

République Algérienne Démocratique et Populaire

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



جامعة عبد الحميد ابن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة
والحياة

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

Présenté par

AFFANI roufaida et BELGHOUL chaimaa

Pour l'Obtention du Diplôme de

Master en **PHARMACOTOXICOLOGIE**

Thème

**Contribution à l'étude phytochimique et l'évaluation de
l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydroethanolique
de *Cichorium spinosum* L. –étude *in vivo*-**

Soutenu publiquement le/./....

Devant le Jury :

Président :	Benhamimed. A	MCA	Université de Mostaganem
Encadreur :	Djebli Nouredine	Pr	Université de Mostaganem
Co-Encadreur :	Chenini-Bendiab H	Dr	Université de Mostaganem
Examineur :	Douichene. S	MCA	Université de Mostaganem

Laboratoire de « Pharmacognosie & Api-Phytothérapie »

Année universitaire 2021/2022

Remerciements

Tout d'abords nous rendons grâce à Allah de m'avoir donné la vie, la force nécessaire pour réaliser ce travail. Louange à Allah, tout puissant, clément et miséricordieux. Un travail de fin d'étude est le fruit d'un travail collectif.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre mémoire et qui m'ont aidée lors de la rédaction de ce document.

Nous tenons à témoigner toute nos reconnaissances aux personnes suivantes, pour leur soutien et leur aide dans la construction de cette étude

*Notre encadreur Monsieur **Djebli Noureddine** professeur au département de biologie de l'université de Mostaganem, qui à travers son rôle de directeur de mémoire et professeur, sa patience et ses précieux conseils, pour sa disponibilité exceptionnelle et ses nombreuses critiques constructives qui nous serviront beaucoup à l'avenir.*

*Nous souhaitons à adresser nos remerciements les plus sincères au Co-encadreur Madame **Chenini Bendjab Hadjer**, une femme de science passionnée, dévouée et perspicace qui a à cœur la formation et la réussite de ses disciples pour la richesse et la qualité de son enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à ses étudiants une formation de qualité. Mille merci pour votre soutien, votre confiance inébranlable.*

*Nous exprimons nos reconnaissances à Madame **Benhamimed. A** qui a eu l'amabilité et fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.*

*Nous exprimons nos profondes gratitude et mes plus vifs remerciements à Madame **Douichene. S** qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être examinatrice de ce travail.*

Nous remercions aussi, toute l'équipe de laboratoire de recherche et les intervenants professionnels responsables de notre formation.

Merci à tous

Dedicace

I dedicate this memoir with deep love to my dear parents.

*To my mother **Aziza Nacera** & my father **Belghoul Moulay**, who can hold their heads high and be proud to witness the result of their long years of sacrifices and hard work bear fruits; thank you for rising us into who we are today, for teaching us generosity and kindness, and for offering us the education needed to stand where we are standing now. I hope you can receive through this work as modest as it might be, the fruits of all your efforts and my feelings of eternal gratitude.*

*My brothers **Nacer** & **Meflah**, and my sister **Khadidja** who have always been there for me, for their help and endless support, and for being my greatest role models in life.*

*To my professor **Djebli Nouredine** & **Dr. Chenini Bendiab Hadjer**, I sincerely offer you my utmost thanks and gratitude for providing us with all the help and guidance we needed, and for supervising our work till the end, we are truly grateful for having had a chance to be part of your team. Might this work be a testament of our teamwork and our deep feelings of respect.*

*To **Mehallah Hafidha** & **Hammou Khadija Naoual**, my greatest thanks to you for sharing your knowledge with us, & for being there with us during the whole process. may Allah bless you.*

*To my partner **Affani Roufaida** for her patience, her moral support, and her cooperation throughout this work*

*To my friends **Cherifa, Asma, Aicha., Ghalia, Ilyes** & **Youcef**.*

Finally, I would like to thank all the people who have encouraged and helped me from near or far throughout my studies.

Chaimaa

Dedicace

*It is with the help and grace of **Allah**, who shows me the **golden star** so that I dedicate this modest work,*

*To my dear parents **Ali Affani & Khadija Ghouali** for all their sacrifices, love, tenderness, support and prayers throughout my studies, may God bless them and give them a long life,*

*To my siblings **Anes, Sabrina-Bouthaina, Soumia-Youssra, Chafika-Rahil** for their encouragement and moral support,*

*To all my family especially my maternal **Ghouali** young and old for their support, may this work be the fulfillment of your longed-for wishes, and the leak of your unfailing support, To all those who have a place in our hearts whether they are alive or dead.*

*To my scientific club « **BIOTECHNO** » it has been 4 years already since it was just an idea,. A special thanks to all the members who were in with me.*

*To my partner **Belghoul Chaimaa** for her moral support, her patience and understanding throughout this work, it was not easy but thanks to Allah, we made it. To other successes Inch Allah.*

*My sincere thanks to my professor **Djebli Nouredine** and Mrs **Bendiab Hadjer** for the quality of their teaching, there advice and there undeniable interest in all students,*

*My sincere thanks to Ms **Mehallah Hafidha** and Mrs **Hammou Khadija Naoual** who helped me with this work. Their enthusiasm and willingness to provide feedback made the completion of this research an enjoyable experience,*

To all those whom I love and respect and all those who know me closely or from afar,

*Thank you. My love for you all can never be quantified. **Allah** bless you*

Roufaida

Résumé

Cichorium spinosum L. est une plante connue pour ses propriétés antioxydante, antidiabétique, détoxifiante, ce qui lui a attribué une place importante en médecine traditionnelle, et qui lui suscite actuellement un réel intérêt pour de nouvelles formulations thérapeutiques. L'objectif de cette étude est d'évaluer *in vivo* l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum*. Un modèle expérimental a été soutenu, déterminant l'inflammation aigüe induite par un agent phlogistique. Au préalable, un test de toxicité a été réalisé, afin d'explorer les risques relatifs à la toxicité de l'échantillon étudié. Les souris ont été réparties en cinq groupes ; le groupe témoin de l'inflammation (Ti), groupes traités avec l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 50, 150 et 250 mg/kg de poids corporel (CSD1, CSD2 et CSD3 respectivement) et le groupe standard traité avec le diclofénac à 50mg/kg. Une heure après l'administration par gavage gastrique des différents échantillons, tous les animaux ont reçu une injection intra-articulaire à dose unique de 0.1 ml de la solution de carragénine à 1% au niveau de la région sub-plantaire. L'œdème de l'inflammation a été évalué pour chaque souris par la mesure du diamètre de la patte avant et après l'injection de l'agent phlogistique à des intervalles d'une heure, pendant 6 heures. L'expérimentation a été dénouée par une étude histologique du tissu de la patte. Les résultats ont démontrés une atténuation hautement significative ($P \leq 0.001$) de l'œdème à la deuxième phase de l'inflammation chez les groupes CSD2 et CSD3 comparativement au groupe Ti. De plus, cet effet anti-inflammatoire a été significativement marqué à la 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} heure comparativement au groupe STD. L'histologie a complété les constatations macroscopiques, en approuvant l'action anti-inflammatoire de l'extrait de *C. spinosum* à 250mg/kg. En effet, le groupe CSD3 a manifesté un aspect microscopique régulier, sans altérations ni dommages résultant de l'inflammation aigüe induite par la carragénine, ce qui a nettement évoqué un profil physiologique. En conclusion, cette étude suggère que l'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium spinosum* L. possède un effet anti-inflammatoire, probablement conféré par ses composants phytochimiques. Afin d'élaborer de nouvelles substance pharmacologique, il serait intéressant, d'explorer les molécules bioactives contenues dans l'extrait de *C. spinosum* et comprendre leur mécanisme d'action dans le processus anti-inflammatoire.

Mot clés : *Cichorium spinosum* L., activité anti-inflammatoire, histologie, œdème, *in vivo*.

Abstract

Cichorium spinosum L. is a plant known for its antioxidant, anti-diabetic, detoxifying properties, which has given it an important place in traditional medicine and which is currently arousing real interest in new therapeutic formulations. The objective of this study is to evaluate in vivo the anti-inflammatory activity of the hydroethanol extract of *C. spinosum*. An experimental model was supported, determining the acute inflammation induced by a phlogistic agent. Beforehand, a toxicity test was performed, in order to explore the risks related to the toxicity of the studied sample. Mice were divided into five groups; the inflammation control group (Ti), groups treated with the hydroethanol extract of *C. spinosum* at 50, 150 and 250 mg/kg body weight (CSD1, CSD2 and CDD3 respectively) and the standard group treated with diclofenac at 50mg/kg. One hour after gastric gavage administration of the different samples, all animals received a single-dose intra-articular injection of 0.1 ml of the 1% carrageenan solution at the sub-plantar region. Inflammatory edema was assessed for each mouse by measuring the paw diameter before and after injection of the phlogistic agent at 1-hour intervals for 6 hours. The experiment was terminated by a histological study of the paw tissue. The results demonstrated a highly significant ($P \leq 0.001$) attenuation of edema in the second phase of inflammation in the CSD2 and CSD3 groups compared with the Ti group. Furthermore, this anti-inflammatory effect was significantly marked at the 2nd, 3rd, and 4th hour compared with the STD group. Histology complemented the macroscopic findings, endorsing the anti-inflammatory action of *C. spinosum* extract at 250mg/kg. Indeed, the CSD3 group manifested a regular microscopic appearance, without alterations or damage resulting from carrageenan-induced acute inflammation, which clearly evoked a physiological profile. In conclusion, this study suggests that the hydroethanol extract of *Cichorium spinosum* L. has an anti-inflammatory effect, probably conferred by its phytochemical components. In order to elaborate new pharmacological substances, it would be interesting to explore the bioactive molecules contained in the extract of *C. spinosum* and understand their mechanism of action in the anti-inflammatory process.

Key words: *Cichorium spinosum* L., anti-inflammatory activity, histology, edema, in vivo.

ملخص

Cichorium spinosum L. هو نبات معروف بخصائصه المضادة للأكسدة ومضادات السكر ومزيلات السموم ، والتي أعطته مكانًا مهمًا في الطب التقليدي ، وهو يؤثر حاليًا اهتمامًا حقيقيًا بتركيبات علاجية جديدة. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد للالتهابات للمستخلص المائي الإيثانولي من *C. spinosum* في الجسم الحي. تم دعم نموذج تجريبي، لتحديد الالتهاب الحاد الناجم عن عامل phlogistic. تم إجراء اختبار السمية مسبقًا لاستكشاف المخاطر المتعلقة بسمية العينة المدروسة. تم تقسيم الفئران إلى خمس مجموعات؛ مجموعة التحكم في الالتهاب (Ti) ، والمجموعات المعالجة بالمستخلص المائي الإيثانولي من *C. spinosum* عند 50 و150 و250 مجم / كجم من وزن الجسم (CSD1 و CSD2 و CDD3 على التوالي) والمجموعة القياسية المعالجة بالديكلوفيناك عند 50 مجم / كجم. بعد ساعة واحدة من إعطاء العينات المختلفة عن طريق التغذية القصرية المعوية، تلقت جميع الحيوانات حقنة واحدة داخل المفصل مقدارها 0.1 مل من محلول الكاراجينان بنسبة 1٪ في المنطقة تحت الأخصية. تم تقييم الوذمة الالتهابية لكل فأر عن طريق قياس قطر المخلب قبل وبعد حقن العامل الفلوجستيكي على فترات 1 ساعة لمدة 6 ساعات. تم حل التجربة من خلال دراسة نسيجية لنسيج المخلب. أظهرت النتائج توهينًا معنويًا ($P \leq 0.001$) للوذمة في المرحلة الثانية من الالتهاب في مجموعتي CSD2 و CSD3 مقارنة بمجموعة Ti. علاوة على ذلك، لوحظ هذا التأثير المضاد للالتهابات بشكل ملحوظ في الساعة الثانية والثالثة والرابعة مقارنة بمجموعة STD. أكمل علم الأنسجة النتائج العيانية، حيث وافق على العمل المضاد للالتهابات لمستخلص *C. spinosum* عند 250 مجم / كجم. في الواقع، أظهرت مجموعة CSD3 مظهرًا مجهريًا منتظمًا، دون أي تغييرات أو أضرار ناتجة عن الالتهاب الحاد الناجم عن الكاراجينان ، والذي أثار بوضوح ملقًا فسيولوجيًا. في الختام، تشير هذه الدراسة إلى أن المستخلص المائي الإيثانولي من *Cichorium spinosum* L. يمتلك تأثيرًا مضادًا للالتهابات، ربما تمنحه المواد الكيميائية النباتية الخاصة به. من أجل تطوير مواد دوائية جديدة، سيكون من المثير للاهتمام استكشاف الجزيئات النشطة بيولوجيًا الموجودة في مستخلص المكورات العنقودية *spinosum* وفهم آلية عملها في العملية المضادة للالتهابات.

الكلمات المفتاح : *Cichorium spinosum* L. ، نشاط مضاد للالتهابات ، الأنسجة ، وذمة ، في الجسم الحي.

Table des matières

Introduction générale	1
Partie bibliographique	
Chapitre I : inflammation	3
I.1. Généralités	3
I.2. Etiologie	3
I.3. La réaction inflammatoire.....	4
I.4. Types de l'inflammation	5
I.4.1. Inflammation aiguë	5
I.4.1.1. Phase vasodilatation.....	5
I.4.1.2. Phase leucocytaire.....	6
I.4.1.3. Réparation des tissus.....	6
I.4.2. Inflammation chronique.....	6
I.5. Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire	6
I.6. Médiateurs de l'inflammation	7
I.7. Implications pathologiques de l'inflammation	8
Chapitre II : Anti inflammatoire	10
II.1. Anti inflammatoires synthétiques	10
II.1.1. Anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	10
II.1.2. Anti inflammatoire stéroïdiens (AIS).....	11
II.1.3. Effets indésirables	12
II.1.3.1. Troubles digestifs.....	12
II.1.3.2. Troubles rénaux	12
II.1.3.3. Troubles infectieux	12
II.1.3.4. Autres effets indésirables	12
II.2. Les anti-inflammatoires d'origine végétale	12
II.2.1. Quelques plantes médicinales possédant des propriétés antiinflammatoires	13
II.2.1.1. <i>Trigonella foenum graecum</i> L.	13
II.2.1.2. <i>Solanum xanthocarpum</i> L.	13
II.2.1.3. <i>Smilax officinalis</i> L.....	14
II.2.1.4. <i>Commiphora mukul</i> L.....	15
Chapitre III : <i>Cichorium spinosum</i> L.	16
III.1 . Description botanique et taxonomie	16
III.2. Répartition géographique.....	17

III.3	. Composition chimique	18
III.4	. Composition phytochimique	18
III.4.1.	Composés phénoliques	18
III.4.2.	Flavonoïdes	19
III.4.3.	Autres composés phytochimiques	20
III.5.	Effets thérapeutiques.....	20
III.5.1.	Activité antimicrobienne et antifongique	20
III.5.2.	Activité antipaludique	20
III.5.3.	Activité hépatoprotectrice	21
III.5.4.	Activité antidiabétique	21
III.5.5.	Activité gastroprotectrice	21
III.5.6.	Autres activités pharmacologiquement importantes	21
Partie expérimentale	22
Chapitre IV: Matériels et Méthode	22
IV.1.	Matériel végétale	22
IV.2.	Matériel animale	22
IV.3.	Test de toxicité.....	22
IV.4.	Répartition des lots d'expérimentation	22
IV.5.	Administration thérapeutique	23
IV.6.	Induction de l'inflammation	24
IV.7.	Mesure de l'œdème.....	24
IV.8.	Etude histologique	25
IV.8.1.	Post-fixation	25
IV.8.2.	Décalcification	25
IV.8.3.	Macroscopie	25
IV.8.4.	Circulation (Imprégnation).....	26
IV.8.5.	Inclusion / Enrobage.....	26
IV.8.6.	Microtomie	26
IV.8.7.	Coloration.....	26
IV.8.8.	Montage.....	27
IV.8.9.	Examen microscopique	27
IV.9.	Analyses statistiques	27

Chapitre V : Résultats et Discussion	28
V.1. Test de toxicité aigue	28
V.2. Le pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG).....	28
V.3. Le pourcentage d'inhibition du volume de la patte (%INH)	30
V.4 Etude histologique	31
V.4.1. Histologie du fragment de la patte chez le contrôle et témoin de l'inflammaion	31
V.4.2. Histologie du fragment de la patte chez les groupes traité avec l'extrait hydro- éthanolique.....	33
V.4.3. Histologie du fragment de la patte chez le groupe standard	35
Discussion	36
Conclusion	40
Référence bibliographiques	
Annexes	

Liste des abréviations

% AUG	: Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte
% INH	: Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte
µm	: Micro mètre
AINS	: anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIS	: anti-inflammatoires stéroïdiens
COX	: cyclooxygénase
CS	: <i>Cichorium spinosum</i> L.
DFG	: débit de filtration glomérulaire
IL	: Interleukine
LT	: Lymphocytes
OCDE	: Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
PC	: poids corporel
PG	: prostaglandine
PGE2	: La prostaglandine E2
PL	: phospholipase
PNN	: Polynucléaire neutrophils
STD	: Standard
Ti	: Témoin
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
VO	: voie oral

Liste des figures

Figure 1. Schéma présente la réaction inflammatoire	3
Figure 2. Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë.....	4
Figure 3. Mécanisme d'action des AINS	11
Figure 4. A. Feuilles et fruit de <i>Trigonella foenum-graecum</i> ./B. Graines de <i>Trigonella foenum-graecum</i>	13
Figure 5. <i>Solanum xanthocarpum</i> L. (Feuilles, fleurs, fruits et graines).....	13
Figure 6. <i>Sarsaparilla officinalis</i> L. (fruits)	13
Figure 7. <i>Commiphora mukul</i> L. (fruits).....	14
Figure 8. <i>Cichorium spinosum</i> L.....	15
Figure 9. Répartition géographique	16
Figure 10. Répartition des groupes d'expérimentation.	23
Figure 11. L'administration des solutions par gavage gastrique	23
Figure 12. Induction de l'inflammation par la carragénine.....	23
Figure 13. A.mesure de l'œdème avant l'injection de la carragénine / B.après l'injection de la carragénine	23
Figure 14. Pourcentage de l'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) chez les groupes d'expérimentation.....	29
Figure 15. Pourcentage de l'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) chez les groupes d'expérimentation.....	30
Figure 16. Coupes histologiques du fragment de la patte de souris. Coloration (hématoxyline/éosine) (X40). (C) : groupe contrôle, (Ti) groupe témoin de l'inflammation.	32
Figure 17. Coupes histologiques du fragment de la patte de souris. Coloration (hématoxyline/éosine) (X40). CSD1, CSD2, CSD3 : groupes traités avec l'extrait hydro-éthanolique de <i>C.spinosum</i> à 50, 150 et 250 mg/kg respectivement.	34
Figure 18. Coupes histologiques du fragment de la patte de souris. Coloration (hématoxyline/éosine) (X40). (STD) groupe standard traité avec le diclofénac à 50 mg/kg.....	35

Liste des tableaux

Tableau 1. Les agents pathogènes causant l'inflammation.	3
Tableau 2. Différents leucocytes intervenant au cours de la réponse inflammatoire.....	7
Tableau 3. Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire	8
Tableau 4. Exemples de maladies liées à l'inflammation.	9
Tableau 5. Classification des NASID sur la base de leur activité d'inhibition des COX.....	10
Tableau 6. Taxonomie de <i>Cichorium spinosum</i> L.	17
Tableau 7. Composition chimique de <i>Chicorium spinosum</i> L.....	18
Tableau 8. Identification des composés phénoliques dans les feuilles de <i>Cichorium spinosum</i> L.	19
Tableau 9. Récapitulatif des manifestations lors du test de toxicité au cours des 14 jours.....	28



Première partie

Etude Bibliographique

A decorative frame with a double-line border, featuring a central pointed top and bottom, and rounded, slightly flared sides. The frame is empty, serving as a container for the text.

Introduction générale

Introduction générale

La réponse inflammatoire est le premier système de signalisation d'avertissement du corps, elle entre en jeu lorsque l'homéostasie est gravement perturbée, comme une infection, une blessure et une exposition à des agents pathogènes (**Abdulkhaleq et al., 2018**). Elle est considérée comme une réponse adaptative à l'infection, aux lésions tissulaires et à d'autres stimuli des agents nocifs, y compris une variété de processus physiologiques et pathologiques conçus pour limiter ses effets indésirables (**Gudkov et Komarova, 2016**).

Les traitements actuels de l'inflammation comprennent les stéroïdes (glucocorticoïdes) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'aspirine. Bien qu'efficaces, ces molécules ont souvent des effets indésirables qui empêchent leur utilisation à long terme (**Gaziano et Gibson, 2006**). Dans la société moderne, on observe une forte tendance vers les produits naturels ; en plus d'utiliser divers types d'extraits de plantes pour éviter les risques d'effets secondaires des médicaments (**Bachiri et al., 2017**).

Face à cette situation, réduire les effets secondaires de la synthétique ; l'idée de plusieurs communautés scientifiques est de se tourner vers des substances naturelles, d'origine végétale, et de trouver de nouvelles molécules bioactives pour lutter contre le non-soi qui provoque ces inflammations (**Türkoğlua et al., 2007 ; Gutmann, 2013**).

Les plantes médicinales sont utilisées depuis des siècles et de nombreuses cultures s'appuient encore sur les plantes médicinales indigènes pour répondre à leurs besoins primaires en matière de santé. Il est probable que la connaissance approfondie des remèdes à base de plantes dans les cultures traditionnelles ait progressé par essais et erreurs et que les remèdes les plus importants aient été soigneusement transmis de génération en génération (**Street et al., 2013**).

Cichorium spinosum L., également connu sous le nom de "stamnagathi", est une plante indigène du bassin méditerranéen, elle est bien connue depuis des siècles et utilisée comme un composant essentiel du régime dit méditerranéen (**Melliou et al., 2003**). Les plantes du genre *Cichorium* ont également plusieurs effets, utiliser traditionnellement dans le traitement des activités antimicrobienne, anthelmintique, antipaludéenne, hépatoprotectrice, antidiabétique, gastroprotectrice, anti-inflammatoire, analgésique, antalgique, inhibitrice des tumeurs et activité antiallergique (**Street et al., 2013**).

Cette étude comporte deux parties, la première est une étude bibliographique entamant trois chapitres ; des généralités sur inflammation, les anti-inflammatoires et la présentation globale de la plante étudiée « *Cichorium spinosum* L. ». La seconde consiste en l'étude expérimentale, elle traite l'évaluation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* par les mesures du pourcentage d'augmentation et d'inhibition de l'œdème (AUG, INH), affirmée par des analyses statistiques et appuyée par une étude histologique. Ces aboutissements ont été développés et décortiqués par une discussion et finalisés par une conclusion générale.

A decorative frame with a double-line border, featuring a central pointed top and bottom, and rounded, slightly flared sides. The frame is empty and serves as a container for the chapter title.

Chapitre 9

« Inflammation »

I.1. Généralités

L'inflammation est une forme de défense omni présente qui est largement définie comme une réponse non spécifique à un dysfonctionnement tissulaire est employée par les systèmes immunitaires innés et adaptatifs pour combattre les intrus pathogènes (Medzhitov, 2008 ; Ashley et al., 2012).

Elle est généralement déclenchée par des lésions des tissus vivants résultant d'infections bactériennes, virales ou fongiques, d'agents physiques et d'une réponse immunitaire défectueuse. L'objectif fondamental de la réponse inflammatoire est de localiser et d'éliminer les agents nocifs, ensuite, d'éliminer les composants tissulaires endommagés pour aboutir à la guérison des tissus, organes ou systèmes affectés (Oguntibeju, 2018).

L'inflammation est une réponse sévère des tissus vivants à toute forme de blessure. Il existe quatre indicateurs principaux de l'inflammation : la douleur, la rougeur, la chaleur ou la tiédeur et le gonflement. Lorsqu'une partie du corps humain est blessée, les artérioles des tissus environnants se dilatent. Cela entraîne une augmentation de la circulation sanguine vers la zone.

L'inflammation peut être aiguë ou chronique. (Verma, 2016).

I.2. Etiologie

Les causes de la réaction inflammatoire sont multiples et représentent les agents pathogènes. Ces causes déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont causer l'inflammation (Tab.1) (Weill et Btteux, 2003).

Tableau 1. Les agents pathogènes causant l'inflammation (Weill et Btteux, 2003)

Infection	contamination par des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons)
Agents physiques	traumatisme, chaleur, froid, radiations.
Agents chimiques	caustiques, toxines, venins
Corps étrangers	exogènes ou endogènes
Défaut de vascularisation	<ul style="list-style-type: none"> • réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie . • agression dysimmunitaire (anomalie de la réponse immunitaire, allergies, auto-immunité)

I.3. La réaction inflammatoire

L'inflammation a été choisie lors de l'évaluation parce qu'elle est principalement adaptative, la réponse peut avoir des conséquences néfastes, surtout lorsqu'elle est transmise à Longévité dans un environnement différent de celui pour lequel il a été choisi (Megitov, 2008).

Premièrement, différents types de cellules dirigent l'activation et la migration. Les neutrophiles sont d'abord attirés vers le site à réparer par un quadruple mécanisme, dont l'activation des molécules endothéliales permet aux cellules circulantes d'adhérer, en stimulant les chimiokine (intégrine) cytokine leucocytaire, suivie de l'immobilisation des neutrophiles sur la surface endothéliale, finalement les neutrophiles migrent vers l'endothélium. Les monocytes se différencient alors en macrophages sous l'influence d'une autre classe de cytokines, qui deviennent une source majeure de facteurs de croissance et de cytokines. Les mastocytes seront une source de différents médiateurs inflammatoires, dont l'histamine, plusieurs cytokines et des protéases associées à des protéoglycanes et des médiateurs lipidiques (Swynghedauw, 2009)

(Fig. 1).

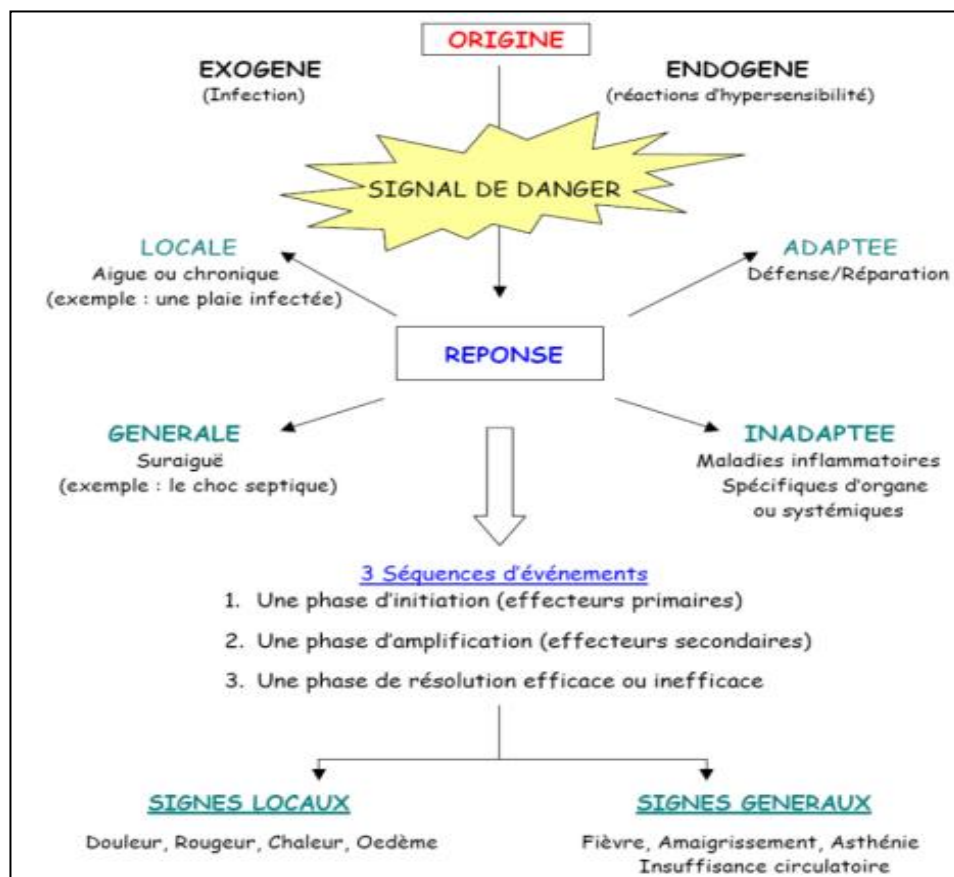


Figure 1 : Schéma représentatif de la réaction inflammatoire (Prin et al., 2009).

I.4. Types de l'inflammation

L'inflammation est classée en deux selon la durée et la cinétique du processus inflammatoires.

I.4.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est la réponse directe de l'organisme à l'agresseur et se caractérise par une phénomènes vasculoexsudatifs intenses et la présence d'un grand nombre de cellules polymorphonucléaires au niveau des foyers inflammatoires (Serhan *et al.*, 2010).

L'inflammation aiguë guérit d'elle-même ou avec un traitement, mais si les lésions tissulaires sont graves, elles peuvent laisser des séquelles. La phase de la réponse inflammatoire aiguë est toujours la même quel que soit le stimulus inflammatoire et le tissu enflammé (Dorward *et al.*, 2012) (Fig. 2).

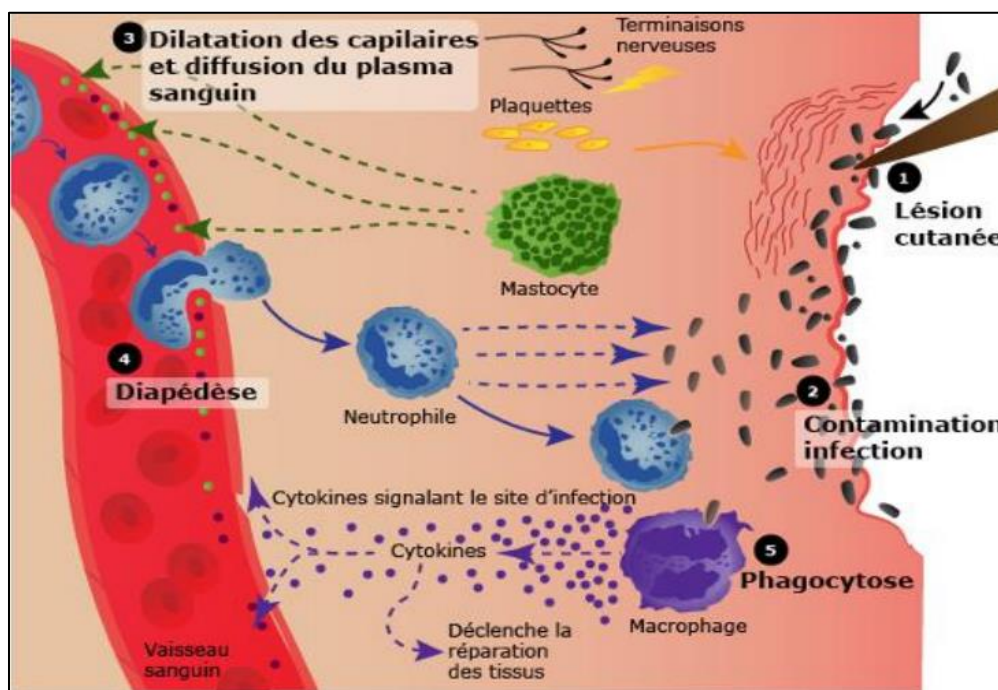


Figure 2 : Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë (Patrice, 2014).

La réponse inflammatoire aiguë prévoit une série de phases spécifiques qui nécessitent l'implication de différentes cellules et molécules (Grösc *et al.*, 2018).

I.4.1.1. Phase vasodilatation

Provoque des rougeurs et de la chaleur au site de l'inflammation et réduit le flux sanguin, permettant aux leucocytes attirés par chimiotactique de nager près de l'endothélium de la zone enflammée, où l'IL-4 (provenant des lymphocytes TH2) exprime la sélectine sur sa surface liminale, ce que les molécules d'adhésion permettent aux leucocytes rouler le long de

l'endothélium, activant ainsi de nouvelles molécules d'adhésion (intégrines : ICAM1, VCAM) **(Rousselet et al., 2005)**

I.4.1.2. Phase leucocytaire

Les neutrophiles migrent vers le site de la lésion et les macrophages. La différenciation à partir des monocytes circulants va chercher à englober les cellules responsables de l'inflammation et à les « guider » dans leurs lysosomes. L'opsonisation par IgG ou C3b va « ouvrir leur appétit » **(Nathan, 2002)**.

I.4.1.3. Réparation des tissus

Elle se caractérise par la restauration de l'homéostasie après une attaque, mais d'abord par l'arrêt de la réponse immunitaire puis la réparation des tissus endommagés. Le blocage de l'inflammation implique de multiples médiateurs, tels que les cytokines anti-inflammatoires et l'apoptose des cellules inflammatoires. La réparation tissulaire implique les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes **(Eming et al., 2007)**.

I.4.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique est également désignée comme une inflammation lente et à long terme, qui dure de plusieurs mois à plusieurs années. En général, l'étendue et les effets de l'inflammation chronique varient selon la cause de la blessure et la capacité de l'organisme à réparer et à surmonter les dommages. Cette activité passe en revue la pathophysiologie de l'inflammation chronique et souligne le rôle de l'équipe interprofessionnelle dans la prise de mesures visant à contrôler la pathologie **(Pahwa et al., 2018)**.

I.5. Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) représentent 50 à 70 % **(Botting et Botting, 2000)**, des globules blancs circulants dans le sang. Ils constituent la première ligne de défense de l'organisme contre les agents pathogènes infectieux et les substances étrangères **(Stevens, 2010)**.

Les cellules endothéliales des petits et moyens vaisseaux sanguins jouent un rôle important dans l'inflammation. Les cellules endothéliales peuvent participer aux phénomènes de réparation post-inflammatoire en produisant des protéines matricielles et diverses protéases **(Davoine et Lacy, 2014)**.

Les fibroblastes de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent des enzymes qui détruisent la matrice lors de la réponse inflammatoire : collagénase, gélatinase, etc. Ils interviennent également dans les phénomènes de cicatrisation en produisant différents

composants matriciels : collagène, protéoglycanes, fibronectine, élastine (Botting et Botting, 2000) (Tab.2).

Tableau 2 : Différents leucocytes intervenant au cours de la réponse inflammatoire (Serhan et al., 2010).

Type cellulaire	Fonction dans l'inflammation
Neutrophiles	Migrent vers le tissu extravasculaire, ont des propriétés phagocytaire et sont activés par des chimio-attracteurs dans le site de l'agression
Mastocytes	Cellules phagocytaire, résidentes dans les tissus de connections et dans les muqueuses libèrent de médiateurs inflammatoires (essentiellement anaphylactiques).
Basophiles	Migrent vers le tissu extravasculaire et ont des propriétés phagocytaire. Interviennent dans les réactions allergiques
Eosinophiles	Migrent vers le tissu extravasculaire où ils peuvent survivre plusieurs semaines. Ils ont des propriétés phagocytaires et interviennent dans les infections parasitaires.
Plaquettes	Source initiales de médiateurs inflammatoires et interviennent aussi dans la cascade de coagulation.
Monocytes	Se différentient en macrophages tissulaires, dans le foie, les poumons....où ils peuvent y survivre pendant des années. Ce sont de puissants phagocytes, ils sont impliqués dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et B et dans la libération des médiateurs inflammatoire.

I.6. Médiateurs de l'inflammation

Les rôles des médiateurs sont multiples, interviennent dans le processus inflammatoire, intègrent la coagulation, l'immunité innée, les voies hématopoïétiques et du système nerveux (Kumar et al., 2007 ; Charles et al., 2010).

La réponse inflammatoire conduit à la libération de divers médiateurs inflammatoires. Ces médiateurs influencent le développement et la résolution de l'inflammation en agissant sur différentes cellules impliquées dans la réponse inflammatoire (Rankin, 2004) (Tab. 3).

Tableau 3 : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire (Davoine et Lacy, 2014)

Médiateurs	Origine	Effets
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.
Prostaglandine	Essentiellement par les leucocytes	Vasodilatation, renforce l'action de l'histamine, augmente la sensibilité des neurones et est responsable de la douleur
Cytokines	Macrophages et les lymphocytes	Elles agissent sur des récepteurs membranaires, elle peuvent être pro-inflammatoire (IL- 1 β , IL-6, ou le TNF α) ou encore anti-inflammatoires (IL-10) intervient dans la réparation tissulaire.

I.7. Implications pathologiques de l'inflammation

De nombreuses maladies inflammatoires sont associées à des mécanismes supposés être des dérégulations immunitaires, à savoir des maladies auto-immunes systémiques et localisées, Les états auto-inflammatoires, en particulier les états inflammatoires de mécanisme inconnu, les états iatrogènes ou paranéoplasiques de mécanismes non auto-immuns (Charles et al., 2010) (Tab. 4).

Tableau 4 : 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 post inflammatoire est la cause principale de la pathologie.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cirrhose hépatique post virale ou alcoolique ➤ Fibrose pulmonaire idiopathique Bilharziose

A decorative frame with a double-line border, featuring a central pointed top and bottom, and rounded, slightly flared sides. The frame is empty and serves as a container for the chapter title.

Chapitre 99

« Antiinflammatoires »

II.1. Anti inflammatoires synthétiques

Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens (respectivement AIS et AINS) sont actuellement les médicaments les plus utilisés dans le traitement des troubles inflammatoires aigus, malgré leurs effets secondaires négatifs sur les reins et l'estomac (Verma, 2016), Ce sont des médicaments à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils présentent une grande hétérogénéité chimique (Bidaut-Russel, 2008) (Tab.5).

II.1.1. Anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS font partie des médicaments les plus couramment prescrits et utilisés dans le monde (Brune et Patrignani, 2015).

Ils peuvent aussi être classés selon le degré de sélectivité (et donc d'inhibition) pour les cyclooxygénases (Bacchi et al., 2012) (Tab. 5).

Tableau 5. Classification des AINS sur la base de leur activité d'inhibition des COX (Bacchi et al., 2012).

Groupe 1	AINS peu sélectifs qui inhibent totalement à la fois la COX-1 et la COX-2 (sélectivité de la COX-2 <5 fois)	buprofène, diclofénac, aspirine, piroxicam, naproxène
Groupe 2	AINS capables d'inhiber à la fois la COX-1 et la COX-2 avec une sélectivité préférentielle pour la COX-2 (5 à 50 fois la sélectivité de la COX-2).	Celecoxib, meloxicam, nimesulide, etodolac
Groupe 3	AINS qui inhibent fortement la COX-2 mais seulement faiblement la COX-1 (sélectivité de la COX-2 >50 fois)	Rofecoxib, NS-398
Groupe 4	AINS qui semblent n'être que de faibles inhibiteurs de la COX-1 et de la COX-2.	Salicylate de sodium, nabumétone

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent la production de prostanoides primaires en bloquant l'accès de l'acide arachidonique au site actif des cyclooxygénases (COX). Les prostanoides produits par la COX-1 semblent jouer un rôle physiologique (protection de la muqueuse gastrique, agrégation plaquettaire, homéostasie vasculaire, maintien de l'équilibre sodium-eau rénal) tandis que ceux produits par la COX-2 semblent principalement intervenir dans la réponse inflammatoire et dans certains processus associés à la prolifération cellulaire (Blain et al., 2000).

Les AINS inhibent classiquement la biosynthèse des prostaglandines avec des effets différents, selon l'implication de chacune des deux iso-enzymes PGHS (Tréchet et Jouzeau, 2014) (Fig. 3).

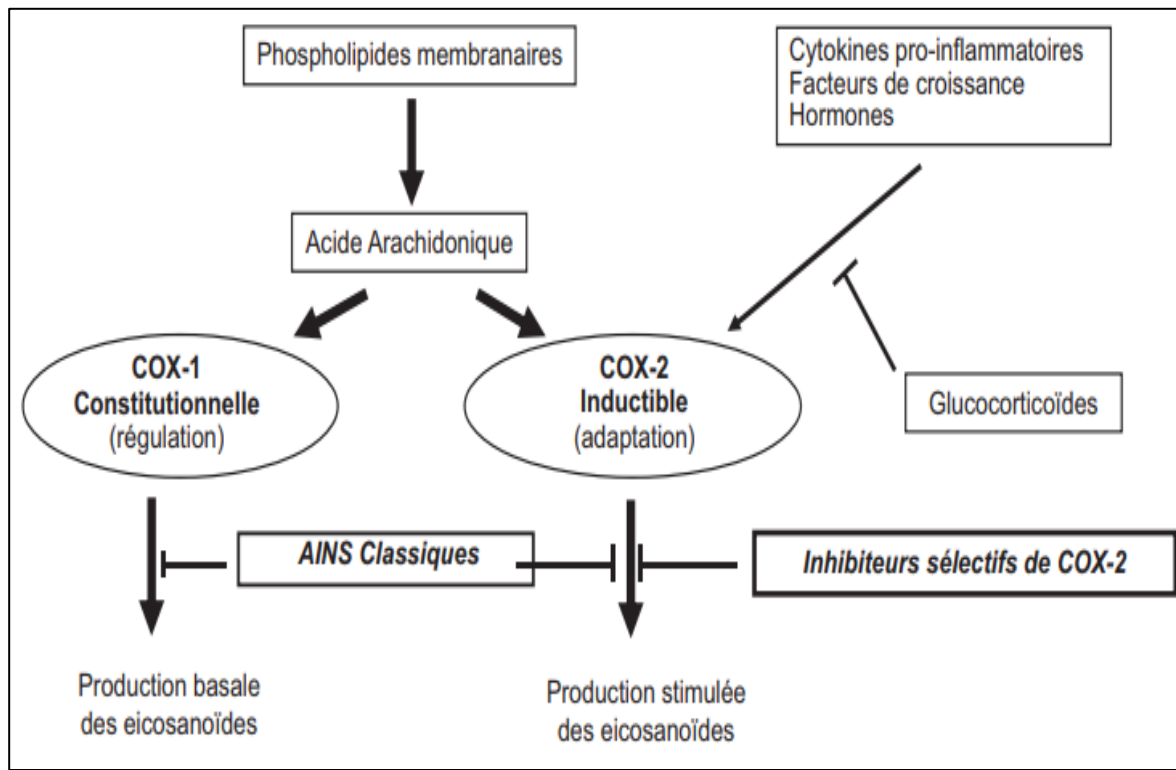


Figure 3 : Mécanisme d'action des AINS (Brune et Patrignani, 2015).

II.1.2. Anti inflammatoire stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une grande famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien. Les glucocorticoïdes de synthèse permettent d'obtenir une meilleure activité anti-inflammatoire et la dissociation entre les effets anti-inflammatoires et physiologiques cortisoliques. Ils sont utilisés depuis plusieurs dizaines d'années dans la prise en charge de nombreuses pathologies présentant une composante inflammatoire (Lechat, 2006 ; Faure, 2009).

Les corticoïdes ont des mécanismes d'action essentiellement génomiques caractérisés par l'activation ou l'inhibition de nombreux gènes ciblés (Maison, 2005). Ils inhibent toutes les phases de la réaction inflammatoire, la plupart des phénomènes immunitaires et la production des eicosanoïdes par l'inhibition de la production des prostaglandines, et des leucotriènes par blocage de la phospholipase A2. Ce blocage est obtenu par l'induction de la synthèse de la lipocortine qui inhibe directement la phospholipase A2 (PLA2) (Girgis, 2012).

Ils diminuent les phénomènes vasculaires de l'inflammation, Par leur action directe sur les vaisseaux, et leur effet antiprolifératif sur les histiocytes, monocytes, macrophages de tous les

types, les lymphocytes, les plasmocytes, les fibroblastes et les polynucléaires neutrophiles, ils inhibent les phénomènes cellulaires précoces et tardifs de l'inflammation (**Faure, 2009**).

II.1.3. Effets indésirables

Leurs effets indésirables sont assez fréquents :

II.1.3.1. Troubles digestifs

Les AINS inhibent la formation de PG à activité protectrice sur la muqueuse gastro-intestinale en agissant sur la COX. Les dysfonctionnements (mal de ventre, indigestion, nausées, diarrhée, etc.) sont donc fréquents et réversibles à l'arrêt du médicament. Ils favorisent également la survenue d'ulcères gastroduodénaux, qui sont 3 à 5 fois plus élevés, et peuvent se compliquer de manifestations sévères telles que la perforation ou la perforation. Hémorragies gastro-intestinales parfois mortelles (**Nagata et al., 2016**)

II.1.3.2. Troubles rénaux

La COX 1 est impliquée dans la perfusion rénale et le débit de filtration glomérulaire (DFG), tandis que la COX 2 est impliquée dans l'excrétion de sodium et d'eau, de sorte que leur blocage par les AINS peut avoir un impact sur la fonction rénale. Il peut s'agir d'une rétention de sodium et d'eau, provoquant un œdème des membres inférieurs, une augmentation de la pression artérielle ou une décompensation cardiaque (**Brunton et al., 2016**).

II.1.3.3. Troubles infectieux

En supprimant la réponse inflammatoire à l'infection, les AINS peuvent Cacher les premiers signes, retarder le diagnostic et assombrir le pronostic. Cas Exacerbation d'une infection dentaire, ORL, cutanée, pneumonie, varicelle ou zona ont été décrit chez des patients prenant des AINS (**Hoang et al., 2017**).

II.1.3.4. Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables plus rares ont été rapportés dans la littérature. certains peuvent Souligné comme des troubles sanguins (cytopénie, effet anti-agrégant Plaquettes, en particulier l'aspirine à faible dose), sensations nerveuses (maux de tête, vertiges, acouphènes...) ou du foie (**Nagata et al., 2016**).

II.2. Les anti-inflammatoires d'origine végétale

Les composés médicinaux dérivés de plantes sont largement utilisés et sont suggérés par les médecins pour un certain nombre de maladies en raison de leurs effets secondaires minimes et de leurs nombreux effets positifs sur la santé humaine (**Yadav et Baquer, 2014**).

Les plantes ont la capacité de synthétiser une grande variété de composés phytochimiques en tant que métabolites secondaires. Nombre de ces composés phytochimiques ont été utilisés pour

traiter efficacement diverses affections de l'homme. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a tenté d'identifier toutes les plantes médicinales utilisées dans le monde et a répertorié plus de 20 000 espèces. La plupart des parties des plantes médicinales sont utilisées comme médicaments bruts et possèdent des propriétés médicinales variées (Verma, 2016).

Les plantes ont un grand potentiel pour produire de nouveaux médicaments et sont utilisées en médecine traditionnelle pour traiter les maladies chroniques et même infectieuses (Verma, 2016). Il existe des plantes médicinales ayant des effets thérapeutiques anti-inflammatoires avec peu ou pas d'effets secondaires (Oguntibeju, 2018).

II.2.1. Quelques plantes médicinales possédant des propriétés antiinflammatoires

II.2.1.1. *Trigonella foenum graecum* L.

Le fenugrec contient de la diosgénine, une saponine stéroïdienne. Le fenugrec a été signalé comme supprimant l'inflammation et a été étudié en tant que traitement potentiel de l'arthrite rhumatoïde, en particulier la phase aiguë. Il a également été signalé que l'extrait de feuille de fenugrec possède une puissante activité anti-inflammatoire qui pourrait inhiber l'inflammation de la patte de rat induite par le formol. Les chimiokines, qui produisent le recrutement de lymphocytes conduisant à des dommages tissulaires et qui sont exprimées au cours du processus inflammatoire, sont inhibées par le glycoside stéroïdien de *Trigonella foenum graecum* (Patel et Savjani, 2015) (Fig. 4).

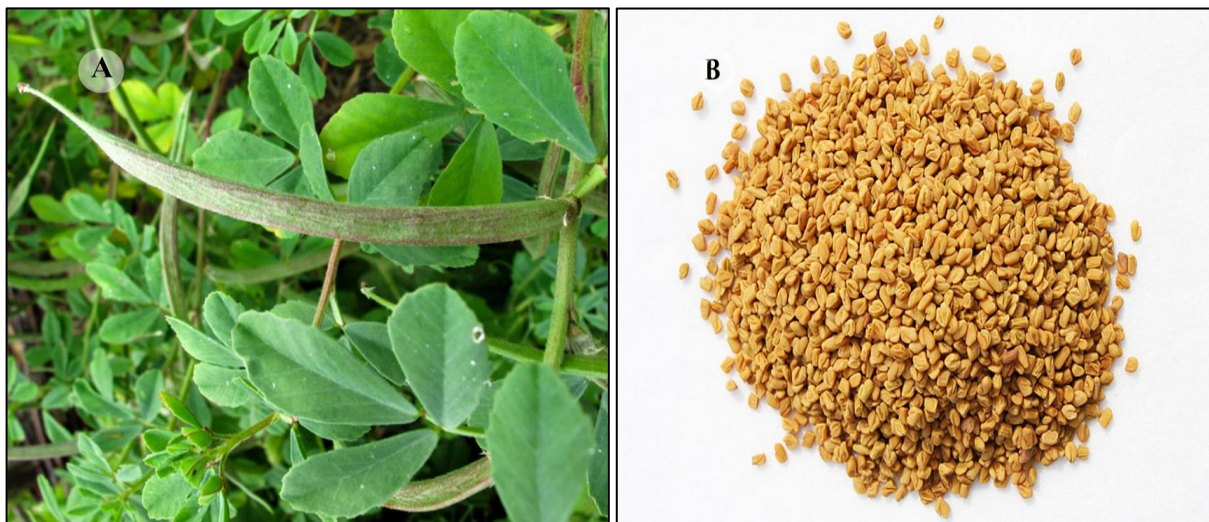


Figure 4 : A. Feuilles et fruit de *Trigonella foenum-graecum*. B. Graines de *Trigonella foenum-graecum*. (Kamel Ghedira, janvier 2015)

II.2.1.2. *Solanum xanthocarpum* L.

Solanum xanthocarpum L. appartenant à la famille des Solanaceae contient des glycoalcaloïdes stéroïdiens comme la solasodine. L'espèce *Solanum* est une source pratique d'acétate de

16-dehydropregnenolone, qui est une matière première pour les médicaments stéroïdiens contraceptifs oraux et anti-inflammatoires. La saponine isolée de *Solanum xanthocarpum* s'est avérée protéger contre l'histamine et les micro-aérosols antigéniques. L'effet protecteur de la saponine est associé à une activité antiallergique (Patel et Savjani., 2015) (Fig. 5).



Figure 5 : *Solanum xanthocarpum* L. (Feuilles, fleurs, fruits et graines) (Savita et Pol, 2016)

II.2.1.3. *Smilax officinalis* L.

Smilax officinalis L. est une plante médicinale connue pour contenir des glycosides de saponine de type stéroïde connus sous le nom de sarsapogenin. Elle possède une activité anti-inflammatoire comparable à celle des médicaments classiques comme la dexaméthasone et l'indométhacine. Il a également été utilisé comme agent anti-inflammatoire dans la guérison de l'arthrite et des rhumatismes. Elle est également utile pour traiter les problèmes de peau tels que le psoriasis (Patel et Savjani, 2015) (Fig. 6).



Figure 6 : *Smilax officinalis* L. (fruits). (Jesus Cardenas, 09 janvier 2018).

II.2.1.4. *Commiphora mukul* L.

Commiphora mukul L. communément appelé Guggul, contient un groupe spécial de composés stéroïdiens appelés guggulstérones. Ils sont connus comme le principe actif de la plante et expliquent l'utilisation de cette plante dans l'arthrite. *C. mukul* possède une propriété anti-inflammatoire et sa fraction stéroïdienne est considérée comme le principe actif de cette activité et la fraction stéroïdienne est deux fois plus active que l'extrait brut (**Fig. 7**) (**Patel et Savjani, 2015**).



Figure 7 : *Commiphora mukul* L. (fruits). (R.M-F, 14 mai 2016).

A decorative frame with a double-line border, featuring a central pointed top and bottom, and rounded, slightly flared sides.

Chapitre 999

« Cichorium spinosum L. »

III.1. Description botanique et taxonomie

Cichorium spinosum L. est une espèce pérenne qui forme un arbuste épineux, plus ou moins érigé, selon l'écotype. C'est un ingrédient de base du régime méditerranéen dont les habitants des communautés rurales cueillent habituellement les rosettes à la main et les utilisent dans de nombreux plats traditionnels (Melliou et al., 2003 ; Petropoulos et al., 2016).

Au cours de la première année de croissance, seule une rosette de feuilles se forme sur chaque plante, tandis qu'à la fin du premier cycle de croissance, une tige fleurie épineuse apparaît. Les années suivantes, davantage de bourgeons auxiliaires sont développés et de nombreuses rosettes de feuilles sont formées.

Elle est de couleur vert foncé avec des feuilles simples alternées. Elle peut produire des fleurs solitaires pourpres claires et à plusieurs stries de juin à août, et produit des akènes chaque année (Christopher, 2003) (Fig. 8).



Figure 8 : *Cichorium spinosum* L. Hand R., Hadjikyriakou G. N. & Christodoulou C. S. (ed.) 2011- (continuellement mis à jour) : Flora of Cyprus- une liste de contrôle dynamique. Publié à l'adresse <http://www.flora-of-cyprus.eu/> ; consulté le [2019]

Cichorium spinosum L., (Stamnagathi) est une espèce pérenne dans le genre *Cichorium* qui contient environ 6 à 10 espèces (*C. intybus*, *C. endivia*, *C. pumilum*, *C. spinosum*, *C. calvum* et *C. bottae*) et appartient à la famille des Asteraceae (Tab. 6).

Tableau 6 : Taxonomie de *Cichorium spinosum* L. (Shidfar et al., 2018)

Royaume	Plantae
Sous-royaume	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Sous-famille	Cichorioideae
Tribu	Lactuceae
Genre	Cichorium
Espèce	<i>Cichorium spinosum</i> L.

III.2. Répartition géographique

C'est une plante indigène du bassin méditerranéen et on la trouve également aux Baléares, à Chypre, en Grèce, en Italie et en Espagne (Zeghichi et al., 2003), généralement dans les zones côtières et les plateaux du continent. Elle constitue un ingrédient très commun du régime dit méditerranéen (Klados et Tzortzakis, 2014) (Fig. 9).

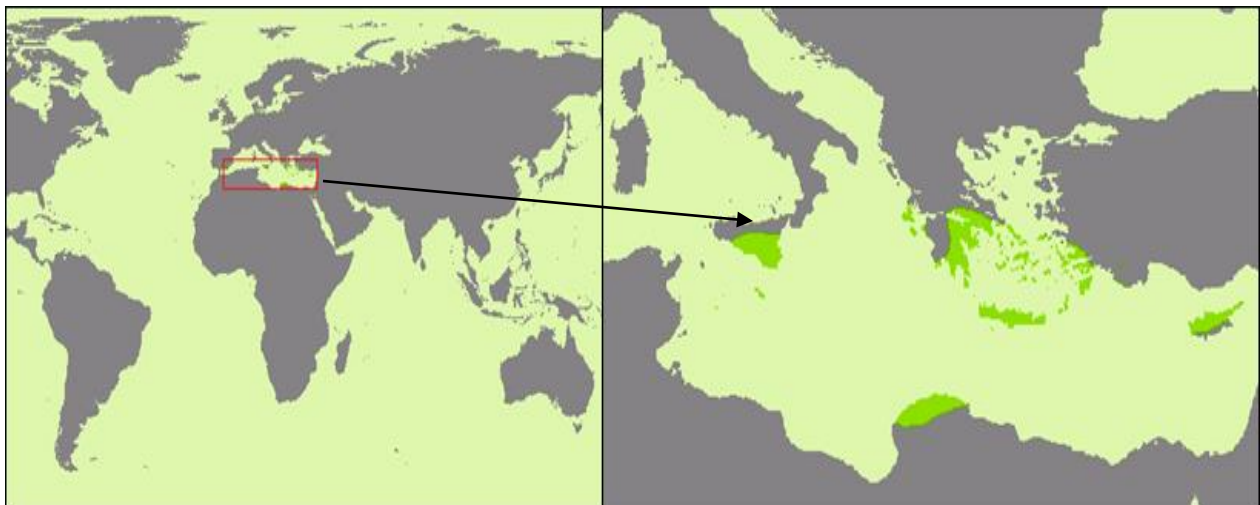


Figure 9 : Répartition géographique (Anonyme, distribution : globale - rasters produits : 5301 / coast-index : 0.0477 ; © 2006 mis à jour : 08.02.2011 publié sur <http://chorologie.biologie.uni-halle.de/areale/VERBREITUNG.php?sprache=E&arealtyp=weitere&art=Cichorium%20spinosum>)

III.3. Composition chimique

Les parties aériennes de *C. spinosum* ont une valeur nutritionnelle élevée, car elles contiennent des quantités significatives de macro- et micronutriments sans apport énergétique élevé dans l'alimentation humaine. Cependant, les conditions de culture (plantes sauvages ou cultivées) et les systèmes de culture (produits conventionnels ou biologiques), ainsi que la grande variation entre les écotypes affectent la valeur nutritionnelle et la composition chimique du produit final (Spyridon et al., 2016) (Tab.7).

Tableau 7 : Composition chimique de *Chicorium spinosum* L. (Spyridon et al., 2016).

Composé	Concentration
Eau	887-937 g/kg
Cendres	6,0-25,9 g/kg
Protéines	4,2-22 g/kg
Graisses	1,98-4,1 g/kg
Hydrates de carbone	47,44-76,2 g/kg
Sucres totaux	4,48-17,01 g/kg

III.4. Composition phytochimique

III.4.1. Composés phénoliques

Les composés phénoliques des extraits hydrométhaniques de *C. spinosum* est présenté dans le (Tab.8). Ces échantillons ont été caractérisés par la présence de 17 composés phénoliques, dont huit ont été classés comme acides phénoliques et neuf comme dérivés de glycosides flavonoïdes. La présence de dérivés glucuronoside a été précédemment rapportée dans cette espèce, ainsi que dans les feuilles. Le composé 17 a été identifié en tenant compte des résultats rapportés par

Carazzone et al. (2013). L'acide 3,5-O-dicaffeoylquinique est signalé pour la première fois pour les parties aériennes de *C. spinosum* (**Petropoulos et al., 2018**).

Tableau 8 : Identification des composés phénoliques dans les feuilles de *Cichorium spinosum* L. (**Petropoulos et al., 2018**).

Composé	Identification
1	Acide caftarique
2	Acide 5-O-Caffeoylquinique
3	Acide cis-chicorique
4	Acide trans-chicorique
5	Hexoside d'acide coutarique
6	Quercétine-3-O-glucuronide
7	Kaempferol-O-glucuronide
8	Acide coutarique
9	Acide fertarique
10	Quercétine-7-O-(6''-O-acétyl)glucoside
11	Acide 3,5-O-Dicaffeoylquinique
12	Kaempferol-3-O-rutinoside
13	Kaempférol-3-O-glucuronide
14	Apigénine-O-glucuronide
15	Isorhamnetin-3-O-glucuronide
16	Kaempferol-3-O-(6''-O-acétyl)glucoside
17	Isorhamnetin-3-O-(6''-O-acétyl)glucoside

III.4.2. Flavonoïdes

Les principaux flavonoïdes détectés étaient le kaempferol-O-glucuronide et le quercétine-3-O-glucuronide, tandis que le kaempferol-3-O-glucuronide et l'isorhamnetin-3-O-glucuronide ont été détectés en plus faibles quantités. Ces composés ont déjà été signalés pour d'autres espèces de *Cichorium*, telles que *C. intybus* et *C. endivia* et *C. spinosum* à partir de graines sauvages, la composition en flavonoïdes pourrait être un moyen utile pour la taxonomie chimio-systématique au sein de la tribu des Cichorieae de la famille des Asteraceae (**Petropoulos et al., 2018**).

III.4.3. Autres composés phytochimiques

Quatre dérivés d'alkylrésorcinol, le cichoriol B et un mélange de cichoriol A, C et D, et deux lactones sesquiterpéniques, à savoir la lactucopicrine et la 3,4-dihydrolactucopicrine, ont été identifiés comme étant les principaux composés (Petropoulos et al., 2018).

III.5. Effets thérapeutiques

Différentes préparations de cette plante sont utilisées pour traiter divers symptômes et affections. Le jus est considéré comme un remède populaire contre le cancer de l'utérus et les tumeurs (Judžentienė et al., 2008). En Afrique du Sud, bien qu'elle soit considérée comme une mauvaise herbe très répandue, les feuilles, les tiges et les racines sont transformées en thé contre la jaunisse et le sirop de cichorium est utilisé comme un médicament tonique et purifiant pour les nourrissons. En Turquie, une pommade est fabriquée à partir des feuilles pour la cicatrisation des plaies (Sezik et al., 2011). Selon la monographie européenne, l'utilisation traditionnelle des racines de cichorium comprend le soulagement des symptômes liés aux troubles digestifs légers (tels que la sensation de plénitude abdominale, les flatulences et la digestion lente) et la perte temporaire d'appétit (Street et al., 2013).

III.5.1. Activité antimicrobienne et antifongique

L'activité antimicrobienne de Cichorium, les extraits bruts aqueux et organiques de graines se sont révélés actifs contre quatre micro-organismes pathogènes, à savoir *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Candida albicans*, et les extraits de racines ont eu des effets prononcés sur *Bacillus subtilis*, *S. aureus*, *Salmonella typhi*, *Micrococcus luteus* et *E. coli* (Rub et al., 2016).

Les extraits de racine de cichorium ont montré des propriétés antifongiques contre les champignons anthropophiles *Trichophyton tonsurans*, *T. rubrum*, et *T. violaceum* (Mares et al., 2005). Une phytoalexine sesquiterpénoïde, la cichoralexine, isolée de la cichorium, a présenté une puissante activité antifongique contre *Pseudomonas cichorii* (Street et al., 2013).

III.5.2. Activité antipaludique

Le chicorium est utilisé depuis longtemps comme remède contre les fièvres paludéennes dans certaines régions d'Afghanistan. Les composés amers de la plante, à savoir la lactucine, la lactucopicrine et les sesquiterpènes guaianolides, isolés à partir d'extraits aqueux de racine de chicorium ont été conclus comme étant les composants antipaludiques de la plante (Street et al., 2013).

III.5.3. Activité hépatoprotectrice

Le traitement avec l'extrait de graines de Cichorium a entraîné une diminution significative de l'accumulation de graisse et de la fibrose (**Ziamajidi et al., 2013**). L'activité hépatoprotectrice du cichorium a été corrélée à sa capacité à inhiber les dommages médiés par les radicaux libres. Une fraction préparée à partir de l'extrait éthanolique des feuilles a été évaluée pour son action préventive sur les dommages causés par les radicaux libres au sucre désoxyribose de l'ADN (obtenu à partir de thymus de veau). Une diminution dose-dépendante des dommages à l'ADN a été observée dans le présent essai (**Street et al., 2013**).

III.5.4. Activité antidiabétique

L'acide caféique et l'acide chlorogénique ont été décrits comme des agents antidiabétiques potentiels en augmentant l'absorption du glucose dans les cellules musculaires. Les deux composés ont également été capables de stimuler la sécrétion d'insuline à partir de la lignée de cellules β sécrétrices de l'insuline. Un autre composé, l'acide chicorique, est également un nouvel agent antidiabétique potentiel présentant à la fois des propriétés de sensibilisation à l'insuline et de sécrétion d'insuline (**Tousch et al., 2008**).

III.5.5. Activité gastroprotectrice

La décoction aqueuse de racines de cichorium a été administrée par voie orale à des rats Sprague-Dawley 15 minutes avant l'induction de l'ulcérogenèse par l'éthanol. Une inhibition de plus de 95 % de l'ulcérogenèse a été observée dans le groupe test (**Gürbüz et al., 2002**).

III.5.6. Autres activités pharmacologiquement importantes

L'acide chicorique a montré une activité vasorelaxante contre les contractions induites par la nor-épinéphrine dans des bandes isolées de l'aorte de rat (**Sakurai et al., 2003**). Une activité anticholinestérasique prononcée de l'extrait dichlorométhane de racines de cichorium a été observée dans le test enzymatique avec le réactif d'Ellman. Deux lactones sesquiterpéniques, à savoir la 8-déoxylactucine et la lactucopicrine, ont également présenté une inhibition dose-dépendante de l'anticholinestérase (**Rollinger et al., 2005**). L'extrait méthanolique présente un effet de cicatrisation des plaies et le β -sitostérol a été déterminé comme le composé actif responsable de cette activité, probablement en raison de ses effets anti-inflammatoires et antioxydants significatifs, ainsi que de l'inhibition de la hyaluronidase et de la collagénase (**Süntar et al., 2012**).

A decorative frame with a double-line border, featuring a central pointed top and bottom, and rounded, slightly flared sides. The frame is empty and serves as a container for the text.

Deuxième partie

Etude expérimental

A decorative frame with a double-line border, featuring a central pointed top and bottom, and rounded, slightly flared sides. The frame is empty and serves as a container for the text.

Matériels et Méthodes

IV.1. Matériel végétal

Le matériel végétal choisi dans notre étude expérimentale *in vivo* est un extrait lyophilisé des parties aériennes de la plante *C. spinosum* L. obtenu après une extraction hydro-éthanolique.

IV.2. Matériel animal

Un effectif de 25 souris femelles de souche NMRI provenant de l'Institut de pasteur (Alger) pesant 25 ± 5 g a été élevé au niveau de l'animalerie du laboratoire de recherche « Pharmacognosie et Api-phytothérapie » de l'université de Mostaganem.

Dix jours d'adaptation ont été nécessaires afin d'acclimater les animaux selon les conditions de travail ; une alimentation standard à base de céréales à raison de (15 ± 5 g /souris) et un accès libre à l'eau ont été mis à leur disposition. Le cycle nyctéméral (12h lumière /12h obscurité) a été mis en place dans le but de respecter l'horloge biologique des animaux.

IV.3. Test de toxicité

L'étude de toxicité des extraits a été réalisée suivant l'essai N°425 du protocole établi par l'organisation de la coopération économique et développement (OCDE, 2008). Le principe de ce test est d'observer des changements comportementaux à savoir ; augmentation de l'activité, dénutrition, convulsion, coma ou mortalité. Ces observations ont été enregistrées 1h, 24h, 48h jusqu'à 14 jours après l'administration des extraits étudiés.

Quatre doses ont été choisies 150, 250, 500 jusqu'à 1000 mg/kg pour le test de toxicité de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* L. correspondant à la mise en place de 4 groupes distincts.

IV.4. Répartition des lots d'expérimentation

L'ensemble des animaux d'expérimentation a été réparti en cinq groupes de 5 souris chacun comme suite (Fig. 10).

- **Groupe Ti** : considéré comme témoin de l'inflammation
- **Groupe CSD1** : ayant reçu l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 50mg/kg
- **Groupe CSD2** : ayant reçu l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 150 mg/kg
- **Groupe CSD3** : ayant reçu l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 250 mg/kg
- **Groupe STD** : ayant reçu le Diclofénac à 50 mg/kg.



Figure 10 : Répartition des groupes d'expérimentation.

IV.5. Administration thérapeutique

Pour mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire, trois doses de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* L. ont été choisies dans notre expérimentation, à savoir ; 50, 150 et 250 mg/kg, Les souris ont été privées de nourriture pendant 16 heures avant l'expérience. L'administration des solutions a été effectuée une seule fois par gavage gastrique. Le produit synthétique considéré comme référence dans notre étude est le Diclofénac potassique (Voltarène®) 50 mg (Fig.11).



Figure 11 : L'administration des solutions par gavage gastrique

IV.6. Induction de l'inflammation

L'induction de l'inflammation a été réalisée par l'injection de 0,1 ml d'une suspension de carragénine à 1% dissoute dans NaCl 0,9%, au niveau de la patte arrière droite de souris (intra-articulaire), après une heure de l'administration par voie orale des extraits (Winter *et al.*, 1962) (Fig. 12).



Figure 12 : Induction de l'inflammation par la carragénine.

IV.7. Mesure de l'œdème

Le diamètre de la patte a été mesuré, à l'aide d'un micromètre digital avant et après l'induction de l'œdème. L'évolution de l'œdème a été déterminée chaque heure jusqu'à 6 heures (Fig. 13).

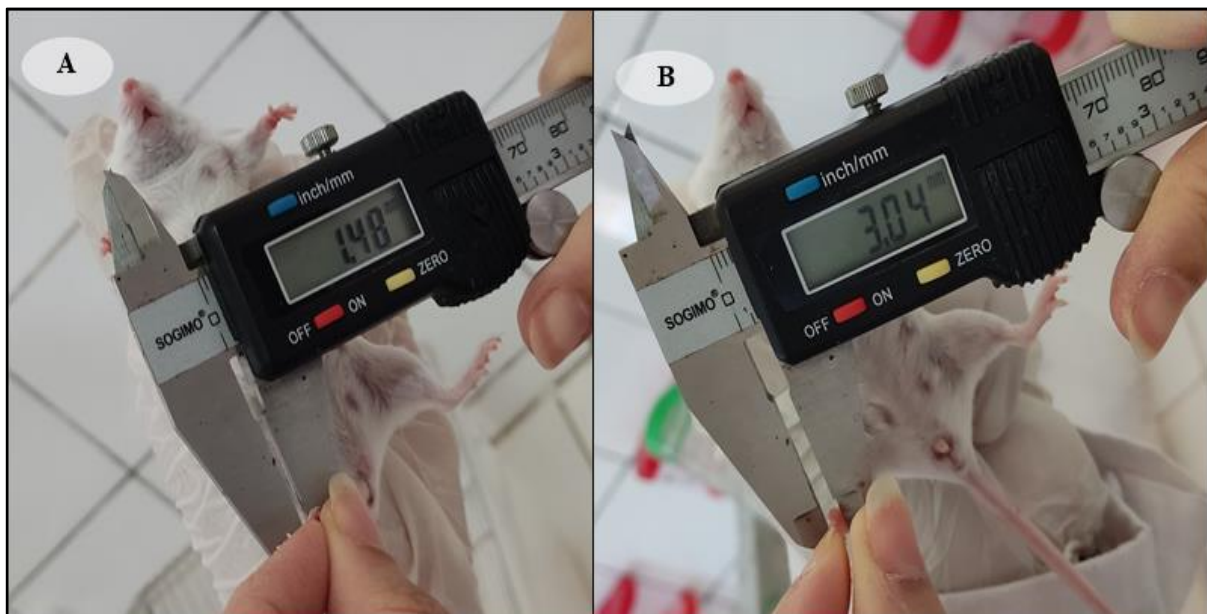


Figure 13 : A. mesure de l'œdème avant l'injection de la carragénine / B. après l'injection de la carragénine.

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

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

$$\%AUG = (Dx - D0) \times 100 / D0$$

Dn : diamètre de la patte à X heure après l'injection de la carragénine.

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

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

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

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

IV.8. Etude histologique

Cette étude a été réalisée à la fin de l'expérimentation sur les tissus de pattes des souris prélevées, au niveau de laboratoire de recherche de « Pharmacognosie et Api Phytothérapie » de l'université de Mostaganem. L'examen histologique a été établi suivant le manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie (Marck, 2010). Les pattes des souris prélevées après leur anesthésie, par inhalation au d'éthyle-éther ont été immédiatement fixées au formaldéhyde à 10%.

IV.8.1. Post-fixation

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

IV.8.2. Décalcification

La dureté du tissu osseux nécessite un traitement à l'aide d'agents chimiques permettant de chélate le calcium. La décalcification facilite l'obtention de coupes fines exploitables d'un point de vue microscopique. Durant cette étape, les pattes ont été introduites dans une solution de décalcifiant (chlorure d'hydrogène dilué avec l'eau distillé).

IV.8.3. Macroscopie

Pour effectuer cette étude, il était nécessaire de réaliser une fragmentation dans les pattes, puis leur mise en place dans des cassette d'inclusion.

IV.8.4. Circulation (Imprégnation)

L'imprégnation repose sur la substitution de l'eau qui est dans les tissus par une substance totalement hydrophobe et chimiquement inactive, telle que la paraffine. Plusieurs étapes doivent être réalisées durant 7 heures en passant par 5 bacs comme suit :

➤ Déshydratation

1 bac d'éthanol 96% durant 1 heure

1 bac d'éthanol 96% durant 1 heure

1 bac d'acétone durant 2 heures.

➤ Substitution

1 bac de toluène / xylène durant 2 heures.

➤ Imprégnation

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

IV.8.5. Inclusion / Enrobage

Mise des pièces prélevées dans des moules en acier et leur enrobage avec de la paraffine liquide (Le paraffinage à lieu grâce à l'appareil de paraffinage pour faire couler la paraffine (70°C)), suivi d'une conservation au congélateur (-20°C).

IV.8.6. Microtomie

Réalisation des coupes sur le bloc à l'aide d'un microtome. L'ensemble des tranches obtenues forme un ruban de qualité très fine (4µm). Les coupes sont ensuite étalées sur des lames de verre.

IV.8.7. Coloration

➤ Déparaffinage

La première étape de la coloration des coupes histologiques consiste à retirer la paraffine du tissu afin que le colorant puisse pénétrer dans le tissu.

- 3 bacs de toluène durant 5min chacun (3X5min).

➤ Réhydratation

En remplaçant progressivement le solvant du tissu par des bains d'éthanol pour amener à l'eau.

- 1 bac d'éthanol à 70% durant 5min.

- 1 bac d'éthanol à 80% durant 5min.

- 1 bac d'éthanol à 96% durant 5min.

- 1 bac d'eau durant 5min.

➤ Coloration

La coloration a été réalisée avec de l'Hématoxyline et l'Eosine, les échantillons sont traités par plusieurs produits et dans plusieurs bacs comme suit :

- Bac d'hématoxyline de Mayer durant 2-5min.
- Bac d'eau, juste pour un rinçage.
- Bac d'eau acidifié.
- Bac d'eau, juste pour un rinçage.
- Bac de carbonate de lithium.
- Bac d'eau, juste pour un rinçage.
- Bac d'éthanol 96% durant 2 min.
- Bac d'éosine durant 1-2min.

➤ Déshydratation

- 3 bacs d'acétone, juste pour un trempage afin de nettoyer les lames (2min×3).

➤ Substitution

- 1 bac de toluène jusqu'au montage.

IV.8.8. Montage

Cette opération consiste à fixer, à l'aide d'une résine synthétique (EUKITT), une lamelle couvre-objet sur la coupe (la lame) afin de la protéger de la dégradation chimique des colorants qui s'oxydent à l'air et des bris mécaniques.

IV.8.9. Examen microscopique

La lecture a été réalisée par un microscope photonique et chaque coupe a été photographiée.

IV.9. Analyses statistiques

Les résultats des tests ont été exprimés en moyenne \pm SD. Ensuite, ils ont été analysés par le test t de *Student* avec l'utilisation de logiciel Xlstat.

Les valeurs de P ont été considérés comme : $P > 0.05$: Non significatif ; $P \leq 0.05$: (*) Significatif ; $P \leq 0.01$: (**) Très significatif ; $P \leq 0.001$: (***) Hautement significatif.

A decorative frame with a double-line border, featuring a central pointed top and bottom, and rounded, slightly flared sides. The frame is empty, serving as a container for the text.

Résultats et discussion

V.1. Test de toxicité

Au cours des 14 jours d'observation, il n'a été apparu aucun signe de toxicité, de changement comportemental, ni de mortalité chez les souris, après l'administration orale de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* aux différentes doses ; 150, 250, 500 jusqu'à 1000 mg/kg (**Tab. 9**).

Tableau 9 : Récapitulatif des manifestations lors du test de toxicité au cours des 14 jours.

	Augmentation de l'activité	Convulsion	Coma	Mort
Extrait CS 150 mg/kg	Négative	Négative	Négative	Négative
Extrait CS 250 mg/kg	Négative	Négative	Négative	Négative
Extrait CS 500 mg/kg	Négative	Négative	Négative	Négative
Extrait CS 1000 mg/kg	Négative	Négative	Négative	Négative

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

L'injection de la carragénine a engendré à la 1^{ère} heure, une augmentation très marquée de l'œdème chez tous les groupes d'expérimentation. Cependant, cette élévation a persisté chez le groupe témoin de l'inflammation (Ti) jusqu'à une légère diminution au bout des dernières heures. Lors de la 2^{ème} et 3^{ème} heure des diminutions ; très significative ($P \leq 0.01$) de l'épaisseur de la patte des souris chez le groupe traité avec l'extrait *C. spinosum* (CS) à 50 mg/kg (CSD1) et hautement significative ($P \leq 0.001$) chez les groupe traités avec l'extrait CS à 150 et 250mg/kg (CSD2 et CSD3 respectivement) ont été constatées comparativement au témoin (Ti).

Les groupes traités CSD2 et CSD3 ainsi que le groupe standard (STD) traité avec le diclofénac ont manifesté à la 4^{ème} heure, une réduction hautement significative ($P \leq 0.001$) de l'œdème de la patte par rapport au groupe témoin (Ti).

Tandis qu'à la fin de l'expérimentation (6^{ème} heure) tous les groupes traités avec l'extrait de *C. spinosum* et le groupe standard ont enregistré une atténuation hautement significative ($P \leq 0.001$) de l'augmentation de l'œdème en comparaison au témoin (Ti) (**Fig. 14**). .

Sous un autre angle, l'administration de l'extrait de *C. spinosum* à 150 mg/kg (CSD2) et 250 mg/kg (CSD3) a engendré une réduction significative à la 2^{ème} ($P \leq 0.01$), 3^{ème} ($P \leq 0.001$) et 4^{ème} heure ($P \leq 0.05$) comparativement au groupe traité avec le diclofénac à 50 mg/kg (STD). Toutefois, un inversement de situation a été observé à la 5^{ème} et 6^{ème} heure, puisque tous les groupes traités avec l'extraits de *C. spinosum* (CSD1, CSD2, CSD3) ont affiché globalement une augmentation hautement significative ($P \leq 0.001$) du %AUG par rapport au groupe standard (STD) (**Fig. 14**).

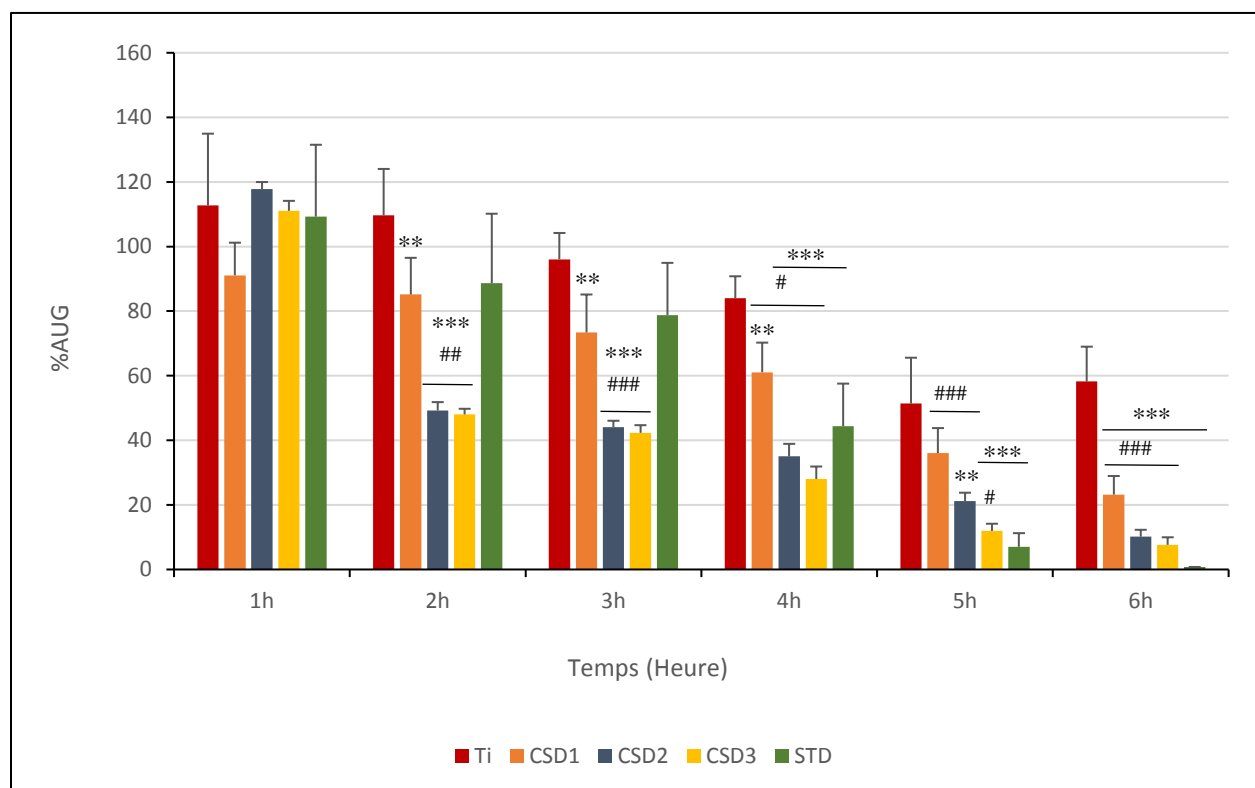


Figure 14 : Pourcentage de l'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) chez les groupes d'expérimentation. **Ti** : groupe témoin de l'inflammation, **CSD1**, **CSD2**, **CSD3** : groupes traités avec l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 50, 150 et 250 mg/kg respectivement, **STD** : groupe standard traité avec du diclofénac à 50 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par des moyenne \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin de l'inflammation (Ti). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe standard (STD).

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

Le pourcentage de l'inhibition de l'œdème de la patte a indiqué à la 2^{ème} et 3^{ème} heure, une augmentation très significative ($P \leq 0.01$) chez les groupes traités avec l'extrait de *C. spinosum* à 150 et 250 mg/kg (CSD2, CSD3 respectivement) en comparaison avec le groupe standard (STD). Par ailleurs, aux deux dernières heures de l'expérimentation (5^{ème}, 6^{ème}) les groupes traités avec l'extrait de *C. spinosum* (CSD1, CSD2, CSD3) ont manifesté majoritairement une diminution hautement significative ($P \leq 0.001$) de l'inhibition du gonflement de la patte des souris par rapport au groupe traité avec du diclofénac à 50 mg/kg (STD) (**Fig. 15**).

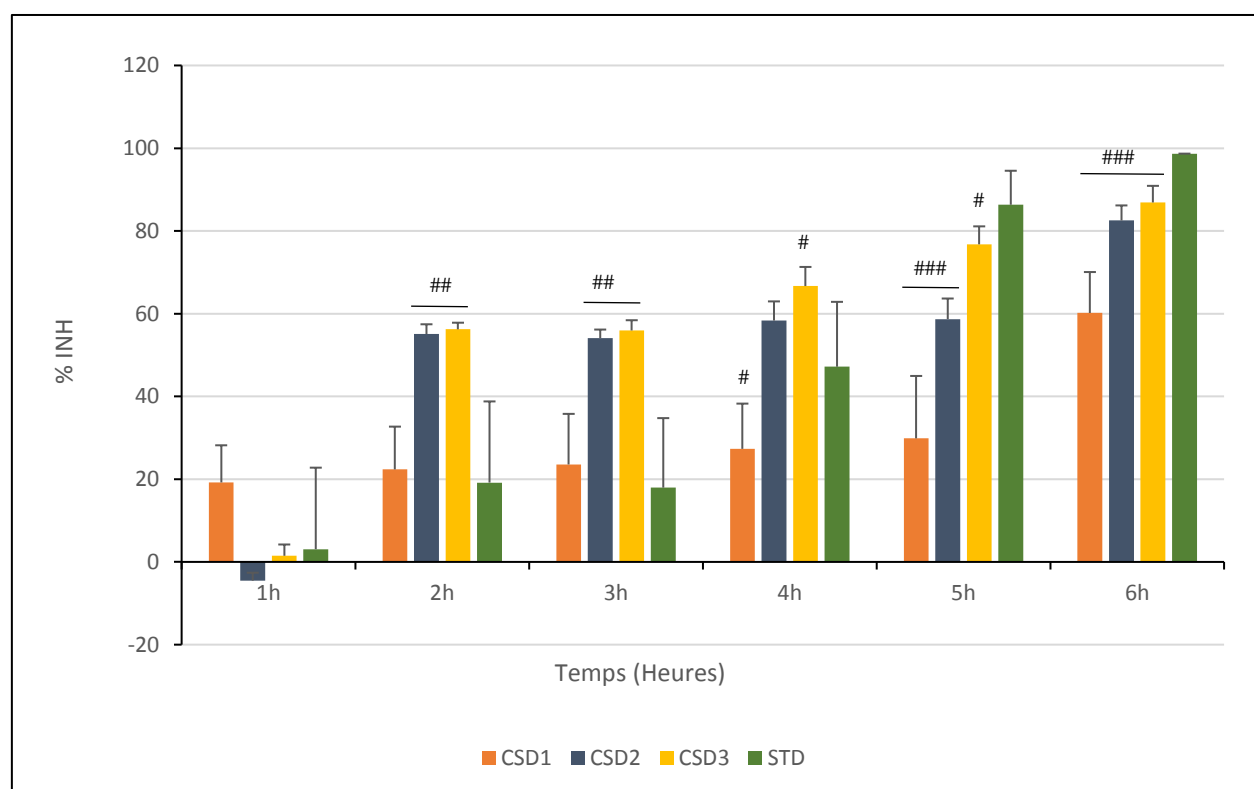


Figure 15 : Pourcentage de l'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) chez les groupes d'expérimentation. **CSD1, CSD2, CSD3** : groupes traités avec l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* à 50, 150 et 250 mg/kg respectivement, **STD** : groupe standard traité avec du diclofénac à 50 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par des moyenne \pm SD pour chaque groupe (n=5). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe standard (STD).

V.4. Etude histologique

V.4.1. Histologie du fragment de la patte chez les groupes ; contrôle et témoin de l'inflammation

L'examen microscopique du fragment de la patte des souris chez le groupe contrôle (C), celui-ci n'a subi aucune exposition à l'agent phlogistique (carragénine) ni traitement (il ne fait pas parti de la répartition des groupes d'expérimentation), a démontré un aspect physiologique de la peau qui constitue dans notre étude le critère de normalité. En effet, le tissu de la patte présente une distribution épidermique régulière en plusieurs couches (kératine, granuleuse, mucus et basal), et la partie dermique contient un tissu conjonctif ferme et très vascularisé, des fibres de collagène, de l'élastine et la substance fondamentale. Ces deux parties majeures sont séparées par la jonction dermo-épidermique distincte (**Fig. 16**).

Cependant, L'histologie du tissu de pattes chez le groupe témoin de l'inflammation (Ti) a indiqué une matrice lâche et très claire du tissu conjonctif, qui représente l'exsudat riche en eau et en protéine. La couche épidermique est apparue fine et envahie par l'œdème, qui est étendu jusqu'à la couche dermique. De plus, des capillaires dilatés engorgés d'hématies ont été notés, en formant des congestions localisées. Des infiltrats leucocytaires, principalement de polynucléaires neutrophiles (PNN), ont été également constatés au niveau des zones enflammées (**Fig. 16**).

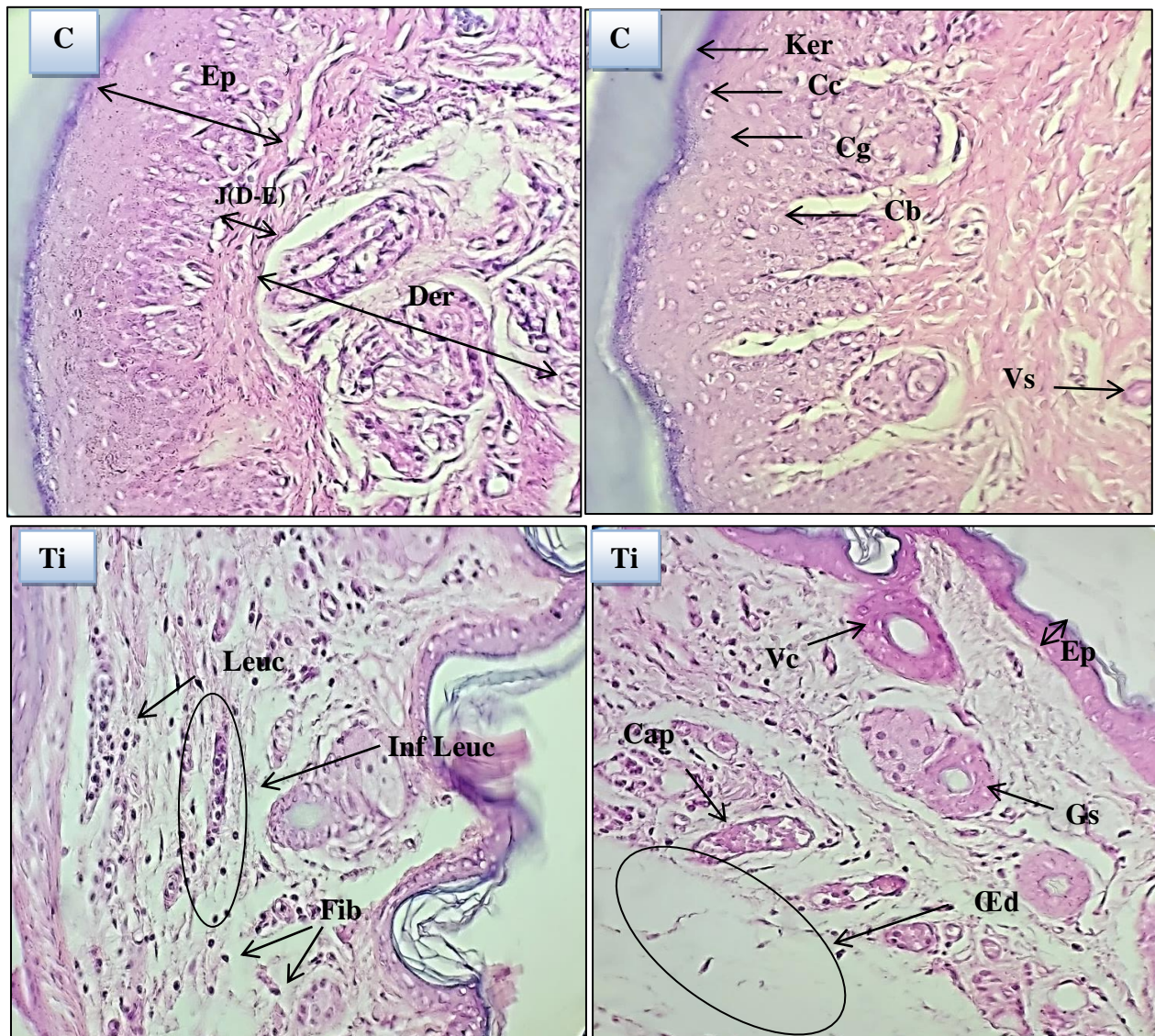


Figure 16. Coupes histologiques du fragment de la patte de souris. Coloration (hématoxyline/ éosine) (X40). (C) : groupe contrôle, (Ti) groupe témoin de l'inflammation. Ep : Epiderme, Der : Derme, Jonc D-Ep : Jonction Dermo-Epidermique, Ker : Kératine, Cc : Couche cornée, Cg : Couche granuleuse, Cb : Couche basale, (Ed : œdème, Vs : Vaisseaux sanguin, Gs : glande sébacé, C : Capillaire, Fib : Fibroblaste, Cap : Capillaire dilaté congestionnés gorgées en hématies, Leuc : leucocytes, Inf Leuc : Infiltrat leucocytaire.

V.4.2. Histologie du fragment de la patte chez les groupes traités avec l'extrait hydro-éthanolique de *C.spinosum* à 50, 150 et 250 mg/kg

L'administration de l'extrait hydro-éthanolique de *C.spinosum* à 50 et 150 mg/kg a contribué chez les groupes CSD1 et CSD2 respectivement, à une légère atténuation des congestions, résultantes du processus inflammatoire. L'histologie a également évoquée dans ces cas, un œdème étendu, alors que, l'infiltrat leucocytaire semblait raisonnablement discret. Un nombre important de fibroblastes et de collagènes est apparue au niveau des foyers enflammés, ce qui pourrait rappeler la phase de réparation (**Fig. 17**).

Toutefois, l'examen anatomopathologique du groupe CSD3 traité avec la dose de 250 mg/kg de l'extrait de *C.spinosum* a démontré un aspect régulier des strates de la peau, avec un tissu conjonctif ferme, contenant des vaisseaux capillaires de taille normale. Ce profil suggère manifestement un état physiologique semblable au groupe contrôle (C) (**Fig. 17**).

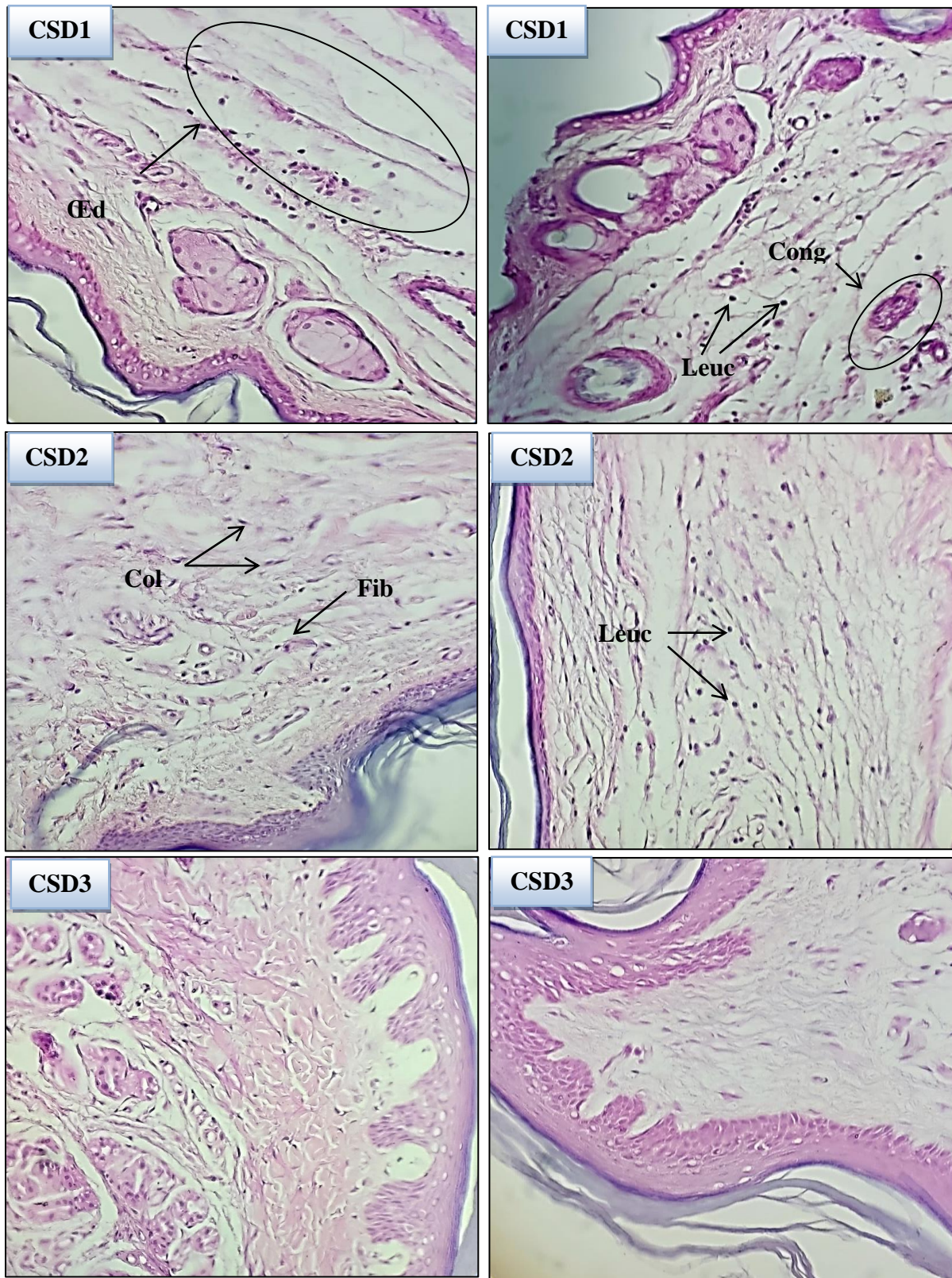


Figure 17 : Coupes histologiques du fragment de la patte de souris. Coloration (hématoxyline/ éosine) (X40). **CSD1, CSD2, CSD3 :** groupes traités avec l'extrait hydro-éthanolique de *C.spinosum* à 50, 150 et 250 mg/kg respectivement. Œd : Œdème, Cong : Congestion, Leuc : Leucocytes, Fib : Fibroblaste, Col : Collagène.

V.4.3. Histologie du fragment de la patte chez le groupe standard traité avec le diclofénac

Le groupe standard traité avec le diclofénac à 50 mg/kg (STD) a évoqué à l'histologie une dissociation du tissu conjonctif due à la dispersion d'un œdème persistant en profondeur dans le derme. Tandis que l'invasion leucocytaire a été nettement modérée au niveau du foyer lésionnel (Fig. 18).

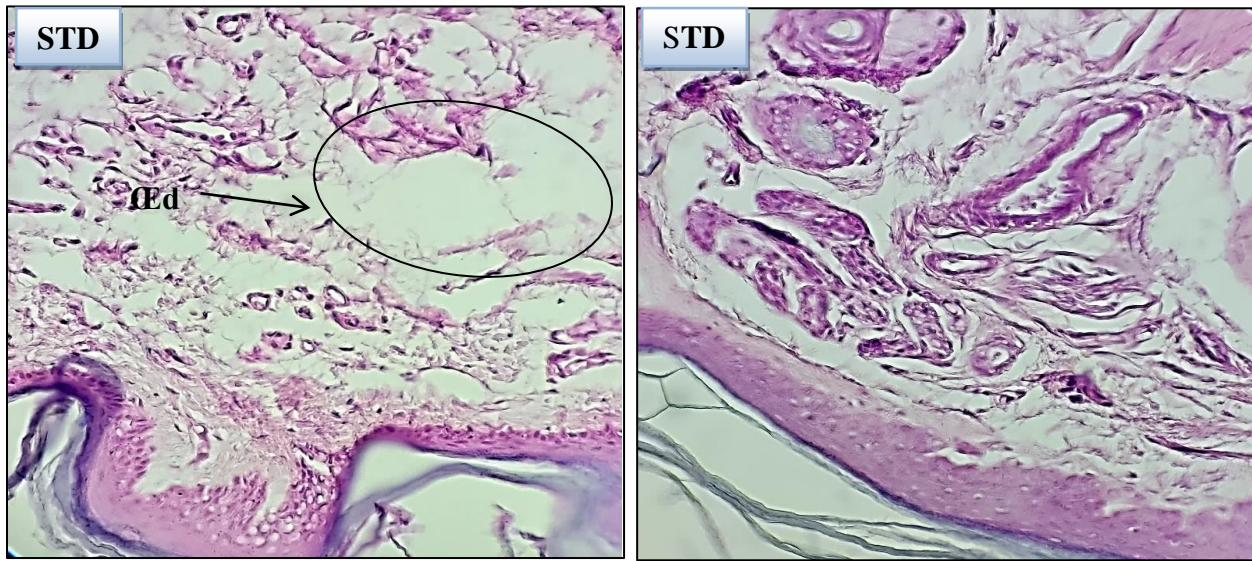


Figure 18. Coupes histologiques du fragment de la patte de souris. Coloration (hématoxyline/ éosine) (X40). (STD) groupe standard traité avec le diclofénac à 50 mg/kg. Œd : Œdème.

L'Homme s'est toujours donné les moyens de lutter contre les maladies, ces moyens lui ont été souvent fournis par son environnement naturel notamment de d'origine végétale **(Diallo et al., 2000)**.

Face aux limites thérapeutiques des médicaments chimiques associés à des effets secondaires ou toxiques, le développement de la recherche médicale s'est orienté vers l'alternative de médicaments botaniques **(Mohammedi, 2013)**.

Ces dernières années, les activités anti-inflammatoires des plantes ont fait l'objet d'une étude approfondie et certaines plantes médicinales ou certains composés chimiques dérivés de plantes sont de bonnes sources d'agents anti-inflammatoires **(Tsai et al., 2015)**. Le but de cette étude est de démontrer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* L. dans un modèle expérimental d'inflammation aiguë induite par la carragénine **(Winter et al., 1962)**. Cet agent phlogistique induit un œdème au niveau des pattes de souris, qui est considéré comme un marqueur caractéristique de l'inflammation et un paramètre très important pour évaluer l'activité anti-inflammatoire de plusieurs composés **(Morris, 2003)**.

Le mécanisme moléculaire de l'inflammation induite par le carragénine est bien caractérisé, et ces modèles d'inflammation sont des modèles standards de dépistage de l'activité anti-inflammatoire de divers composés expérimentaux.

L'étiologie de l'inflammation est basé principalement sur un événement biphasique **(Tsai et al., 2015)**. La phase précoce (0-1h) de l'œdème est liée à la production des médiateurs tels que d'histamine, leucotriènes la sérotonine, la bradykinine et peut-être de produits de la cyclo-oxygénase et à la synthèse accrue de prostaglandine **(Rizvi et al., 2014)**. La phase tardive (1-6h) est représentée par la surproduction de prostaglandines par les macrophages et est stimulée par la bradykinine, les leucotriènes, les cellules polymorphonucléaires, les phagocytes mobilisés, les monocytes, les macrophages, les espèces réactives de l'oxygène, une stimulation du monoxyde d'azote, des enzymes protéolytiques et des activateurs plaquettaires facteur **(Tsai et al., 2015; Kuedo et al., 2016)**.

Lors de notre expérimentation, le groupe témoin de l'inflammation (Ti) a manifesté une forte augmentation du volume de la patte dès la première heure après l'injection de la carragénine. Cet œdème est resté relativement inchangé pendant la première phase d'inflammation, et a persisté au cours de l'expérimentation par rapport aux groupes traités. Cela signifie que cet agent phlogistique a provoqué une inflammation aiguë causée par l'action séquentielle de plusieurs

médiateurs (El Abed et al., 2018). Ces manifestations ont été également observées dans plusieurs études précédentes (Douaouri et Djebli, 2018 ; Bendiab et al., 2021).

Une diminution hautement significative de l'inflammation de l'œdème de la patte des souris a été observée chez le groupe standard traité avec le diclofénac à 50mg/kg (STD) durant la deuxième phase de l'inflammation. Ces résultats ont été en accord avec ceux apportés par Bendiab et al. (2021). Bouhlali et al. (2018) ont également noté une inhibition significative de l'œdème de la patte par l'indométacine à partir de la quatrième heure de l'expérimentation. Ces produits de références appartiennent aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui font partie des médicaments les plus couramment prescrits et utilisés dans le monde (Brune et Patrignani, 2015). Leur mode d'action est d'inhiber la production de prostanoïdes primaires en bloquant l'accès de l'acide arachidonique au site actif des cyclooxygénases (COX) (Blain et al., 2000). Les AINS inhibent classiquement la biosynthèse des prostaglandines avec des effets différents, en agissant sur deux types d'enzymes les COX-1 et COX-2, la COX-1 est impliquée dans la protection dans la plupart des cellules, est le COX-2 il est activée par les cytokines pro-inflammatoires (Tréchet et Jouzeau., 2014 ; Golden et al., 2018).

L'administration de l'extrait hydroéthanologique de *C. spinosum* L. à 50, 150 et 250mg/kg a engendré chez les groupes CSD1, CSD2 et CSD3 respectivement, une bonne réponse anti-inflammatoire principalement dans la deuxième phase de l'inflammation comparativement au groupe témoin (Ti). De plus, les groupes traités CSD2 et CSD3 ont manifesté une réponse anti-inflammatoire plus efficace par rapport au groupe traité avec le produit de référence (STD) durant la 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} heure après l'injection de la carragénine. Rizvi et al. (2014) ont également enregistré des résultats proches avec l'extrait éthanologique et aqueux de *Cichorium intybus* L. qui ont réduit significativement l'œdème, principalement dans la deuxième phase de l'inflammation.

D'autre part, nos résultats nous ont permis d'apporter l'efficacité de l'extrait hydroéthanologique de *C. spinosum* à réduire significativement l'œdème de la patte. Ceci a été en accord avec une littérature attribuant les bienfaits anti-inflammatoires de la *Cichorium* (Cavin et al., 2005 ; Petropoulos et al., 2016).

L'activité anti-inflammatoire démontrée pourrait être conférée par divers composés phytochimiques comme les polyphénols, les flavonoïdes, les stérols, les glycosides, les tannins et les terpénoïdes rapportés dans la *Cichorium* (Mehmood et al., 2012 ; Street et al., 2013).

En outre, cette plante est également riche en glycosides, stérols et polyphénols qui possèdent une activité anti-inflammatoire en diminuant les différents médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines, le NO, le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1. Le TNF- α est un médiateur inflammatoire important, qui induit une réponse immunitaire en activant les cellules T et les macrophages et en stimulant la sécrétion d'autres cytokines inflammatoires comme l'IL-6 et l'IL-1 (**Liao et al., 2011**) et entraîne une libération supplémentaire de kinines et de leucotriènes, qui jouent un rôle important dans le maintien de la réponse inflammatoire (**Rizvi et al., 2014**).

Dans un second temps, l'histopathologie de la patte des souris a révélé chez le groupe témoin (Ti) des altérations et dommages caractéristiques de l'inflammation aiguë, ceci a confirmé les résultats macroscopiques obtenus par les pourcentages d'augmentation et de diminution de l'œdème. Ces constatations ont été en accord avec ceux indiquées par **Rousselet et al. (2005)**, qui ont montré que l'inflammation aiguë entraîne trois phénomènes, l'hyperémie active, qui se caractérise par une modification très rapide du calibre des vaisseaux suite à une brève vasoconstriction, suivie d'une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone touchée. Localement, cela se traduit par une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement des courants circulants. Les petits vaisseaux sanguins sont dilatés et remplis de globules rouges, tapissés par un endothélium gonflé, et un œdème inflammatoire se traduit au microscope par un tissu conjonctif pâle, mal coloré et dilaté. Cet œdème inflammatoire résulte de l'augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout de l'augmentation de la perméabilité des parois des petits vaisseaux sous l'effet des médiateurs chimiques (dont l'histamine) et une diapédèse leucocytaire provoqué par la migration des leucocytes hors de la microcirculation vers le site de la lésion.

Concernant l'examen microscopique chez le groupe standard traité avec le diclofénac (STD) il a montré un œdème réduit avec une légère infiltration leucocytaire par rapport au groupe non traité (Ti). Cela signifie que les souris ont répondu positivement au traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). **Bendiab et al. (2021)**, qui ont utilisé le même produit de référence, ont rapporté des résultats semblables.

Par ailleurs, l'administration de l'extrait hydroéthanolique de *C. spinosum* à 250mg/kg, a conduit à une restauration remarquable du tissu de la patte chez le groupe CSD3, se caractérisant par une disparition quasi-totale de l'œdème et un tissu conjonctif ferme contenant un nombre important de cellules épithéliales et de fibroblaste. Cet aspect évoque manifestement un état pratiquement normal, comparable au groupe contrôle (C). Tandis que, les groupes traités avec l'extrait de *C. spinosum* à 50 et 150mg/kg ont révélé à l'histologie, certaines persistances de l'œdème et d'infiltrat leucocytaire caractéristique de l'inflammation aigue. Cependant ces observations ont été largement modérées comparativement à ceux indiquées chez le groupe témoin de l'inflammation (Ti).



Conclusion et perspectives

Les plantes médicinales suscitent de l'intérêt grâce à leurs propriétés particulièrement bénéfiques pour la santé humaine ou animale car elles sont riches en composants biologiques actifs, notamment en métabolites secondaires, leur conférant une place importante parmi les moyens thérapeutiques utilisés dans le traitement, la réduction ou la prévention contre plusieurs pathologies.

Dans cette étude, l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium. spinosum* L. a été déterminée chez les souris selon le modèle expérimental de l'œdème de la patte induit par la carragénine.

Le test de la toxicité réalisé au préalable chez les animaux d'expérimentation a montré que l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* ne provoquait aucun effet toxique aux différentes doses étudiées ; 150, 250, 500 à 1000 mg/Kg de poids corporel.

Les résultats du pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) ont enregistré à la 1^{ère} heure des valeurs qui dépassaient 100% chez pratiquement tous les groupes d'expérimentation. Ce qui affirme, l'efficacité de l'effet inflammatoire immédiat de l'agent phlogistique utilisé dans notre étude.

L'état de l'inflammation chez le groupe témoin (Ti) a été pratiquement constant au cours des premières quatre heures de l'expérimentation, affichant des valeurs de %AUG supérieures à 80%. Cette augmentation a légèrement diminué à la 6^{ème} heure (>50%). Toutefois, une diminution hautement significative ($P \leq 0.001$) du %AUG a été constatée chez les groupes traités avec l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* L. à 150 et 250 mg/kg (CSD2 et CSD3 respectivement) à partir de la 2^{ème} heure jusqu'à atteindre des valeurs inférieures à 10% à la fin de l'expérimentation comparativement au groupe témoin (Ti).

Tandis que, l'administration du médicament de synthèse (Diclofénac) à 50mg/kg a réduit significativement ($P \leq 0.001$) le volume de la patte des souris chez le groupe (STD) qu'à partir de la 4^{ème} heure, atteignant par la suite un %AUG de l'ordre de $0,77 \pm 0.006$ à la 6^{ème} heure en comparaison au groupe non traité (Ti).

L'efficacité de la réponse anti-inflammatoire a été nettement visualisée par le pourcentage de l'inhibition de l'œdème de la patte (%INH). L'administration de l'extrait hydro-éthanolique de *C. spinosum* L. à 150 et 250 mg/kg a manifestement réduit l'inflammation de la patte chez les groupes CSD2 et CSD3 à partir de la 2^{ème} heure de l'expérimentation comparativement au groupe (STD). Ce qui s'est traduit par une augmentation hautement significative ($P \leq 0.001$) du %INH, dépassant 50% et qui atteint à la 6^{ème} heure plus de 80%.

D'autre part, les résultats de l'étude histologique ont quasiment confirmé les observations macroscopiques de l'œdème indiquées par les pourcentages d'augmentation (%AUG) et d'inhibition (%INH) du diamètre de la patte. Les constatations microscopiques ont révélé des dommages et des foyers lésionnels caractéristiques de l'inflammation aigue chez le groupe témoin non traité (Ti). Néanmoins, un aspect sain pratiquement sans résidu d'inflammation aigue a été observé chez le groupe traité avec l'extrait hydro-éthanolique à 250 mg/kg de poids corporel.

L'ensemble des résultats de cette étude suggère que l'extrait hydro-éthanolique de *Cichorium. spinosum* L. possède des effets anti-inflammatoires remarquables, qui peuvent être exploiter pour l'élaboration de nouveaux dispositifs médicaux. Cependant, il serait prometteur à l'avenir, d'investiguer les techniques détermination des principes actifs responsables de l'activité antiinflammatoire et de comprendre leur mécanisme d'action.



Références bibliographiques

A

- **Abdulkhaleq L**, Assi M A, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq Yap Y H, Hezmee A M N M (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary world*, 11(5): 627
- **Ambriz-Pérez D L**, Leyva-López N, Gutierrez-Grijalva E P, Heredia J B (2016). Phenolic compounds: Natural alternative in inflammation treatment. A Review. *Cogent Food & Agriculture*, 2(1):1131412.
- **Ashley N T**, Weil Z M, Nelson R J (2012). Inflammation: mechanisms, costs, and natural variation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 43:385-406.

B

- **Bacchi S**, Palumbo P, Sponta A, Coppolino M F (2012). Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 11(1):52-64.
- **Bachiri L**, Bammou M, Echchegadda G, Ibijbijen J, El Rhaffari L, Haloui Z, Nassiri L (2017). Composition Chimique Et Activité Antimicrobienne Des Huiles Essentielles De Deux Espèces De Lavande :Lavandula Dentata Spp. Dentata Et Lavandula Pedunculata Spp. Pedunculata. *European Scientific Journal*, 1857 – 7881.
- **Begum R**, Sharma M, Pillai K K, Aeri V, Sheliya M A (2015). Inhibitory effect of *Careya arborea* on inflammatory biomarkers in carrageenan-induced inflammation. *Pharmaceutical biology*, 53(3) :437-445.
- **Bendiab H C**, Djebli N, Kara Y, Uçar M, Kolayli S (2021). An Investigation of Algerian Dates (*Phoenix dactylifera* L.); Antioxidant, Anti-inflammatory Properties and Phenolic Compositons H. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 629-638.
- **Blain H**, Jouzeau J Y, Netter P, Jeandel C (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *La revue de médecine interne*, 21(11): 978-988.
- **Botting R M.** and Botting J H (2000) Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: an overview. *Clinical Drug Investigation*, 19: 1 -7
- **Bouhlali M K** (2018). ACCOUCHEMENT EN PRÉSENTATION DE SIÈGE CHEZ LA PRIMIPARE (à propos de 264 cas).
- **Brune K**, & Patrignani P (2015). New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of pain research*, 8:105–118.

- **Brunton S L**, Proctor J L, Kutz J N (2016). Discovering governing equations from data by sparse identification of nonlinear dynamical systems. *Proceedings of the national academy of sciences*, 113(15) :3932-3937.

C

- **Calvano SE**, Xiao W, Richards DR (2005). A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature*, 437:1032-1037
- **Carazzone C**, Mascherpa D, Gazzani G and Papetti A (2013). Identification of phenolic constituents in red chicory salads (*Cichorium intybus*) by high-performance liquid chromatography with diode array detection and electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Food Chem* 138:1062–1071.
- **Cavin C**, et al. "Inhibition of the expression and activity of cyclooxygenase-2 by chicory extract." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 327.3 (2005): 742-749.
- **Chang C T**, Huang S S, Lin S S, Amagaya S, Ho H Y, Hou W C, Huang G J (2011). Anti-inflammatory activities of tormentic acid from suspension cells of *Eriobotrya Japonica* ex vivo and in vivo. *Food Chemistry*, 127(3) :1131-1137.
- Charles N Serhan, Peter A Ward and Derek W Gilroy (2010). *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press, 2-3.
- **Chen Y**, Chen J W, Li X (2012). Monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Phytochemistry Letters*, 5(1):33-36.
- **Coussens L M**, Werb Z (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420: 860-7.

D

- **Davoine F.** and Lacy P (2014) Eosinophil cytokines, chemokines and growth factors: emerging roles in immunity. *Frontiers in Immunology Molecular Innate Immunity*, 5(570):1-17.
- **Diallo A**, Roger F, Yigezu L M, Hurard C, Libeau G, Mebratu G Y, Faye B (2000). Investigations on a new pathological condition of camels in Ethiopia. *Journal of Camel Practice and Research*, 7(2):163-166.
- **Dorward D A.** Lucas C D, Rossi A G, Haslett C, Dhaliwal K (2012). Imaging inflammation: molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade, from initiation to resolution. *Pharmacology and Therapeutics*, 135:182-199.
- **Douaouri N** (2018). Contribution à une étude phytothérapeutique, anti-inflammatoire et antioxydante du grenadier (*Punica granatum L.*) –Etude in vivo (Doctoral dissertation, Thèse

de Doctorat en biologique Option: Plantes Médicinales et Phytothérapie. Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem).

E

- **El Abed H**, Chakroun M, Abdelkafi-Koubaa Z, Drira N, Marrakchi N, Mejdoub H, Khemakhem B (2018). Antioxidant, anti-inflammatory, and antitumoral effects of aqueous ethanolic extract from Phoenix dactylifera L. parthenocarpic dates. *BioMed research international*.

F

- **Faure S** (2009). Anti-inflammatoires stéroïdiens. *Actualités pharmaceutiques*, 48(487) :51-56.

G

- **Gaziano J M**, Gibson C M (2006). Potential for drug–drug interactions in patients taking analgesics for mild-to-moderate pain and low-dose aspirin for cardioprotection. *The American journal of cardiology*, 97(9):23-29.
- **Golden J**, Richardson B, Seth D, Cartwright M, Sekaly R P, McCormick T S, Cameron M J (2018). Transcriptomic meta-analysis reveals signatures of chronic inflammation in the classical monocyte population.
- **Grösch S**, Alessenko A V, Albi E (2018). The many facets of sphingolipids in the specific phases of acute inflammatory response. *Mediators of inflammation*.
- **Gudkov A V**, Komarova E A (2016). *The Carcinogenicity of Chronic Inflammation*. Cold Spring Harbor Laboratory Press , 1-24:53
- **Gürbüz İlhan**, et al (2002). "In vivo gastroprotective effects of five Turkish folk remedies against ethanol-induced lesions." *Journal of Ethnopharmacology* 83.3: 241-244.
- **Gurtner G C**, Werner S, Barrandon Y, Longaker M T (2008). Woundrepair and regeneration. *Nature* 453:314–321
- **Gutmann B**, Gottsponer M, Elsner P, Cantillo D, Roberge D M, Kappe C O (2013). On the Fischer Indole Synthesis of 7-Ethyltryptophol Mechanistic and Process Intensification Studies under Continuous Flow Conditions. *Organic Process Research & Development*, 17(2):294-302.

H

- **Hoang V T**, Goumballa N, Dao T L, Ly T D A, Ninove L, Ranque S, Gautret P (2019). Respiratory and gastrointestinal infections at the 2017 Grand Magal de Touba, Senegal: a prospective cohort survey. *Travel medicine and infectious disease*, 32 :101410.

- **Huang G J**, Pan C H, Wu C H (2012). Sclareol exhibits anti-inflammatory activity in both lipopolysaccharide-stimulated macrophages and the λ -carrageenan-induced paw edema model. *Journal of Natural Products*, 75(1):54-59.

J

- **Judžentienė**, Asta, Jurga Būdienė (2008). "Volatile constituents from aerial parts and roots of *Cichorium intybus* L.(chicory) grown in Lithuania." *Chemija* 19.2.

K

- **Klados E**, Tzortzakis N (2014). Effects of substrate and salinity in hydroponically grown *Cichorium spinosum*. *Journal of soil science and plant nutrition*, 14(1) :211-222.
- **Kuedo Z**, Sangsuriyawong A, Klaypradit W, Tipmanee V, Chonpathompikunlert P (2016). Effects of astaxanthin from *Litopenaeus vannamei* on carrageenan-induced edema and pain behavior in mice. *Molecules*, 21(3):382.
- **Kumar Vinay**, Abul K Abbas, Nelson Fausto, Richard Mitchell (2007). *Robbins Basic Pathology*, 8th Edition:20-60.

L

- **Liao C H**, Guo S J, Lin J Y (2011). Characterisation of the chemical composition and in vitro anti-inflammation assessment of a novel lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn) plumule polysaccharide. *Food Chemistry*, 125(3) :930-935.

M

- **Marck V** (2010). Anatomy and pathological cytology. *Manual of Anatomopathology Techniques*, Masson SAS. Elsevier, Paris, France, 35-132.
- **Mares D**, et al. "Chicory extracts from *Cichorium intybus* L. as potential antifungals." *Mycopathologia* 160.1 (2005): 85-91.
- **Medzhitov R** (2008). origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008, 454: 428-435.
- **Mehmood N**, Zubair M, Rizwan K, Rasool N, Shahid M, Ahmad V U (2012). Antioxidant, antimicrobial and phytochemical analysis of *cichoriumintybus* seeds extract and various organic fractions. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 11(4) :1145.
- **Miller M C**, S K Duckett, J G Andrae (2011). "The effect of forage species on performance and gastrointestinal nematode infection in lambs." *Small Ruminant Research* 95.2-3: 188-192.

- **Mohammedi A**, Doumandji S (2013). Le statut des proies du Héron garde-bœufs (*BuBulcus iBis L.*) dans La région de CHLef (aLgérie). *Revue d'Ecologie, Terre et Vie*, 68(3-4) :283-289.
- **Morris C J** (2003). Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. *Inflammation protocols*, 115-121.

N

- **Nagata N**, Niikura R, Sakurai T, Shimbo T, Aoki T, Moriyasu S, ... & Uemura N (2016). Safety and effectiveness of early colonoscopy in management of acute lower gastrointestinal bleeding on the basis of propensity score matching analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(4) :558-564.

O

- **Oguntibeju O O** (2018). Medicinal plants with anti-inflammatory activities from selected countries and regions of Africa. *Journal of inflammation research*, 11:307.

P

- **Pahwa R**, Goyal A, Bansal P, Jialal I. (2018). Chronic inflammation.
- **Patel S S**, Savjani J K (2015). Systematic review of plant steroids as potential antiinflammatory agents: Current status and future perspectives. *The journal of phytopharmacology*, 4(2):121-125.
- **Patrice Magnard** (2014). La réaction inflammatoire aiguë.2000-2014 Maxicours RCS PARIS B432623429.
- **Petropoulos S A**, Fernandes Â, Vasileios A, Ntatsi G, Barros L, Ferreira I C (2018). Chemical composition and antioxidant activity of *Cichorium spinosum L.* leaves in relation to developmental stage. *Food Chemistry*, 239:946-952.
- **Petropoulos S A**, Levizou E, Ntatsi,G, Fernandes Â, Petrotos K, Akoumianakis K, ... & Ferreira I C (2017). Salinity effect on nutritional value, chemical composition and bioactive compounds content of *Cichorium spinosum L.* *Food chemistry*, 214:129-136.
- **Petropoulos**, Spyridon A, et al (2018). "A comparison of the phenolic profile and antioxidant activity of different *Cichorium spinosum L.* ecotypes." *Journal of the Science of Food and Agriculture* 98.1: 183-189.

R

- **Raj D S**, Vennila J J, Aiyavu C, Panneerselvam K (2009). The hepatoprotective effect of alcoholic extract of *Annona squamosa* leaves on experimentally induced liver injury in Swiss albino mice. *International Journal of Integrative Biology*, 5(3):182-186.

- **Rankin J A** (2004) Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues*, 15:3-17.
- **Rizvi W**, Fayazuddin M, Shariq S, Singh O, Moin S, Akhtar K, Kumar A (2014). Anti-inflammatory activity of roots of *Cichorium intybus* due to its inhibitory effect on various cytokines and antioxidant activity. *Ancient science of life*, 34(1) : 44.
- **Rollinger J M**, et al (2005). "Application of the in combo screening approach for the discovery of non-alkaloid acetylcholinesterase inhibitors from *Cichorium intybus*." *Current drug discovery technologies* 2.3: 185-193.
- **Rousselet M C**, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint- André J P, Calès P (2005). Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*, 41(2) :257-264.
- **Rub**, Rukhsana A, S Sasikumar (2016). "Antimicrobial screening of *Cichorium intybus* seed extracts." *Arabian Journal of Chemistry* 9: S1569-S1573.

S

- **Sahinler N**, Kaftanoglu O (2005). Natural product propolis: chemical composition. *Natural Product Research*, 19(2):183-188.
- **Sakurai**, Nobuko, et al (2003). "Vasorelaxant activity of caffeic acid derivatives from *Cichorium intybus* and *Equisetum arvense*." *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 123.7: 593-598.
- **Serhan CN**, Ward PA, Gilroy DW (2010) *Fundamentals of inflammation*. Hardback, USA, pp;13-14.
- **Sezik**, Ekrem, et al (2001). "Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in central Anatolia." *Journal of ethnopharmacology* 75.2-3: 95-115.
- **Shidfar M**, Keskin S, Khah E M. Petropoulos S, Ozdemir F A, Gokcen, I S (2018). RAPD Markers Reveal Genetic Variation between *Cichorium spinosum* L. and *Taraxacum* sp.: A Substantial Medicinal Plants of Greece. *Progress Nutr*, 20 :153-159.
- **Stevens C D** (2010) *Clinical immunology and serology*. Therd edition, F.A. Davis Company Philadelphia, pp; 2-10
- **Street R A**, Sidana J, Prinsloo G (2013). *Cichorium intybus*: Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- **Süntar**, Ipek, et al (2012). "Comparative evaluation of traditional prescriptions from *Cichorium intybus* L. for wound healing: stepwise isolation of an active component by in vivo bioassay and its mode of activity." *Journal of ethnopharmacology* 143.1: 299-309.

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

T

- **Tousch, Didier**, et al (2008) "Chicoric acid, a new compound able to enhance insulin release and glucose uptake." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 377.1: 131-135.
- **Tréchet P**, Jouzeau J Y (2014). Bases chimiques et pharmacologiques des AINS. *Revue Française d'Allergologie*, 54(3) :212-217.
- **Tsai D S**, Huang M H, Tsai J C, Chang Y S, Chiu Y J, Lin Y C, ... & Peng W H (2015). Analgesic and anti-inflammatory activities of *Rosa taiwanensis* nakai in mice. *Journal of medicinal food*, 18(5) :592-600.

V

- **Verma S** (2016). Medicinal plants with anti-inflammatory activity. *J Phytopharmacol*, 5(4):157-159.

W

- **Wallace M, Staats P S** (2004) . Pain medicine and management: just the facts. McGraw-Hill (New York), pp: 48.
- **Wang Quanzhen, Jian Cui** (2011). "Perspectives and utilization technologies of chicory (*Cichorium intybus* L.): A review." *African Journal of Biotechnology* 10.11: 1966-1977.
- **Winter M**, Gautschi F (1962). Odeur et Constitution. XX. Synthèses des cis- et trans-Hexène- 3- al. *Helvetica Chimica Acta*, 45(7) :2567-2575.

Y

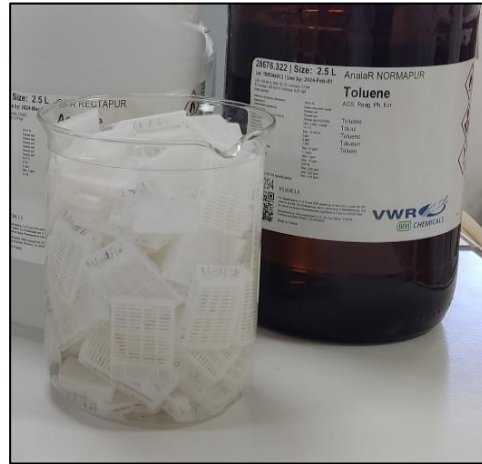
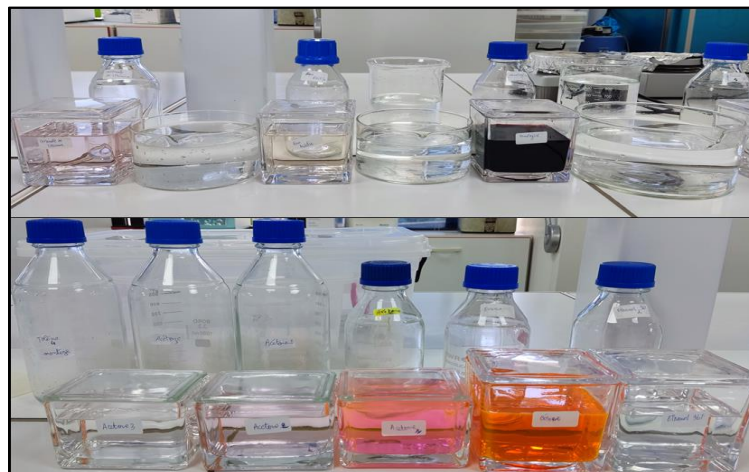
- **Yadav U C**, Baquer N Z (2014). Pharmacological effects of *Trigonella foenum-graecum* L. in health and disease. *Pharmaceutical biology*, 52(2) :243-254.

Z

- **Zeghichi S**, Kallithraka S, Simopoulos A (2003). Nutritional composition of molokhia (*Corchorus olitorius*) and stamnagathi (*Cichorium spinosum*). *World review of nutrition and dietetics*, 91:1-21.
- **Ziamajidi Nasrin**, et al (2013). "Amelioration by chicory seed extract of diabetes-and oleic acid-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH) via modulation of PPAR α and SREBP-1." *Food and Chemical Toxicology* 58: 198-209.

A decorative frame with a double-line border, featuring a central pointed top and bottom, and rounded, slightly flared sides. The word "Annexes" is centered within this frame.

Annexes

Annexe 1 : Photos des étapes de l'étude histologique.**Déshydratation****Substitution****Inclusion / Enrobage****Microtomie****Coloration**

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

%AUG	1h	2h	3h	4h	5h	6h
Ti	112.73±22.21	109.66±14.36	96.03±8.16	84.01±6.77	51.35±14.21	58.20±10.79
CSD1	91.07±10.12	85.15±11.34	73.41±11.74	61.05±9.19	36.02±7.75	23.18±5.75
CSD2	117.82±2.14	49.25±2.57	44.07±1.97	35.00±3.89	21.21±2.55	10.17±2.11
CSD3	111.06±3.07	48.00±1.75	42.30±2.37	27.99±3.88	11.93±2.23	7.63±2.33
STD	109.28±22.23	88.64±21.52	78.79±16.14	44.38±13.17	7.02±4.22	0.77±0.00

Annexe 3 : Pourcentage de l'augmentation de l'œdème de la patte (%INH)

%INH	1h	2h	3h	4h	5h	6h
CSD1	19.21±8.97	22.35±10.34	23.55±12.22	27.32±10.94	29.85±15.09	60.17±9.89
CSD2	-4.52±1.90	55.09±2.34	54.10±2.06	58.33±4.63	58.68±4.97	82.52±3.64
CSD3	1.48±2.72	56.22±1.59	55.94±2.47	66.67±4.62	76.76±4.34	86.88±4.01
STD	3.06±19.72	19.17±19.62	17.94±16.80	47.17±15.68	86.32±8.22	98.67±0.01