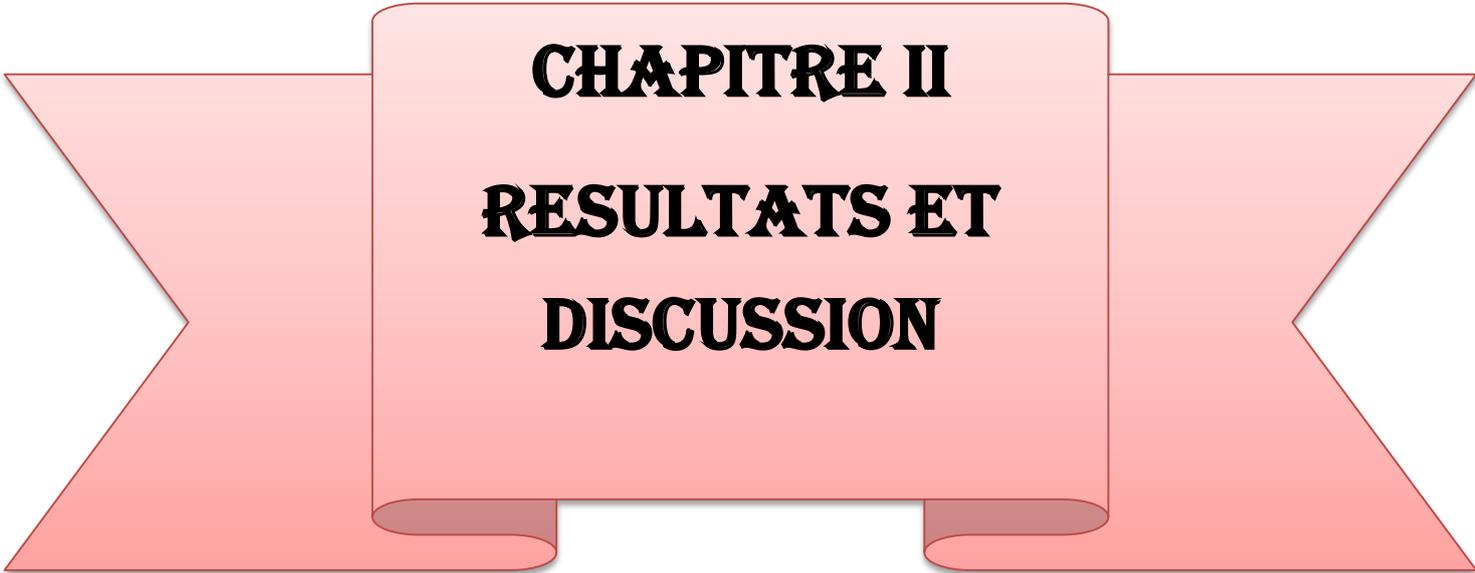
Une goutte d'une solution (EUKITT) est déposée permettant l'adhésion sur la lame, en présence d'une lame propre et sèche en inclinant progressivement cette dernière de façon que la solution s'étende peu à peu et recouvre la coupe sans emprisonner les bulles d'air. La lamelle est adhérente et la préparation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

I-2-4-10- Lecture microscopique

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

I-2-5- Analyse statistique

Les résultats ont été analysés par le test t de Student.

A decorative red ribbon graphic with a central rectangular panel and two side flaps that taper to points. The ribbon has a slight 3D effect with a darker red shadow on the bottom edge.

CHAPITRE II
RESULTATS ET
DISCUSSION

II-Résultat et discussions

II-1- Résultat

II-1-1- Test de toxicité

L'administration orale de l'extrait aqueux de bioglucumin aux doses de 50, 100 et 150 mg/Kg PC aux souris n'a induit aucun signe de toxicité aigüe au cours des 24 heures d'observation (de comportement des animaux, mort, coma...).

| Doses | Augmentation de l'activité | convulsion | coma | Mort |
|-----------------------|----------------------------|------------|----------|----------|
| Lot A dose (50mg/kg) | Négative | Négative | Négative | Négative |
| Lot B dose (100mg/kg) | Négative | Négative | Négative | Négative |
| Lot C dose (150mg/kg) | Négative | Négative | Négative | Négative |

II-1-2- Activité anti-inflammatoire *in vivo*

II-1-2-1 Le pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG)

II-1-2-1-1- Groupes témoins

L'administration de la carragénine entraîne une augmentation progressive du pourcentage de l'augmentation du volume des pattes des souris témoins à partir de la première heure de l'expérimentation.

De plus, une augmentation du volume de la patte des souris est observée à la première heure comparée à toutes les heures de l'expérimentation ($51,46 \pm 6,88\%$, $42,59 \pm 7,78\%$, $40,30 \pm 8,68\%$, $40,60 \pm 7,41$ et $39,25 \pm 8,34\%$) deuxième, troisième, quatrième, cinquième et sixième heure, respectivement. Après six heures d'expérimentation le pourcentage de l'augmentation du volume des pattes des souris témoins est significativement diminué comparé à celui de la première, deuxième et troisième heure (**Fig. 13**).

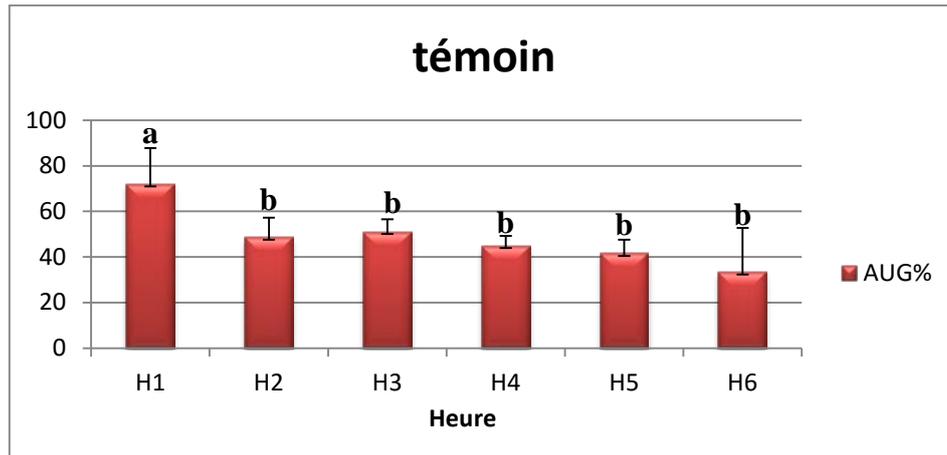


Figure13 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des souris témoin pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes diffèrent significativement (Newman-Keuls, $P < 0,05$).

II-1-2-1-2- Groupe standard

Pour le groupe standard, les résultats obtenus montrent que l'administration de l'anti-inflammatoire du Diclofénac à (50mg/kg PC) provoque une diminution du volume de la patte des souris pendant les six heures de l'expérimentation. En effet, cette réduction est observée à partir de la deuxième heure et continue jusqu'à la fin de l'expérimentation. A la fin de l'expérimentation (sixième heure), le pourcentage de l'augmentation du volume des pattes des souris standard est moins important que celui de la 1ère heure (**Fig.14**).

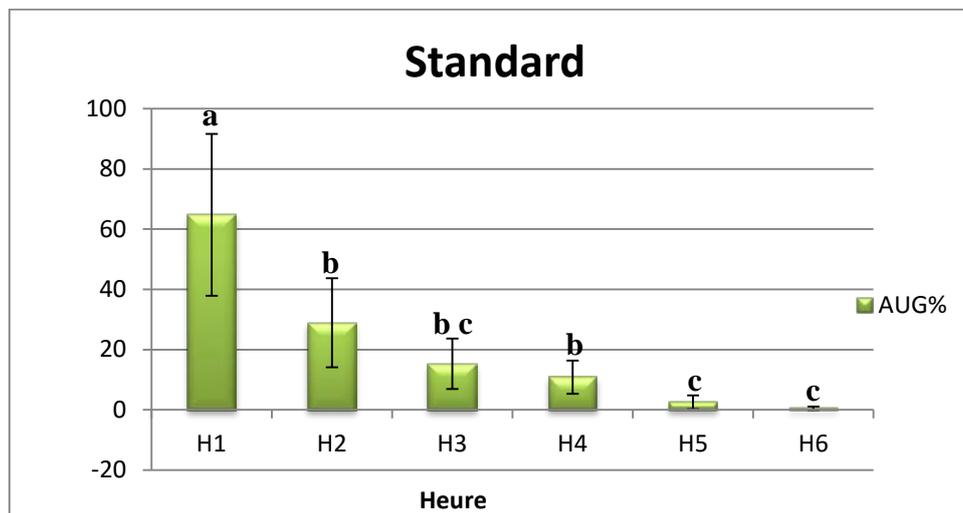


Figure 14 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des souris standard pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes diffèrent significativement (Newman-Keuls, $P < 0,05$).

II-1-2-1-3- Groupe trait par l'extrait aqueux de bioglucumin à dose 50mg/kg

Le traitement par l'extrait aqueux de bioglucumin (50 mg/kg PC) induit une diminution de volume de la patte des souris à partir de la deuxième, et jusqu'à la sixième heure de l'expérimentation. De plus, à la cinquième heure le pourcentage de l'augmentation du volume des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux de bioglucumin à dose (50 mg/kg PC) montrent des valeurs réduites ainsi que la sixième heure (**Fig.16**).

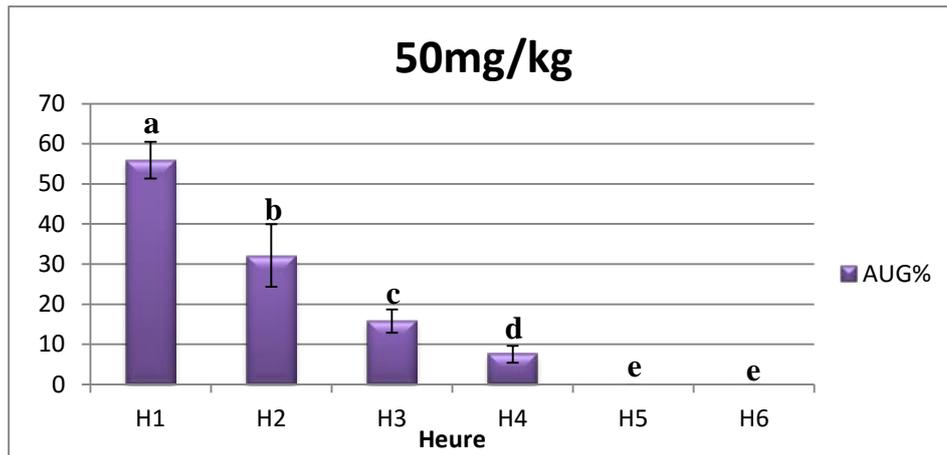


Figure16 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des souris traitées par extrait de bioglucumin (50mg/kg PC) pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes diffèrent significativement (Newman-Keuls, $P < 0,05$).

II-1-2-4- Groupe trait par l'extrait aqueux de bioglucumin à dose 100mg/kg

L'essai de lot traité oralement par l'extrait aqueux de bioglucumin à la dose (100mg/kg PC) ont a montré une inhibition de l'œdème dans la troisième heure ($15,32 \pm 5,08\%$) et spécialement dans la troisième heure ($6,36 \pm 5,43\%$). L'inhibition de l'augmentation diminue avec le temps jusqu'à la sixième heure (**Fig. 17**).

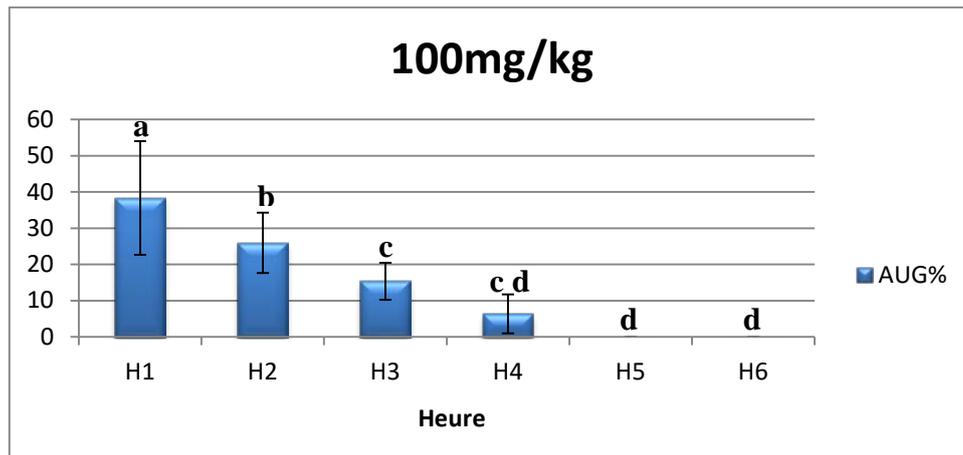


Figure17 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des souris traitées par extrait de bioglucumin (100mg/kg PC) pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes indiquent des différences significatives (Newman-Keuls, $P < 0,05$).

II-1-2-5-Groupe trait par l'extrait aqueux de bioglucumin à dose 150mg/kg

Il a été observé chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de Bioglucumin à la dose (300mg/kg PC), une importante diminution du volume de l'œdème à partir de la deuxième heure.

De plus, à la cinquième heure le pourcentage d'augmentation du volume des pattes des souris montrent des valeurs significativement réduites comparées aux valeurs de la troisième et quatrième heure respectivement (**Fig.18**).

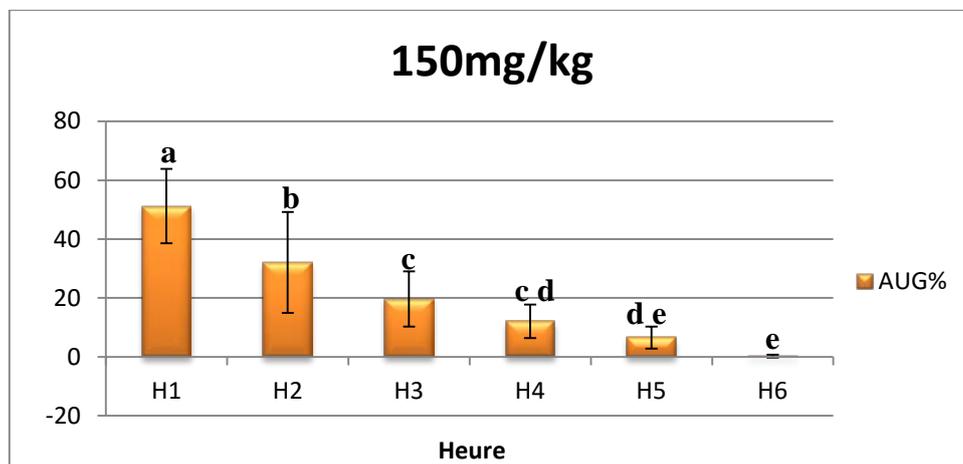


Figure18 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des souris traitées par extrait de bioglucumin (150mg/kg PC) pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes indiquent des différences significatives (Newman-Keuls, $P < 0,05$).

II-1-2-1- Le pourcentage d'inhibition (%INH) du volume de la patte de groupe standard traité par le Diclofénac

Pour le groupe standard, l'administration du Diclofénac à une dose de 50 mg/kg PC présente une inhibition de l'œdème de la patte de souris à la première heure jusqu'à la sixième heure. En effet, cette activité atteint $98,81 \pm 1,38\%$ à la sixième heure de l'expérimentation.

De plus chez le groupe standard, l'administration orale du Diclofénac (50 mg/kg PC) aux souris exerce une inhibition de l'augmentation du volume des pattes des souris standard de la première heure jusqu'à la quatrième (Fig.19).

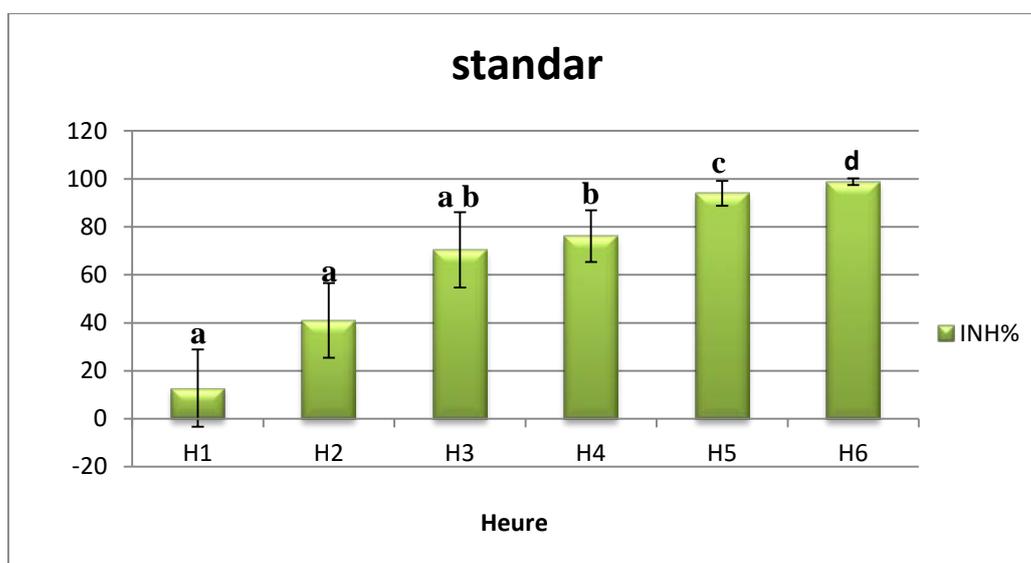


Figure19 : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte des souris standard traitées par Diclofénac pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes Diffèrent significativement (Newman-Keuls, $P < 0,05$).

II-1-2-2- Le pourcentage d'inhibition (%INH) du volume de la patte de groupe traité par l'extrait de bioglucumin à dose1 (50mg/kg)

L'administration orale de l'extrait aqueux de bioglucumin à la dose de 50 mg/kg PC présente une activité inhibitrice de l'œdème de la patte des souris, cette activité augmente progressivement jusqu'à la sixième heure de l'expérimentation, à ce stade sa valeur est 5 fois plus élevée que celle notée à la première heure. (Fig.20)

De plus, une différence significative est notée entre les valeurs du pourcentage d'inhibition de l'augmentation du volume des pattes pendant la deuxième, troisième et quatrième heure, Respectivement).

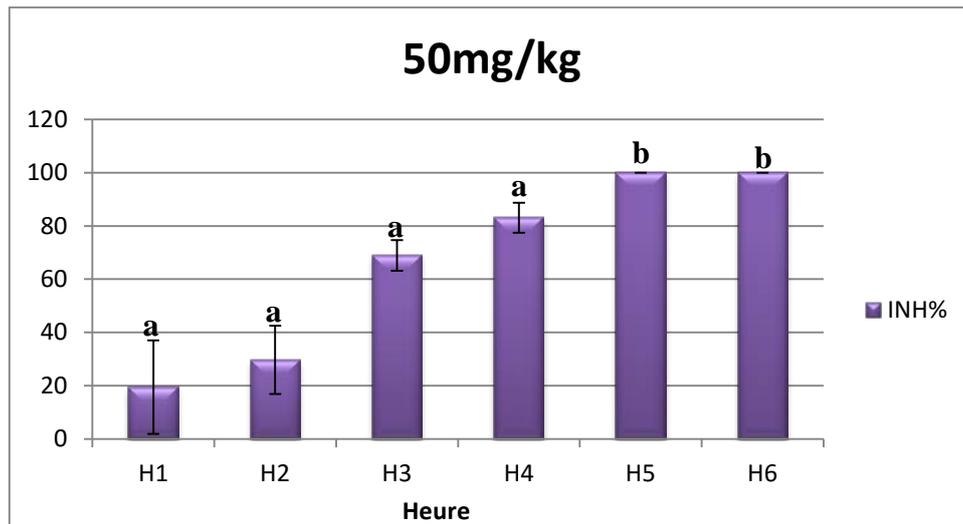


Figure20 : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte des souris traitées par l'extrait aqueux de bioglucumin (100mg/kg PC) pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes indiquent significativement (Newman-Keuls, $P < 0,05$).

II-2-3- Le pourcentage d'inhibition (%INH) du volume de la patte de groupe traité par l'extrait de bioglucumin à dose2 (100mg/kg)

A la dose de 100 mg/kg PC l'effet inhibiteur de l'extrait de bioglucumin administré par voie orale se manifeste dès la première heure qui suit l'injection de la carragénine avec un pourcentage d'inhibition de l'ordre de ($44,52 \pm 18,35\%$), cette activité augmente progressivement jusqu'à la sixième heure (100%). L'analyse statistique de ce résultat a révélé qu'il possède une activité anti-inflammatoire et montre significativement (**Fig.21**) à la troisième heure un pourcentage d'inhibition de ($70,04 \pm 9,23\%$).

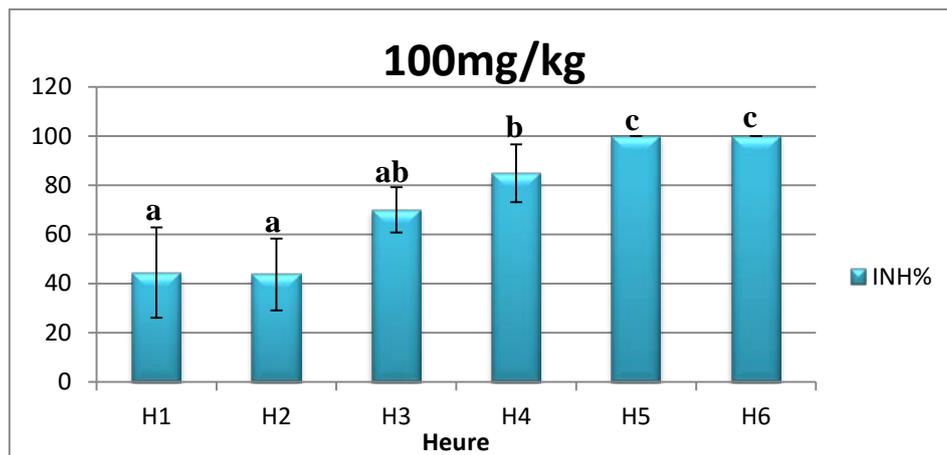


Figure21 : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte des souris traitées par l'extrait aqueux de bioglucumin (100mg/kg PC) pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes indiquent significativement (Newman-Keuls, $P < 0,05$).

II-1-2-4- Le pourcentage d'inhibition (%INH) du volume de la patte de groupe traité par l'extrait de bioglucumin à dose3 (150mg/kg)

Le traitement par l'extrait aqueux (150 mg/kg PC) provoque une inhibition très significative de l'augmentation du volume de la patte des souris à la première heure comparée à la sixième heure. De plus, à la deuxième heure est 5.9 fois plus important que celle observée à la sixième heure (**Fig.22**).

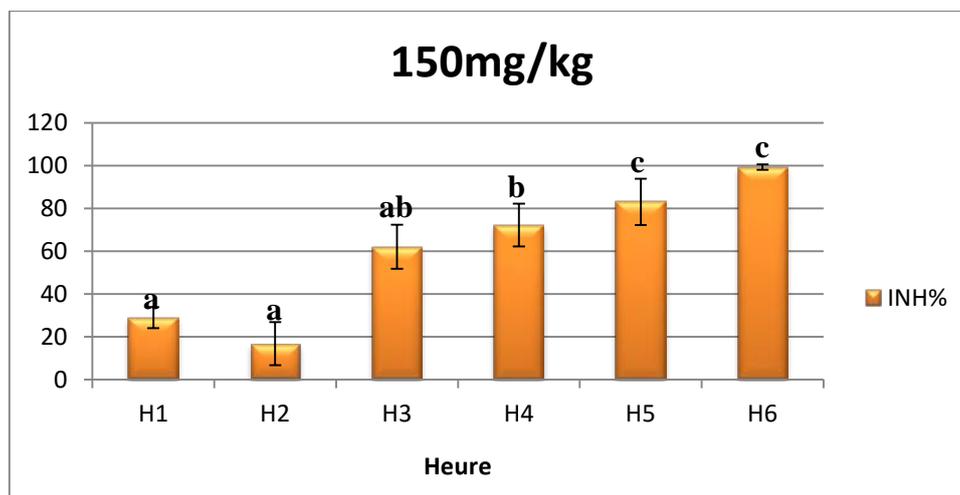


Figure22 : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte des souris traitées par l'extrait aqueux de bioglucumin (150mg/kg PC) pendant 6h. Moyennes suivies de lettres différentes significativement (Newman-Keuls, $P < 0,05$).

II-1-2-5- Comparaison entre les pourcentages d'inhibition de groupe standard et les doses (INH%)

Le traitement par le Diclofénac 50mg/kg PC est moins efficace que l'extrait aqueux de bioglucumin à la dose de 100mg/kg PC dans la prévention de l'œdème aigu de la patte des souris, particulièrement à la deuxième heure avec un pourcentage d'inhibition de $(80,83 \pm 2,57\%)$ pour le Diclofénac et de $(84,91 \pm 3,91\%)$ pour la dose de 50mg/kg PC.

De plus, l'activité inhibitrice de l'extrait aqueux de bioglucumin à la dose de 50 et 100mg/kg de PC est significativement plus importante par rapport à l'extrait aqueux à la dose de 150mg/kg PC (**Fig.23**).

Des résultats identiques ont été obtenus avec le groupe traité par l'extrait aqueux de Bioglucumin aux doses 50 et 100mg/kg PC au bout de 1, 2, 3, 4, 5 et 6 heures.

A la sixième heure ont été notés un effet inhibiteur identique de l'extrait aqueux de bioglucumin à la dose de 50, 100 et 150mg/kg PC comparé aux groupes traités par le Diclofénac (50mg/kg PC).

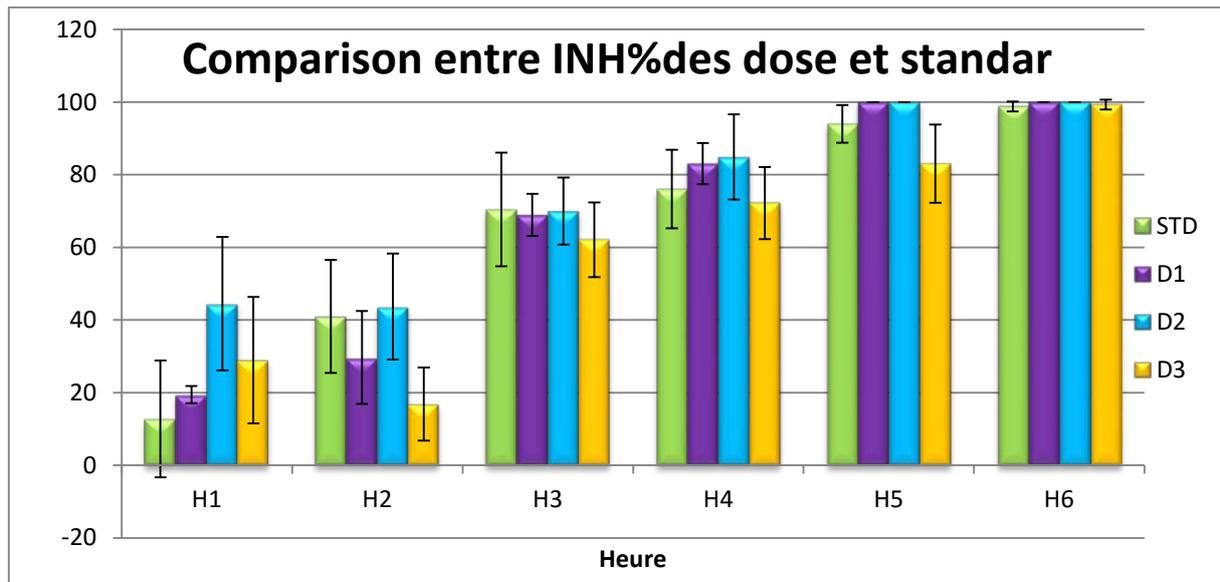


Figure23 : Pourcentage d'inhibition de la patte des souris traité par l'extrait aqueux de boiglucomin à dose 50, 100,150mg/kg PC successivement et les souris traité de groupe standards traité par Diclofénac (50mg/kg PC)

II-2- L'étude histologique

L'examen microscopique de l'étude histologique réalisée sur les pattes de souris a Montré que :

II-2-1- Groupe négative

Les souris de ce groupe n'ont subi aucun traitement et l'examen microscopique montre un revêtement cutané reconnu par (**Fig.24**)

❖ **Épiderme:** fait d'un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé.

❖ **Derme:** conjonctive vasculaire contient des annexes (glandes sébacés, les glandes Sudoripares).

❖ **Hypoderme:** fibro-adipeux, comporte quelque vaisseau sanguin.

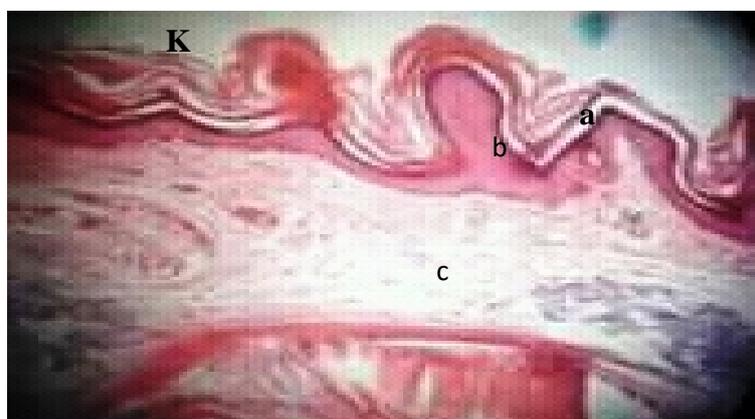


Figure24 : présentant les tissus de la patte de souris témoin négative(GX10)

K : kératine/**a** : épiderme/**b** : derme/**c** : hypoderme

II-2-2- Groupe témoin

La lecture microscopique des tissus de la patte des souris du groupe témoin montre une inflammation important avec des tissus conjonctif lâche et structure anaxelle pilosébacé avec dissociée par l'œdème qui été séparé du hypoderme (couche basale) et le derme par l'œdème des capillaire conjonctif avec des hématies des glande pilosébacé. Un infiltrat inflammatoire polynucléaire avec filament de fibroblaste et congestion vasculaire avec hémorragie de sang (**Fig.25**).

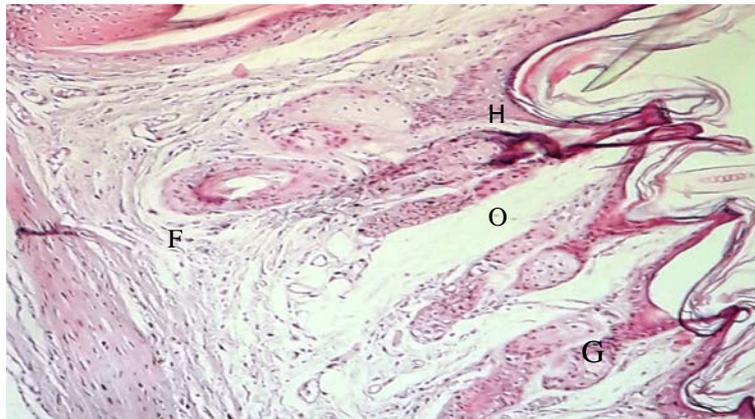


Figure25 : présentant les tissus enflammés de la patte des souris de groupe témoin (G×40)

O : œdème/**F** : fibroblaste/**G** : glande pilosébacé/**H** : hémorragie.

II-2-3- Groupe standard

Après l'examen microscopique des tissus des pattes des souris traitée par le diclofénac on n'observe qu'un infiltrat inflammatoire persistance d'intensité moindre par rapport au témoin (**figure26**).

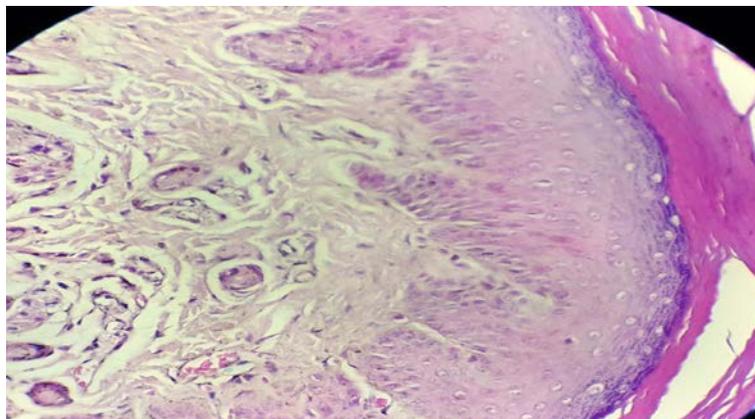


Figure26 : photo microscopique des tissus enflamme des pattes des souris de groupe traité par diclofénac (G×40).

II-2-4- Groupe traité par l'extrait bioglucumin à dose 50mg/kg

Un infiltrat inflammatoire moins intense est observé chez les groupes traité par l'extraits a la dose 1(50mg /kg) par rapport au groupe témoin et au groupe standard. Et un très léger œdème persistante et pas d'écoulement entre la couche basale et le derme (**Fig.27**).

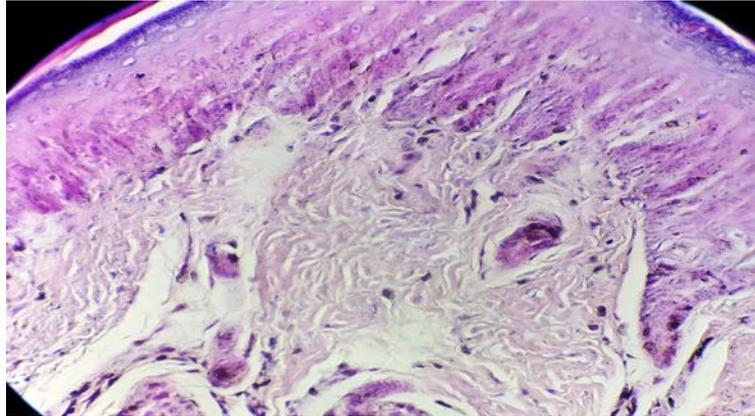


Figure27 : photo microscopique des tissus enflamme des pattes des souris groupe de traité par l'extrait a dose 100mg/kg PC (G×40).

II-2-5- Groupe traité par l'extrait bioglucumin à dose 100mg/kg

La lecture dès les lames de groupe traité par l'extrait bioglucumin à dose 100mg/kg révèle un léger œdème et infiltrat moins intense que le groupe témoin (**Fig.28**).

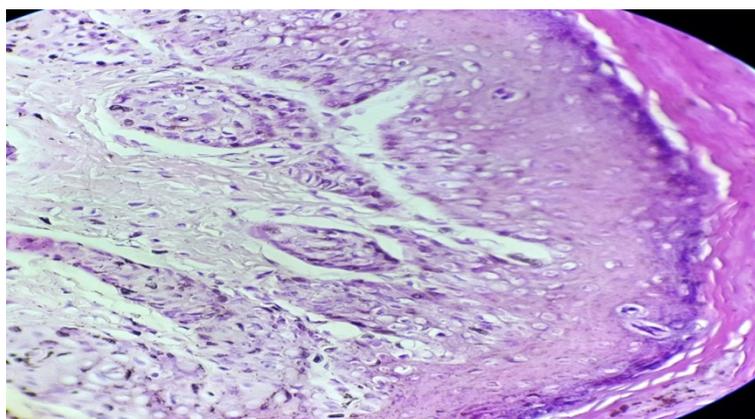


Figure28 : photo microscopique des tissus enflamme des pattes des souris de groupe traité par extrait à dose 100 mg/kg PC (G×40).

II-2-6- Groupe traité par l'extrait de bioglucumin à dose 150mg/kg

Concernant les tissus de la patte des souris du groupe traité par l'extrait bioglucumin a dose3 (150mg/kg PC) on observe un œdème est aussi important que le groupe témoin et il est très parsemée avec un infiltrat du polynucléaire(**Fig.29**).

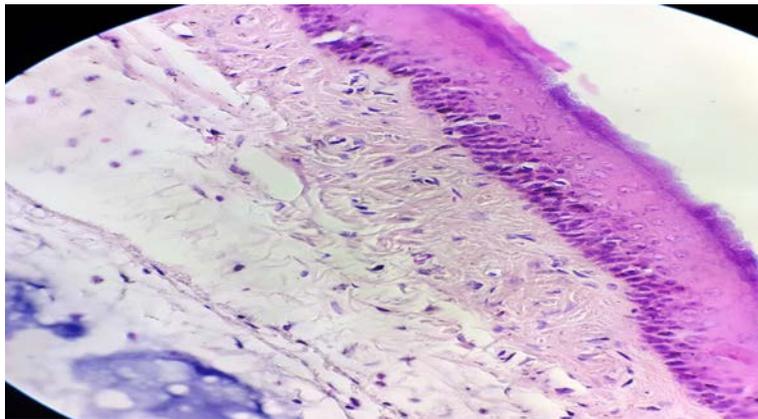


Figure29 : photo microscopique des tissus enflamme des pattes des souris traitée par l'extrait bioglucumin à dose 150 mg/kg PC (G×40).

II-3- Discussion

L'objectif de notre étude était de déterminer l'activité anti-inflammatoire d'extraits des plantes médicinales à savoir : l'extrait de bioglucumin aux doses différentes sur l'œdème inflammatoire aiguë de la patte droite postérieure des souris induit par la carragénine selon la méthode de **Winter et al(1962)**.

Deux plantes médicinales (mushroom et curcumine) ont fait l'objet de cette étude. Le curcumine est une plante largement utilisée dans le traitement comme désinfectant intestinal et contre les rhumatismes. Et Le mushroom (*Hericium erinaceus*) qui peut réguler les fonctions de système nerveux, digestif, circulatoire et immunitaire de l'organisme, ce qui promouvoir la santé globale de l'homme **Jiang et al (2014)**

Après une observation pendant 24 heures, aucune manifestation de toxicité n'a été notée chez les souris au quelles l'extrait aqueux de bioglucumin a été administré oralement aux doses 50mg/kg, 100mg/kg et 150mg/kg PC, ceci indique que l'extrait aqueux de bioglucumin est considéré comme pas toxique.

Les travaux de **Bernard et al (2005)** confirment les résultats de l'extrait de Curcumine et *Hericium erinaceus*. Particulièrement montrent que le Curcumine n'a aucun effet toxique majeurs répertorié avec les doses orales allant jusqu'à 8g/jour, à part quelques troubles gastro-intestinaux du type diarrhées et nausées, s'amendant spontanément sans interruption du traitement.

Une étude récente (2016) menée sur des rats supplémentés en *Hericium* a permis de mettre en évidence une augmentation de l'expression de la Lipoxine A4 (LXA4) dans différentes régions cérébrales. Cette molécule, LXA4, agit comme un « signal de freinage » du processus inflammatoire. Les auteurs de cette étude **Trovato et al (2016)** Concluent que l'*Hericium* constitue un composant clé pour prévenir la dysfonction neuronale grâce à son action anti-inflammatoire locale (via la stimulation de la synthèse de Lipoxine A4).

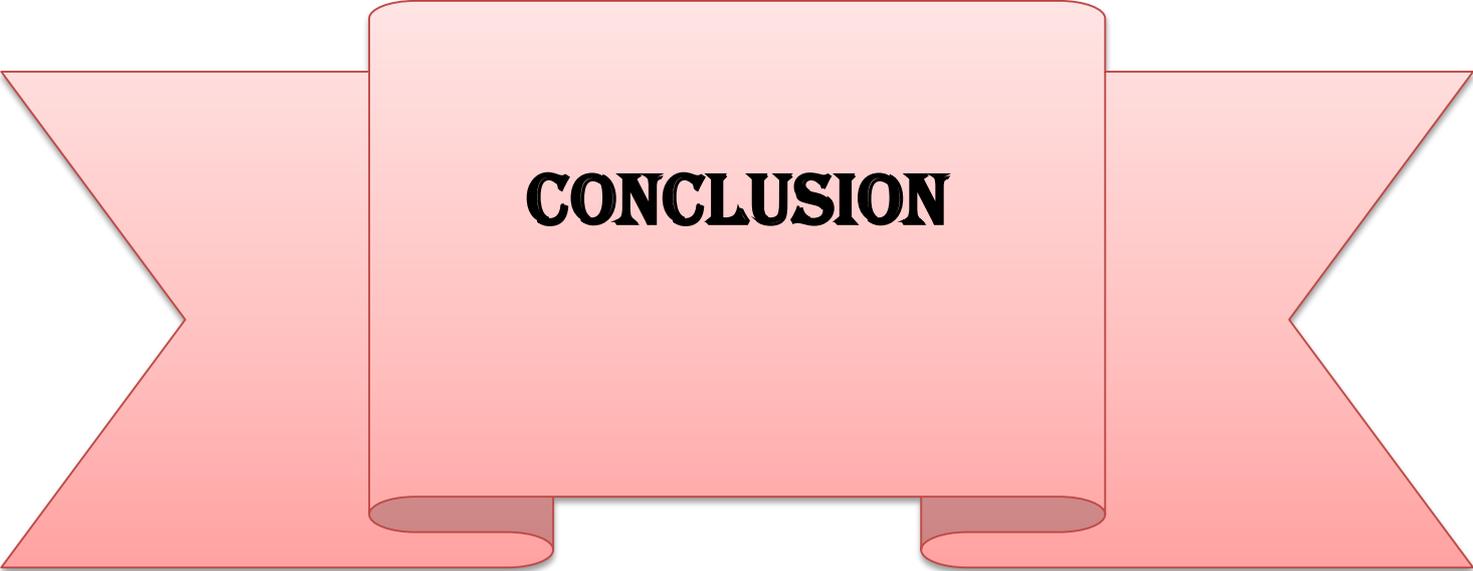
En effet, l'injection de la carragénine provoque la libération de plusieurs médiateurs chimiques qui sont responsables du processus inflammatoire. Cette réponse inflammatoire est biphasique dont la phase initiale, qui dure environ une heure, est due à la libération de l'histamine et de la sérotonine, la bradykinine est libérée au cours de la deuxième phase (1,5–

3 heures), et la biosynthèse des prostaglandines intervient au-delà de la troisième heure **Wantana et al (2009)**. Ces médiateurs augmentent la perméabilité des capillaires de la région. En conséquence, l'exsudat s'échappe de la circulation sanguine vers l'espace interstitiel. Cet exsudat est la cause de l'œdème localisé, qui, à son tour, comprime les terminaisons nerveuses et détermine ainsi une sensation de douleur (**Devulder et al., 2002 ; Rousselet et al., 2005**).

Les résultats obtenus montrent que l'administration de l'anti-inflammatoire du Diclofénac à (50 mg/kg) provoque une diminution du volume de la patte des souris pendant les six heures de l'expérimentation. De plus, les résultats obtenus par **Ahmad et son équipe (2013)** ont montré que les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment le Diclofénac, à des doses importantes, modifient la réponse inflammatoire en inhibant l'activation des neutrophiles et d'autres cellules inflammatoires, bloquant ainsi la production d'enzyme telle que collagénase et élastase.

De plus, les résultats montrent que l'extrait aqueux de bioglucumin à la dose 50 et 100mg/kg PC réduit de façon significative l'œdème induit par la carragénine. L'inhibition de l'œdème par l'extrait aqueux de bioglucumin à la dose 50 et 100 mg/Kg PC est comparable, à celle du Diclofénac. Néanmoins ces résultats concordent avec les constatations de **Bernard (2005)** et son équipe qui exhibent l'action anti-inflammatoire de la curcumine, qui est basée au niveau moléculaire sur des effets inhibiteurs vis-à-vis de la COX-2, des LOX, de l'iNOS et de la production de cytokines.

De plus, l'extrait aqueux de bioglucumin s'est révélé plus actif (97%) plus précisément à la cinquième et sixième heure avec les 3 doses 50,100 et 150mg/Kg PC. Ces résultats concordent avec plusieurs recherches qui montrent que l'activité anti-inflammatoire de l'extrait peut s'expliquer en partie par la présence dans les composés polyphénoliques comme les tanins et les flavonoïdes (**Bruneton, 1993**).



CONCLUSION

Conclusion

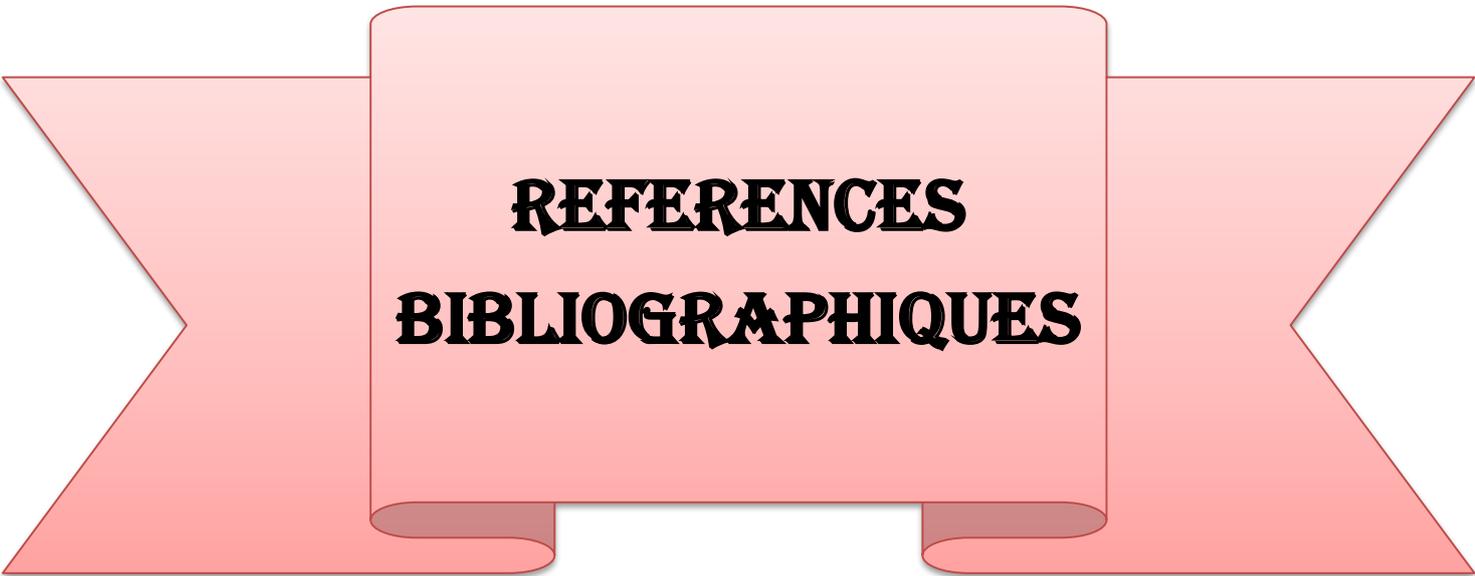
Les plantes médicinales restent toujours une source fiable des molécules bioactives, ayant montré leurs efficacités dans le traitement de diverses pathologies, tout en prévenant l'apparition des effets secondaires observés, lors de l'utilisation des médicaments de synthèse Chimique.

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 orale du Diclofinac (50mg/Kg) réduit de façon significative l'inhibition de l'œdème de la patte de souris.

In vivo, l'extrait aqueux de bioglucumin montre une activité anti-inflammatoire importante par rapport à la Diclofénac. En effet, lors du test d'inhibition du développement de l'œdème de la patte induit par la caragénine chez la souris permet de conclure que l'extrait aqueux de bioglucumin appliqués localement possède un effet anti-inflammatoire significativement,

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des extraits de bioglucumin montre que ces plantes possèdent un pouvoir pharmacologique, ce qui valide son usage traditionnel pour le soulagement de diverses affections inflammatoires.

Ces études doivent être orientées vers la détermination des mécanismes moléculaires et cellulaires des composés actifs des extraits de bioglucumin, et l'évaluation de leurs effets sur le processus inflammatoire, ainsi que les enzymes impliquées dans la production des espèces oxygénées réactives.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Adrie C, Pinsky MR, (2000).The inflammatory balance in humansepsis. Intensive care Med; 26:364_375.

Aggarwal BB, Shishodia S sandur SK, Pandey MK, sethi G, (2006). inflammation and cancer: biochempharmacol 72: 1605_1621.

Ahmed, Hammoud, Rizk, and Ismail. (1970), Planta Med., 18, 227-231.

Alain Nuhrich, (2015) ufr des sciences pharmaceutiques université de bordeaux.

Ammon H. P, Safayhi H, Mack T.Sabieraj J, (1993). Mechanism of anti-inflammatory actions of curcumne and bowellicacids. Ethnopharmacology, 38:113-119.

Anil k, Jyotsan D, Anup S, (2011). A Review on spice of life curcuma longa(turmeric) . International Journal of Applied biology and Pharmaceutical Technology. Volume: 2 ISSN 0976-4550:372

Araujo Cc, Leon, (2001). Biological activities of Curcuma longa L. Mem Inst Oswaldo Cruz;96:723-28.

Barnes Peter J, (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecularmechanisms. Clinical Science, 94, 557-572.

Barton G M, (2008). Calculated response: control of inflammation by the innate immune system. J Clin Invest, 118, 413-420

Bianchi M E, (2007). PAMPs and alarmins: all weneed to know about danger. J LeukocBiol, 81, 1-5.

Blain, Jouzeau, Netter and Jeandel, (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. RevMéd Interne, 21, 978-88.

Bohlman F , Burkhardt, T. and Zdero, C. (1973), Naturally Occuring Acetylenes, Academic Press, London, 452.

Boullard B., (2001).Dictionnaire des plantes medicinales du monde: Estem:174. Chem Res toxicol16 :1642-52

Buruk, K, Sokmen, A., Aydin, F. and Murat Erturk, M. (2006), *Fitoterapia*, 77: 388 391.

Calvano SE, Xiao W, Richards DR (2005). A network-basedanalysis of systemic Inflammation in humans. Nature, 437, pp. 1032-1037

Carl crouzilles et carole siebert, (2010) , processus inflammatoires et infectieux ; pp 200 ; (9,12) pp, Italie.

Cazin François Joseph, (1868). Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes, troisième édition.

Charles Duyckaerts, pièrrefourret et jean_jacqueshauw ;(2003). Anatomie pathologique, niveau PCEM2.

- Charles** N Serhan, Peter A Ward and Derek W Gilroy (2010). Fundamentals of Inflammation. Cambridge University Press, 2-3.
- Clarke** J. Sabrena M. B.; Edward C.; Jo Rae W., (1996). Surfactant protein A protects growing cells and reduces TNF-alpha activity from LPS-stimulated macrophages. *American Journal of Physiology*, 271:310-319.
- Coussens** LM, Werb Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature* ; 420: 860-7
- Dainichi** T, Ueda S, Furue M, Hashimoto T. (2008). By the grace of peeling: the brace function of the stratum corneum in the protection from photo-induced keratinocyte carcinogenesis. *Arch Dermatol Res*. 300:S31-8.
- Delaveau** P.(1987) Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Paris : Albin Michel , p.130-136.
- Dohare** P, Garg (2008) U, Et Al. Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil: in rat embolic stroke model. *BMC Complement Altern Med.*; 8:55.
- Eming**, S.A, Werner, S., Bugnon, P., Wickenhauser, C., Siewe, L., Utermöhlen, O. et al.(2007). Accelerated wound closure in mice deficient for interleukin-10. *Am J Pathol*; 170: 188–202
- Eisenhut** R, Fritz D, Tiefel P, (1995). Investigations on nutritionally valuable constituents (mineral substances, amino acids, aromatic) of *Hericium erinaceus* (Bull.:Fr.) Pers. *Eur J Horticult Sci*; 60(5):212-21
- Erdemoglu** N, Küpeli E, silada E Y (2003). Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 89, 123–129.
- Fitoterapia** 74(6), 609-612.
- Fonteneau** Paul, (2004), immunologie (traduction de la 4^{ème} édition anglaise).
- Fora** CG, lauer KF, Stefan C, Banu C.(2009) *Hericium erinaceus* and *Sarcoscypha coccinea* in deciduous forest ecosystem. *Journal of Horticulture, Forestry and Biotechnology.*; 13:67-68
- Girre**, L. (1991). *Journal de Pharmacie de Belgique*, 46(5), 325-6.
- Grandin** Matthieu ; (2013). les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances en pratique officinale, thèse de doctorat en pharmacie, pp. 24-26.
- Guminska** B, Wojewoda W, (1985). Grzyby i ich oznaczenie. Warszawa: PWRIL;
- Gurtner** G. C., Werner S., Barrandon Y., Longaker M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature* 453, 314–321.
- Henzen** .C (2003). Traitement aux glucocorticoïdes : risques et effets secondaires. *Forum médical suisse*, 19, 442-446.
- Hogan S.P.**, Rosenberg H.F., Moqbel R., Phipps S., Foster P.S., Lacy P. et Kay A.B. (2008). Rothenberg ME (2008). Eosinophils: Biological Properties and Role in Health and Disease. *Clinical and Experimental Allergy*, 38: 709-750.

- Jansen P.C.M., GRUBBEN G.J.H., CARDON D,** (2005). Ressources végétales de l'Afrique tropicale 3. Colorants et tanins. Wageningen, Pays-Bas : PROTA,.-238p.
- Jiang S, Wang S, Sun Y, Zhang Q.**(2014). Medicinal properties of *Hericium erinaceus* and its potential to formulate novel mushroom-based pharmaceuticals. *Appl Microbiol Biotechnol.*;98:7661-7670.
- Kaij-A-Kamb, M., Amoros, M., Chulia, A. J., Kaouadji, M., Mariotte, A. M., Girre, L.** (1991). *Journal de Pharmacie de Belgique*, 46(5), 325-6.
- Kaij-A-Kamb, M., Amoros, M., Chulia, A. J., Kaouadji, M., Mariotte, A. M., Keong CY, Badrul A, ing YS, Zakiah I.**(2007). Quantification and identification of polysaccharide contents in *Hericium erinaceus*. *Nutrition and food science.*;37(4)/260-271.
- Kumar Vinay, Abul K Abbas, Nelson Fausto and Richard Mitchell** (2007). *Robbins Basic Pathology*, 8th Edition, 20-60
- Kumarasamy, Y, Middleton, M., Reid, R. G., Nahar, L. and Sarker, S.D.** (2003), *Fitoterapia*74: 609–612.
- Léger Jean-François,** 2007, taxons de la BDTFX.
- Majno G. et Joris I.** (2004). *Cellules, tissus et maladies*. Oxford Univ Press.
- Male D., Roitt Y., Brostoff J. et Roth D.B.** (2007). *Mécanisme de l'immunité innée*. Immunologie. Eds, Masson (France), 155p.
- Martinez jean Sébastien,** anti inflammatoire, 2011.
- Medzhitov R.**(2008) origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454, pp. 428-435
- Menz, J., Winkelmann, R. K.** (1987), *Contact dermatitis*, 16, 169.
- Middleton, M., Cox, P. J., Jaspars, M., Kumarasamy, Y., Nahar, L., Reid, R., Sarker, S. D.** (2003). *Biochemical Systematics and Ecology*, 31(6), 653-656.
- Miyazawa M, Matsuda N, Tamura N, Ishikawa R.** (2008) Characteristic flavour of volatile oil from dried fruiting bodies of *hericium erinaceus* (Bull;Fr.) Pers. *Journal of Essential Oil Research*;20:420-423.
- Mohr, et al.**(2001), the impact of medical technology on future health care costs : final report. Bethesda : project hope.
- Mori H, aizawa K, inakuma T, Ichii A , Yamauchi R, Kato K,** (1998) structural analysis of the β -D glucan from the fruit body of *hericium erinaceus* *Journal of Applied Glycoscience*;45(4):361-365.
- Monea, M., Racz-Kotilla, E.** (1978). *Revista Medicala*, 24(2), 166-71.
- Nathan C** (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420, 846-852
- Nicolas Jean-François, Florence Cousin and Jean Thivolet** (2001). *Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie*. John Libbey Eurotext, 2001, 55-58.
- Noh HJ, Yang HH, Kim GS , Lee DY, choi JH, et al.**(2005) chemical constituents of *Hericium erinaceus* associated with the inhibitory activity against cellular senescence in human umbilical vascular endothelial cells, *J Enzyme Inhib. Med.Chem.*;30(6):934-940

- Nourshargh**Sussan, Fritz Krombach, and ElisabettaDejana (2006). The role of JAM-A and PECAM-1 in modulating leukocyte infiltration in inflamed and ischemic tissues. *Journal of Leukocyte Biology*, 80, 714-718.
- Ochsmann**, Jörg. (2005). The Knapweed pages. <http://www.centaurea.net>
- Patrice** Magnard. (2014). La réaction inflammatoire aiguë. Copyright 2000-2014 Maxicours RCS PARIS B432623429.
- Penso** G, (1986). Les plantes médicinales dans l'art et l'histoire. Paris : Roger Da Costa ed
- Perry** M. (2008)-C. Evaluation de la curcumine comme agent anti-cancéreux dans le traitement des tumeurs cérébrales. Mémoire : Chimie : Montréal :
- Picher**, M., Savane, T. and Ampara, T. J. (1984), *J. Nat. Prod.*, 47, 184-185.
- Pirard** Mady, Initiation à la phytothérapie Guide pratique d'une herboriste, 2016.
- Prin** L, Hachulla E, Hennache B, Bonnotte B, Dubucquoi S, Abbal M, Faure G, Bouletreau P. (2009).
- Qian** FG, Xu GY, Du SJ, Li MH, (1990). Isolation and identification of two new pyrone compounds from the culture of *Herichium erinaceus*. *Yao Xue Xue Bao.*;25(7):522-525
- Quezel**, P. and Santa, S. (1963), Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales, TOME II, France – Paris, 1016, 1020.
- R. Kulikowski**, R. R. and Mascarenhas, J. P. (1978). *Plant Physiol.* 61, 575-580
- Rankin** J.A. (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues*, 15: 3-17.
- Rodet** Henri, (1872). Botanique agricole et médicale ou étude des plantes qui intéressent principalement les médecins, les vétérinaires et les agriculteurs, 2^e édit
- Rousselet** MC, Vignaud JM, Hofman P, Chatelet FP. (2005). Inflammation et Pathologie Inflammatoire. Paris Maloine; 320-331.
- Ruslan** M. (2008). Origin and physiological roles of inflammation *Nature*, 454: 428-435
- Sarker**, S. D. (2003). *Biochemical Systematics and Ecology*, 31(6), 653-656.
- Sen** T. Nag C. A. K., 1991.- Antiinflammatory evaluation of *Pluchea indicaroot* extract. *J. of Ethnopharmacology*, 33: 135-141.
- Setty** A R, Sigal L H (2005). Herbal Medications Commonly Used in the Practice of Rheumatology, Mechanisms of Action, Efficacy, and Side Effects. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 34, 773-784.
- Shang** HM, Song H, Wang LN, Wu B, Ding GD, Jiang YY, et al, (2014). Effects of dietary polysaccharides from the submerged fermentation concentrate of *Herichium caput-meduse* (Bull.:Fr.) Pers. On performance, gut microflora, and cholesterol metabolism in broiler chickens. *Livest Sci.*;167/276-285.
- Sharma** RA, Gescher AJ, Steward WP. (2005) Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer.* 41(13):1955-68.
- Singh** S. Bani S. ; Singh S. B. ; Gupta B. D. ; Banerjee S. K. ; Singh B., (1997). Antinflammatory activity of lupeol. *Fitoterapia*, LXVIII (1) : 9-16.
- Singla** A. K. ; Pathak k. (1990). Topical antiinflammatory effects of *Euphorbia prostrata* on carrageenan-induced foot pad oedema in mice. *Journal. Of Ethnopharmacology*, 29: 291-294.

Siwulski M, Zawirska-Wojtasiak R. (2007) comparison of chemical composition and content of volatile compound of carpophores of *Hericium erinacium*(bull.:Fr) Pers.cultivated on different types of sawdust. *Herba polonica*.;53(3)/218-223

Stamets P.(1993).Growing gourmet and medicinal mushrooms. Berkeley,CA:Ten Speed Press.

Skliar, M. I., Toribio, M.S. and Oriani, D.S. (2005), *Fitoterapia*, 76: 737– 739

Steinhubl S.R. (2007). Platelets as Mediators of Inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 21:115-121.

Suzuki T. ; Kishimoto Y.;Misawa M., (1996). Formalin-and carrageenan-induced inflammation attenuates place preferencesproduced by morphine,methamphetamne and cocaine. *Life Science*, 59: 1667-1674.

Swynghedauw Bernard, (2009). Quand le gène est en conflit avec son environnement (une introduction à la médecine darwinienne). 366, pp. 131-132

Tela Botanica, (2011). Projet de numérisation de la flore de L'Abbé Coste par le réseau Tela botanica.

Thiefin G, (2003). Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose, *Gastroentérologie clinique et biologique*, vol. 27, 498-510.

Trease, and Evans, (1983). *Pharmacognosy*, 225, 514, Bailliére, Tindall, London, Philadelphia, Toronto, Mexico City, Rio De Janero, Tokyo, Hong Kong.

Trovato A(2016) Redox modulation of cellular stress response and lipoxin A4 expression by *Hericium erinaceus* in rat brain: relevance to Alzheimer's disease pathogenesis », *Immun Ageing*.

Viana C. F. G. Aragao A. G. M.; Ribeiro R. A.; Magalhaes J. F. G.; Yale M . R., (1998). Effectsof *Ageratum connyzoides* in nociception and inflammation responseinduced by zymosan .*Fitoterapia*, LXIX (4): 349-354.

Wagner EF, Eferl R (2005). Fos/AP-1 proteins in bone and the immune system. *ImmunolRev* 208: 126–140

Wagner, J.G. et Roth, R.A. (2000). Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonaryvasculature. *Pharmacolrev* 52 : 349.

Weill B., Batteux F. et Dhainaut J. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck Universite (Paris). 12-23.

Winter.C.A, E.A. Risley et G.W. Nuss (1962). Carragenin-inducedoedema in hindpaw of the rat as an assay for anti-inflammatorydrugs. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 111, 544-547.

Wu DT , Li WZ, Chen J, Zhong QX, Ju YJ, Zhao J,et al.(2015). An evaluation system for characterization of polysccharides from the fruiting body of *hericium erinaceus* and identification of its commercial product.*Carbohydr Polym.*2015;124:201-207

Yang Y, Zhou CY, Zhang JS, Tang QJ. (2006); comparison of chemical component and biological activity of *Hericium erinaceus* fruit body and mycelial extracts. *Junwu Yanjiu*. 4(3):15-19.

Yayli, N., Ahmet Yas, A., Canan Gülec, C., Usta, A., Kolaylı, S., Coskunc, E. K. and Sengül, (2005), *Phytochemistry*, 66: 1741–1745.

Tableaux 9 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris témoin.

| | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|----------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|
| Moyenne | 71,975 | 48,5875 | 51,065 | 44,9225 | 41,4825 | 33,29 |
| Ecartype | 15,8748029 | 8,72799471 | 5,46012515 | 4,3948028 | 6,17033967 | 19,4655919 |

Tableaux 10 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris standard.

| | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Moyenne | 64,77 | 28,9125 | 15,29 | 10,855 | 2,535 | 0,51 |
| Ecartype | 26,8776685 | 14,7705052 | 8,37333466 | 5,51957426 | 2,25173267 | 0,58889727 |

Tableaux 11 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées par bioglucumin à la dose 50mg/kg de PC.

| | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|----------|------------|------------|-----------|-----------|----|----|
| moyenne | 55,9325 | 32,1375 | 15,82 | 7,49 | 0 | 0 |
| ecartype | 4,59284498 | 7,80973911 | 2,9173504 | 2,1132124 | 0 | 0 |

Tableaux 12 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées par bioglucumin à la dose 100mg/kg de PC.

| | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|----------|------------|------------|------------|------------|----|----|
| Moyenne | 38,3525 | 25,9575 | 15,3225 | 6,36 | 0 | 0 |
| Ecartype | 15,6673235 | 8,30217793 | 5,08450833 | 5,34722358 | 0 | 0 |

Tableaux 13 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées par bioglucumin à la dose 150mg/kg de PC.

| | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|---------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Moyenne | 12,74 | 40,9875 | 70,445 | 76,1125 | 93,9925 | 98,81 |
| Ecatype | 16,0894551 | 15,5703062 | 15,6886828 | 10,8184299 | 5,17991232 | 1,38578498 |

Tableaux14: pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées par bioglucumin à la dose 50mg/kg de PC.

| | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|----------|------------|------------|------------|------------|-----|-----|
| MOYENNE | 19,4225 | 29,68 | 68,9325 | 83,1 | 100 | 100 |
| ECARTYPE | 17,5709483 | 12,8223613 | 5,79555793 | 5,66102464 | 0 | 0 |

Tableaux15: pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées par bioglucumin à la dose 100mg/kg de PC.

| | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|----------|------------|------------|------------|------------|-----|-----|
| MOYENNE | 44,52 | 43,7225 | 70,04 | 84,9025 | 100 | 100 |
| ECARTYPE | 18,3503968 | 14,5737969 | 9,23073489 | 11,7150424 | 0 | 0 |

Tableaux16: pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées par bioglucumin à la dose 1 50mg/kg de PC.

| | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|----------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-------|
| MOYENNE | 28,98 | 16,84 | 62,0975 | 72,21 | 83,0625 | 99,33 |
| ECARTYPE | 4,85649393 | 10,0787761 | 10,3175802 | 9,9738728 | 10,811458 | 1,34 |