



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Nom prénom :

BOUHENNI Ikram

BENKABLIA Insaf

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Pharmaco- Toxicologie

THÈME

Evaluation d'activité anti-inflammatoire du *Carthamus
caeruleus L*

« Etude in vivo –chez les souris NMRI »

Soutenu publiquement le 11/07/2019

DEVANT LE JURY

Président(e) M^{me} MISSOUN. F

MCA U. Mostaganem

Encadreur M^{me} ATTOU. N

MCB U. Mostaganem

Examinatrice M^{me} DOUCHEN. S

MCB U. Mostaganem

Année universitaire 2018/2019

Remerciements

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

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

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

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

*Le laboratoire de pharmacognosie et phytothérapie, de l'université de Mostaganem sous la direction du professeur DJEBLI Noureddine.
Le laboratoire de pharmacognosy & API- phytothérapie, de l'université de Mostaganem sous la direction du professeur DJEBLI Noureddine.*

Le laboratoire de biochimie n° 3 d'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem

Dédicace

Je dédie ce modeste travail...

A ma très chère mère

Affable, honorable, aimable : tu présente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Je te dédie ce travail en témoignages de mon profond amour. Puisse dieu, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A ma petit soeur, vous êtes toujours dans mon cœur

A mes frères, Abdelkrim, Abdelhak, Bilal

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

Mme AMARI Nesrine qui doit voir dans ce travail la fierté d'un savoir bien acquis

A tous mes amis et mon binôme Insaf.

Ikram

Dédicace

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

Je dédie cette mémoire à ...

Avec un énorme plaisir et une immense joie, que je dédie ce travail à ma chère

*Mère **kheira** pour leurs sacrifices et leurs soutiens permanents*

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

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

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

*Je dédie aussi ce mémoire à tous mes amis (**ikram,zohra**)*

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

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

Mes études.

TABLE DES
MATIÈRES

INTRODUCTION	1
1^{ère} partie : Synthèse bibliographique	
Chapitre I : L'inflammation	
I.1. la peau.....	3
I.1.2. Généralité	3
I.1.3. Structure de la peau.....	3
I.1.3.1. L'hypoderme.....	3
I.1.3.2. Le derme.....	3
I.1.3.3. L'épiderme	4
I.2. L'inflammation.....	4
I.2.1. Définition de l'inflammation.....	4
I.2.2. Manifestations cliniques.....	5
I.2.3. Types d'inflammation.....	5
I.2.3.1. L'inflammation aiguë.....	5
I.2.3.1.1. Phase vasculaire.....	5
A. Vasoconstriction.....	6
B. Vasodilatation et congestion.....	6
C. Augmentation de la perméabilité vasculaire et œdème.....	6
I.2.3.1.2 La phase cellulaire.....	7
I.2.3.1.3 La phase de résolution (réparation).....	8
I.2.3.2 Inflammation chronique.....	8
I.2.4 Médiateurs de l'inflammation.....	9
I.2.4.1. Amines vaso-actives.....	9
I.2.4.2. Eicosanoïdes.....	9
I.2.4.3. Molécules d'adhésion.....	10
I.2.4.4. Cytokines et chimiokines.....	10
I.2.4.5. PlateletActivating Factor (PAF).....	11
I.2.4.6. Kinines.....	11
I.2.4.7. Complément.....	12
I.2.4.8. Système de coagulation/fibrinolyse.....	12
I.2.4.9 Neuropeptides.....	12

I.2.5. Pathologies inflammatoires.....	12
I.2.6. Traitement de l'inflammation.....	13
I.3. Anti-inflammatoire.....	13
I.3.1. Anti-inflammatoires conventionnels.....	13
I.3.1.1 Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	13
I.3.1.2 Anti-inflammatoires stéroïdiens.....	14
Chapitre II. La phytothérapie	16
II.1. Définition	16
II.2. La phytothérapie en Algérie.....	16
II.3. Différent types de la phytothérapie.....	16
II.3.1. Aromathérapie.....	16
II.3.2. Gemmothérapie.....	16
II.3.3. Herboristerie.....	16
II.3.4. Homéopathie.....	17
II.3.5. Phytothérapie pharmaceutique.....	17
II.4. Les avantages de la phytothérapie.....	17
II.5. Métabolite secondaire.....	17
II.6. Composés phénoliques.....	17
II.6.1. Les acides phénoliques.....	18
II.6.2 Les flavonoïdes.....	18
II.6.3. Les tanins.....	18
II.7. Les préparations en phytothérapie	18
II.7.1. Formes galéniques et préparations des drogues végétales.....	18
II.7.1.1. Tisane.....	19
II.7.1.1.1. L'infusion.....	19
II.7.1.1.2. La décoction.....	19
II.7.1.1.3. La macération.....	19
II.7.1.1.4. La digestion.....	19
II.7.1.2. Formes obtenues par l'action dissolvante de l'alcool.....	20
II.7.1.2.1. Alcoolatures.....	20
II.7.1.2.2. Alcoolats.....	20
II.7.1.3. Poudre.....	20
II.7.1.4. Sirop.....	20

II.7.1.5. Pommade.....	21
II.8. Voies d'administration.....	21

Chapitre III : *Carthamus caeruleus* L

III.1 La famille des Asteraceae.....	22
III.2 <i>Carthamus caeruleus</i> L.....	22
III.2.1 Distribution géographique.....	23
III.2.2. Classification.....	24
III.3. Description botanique.....	24
III.4. Composition phytochimique des racines de la plante.....	26
III.5 Utilisations traditionnel.....	26

2^{ème} partie : partie expérimentale

Chapitre I : Matériels et Méthodes

I.1 Matériel.....	27
I.1.1. Matériel biologique.....	27
I.1.1.1 Matériel végétal.....	27
I.1.1.2. Matériel animal.....	27
I.1.2. Matériel non biologique.....	28
I.2. Méthode.....	29
I.2.1. Préparation des extraits.....	29
I.2.2. Test de toxicité.....	29
I.2.2.1. Principe.....	29
I.2.2.2. Protocole.....	29
I.3. L'Activité anti-inflammatoire.....	29
I.3.1. Protocole expérimental.....	29
I.3.1.1. Prétraitement par les extraits.....	29
I.3.1.2. Induction de l'inflammation.....	30
I.3.1.3. Injection de la carragénine.....	30
I.3.2. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	31
I.4. Etude histologique.....	31
I.4.1. Echantillons.....	31
I.4.2. Méthodes.....	32
I.4.2. 1. Fixation.....	32
I.4.2. 2. Décalcification.....	32

I.4.2.3. Macroscopie.....	32
I.4.2.4. Imprégnation	32
I.4.2.4.1. Post fixation.....	32
I.4.2.4.2. Déshydratation.....	32
I.4.2.4.3. Substitution.....	32
I.4.2.4.4. Imprégnation.....	32
I.4.2.5. Inclusion (enrobage).....	32
I.4.2.6. Microtomie	33
I.4.2.7. Déparaffinage	33
I.4.2.8. Réhydratation	33
I.4.2.9. Coloration.....	34
I.4.2.10. montage	35
I.4.2.11. préparation des plateaux de lecture.....	35
I.4.3. Examen microscopique.....	35
Chapitre II : Résultat et Discussion	
II.1. Tests de toxicité aigüe de la plante.....	36
II.2.Evaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	36
II.2.1.Le pourcentage d'augmentation des groupes : témoin, référence, extrait aqueux <i>C. caeruleus</i> dose 150mg /Kg, dose 300 mg/Kg	36
II.2.2.Le pourcentage d'inhibition des groupes : référence ,dose 150 mg/Kg, dose 300mg/Kg.....	38
II.2.3.L'interprétation des résultats de l'étude histologique	39
Discussion	42
Conclusion	45
Référence bibliographiques	46

Annexes

**LISTE DES
ABRÉVIATIONS**

-----Liste des abréviations-----

% AUG : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte
% AUG : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte
% IHB : Pourcentage de volume d'inhibition de l'œdème de la patte
% INH : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIS : Anti-inflammatoires stéroïdiens
C : Carthamus
COX : Cyclooxygénase
Fig :Figure
G : Gramme
GC/MS: Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
kg: kilogramme
H : Heure
IL : Interleukines
Kg: Kilogramme
LB, LT: Lymphocyte B, T
LT : Leucotriène
Min : minuit
Mg : milligramme
P : Valeur de student
P.A : Principe actif
PAF : Facteur activateur des plaquettes
PC : Poids corporel
PG : Les prostaglandines
PMNs : Polynucléaires neutrophiles
Réfr : référence
Sec : seconde
T :lymphocytes
Tab : Tableaux
Té : témoin
TNF: Facteur de nécrose tumorale
U.V : Ultraviolet

LISTE DES FIGURES

-----Listes des figures---

Figure 1 :	Représentation schématique de la peau	4
Figure 2 :	Formation d'un exsudat	7
Figure 3 :	Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins..	8
Figure 4 :	Rôle des médiateurs lipidiques dans la résolution ou la défaillance de l'inflammation.....	10
Figure 5 :	Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoire non stéroïdiens.....	14
Figure 6 :	Répartition de <i>Carthamus caeruleus</i> L. dans le monde.....	24
Figure 7 :	Souris souche NMRI photo original	27
Figure 8 :	A : Administration orale d'extrait ;B :Injection sub –plantaire de la carragénine	30
Figure 9 :	Mesure du diamètre de gonflement de la patte à l'aide d'un pied de coulisse digital.....	31
Figure 10 :	Une photo original présent la microtomie et des coupes en paraffine.....	33
Figure 11 :	Réhydratation	34
Figure 12 :	La coloration avec éosine hématoxyline.....	34
Figure 13 :	Montage avec EUKITT.....	35
Figure 14 :	Le pourcentage d 'augmentation des groupes : témoin, référence, dose 150 mg/kg, dose 300 mg/kg	37
Figure 15 :	Le pourcentage d 'augmentation des groupes : référence, dose 150 mg /kg, dose 300 mg/kg	38
Figure 16 :	Le pourcentage d'inhibition des groupes : référence, dose 150 mg /kg , dose 300 mg/kg	39
Figure 17 :	Aspect microscopique de la peau chez les souris témoin	41
Figure 18 :	Aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec le Diclofénac.....	41
Figure 19 :	Aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de <i>carthamus caeruleus</i> L 150 mg/kg.....	41
Figure 20 :	Aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de <i>carthamus caeruleus</i> L 300 mg/kg	42

**LISTE DES
TABLEAUX**

-----Listes des tableaux-----

Tableau 1 :	Exemples d'anti-inflammatoire non stéroïdiens	14
Tableau 2 :	Classification de genre de carthamus.....	23
Tableau 3 :	Classification systématique de <i>Carthamus caeruleus</i>	24
Tableau 4 :	test de toxicité des différentes doses de l'extrait aqueux des racines de <i>Carthamus caeruleus</i> au cours des 24 heures.....	36
Tableau 5 :	Pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris témoin.	46
Tableau 6 :	Pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris référence	46
Tableau 7 :	Pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées par <i>Carthamus caeruleus</i> à la dose 150 mg/kg de PC.....	46
Tableau 8 :	Pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées par <i>Carthamus caeruleus</i> à la dose 300 mg/kg de PC.....	46
Tableau 9 :	Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris référence..	46
Tableau10 :	Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées par <i>Carthamus caeruleus</i> à la dose 150 mg/kg de PC.....	47
Tableau 11 :	Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées par <i>Carthamus caeruleus</i> à la dose 300 mg/kg de PC.....	47

**LISTE DES
PLANCHES**

----Listes des planches----

Planche 1 : Photos de *Carthamus caeruleus* L (photos originales) 25

RESUME

Résumé

De nombreuses plantes sont connues pour leur utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs pathologies dont les maladies à composante inflammatoires pareillement le *Carthamus caeruleus* L. Le but de cette étude était d'évaluer l'activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait aqueux des racines de *C.caeruleus* en testant leurs toxicités aux doses de 150 et 300 mg/Kg de poids corporel, respectivement, en administration orale sur le modèle de l'œdème aigue de la patte de souris induit par la Carragénine. Les résultats montrent qu'à ces doses, les extraits n'exercent aucun effet toxique, d'autre part, l'étude de l'activité anti inflammatoire de l'extrait aqueux des racines de *C.caeruleus* obtenu par décoction à 10%, a été déterminée chez les souris de model de la patte inflammatoire. Un effective de 20 souris a été utilisé, ces souris sont réparties en quatre lots (Cinq souris par lot). Chaque lot reçoit respectivement par voie orale une solution de NaCl (lot témoin), une solution de 50mg/kg de P.C de diclofénac (lot standard) et une solution de l'extrait aqueux de *C.caeruleus* (150 mg/kg de PC et 300mg/kg). Une heure après, les quatre lots reçoivent une injection de Carragénine à 1%.L'œdème a été évalué par la mesure du diamètre (mm) de la patte dans l'axe dorsal-plantaire avant et après l'injection à des intervalles d'une heure, pendant 6 heures. L'étude de l'activité anti-inflammatoire montre que l'injection de la Carragénine entraîne une augmentation significative du volume de la patte des souris. L'administration orale du diclofénac (50 mg/Kg de P.C) provoque une diminution du volume de la patte des souris pendant les six heures de l'expérimentation. De plus, à la première heure, le pourcentage d'inhibition de l'œdème est de (52,73%) chez le groupe traité par l'extrait aqueux de *C. caeruleus* 150 mg/kg de poids corporel. Cette activité augmente progressivement jusqu'à la sixième heure (95,4%). De même, des résultats similaires sont rapportés à la dose de 300 mg/Kg de poids corporel pour la même plante. L'étude histologique des coupes traitées par le diclofénac et les extrait aqueux de *C. caeruleus* (150 et 300 mg/Kg de P.C) montre la disparition presque totale de l'infiltrat inflammatoire. Ceci, confirment que ces traitements ont une activité anti-inflammatoire. L'ensemble de ces résultats montre que l'extrait aqueux de *C. caeruleus* exerce un effet anti-inflammatoire. De ce fait, il pourrait être utilisé comme composés alternatifs particulièrement dans la prévention contre l'inflammation.

Mots clés : Anti-inflammatoire, Phytothérapie, *Carthamus caeruleus* L, Carragénine, Diclofénac, *in vivo*.

ABSTRACT

Many plants are known used in traditional medicine for the treatment of several diseases, including diseases with an inflammatory component similar to *Carthamus caeruleus* L. The purpose of this study was to evaluate the anti-inflammatory activity in vivo of aqueous extract of *C.caeruleus* streamer's roots by testing their toxicities at doses of 150 and 300mg /kg body weight, respectively, in oral administration modeled on the acute edema of the Carragenin induced mouse paw. these doses, the extracts exert no toxic effect, on the other hand, the study of the anti-inflammatory activity of the aqueous extract of the roots of *C.caeruleus* obtained by decoction at 10%, was determined in a mouse model of the inflammatory paw. An effective 20 mice was used, these mice are divided into four lots (five mice per batch). Each lot receives respectively, an oral solution of NaCl (control group), a solution of 50 mg / kg body weight Diclofenac (standard batch) and a solution of the aqueous extract of *C. caeruleus* (150 mg / kg of body weight and 300mg/kg). One hour later, all four lots were injected with 1% Carrageenan. Edema was assessed by measuring dorsal-plantar dorsal diameter (mm) before and after injection at intervals of 1%. One hour, for 6 hours. The study of the anti-inflammatory activity shows that the injection of Carrageenin causes a significant increase in the volume of the paw of the mice. Oral administration of Diclofenac (50mg/kg body weight) caused a decrease in mouse paw volume during the six hours of the experiment. In addition, at the first hour, the percentage inhibition of edema was (52.73%) in the group treated with the aqueous extract of *C.caeruleus* 150mg/kg body weight. This activity increases gradually until the sixth hour (95.4%). Similarly, similar results are reported a dose of 300 mg / kg body weight for the same plant. The histological study of diclofenac-treated sections and the aqueous extracts of *C.caeruleus* (150 and 300mg/kg of PC) shows the almost complete disappearance of the inflammatory infiltrate. These, confirm that these treatments have anti-inflammatory activity. All these results show that the aqueous extract of *C.caeruleus* exerts an anti-inflammatory effect. Because of this, it could be used as alternative compounds, particularly in the prevention against inflammation.

Key words : Anti-inflammatory, Phytotherapy, *C.caeruleus* L, Carragenin, Diclofenac, *in vivo*.

المخلص

تُعرف العديد من النباتات المستخدمة في الطب التقليدي لعلاج العديد من الأمراض ، بما في ذلك الأمراض التي تحتوي على مكون التهابي مشابه لـ *Carthmus.caeruleus* L. وكان الغرض من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد للالتهابات في الجسم الحي من المستخلص المائي لجذور *C.caeruleus* بواسطة اختبار سميتها بجرعات 150 و 300 ملغم / كغم من وزن الجسم ، على التوالي ، في تناوله عن طريق الفم على غرار الودمة الحادة لمخلب الفأر المستحث بالكاراجينين. هذه الجرعات ، المستخلصات التي ليس لها أي تأثير سام ، من ناحية أخرى ، تم تحديد دراسة النشاط المضاد للالتهابات في المستخلص المائي لجذور *C.caeruleus* التي تم الحصول عليها عن طريق ديكوتيون بنسبة 10 % ، في نموذج فأر للالتهابات كف ليس سام ، من ناحية أخرى تم استخدام 20 فار ، وتنقسم هذه الفئران إلى أربعة مجموعات (خمسة فئران لكل دفعة). كل دفعة تتلقى على التوالي ، محلول فموي من NaCl (مجموعة مراقبة) ، محلول قدره 50 مجم / كجم من وزن الجسم ديكلوفيناك (دفعة قياسية) ومحلول من المستخلص المائي لـ *C.caeruleus* (150 مجم / كجم من وزن الجسم و 300 ملغم / كغم). بعد ساعة واحدة ، تم حقن المجموعات الأربعة بكاراجينان 1%. تم تقييم الودمة عن طريق قياس القطر الظهري (مم) قبل وبعد الحقن على فترات من ساعة واحدة ، لمدة 6 ساعات. تشير دراسة النشاط المضاد للالتهابات إلى أن حقن الكاراجينين يسبب زيادة كبيرة في حجم مخلب الفئران. تسبب الإعطاء الفموي لديكلوفيناك (50 مغ / كغ من وزن الجسم) في انخفاض حجم مخلب الفأر خلال ست ساعات من التجربة. بالإضافة إلى ذلك ، في الساعة الأولى ، كانت نسبة تثبيط الودمة (52.73 %) في المجموعة يعالج بالمستخلص المائي لـ *C.caeruleus* 150 مغ / كغ من وزن الجسم. يزيد هذا النشاط تدريجياً حتى الساعة السادسة (95.4%). وبالمثل ، تم الإبلاغ عن نتائج مماثلة من جرعة 300 ملغم / كغم من وزن الجسم لنفس النبات. أظهرت الدراسة النسيجية للأقسام التي عولجت بالديكلوفيناك والمستخلصات المائية لـ *C.caeruleus* (150 و 300 ملغم / كغم من) الاختفاء شبه الكامل لالتهاب. هذه النتائج تؤكد أن هذه العلاجات لها نشاط مضاد للالتهابات. توضح كل هذه النتائج أن المستخلص المائي لـ *C.caeruleus* يمارس تأثيراً مضاداً للالتهابات. لهذا السبب ، يمكن استخدامه كمركبات بديلة ، وخاصة في الوقاية من الالتهابات.

الكلمات المفتاحية : مضاد للالتهابات ، علاج بالنبات ، *Carthmus.caeruleus* ، كاراجينين ، ديكلوفيناك ، في الجسم الحي.

INTRODUCTION

Introduction

Le corps dispose de défenses physiques, comme l'imperméabilité de son épiderme et de ses muqueuses. Ces défenses sont complétées par des défenses chimiques (larmes, sueur, mucus) et biologiques (flore bactérienne présente naturellement sur et dans notre corps). Malgré tout, à la faveur d'une blessure, d'une morsure, d'une piqûre, des pathogènes peuvent pénétrer dans notre organisme. Une seconde ligne de défense est alors opérationnelle pour les neutraliser. Cette défense, la réaction inflammatoire. **(Russo-Marie et al., 1998 ; PUNCHARD et al., 2004).**

L'inflammation est une réponse biologique complexe des tissus vasculaires à l'invasion par un agent infectieux, un défi antigénique, des dommages physiques, chimiques ou traumatiques **(Carleton et al., 2006).**

La réponse inflammatoire est un processus habituellement bénéfique, son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste, du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalies quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation **(Weill et al., 2003 ; Medzhitov, 2010).**

Une caractéristique frappante des médicaments allopathiques est les conséquences débilantes et mortelles des réactions indésirables aux médicaments (EIM). Les anti-inflammatoires utilisés actuellement sont associés à des effets secondaires graves. Des indésirables causées par des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens **(Teerakul et al., 2012).**

Il est donc nécessaire de mettre au point et d'étudier de puissants médicaments anti-inflammatoires ayant peu ou pas d'effets indésirables. ; ceux-ci pourraient remplacer les AINS.

Dans certaines régions de l'Algérie, pour un grand nombre de la population, la médecine traditionnelle demeure le pilier des soins de santé et la plupart des médicaments et des remèdes proviennent des plantes.

Ainsi, la plante de la famille des Asteraceae, *Carthamus caeruleus* L. sert à la formulation d'une crème (préparée à partir des rhizomes) employée traditionnellement dans le traitement des brûlures sans engendrer aucune cicatrice.

L'espèce *Carthamus caeruleus* pousse dans le nord de l'Algérie est couramment utilisée en médecine traditionnelle par les guérisseurs et la population locale, en raison de ses avantages thérapeutiques pour le traitement des problèmes de peau et des brûlures, il a révélé une richesse importante en tanins, flavonoïdes, anthocyanes, leucoanthocyanines, sennosides, saponines, glycosides, mucilage et coumarines. La littérature existante indique que ces composants chimiques présentent plusieurs activités pharmacologiques (**Suman, 2010**).

Afin de valoriser cette richesse naturelle et améliorer le patrimoine de médecine traditionnelle algérienne, il a été proposé, d'évaluer l'activité anti inflammatoire de l'extrait de la poudre des racines de *Carthamus caeruleus* L, en utilisant la technique de l'œdème de la patte inflammatoire de la souris.

Cette étude comporte deux parties, la première est une étude bibliographique entamant trois chapitres, inflammation, phytothérapie et la présentation de la plant choisie « les racines du *Carthamus caeruleus* L ». La seconde partie est l'étude expérimentale. Elle traite l'extraction aqueuse suivie d'une évaluation de l'activité anti -inflammatoire des racines de *C. caeruleus in vivo* par les mesures du pourcentage de l'augmentation, de l'inhibition de l'œdème (AUG, INH) analysées statistiquement et d'une étude histologique. Ces aboutissements sont développés et décortiqués par une discussion et finalisés par une conclusion.

PREMIÈRE PARTIE :
SYNTHÈSE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :

L'INFLAMMATION

I.1. La peau

I.1.1. Généralités

Plus vaste organe du corps humain, avec une surface d'environ 2 m² pour un poids moyen représentant 15% du poids total d'un adulte, la peau assure un rôle essentiel de barrière vitale vis-à-vis de l'environnement extérieur. La lumière, les produits chimiques, les pathogènes ou même les contacts mécaniques sont autant d'agressions qui doivent être arrêtées par cette fine enveloppe. Elle est également en première ligne de défense pour protéger le corps de la déshydratation et joue un rôle dans la thermorégulation. Grâce à la présence de nombreux récepteurs sensitifs, la peau est aussi un site important de perception sensorielle, pouvant réagir à différents stimuli tactiles, thermiques ou douloureux (**Fanny, 2009**).

I.1.2. Structure de la peau

La peau humaine est constituée de trois couches tissulaires principales superposées et communicantes, de la plus profonde à la plus superficielle : l'hypoderme, le derme et l'épiderme séparés par la jonction dermo-épidermique (**Fanny, 2009**).

I.1.2.1. L'hypoderme

C'est la couche la plus profonde et la plus épaisse de la peau. L'hypoderme est un tissu fibro-adipeux essentiellement composé d'adipocytes, cellules spécialisées dans le stockage des lipides, regroupés en lobules et séparés par du tissu conjonctif. Il joue le rôle d'isolant thermique, de réserve énergétique et de protection contre les chocs (**Fanny, 2009**).

I.1.2.2. Le derme

C'est un tissu conjonctif innervé et vascularisé d'origine mésenchymateuse constitué principalement d'eau et de fibres protéiques noyées dans un gel réticulaire de mucopolysaccharides et de protéoglycanes. Il joue un rôle majeur dans la nutrition, le soutien et la protection de l'épiderme et des annexes cutanées, mais est aussi impliqué dans la thermorégulation, la cicatrisation et la défense contre les pathogènes grâce à la présence de cellules immunitaires (cellules dendritiques du derme, macrophages et lymphocytes T). La partie superficielle du derme s'invagine à la jonction avec l'épiderme sous forme de papilles dermiques, augmentant la surface de contact avec l'épiderme et permettant une meilleure adhésion entre ces deux couches. Les papilles dermiques contiennent les fibres nerveuses, qui peuvent pénétrer la lame basale pour aller innerver l'épiderme ou être reliées à de véritables corpuscules nerveux dans le derme jouant le rôle de mécanorécepteurs tactiles. Les papilles

dermiques sont également composées de vaisseaux sanguins, qui ne rentrent pas dans l'épiderme. Les cellules principales du derme sont les fibroblastes qui vont synthétiser deux types de fibres protéiques : les fibres de collagène et les fibres d'élastine, constituants de la matrice extracellulaire. La grande majorité des fibres présentes dans le derme sont des fibres de collagène (>90%) essentiellement de type 1 et 3, responsables de la résistance mécanique de la peau, alors que les fibres d'élastine, elles, participent à son élasticité. Au niveau du derme plus profond (derme réticulaire) ces fibres vont s'organiser parallèlement à la surface de la peau. On retrouve également à ce niveau des corpuscules nerveux, récepteurs des variations de pression, mais aussi des vaisseaux sanguins et les annexes cutanées : les follicules pileux (**Fig.1**), associés étroitement aux glandes sébacées et aux glandes sudoripares (**Fanny, 2009**).

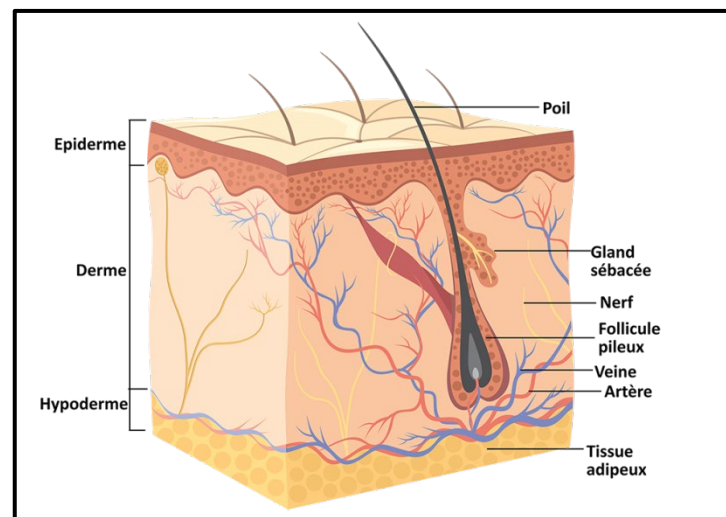


Figure.1 : représentation schématique de la peau.

I.1.2.3. L'épiderme

C'est un tissu épithélial pluristratifié d'origine ectodermique correspondant à la couche la plus externe de la peau. Une de ses principales fonctions est celle de barrière entre l'organisme et son environnement extérieur (**Fanny, 2009**).

I.2. L'inflammation

I.2.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est un processus de défense immunitaire de l'organisme en réponse à une agression d'origine exogène (brûlure, infection, allergie, traumatisme) ou endogène (cellules cancéreuses ou pathologies auto-immunes), dont le but d'éliminer l'agent pathogène, réparer les lésions tissulaires et favoriser le retour à l'homéostasie et à la cicatrisation du tissu lésé (**Ryan et Majno, 1977 ; Iwalewa et al., 2007 ; Barton, 2008**). Les signes cliniques de ce

processus sont : chaleur, rougeur, gonflement et douleur, de plus, une altération du fonctionnement de l'organe touché peut survenir. Au niveau tissulaire, la réponse inflammatoire se caractérise par l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'augmentation de la dénaturation de protéines et l'altération de membranes cellulaires (**Scott et al., 2004 ; VStankov, 2012**). Cette réponse, dénommée inflammation aiguë, est un phénomène bénéfique pour l'organisme. Ainsi, non contrôlée, l'inflammation persistante devient défavorable et peut être un facteur étiologique de diverses maladies chroniques comme l'arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, le cancer et les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives (**Weill et al., 2003 ; Medzhitov, 2010**).

I.2.2. Manifestations cliniques

La réaction inflammatoire est responsable de phénomènes locaux caractérisés par quatre signes cardinaux qui sont la rougeur, la chaleur, la douleur et l'œdème. Mais elle peut aussi entraîner de multiples effets biologiques et cliniques généraux qui sont d'intensité plus importante en cas de persistance de la réaction inflammatoire. Les effets cliniques généraux sont une altération de l'état général, associant une asthénie, une anorexie, un amaigrissement, une fièvre, des troubles du sommeil et une cachexie avec fonte musculaire (**Rousselet et al., 2005**).

I.2.3. Types d'inflammation

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

I.2.3.1. L'inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est la réponse immédiate de quelques jours à quelques semaines, d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Elle se traduit par quatre symptômes cardinaux: œdème, rougeur, douleur et chaleur. Cependant, un échec dans la résolution provoque une infiltration incontrôlée et persistante des cellules inflammatoires, conduisant ainsi à la progression en inflammation chronique (**Khanna et al., 2010; Lee et Surh, 2012 ; Rathinam et Fitzgerald, 2016**).

L'inflammation aiguë peut être divisée en plusieurs phases : une phase vasculaire, une phase cellulaire et une phase de réparation.

I.2.3.1.1. Phase vasculaire

La phase vasculaire est immédiate et dure quelques minutes, elle est permise par les modifications de la microcirculation locale.

A. Vasoconstriction

Une phase très brève de quelques secondes de vasoconstriction artériolaire de type réflexe se met en place, entraînant une activation des plaquettes et permettant de colmater les brèches spontanées ou provoquées. Elle permet également la synthèse de thromboxane A₂, intervenant dans l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction. Cette phase participe donc à l'hémostase primaire et permet de limiter l'intégration de l'agent pathogène dans l'organisme.

B. Vasodilatation et congestion

Suite aux différents stimuli responsables d'une lésion tissulaire, une libération locale d'histamine et de sérotonine entraîne une vasodilatation autour des cellules musculaires lisses. La vasodilatation concerne d'abord les artérioles, puis les sphincters pré-capillaires s'ouvrent permettant le fonctionnement de nouveaux lits capillaires. On observe alors une augmentation du torrent circulatoire responsable des deux premiers signes cardinaux de l'inflammation : la rougeur et la chaleur. On constate ensuite un ralentissement du courant circulatoire (**Fig.2**), accompagné d'une stase sanguine formant ainsi un phénomène de congestion. (**Tizard et al., 2012**)

C. Augmentation de la perméabilité vasculaire et œdème

Suite à la vasodilatation, une phase d'augmentation de la perméabilité vasculaire débute. Elle se fait sous l'influence de médiateurs tels que l'histamine, la bradykinine, les leucotriènes LTC₄, D₄, E₄, les prostaglandines et le PAF. En effet, l'hyperhémie et la stase sanguine entraînent une augmentation de la pression sanguine locale, provoquant une fuite de plasma vers les espaces interstitiels. La contraction des cellules endothéliales provoque une augmentation des espaces entre celles-ci et favorise ainsi le passage de fluide, de protéines plasmatiques et de leucocytes. Il s'agit d'un exsudat inflammatoire dans lequel le fibrinogène se transforme en fibrine. L'augmentation de la perméabilité vasculaire favorise ainsi la formation d'un œdème, troisième signe cardinal de l'inflammation. La distension tissulaire et la diminution du seuil de stimulation des nocicepteurs sont responsables de douleur. La bradykinine et certaines prostaglandines participent à l'apparition de ce quatrième signe cardinal de l'inflammation : la douleur (**Kumar et al., 2014**).

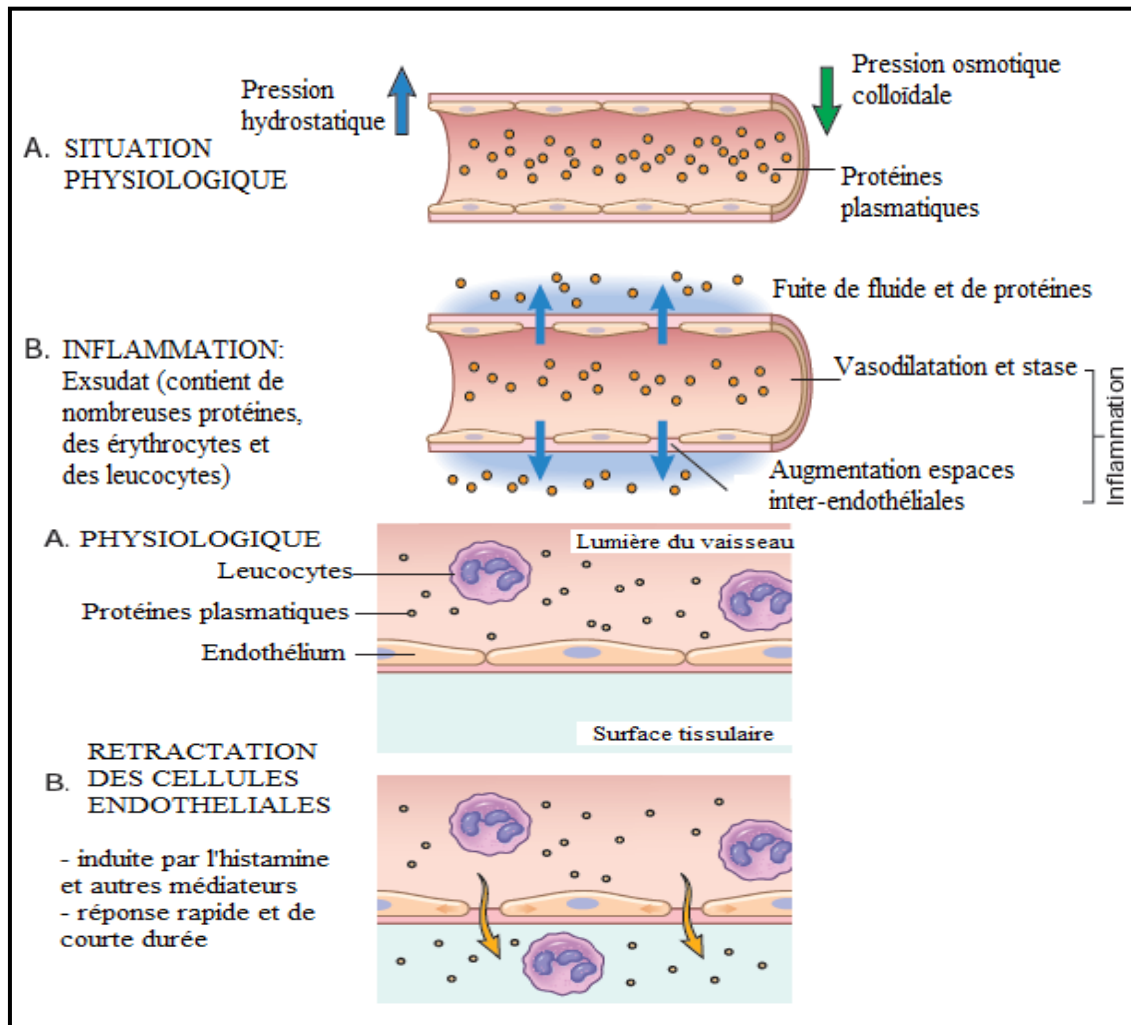


Figure.2 : formation d'un exsudat (Kumar *et al.*, 2014)

I.2.3.1.2. La phase cellulaire

Les phénomènes vasculo-exsudatifs initiaux permettent l'arrivée dans le foyer inflammatoire des leucocytes. Les premiers sur place (environ 6 heures) sont les polynucléaires. Le plus souvent, les polynucléaires sont progressivement remplacés sur le site inflammatoire par les cellules monocytes. Parmi celles-ci, les macrophages ont pour fonction d'assurer la détergence grâce à leur capacité de phagocytose. Il s'y associe des lymphocytes et des plasmocytes qui participent à la réponse immune spécifique de l'antigène (Nathan, 2002). L'afflux des cellules, fait que celles-ci vont d'abord se marginaliser sur le site de l'agression en environ 30 minutes. C'est à ce moment qu'on pourra constater « in situ » la présence de polynucléaires neutrophiles, lesquelles sont plaquées le long des cellules endothéliales de l'endroit concerné. Ces cellules vont traverser la paroi, grâce à de nombreux facteurs attractants comme l'IL8, C5a et LTB4 (Fig.3). Ces cellules vont en effet ingérer les éléments lésés. Cette fonction n'est pas simple. Elle repose sur la dégranulation des composants internes de la cellule. Ceci conduit à la sécrétion des protéases (élastase et collagénase), et la

libération des radicaux libres. Les PMNs vont contribuer à l'éradication des corps étrangers (s'il y a lieu) ou des tissus lésés (en cas de traumatisme par exemple). Dans ce type de situation, la réaction va s'arrêter mais ceci n'est pas toujours le cas et les macrophages dont le pouvoir phagocytaire est important, vont intervenir. Ceci constitue le passage de la réaction inflammatoire proprement dite à la réaction immunitaire et la mise en place des processus inhérents (Charles *et al.*, 2010).

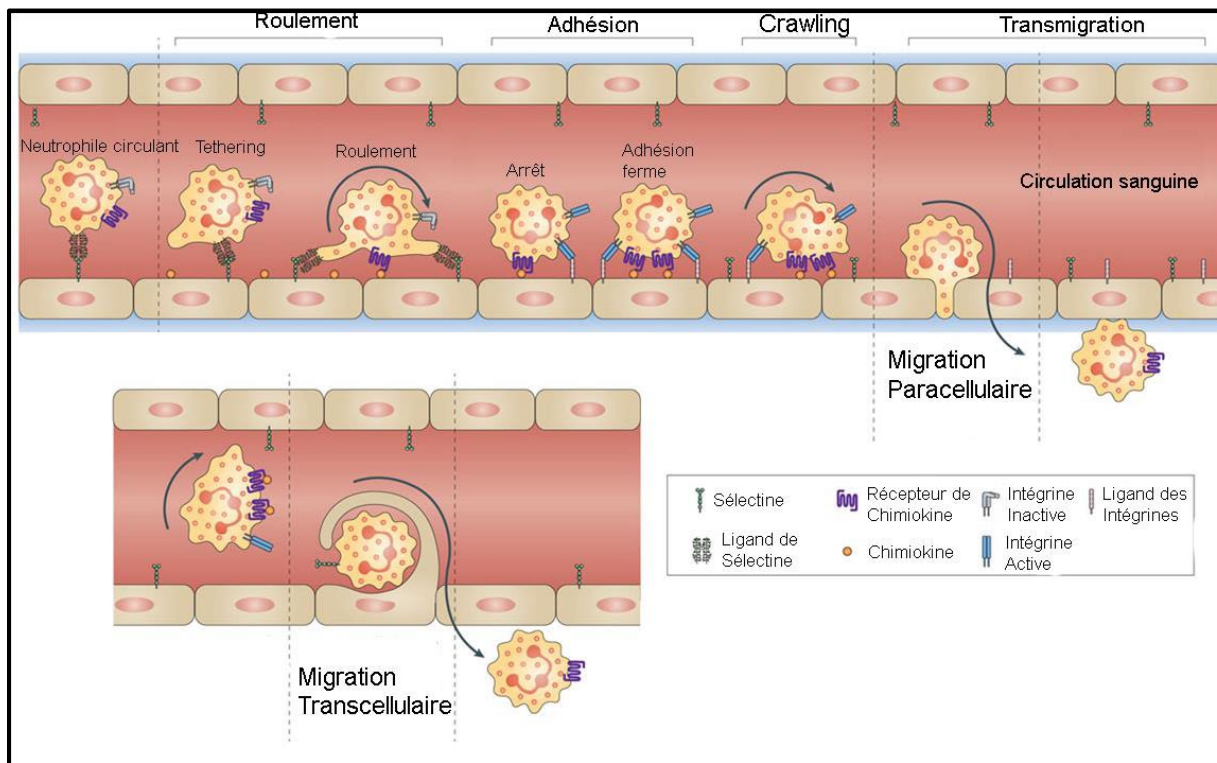


Figure.3 : Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins (Christophe., 2014).

I.2.3.1.3. La phase de résolution (réparation)

Il s'agit de l'arrêt du processus inflammatoire lorsque les microorganismes pathogènes et les produits de dégradation, ainsi que les débris cellulaires sont éliminés par les éléments sécrétés par les macrophages. Cela permet la cicatrisation et la régénération tissulaire (Weill *et al.*, 2003 ; Medzhitov, 2010). Les macrophages vont sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire. Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type 1 et 3) ou de leur lame (Bernard et Batteux, 2003).

I.2.3.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique est une inflammation qui n'a aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années. A la différence de ce qui se passe dans l'inflammation aiguë, les phases vasculaires et cellulaires ne se succèdent pas mais coexistent tout au long de l'évolution de cette inflammation. L'inflammation chronique conduit souvent à une perte des tissus ou des fonctions des organes. Des phénomènes de destruction tissulaire et de tentative de réparation sont également présents (Lee et Surh, 2012; Howcroft et al., 2013; Park et al., 2014).

I.2.4. Médiateurs de l'inflammation

Le déclenchement de l'inflammation fait appel à des facteurs synthétisés localement ou au niveau systémique dont certains sont des pro-inflammatoires et d'autres des anti-inflammatoires. Un déséquilibre entre ces deux groupes de médiateurs conduit à la chronicité de la réaction inflammatoire et à la destruction des tissus enflammés. Parmi ces médiateurs on peut parler de:

I.2.4.1. Amines vaso-actives

Histamines et sérotonine, libérées par les mastocytes, les polynucléaires basophiles et les plaquettes. Elles provoquent la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire (Sanchez-Munoz et al., 2008).

I.2.4.2. Eicosanoides

Leucotriènes, thromboxanes et prostaglandines, des dérivés de l'acide arachidonique qui jouent un rôle crucial dans la réponse inflammatoire (Fig.5). Les leucotriènes augmentent la perméabilité capillaire et exercent une chimioattractivité sur les polynucléaires, tandis que les prostaglandines produisent une vasodilatation locale, favorisent l'œdème et l'afflux leucocytaire. Les thromboxanes stimulent les mécanismes de l'agrégation plaquettaire (Sanchez-Munoz et al., 2008).

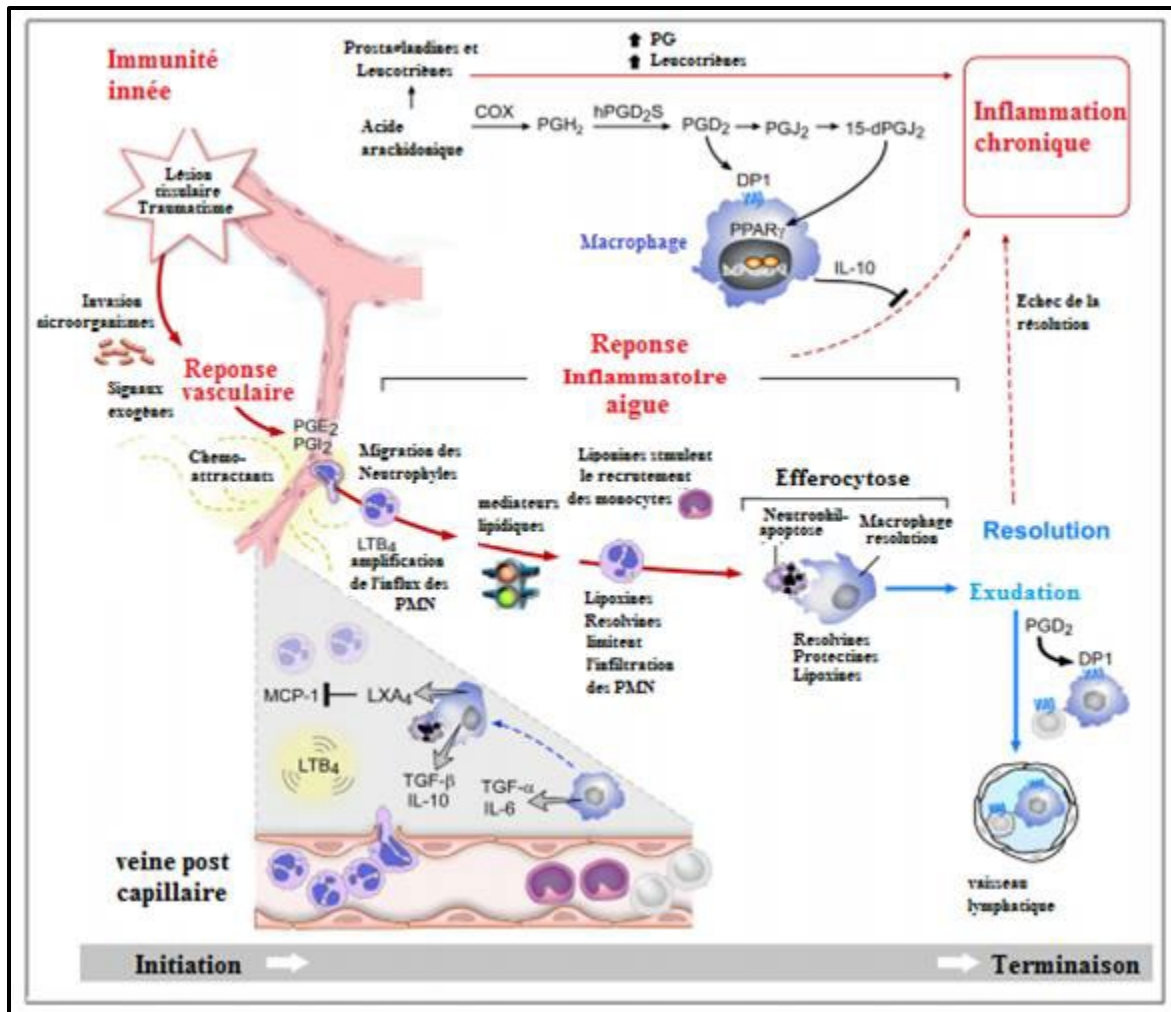


Figure.4 : Rôle des médiateurs lipidiques dans la résolution ou la défaillance de l'inflammation (Buckley *et al.*, 2014).

I.2.4.3. Molécules d'adhésion

Permettent le ciblage du foyer inflammatoire par les cellules immunitaires. Elles sont exprimées par les vaisseaux du foyer inflammatoire et retiennent les cellules sanguines portant le ligand correspondant (Sanchez-Munoz *et al.*, 2008).

I.2.4.3. Cytokines et chimiokines

Produits par de nombreuses cellules telles que les lymphocytes T, les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les plaquettes et les cellules épithéliales. Elles peuvent être pro-inflammatoires (IL-1², IL-6 et le TNF[±]) ou anti-inflammatoires (IL-10) (Noack *et al.*, 2018). D'autres cytokines comme IL-2, IL-4, IL-3, IFN-³ et les CSF (colonystimulating factor) interviennent dans les phénomènes inflammatoires (Weill *et al.*, 2003). Les cytokines sont responsables de la médiation de l'immunité innée, de la régulation, l'activation, la croissance, de la différenciation des lymphocytes, ainsi que de la stimulation de l'hématopoïèse (Sanchez-Munoz *et al.*, 2008). L'IL-1, TNF-[±] et IL-6 jouent un rôle

prépondérant dans la régulation des cellules phagocytaires. Elles interviennent en particulier dans les phénomènes d'adhérence à l'endothélium, de déplacement orienté vers le site de l'agression, de phagocytose et d'activation des systèmes lytiques. Les chimiokines sont des petits peptides apparentés aux cytokines qui ont toutes la propriété d'être chimiotactiques pour les leucocytes. Elles permettent le recrutement des monocytes et des polynucléaires du sang vers le site de l'infection. Certaines chimiokines participent aussi au développement des lymphocytes et à l'angiogenèse (**Weill et al., 2003**).

Les cytokines pro-inflammatoires sont largement impliquées dans des pathologies et agissent à différents niveaux : local en amplifiant la réaction inflammatoire par une influence sur la néo-vascularisation, l'hyperprolifération cellulaire et la dégradation tissulaire, et systémique, en augmentant les risques cardiovasculaires ou même le risque de dépression. Les réseaux de régulation qui gouvernent l'expression des cytokines peuvent présenter des défauts conduisant à des immunodéficiences qui peuvent aboutir à plusieurs pathologies (**Judy et al., 2014**).

Une surproduction d'IL-1 caractérise plusieurs désordres auto-inflammatoires génétiques, tels que la fièvre familiale méditerranéenne ou les syndromes périodiques associés à la cryopyrine. À concentration élevée, l'IL-1 est associée aux pathogénèses inflammatoires, comme les MICI, l'inflammation articulaire et la dégradation cartilagineuse mais également dans la pathogénèse des maladies cardiaques. L'IL-1 favorise également l'angiogenèse tumorale et les métastases (**Noack et al., 2018**). Le TNF- \pm joue aussi un rôle dans les maladies cardiovasculaires, il induit l'apoptose des cardiomyocytes. Au cours de la tumorigenèse, l'activité du TNF- \pm peut devenir protumorale au sein d'un environnement inflammatoire particulier. Le TNF- \pm également été impliqué dans la réponse nociceptive qui est le processus physiologique soulignant la sensation de douleur. Chez les patients arthritiques, le blocage du TNF réduit l'augmentation de la nociception avant l'induction des effets anti-inflammatoires. IFN- γ joue un rôle dans les maladies auto-immunes (**Hooks et al., 1988 ; Lees, 2014**) et les inflammations allergiques (**Teixiera et al., 2005**) et il est impliqué dans plusieurs maladies neurodégénératives (**Connor et al., 2008 ; Too et al., 2014**). Les taux d'IL-8 sont augmentés au cours des lésions rhumatoïdes (**Kim et al., 2004**).

I.2.4.4. Platelet Activating Factor (PAF)

Stimule l'agrégation plaquettaire, augmente la perméabilité vasculaire et active les leucocytes (**Henrotin et al., 2001**).

I.2.4.5. Kinines

Ce sont des polypeptides plasmatiques pro-inflammatoires, dont la plus active est la bradykinine. Ils entraînent une activation de la phospholipase A2, une irritation des fibres sensorielles au niveau lésionnel. La bradykinine favorise la vasoconstriction (**Henrotin et al., 2001**).

I.2.4.6. Complément

Regroupe des protéines sériques, dont beaucoup sont des protéases activées par les deux voies enzymatiques classique et alterne qui forment la séquence terminale d'éléments lytiques C5 à C9. Au cours de l'inflammation aiguë, l'activation du complément permet la production des anaphylatoxines. Le système de complément induit l'opsonisation qui facilite la phagocytose et la lyse des micro-organismes pathogènes et l'activation des cellules inflammatoires. Les fragments C3a et C5a augmentent la perméabilité vasculaire et stimulent plusieurs mécanismes comme le chimiotactisme des neutrophiles, la production de leucotriène, la dégranulation des mastocytes, la libération d'histamine et la formation des ROS (**Henrotin et al., 2001**).

I.2.4.7. Système de coagulation/fibrinolyse

Permet la formation du caillot afin de limiter le foyer inflammatoire et constitue une matrice sur laquelle les cellules immunitaires peuvent se déplacer (**Sanchez-Munoz et al., 2008**).

I.2.4.8. Neuropeptides

Représentés principalement par la substance P. Plusieurs types de cellules possèdent des récepteurs membranaires pour la substance P à savoir les cellules endothéliales, les lymphocytes, les macrophages, les mastocytes et les fibroblastes. La substance P augmente la perméabilité vasculaire, stimule le chimiotactisme des neutrophiles, favorise la production de prostaglandines, induit la dégranulation des mastocytes et la libération de l'histamine. Elle stimule aussi l'angiogenèse et la prolifération des kératinocytes, des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses et des fibroblastes (**Tanaka et al., 1988 ; Ziche et al., 1982 ; Henrotin et al., 2001**).

I.2.5. Pathologies inflammatoires

L'inflammation conduit au développement de plusieurs maladies humaines telles que le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose, les maladies pulmonaires, l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoporose, les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, et les maladies intestinales inflammatoires (**Serhan et al., 2007; Leitch et al., 2008; Khor et al., 2011; Maskrey et al., 2011; Wynn, 2011; Lee et Surh, 2012**). Les cytokines pro-inflammatoires sont largement impliquées dans ces pathologies en amplifiant la

réaction inflammatoire via la néo-vascularisation, l'hyper-prolifération cellulaire et la dégradation tissulaire (Noack et al., 2018). La production de cytokines et de chimiokines favorise le maintien des cellules inflammatoires sur le site inflammatoire dans différentes maladies chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et les maladies chroniques de l'intestin (Liby, 2007; Lowe et al., 2011).

I.2.6. Traitement de l'inflammation

Il existe de nombreux anti-inflammatoires de synthèse et des antibiotiques sont disponibles, mais ils présentent plusieurs effets indésirables. Cependant, les médicaments à base de substances naturelles sont moins toxiques, et les microorganismes, sont moins résistants à ces substances (Farahpour et Habibi, 2012).

I.3. Anti-inflammatoire

Le processus de défense de l'organisme peut parfois évoluer de façon anormale et déclencher des maladies auxquelles on oppose des médicaments dits anti-inflammatoires pouvant être conventionnels ou traditionnels.

I.3.1. Anti-inflammatoires conventionnels

Les anti-inflammatoires sont nombreux et appartiennent à des familles de médicaments différents puisqu'on y trouve des analgésiques, des corticoïdes, des antihistaminiques. Ils sont une classe de médicaments subdivisée en deux catégories (Yvan, 1997).

I.3.1.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été utilisés avec succès pour le soulagement de la douleur, la fièvre et l'inflammation depuis plus de 3000 ans et ils sont toujours utilisés quotidiennement par des millions de patients à travers le monde. Ce sont des médicaments à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils présentent une grande hétérogénéité chimique (Tab.1) mais ils ont en commun l'inhibition non sélective de l'enzyme cyclooxygénase (Bidaut-Russel, 2008). Cependant, l'usage des AINS est associé à de nombreux effets indésirables avec une prévalence considérable de nouvelles maladies et de mortalité (Bidaut-Russell, 2001). Les effets secondaires tels que les ulcères gastro-intestinaux et l'insuffisance rénale. Ces effets indésirables sont généralement liés à l'inhibition des isoenzymes cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2) par les AINS classiques. La COX-1 est constitutive et joue un rôle physiologique en maintenant l'intégrité des tissus (Fig.6), tandis que la COX-2 est inductible, sa synthèse est stimulée par le TNF± et l'interleukine1. L'apparition des AINS sélectifs du COX-2 appelé coxibs vient réduire les effets secondaires gastro-intestinaux, mais ils induisent un risque cardiovasculaire (Ouédraogo et al., 2012).

Tableau.1 : Exemples d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. (Wallace et Staats, 2004).

Classe structurale	Nom scientifique	Nom commercial
Salicylates	Acétyle salicylique Salsalate (Sodium salicylates) Diflusal	Aspirine / Dolobid
Dérivés Propionique	d'acide Ibuprofene	Ibuprofene
Dérivés d'acide acétique	Fenoprofene calcium Flurbiprofen Ketoprofen Diclofenac	Nalfon Ansaid Nalfon Voltarene
Indoles	Indométacine Tolmetin Sulindac	Indocine Tolectine Clinoril

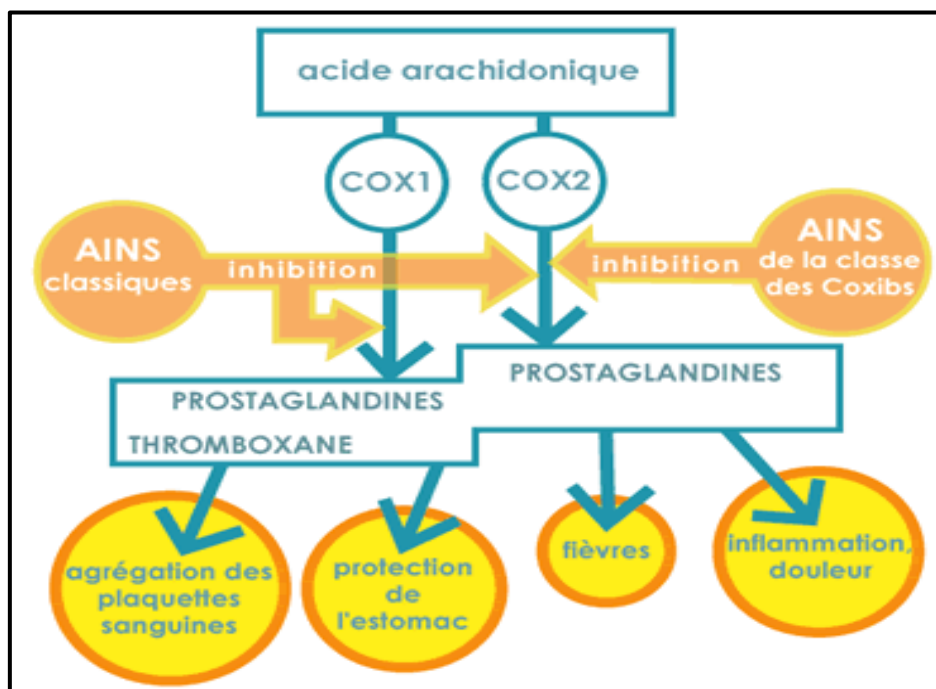


Figure.5: Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Hilda et al.,2010).

I.3.1.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou glucocorticoïdes sont des molécules synthétiques dérivées des hormones naturelles (cortisone et cortisol) ou héli-synthétisés à partir d'extraits animaux ou végétaux. Ils ont des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et immuno-suppressives (Dangoumau, 2006). Les AIS empêchent l'activation de la phospholipase A2, en bloquant à la fois la voie des prostaglandines et celles des leucotriènes (Mallem et Gogny, 2014). Les glucocorticoïdes agissent à de multiples niveaux sur toutes les

phases de l'inflammation qu'elle soit aigue ou chronique. En outre, ils diminuent fortement la migration des polynucléaires et des monocytes/macrophages vers le site inflammatoire ainsi que la production des médiateurs inflammatoires, comme l'histamine, la sérotonine, la bradykinines, les cytokines et les ions superoxydes (**Kessel et al., 2014**). Ils sont également responsables de la diminution de la perméabilité capillaire et de l'augmentation de l'activité des ostéoclastes, ce qui conduit à la fragilisation des os (**Henzen, 2003**). Les glucocorticoïdes représentent le traitement le plus efficace des maladies inflammatoires chroniques telles que l'arthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes (**Kessel et al., 2014**). Ils ont néanmoins l'inconvénient de réduire la défense de l'organisme et de provoquer des troubles qui peuvent être aigues (hypertension artérielle, dérégulation de la synthèse naturelle de glucocorticoïdes, ulcère gastroduodéal...etc.) ou chroniques tel que l'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids (**Henzen, 2003 ; Strehl et al., 2011**).

CHAPITRE II:
PHYTOTHERAPIE

II.1. Définition

La phytothérapie, du mot grec phyton « plante » et therapeia « traitement » est une modalité de soins utilisant les plantes ou des produits en contenant. Elle n'est pas reconnue en tant que spécialité médicale en France (**Groleau et al, 2010**).

La phytothérapie est la science des plantes médicinales, elle est basée sur l'étude de la composition et les effets des substances naturelles d'origine végétales. A travers les siècles, les traditions humaines ont su développer la connaissance et l'utilisation des plantes médicinales (**Chevallier, 2001**). Beaucoup de remèdes phytothérapeutiques sont nés des observations, de l'inspiration et de l'expérience des guérisseurs, devenus des personnages révéérés dans toutes les tribus et chez tous les peuples (**Larousse, 2005**).

II.2. La phytothérapie en Algérie

L'art de guérir par les plantes est connu et pratiqué en Afrique depuis bien longtemps. Il exploite des savoirs transmis de génération en génération à certains individus initiés qui sont les tradipraticiens de santé et les herboristes. Ainsi, les plantes médicinales et les connaissances relatives aux plantes médicinales et aux médecines traditionnelles sont un patrimoine important au continent africain (**Aouadhi, 2010**).

En Algérie, les plantes occupent une place importante dans la médecine traditionnelle, qui elle-même est largement employée dans divers domaines de la santé. Bien souvent dans certaines régions rurales, il est difficile de savoir si l'herboriste aux plantes « miraculeuses » n'est pas préféré au médecin moderne (**Benmerabet et Abed, 1982**).

Des chiffres recueillis auprès du Centre National du Registre de Commerce, montrent qu'en fin 2009, l'Algérie comptait 1926 vendeurs spécialisés dans la vente d'herbes médicinales, dont 1393 sédentaires et 533 ambulants (**Aouadhi, 2010**).

La capitale en abritait, à elle seule, le plus grand nombre avec (199) magasins, suivie de la wilaya de Sétif (107), de Bechar (100) et d'El Oued avec (60) magasins (**Ministère du commerce, 2013**).

II.3. Différent types de la phytothérapie

II.3.1. Aromathérapie

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

II.3.2. Gemmothérapie

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

II.3.3. Herboristerie

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

II.3.4. Homéopathie

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

II.3.5. Phytothérapie pharmaceutique

Utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats (Strang, 2006).

II.4. Les avantages de la phytothérapie

Malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. N'oublions pas que de tout temps à l'exception de ces cent dernières années, les hommes n'ont pas eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse de maladies bénignes, rhume ou toux ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria.

Aujourd'hui, les traitements à base des plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît, les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur résistent de plus en plus.

La phytothérapie qui repose sur des remèdes naturels est bien acceptée par l'organisme, et souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques comme l'asthme ou l'arthrite (Iserin et al, 2001).

II.5. Métabolite secondaire

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes (Lutge et al., 2002 ; Abderrazak et JoQ, 2007). Les métabolites secondaires exercent un rôle majeur dans l'adaptation des végétaux à leur environnement. Ils assurent des fonctions clés dans la résistance aux contraintes biotiques (phytopathogènes, herbivores, etc.) et abiotiques (Bourgaud, 2013). Ils sont divisés

principalement en trois grandes familles : les polyphénols, les terpènes, les alcaloïdes (**Lutge et al., 2002 ; Abderrazak et Joël, 2007**).

II.6. Composés phénoliques

Les polyphénols ou composés phénoliques forment une grande classe de produits chimiques qu'on trouve dans les plantes au niveau des tissus superficiels. Ce sont des composés phytochimiques poly-hydroxylés comprenant au moins un noyau aromatique à 6 carbones (**Sarni-Manchado et Cheynier, 2006**). Ces composés ont tous en commun la présence d'un ou de plusieurs cycles benzéniques portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles (**Urquiaga et Leighton, 2000**).

II.6.1. Les acides phénoliques

Le terme acide phénolique peut s'appliquer à tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. En phytochimie, l'emploi de cette dénomination est réservé aux seuls dérivés des acides benzoïque et cinnamique (**Belyagoubi et Benhammou, 2011**).

II.6.2 Les flavonoïdes

Ils sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux, dont plusieurs sont responsables de la couleur vive des fleurs, des fruits et des feuilles (**Midoun, 2011**). Ce sont les composés qui ont en commun la structure du diphenylpropane C₆-C₃-C₆ ; les trois carbones servant de jonction entre les deux noyaux benzéniques notés A et B forment généralement un hétérocycle oxygéné (**Kone, 2009**). Les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules dont les plus importantes sont les flavones, les flavanols, les flavanones, les dihydroflavanols, les isoflavones, les isoflavanones, les chalcones, les aurones et les anthocyanes (**Kone, 2009**).

II.6.3. Les tanins

Les tanins sont des substances d'origine organique que l'on trouve pratiquement dans tous les végétaux (**Michellin kansole, 2009**), et dans toutes leurs parties (écorces, racines, feuille, etc.). Ce sont des composés phénoliques complexes, hydrosolubles ayant un poids moléculaire compris entre 500 et 3000 Da (**Kamra et al., 2006**). Ils peuvent former des complexes avec les protéines grâce à la présence de plusieurs groupements hydroxyles phénoliques (**Amlan et Patra, 2010**). Deux groupes de tanins différant aussi bien par leur structure que par leur origine biogénétique sont distingués : les tanins hydrolysables et les tanins vrais. Certains tanins auraient des propriétés antioxydants (**Michellin kansole, 2009**).

II.7. Les préparations en phytothérapie

II.7.1. Formes galéniques et préparations des drogues végétales

La matière première utilisée en phytothérapie ou « drogue » est définie comme étant le matériel végétal utilisé en thérapeutique et n'ayant encore subi aucune préparation (**Charpentier et al., 2008**). Cette matière première peut se présenter sous 3 formes : plante fraîche, plante séchée et plante stabilisée par l'alcool pour assurer la conservation des constituants dans leurs structures. La drogue constitue donc le point de départ à partir duquel sera élaborée une préparation végétale qui se présentera sous différentes formes qu'on appelle : Formes galéniques. Ces formes de présentation des plantes ou de leurs principes actifs sont à la fois nombreuses : Tisanes, huiles essentielles, teintures...etc et très différentes les unes des autres de part les constituants chimiques qu'elles sélectionnent à partir de la matière première végétale (**Lacoste, 2003**).

II.7.1.1. Tisane

Préparation aqueuse buvable, considérée comme la forme d'utilisation la plus ancienne. Elle reste cependant un incontournable de la phytothérapie. Selon la pharmacopée française : « Les tisanes sont des préparations aqueuses de plantes médicinales entières ou de parties de celles-ci, convenablement divisées pour être mieux pénétrées par l'eau. Elles sont administrées à des fins thérapeutiques. Elles peuvent encore servir de boisson aux malades ou de véhicule pour l'administration de divers médicaments. Les tisanes sont obtenues par macération, digestion, infusion ou décoction, dans des récipients couverts, en utilisant de l'eau potable » (**Wichtl, 1999**).

II.7.1.1.1. L'infusion

L'infusion consiste à verser sur la drogue de l'eau potable bouillante et à laisser refroidir en couvrant la préparation, puis de la filtrer. L'infusion convient aux drogues fragiles et riches en huiles essentielles. Les parties concernées sont : feuilles, fleurs, parties aériennes, mais également certaines parties corticales et racines fragmentées (**Catier, 2007 et Wichtl, 1999**).

II.7.1.1.2. La décoction

Une décoction consiste à faire bouillir dans de l'eau potable les plantes séchées ou fraîches, pendant une durée de 15 à 30 minutes, puis de filtrer. Pour extraire les principes actifs tels que les tanins à partir des racines, écorce, tiges ou baies, auxquels il faut faire subir un traitement plus énergétique qu'aux feuilles ou aux fleurs (**Catier, 2007 et Wichtl, 1999**).

II.7.1.1.3. La macération

La macération consiste à maintenir en contact la drogue avec de l'eau potable à température ambiante pendant une durée de 30 minutes à 4 heures. Ce mode de préparation est

réservé aux drogues à principes actifs pouvant être altérés par la chaleur et très solubles à froid. Elle s'applique tout particulièrement aux drogues mucilagineuses (**Catier, 2007 et Wichtl, 1999**).

II.7.1.1.4. La digestion

La digestion consiste à maintenir en contact la drogue avec de l'eau potable à une température inférieure à celle de l'ébullition, mais supérieure à la température ambiante pendant une durée de 1h à 5h (**Catier, 2007 et Wichtl, 1999**). De loin la forme la plus employée, la tisane est intéressante car facile d'emploi et peu onéreuse. Elle permet en outre de mélanger plusieurs plantes selon les besoins. Cependant les inconvénients majeurs de cette forme sont le temps de préparation, le manque de conservation et la teneur en principes actifs difficile à évaluer (**Lacoste, 2003**).

II.7.1.2. Formes obtenues par l'action dissolvante de l'alcool

II.7.1.2.1. Alcoolatures

Les alcoolatures sont également des préparations liquides inscrites à la Pharmacopée résultant de l'action dissolvante de l'alcool sur les drogues végétales fraîches réservés aux drogues dont les principes actifs peuvent être altérés par dessiccation (**Charpentier et al., 2008**).

II.7.1.2.2. Alcoolats

Obtenus par distillation de principes actifs volatils contenus soit dans un macéré de drogues sèches, fraîches ou dans le mélange des deux dans de l'alcool (60°, 80°, 90°). Leur préparation consiste d'abord en une macération (**Charpentier et al., 2008**).

II.7.1.3. Poudre

Selon la définition de la Pharmacopée, « les poudres sont des préparations dans lesquelles les drogues végétales sont amenées à un degré de division suffisant pour assurer leur homogénéité et pour faciliter leur administration. ». La préparation des poudres implique un séchage préalable, la pulvérisation et le tamisage. Pour les principes actifs thermolabiles, la poudre peut être obtenue par cryobroyage. Les poudres obtenues peuvent être utilisées directement ou indirectement (**Charpentier et al., 2008**).

II.7.1.4. Sirop

Les sirops sont inscrits à la Pharmacopée, ils s'obtiennent à partir de deux tiers de sucre et d'un tiers d'eau auxquels on incorpore le principe actif végétal (fruit, feuille, fleur) désiré au moyen d'une infusion ou d'une décoction. La saveur sucrée des sirops permet de masquer le mauvais goût de certaines plantes (**Paul et Iserin, 2001**).

II.7.1.5. Pommade

Elles sont préparées par des excipients ordinaires (ex : vaseline) auxquels sont incorporés des extraits, des poudres ou des sucs de plantes fraîches (**Charpentier et al., 2008**).

II.8. Voies d'administration

En phytothérapie, les plantes peuvent être utilisées :

- **En usage interne** : par voie orale ou sublinguale et ce sous différentes formes : tisanes, huiles essentielles, teintures, poudres etc
- **En usage externe** : par voie cutanée ou transdermique, par inhalation en utilisant des vapeurs chargées en PA de la plante ou par voie locale (nez, oreille, cavité buccale, œil, anus...) c'est le cas des solutions, pâtes, poudres, compresses, cataplasmes, masques, bains (**Delille, 2013; Boudali, 2012**).

CHAPITRE III:

CARTHAMUS

CAERULEUS

III.1 La famille des *Asteraceae*

Le nom Asteraceae est dérivé du mot grec « Aster » qui signifie étoile, en relation avec la forme de la fleur. Les Astéracées représentent la plus importante famille de la division des spermatophytes. Elle comprend près de 25 000 espèces connues, groupées en 1500 genres repartis en 17 tribus répandues à travers le monde (**Abdul Rasool Hassan, 2012**). Elles sont caractérisées par des fleurs gamopétales inférovariées ; étamines soudées par leurs anthères en un synandre ; akène monosperme ; parfois du latex ; inflorescence en capitule involucre. La famille des Astéracées est encore appelée famille des "Composées" car les fleurs y sont toujours groupées en capitules denses composés de nombreuses petites fleurs placées côte à côte (= pseudanthie).

La famille des Asteraceae est divisée en sous-familles, elles-mêmes divisées en tribus, bien que leurs nombres, noms et compositions varient selon les auteurs et dans le temps. Ainsi, Bremer en 1994, reconnaissait 3 sous-familles Asteroideae, Barnadesioideae et Cichorioideae, divisées en 17 tribus (**Garnatje et Garcia, 2006**). Depuis, la famille des Asteraceae a fait l'objet de constants remaniements quant à ses divisions, notamment grâce aux récents travaux de biologie moléculaire et au nombre croissant de nouveaux échantillons. Finalement, il existe actuellement 12 sous-familles au sein de la famille des Asteraceae, incluant elles-mêmes 43 tribus (**Funk, 2009; Shahram et Shahram, 2014**).

III.2 *Carthamus caeruleus L.*

Le nom générique découle du mot arabe Kurthum (**Beniston, 1984**), qui signifie "teinture" (Kartam Asteraceae). C'est une plante à fleurs qui a des rapports avec les chardons (**Lamarck et Marie, 1785**). *Carthamus* est un membre de la tribu des cynarées, sous-famille tubuliflores, et de la famille des Astéracées qui veut dire étoile ; « aster » en Grèce (**Freire Fierro, 2004**). C'est une famille appartenant aux Dicotylédones comprenant plus de 1500 genres et plus de 25000 espèces, c'est la famille la plus importante des Angiospermes, ce sont presque toujours des plantes herbacées avec souvent des racines charnues : rhizomateuses, tubéreuses ou pivotantes (**Crete, 1965**) occupant tous les continents sauf l'Antarctique (**Jeffrey, 2007**).

Le genre *Carthamus* comprend 14 espèces d'annuelles et vivaces herbacées dont la Carduncelle bleue ou de nom arabe : Mosghresse, Kenjdar, Gergaa, Qartum, elle est désignée par Amegresdes en berbère. *Kentrophyllum caeruleum*, du nom scientifique *Carthamus caeruleus L.* ou *Carduncellus caeruleus L.* appelé aussi *Onoborma caerulea* et *Carthamus tingitanus*. (**Tab.2**).

Tableau 02 : Classification de genre de *carthamus*, selon (Singh, 2007; Shweta et al.,2013)

Par apport au nombre de chromosomes				
Section I n = 12	Section II n = 10	Section III n = 22	Section IV n = 32	D'autre
<i>C. tinctorius</i> <i>C. palaestinus</i> <i>C. axyacantha</i>	<i>C. alexandria</i> <i>C. tenuis</i> <i>C. syriacus</i> <i>C. glaucus</i>	<i>C. lanatus</i>	<i>C. baeticus</i>	<i>C. arborrscens</i> <i>C. caeruleus</i>

Par apport à la morphologie et la distribution biogéographie					
Genre <i>phonus</i>	Genre <i>lamottea</i>	Genre <i>cardincellus</i>	Genre <i>carthamus</i>		
<i>C.arborescens</i>	<i>C.caeruleus</i>	Carduncellus <i>Monspelieunium</i>	Section <i>Carthamus</i>	Section <i>odontoagnathis</i>	Section <i>atractylis</i>
			<i>C.curdicus</i> <i>C.gypsicoda</i> <i>C.oxyacanthus</i> <i>C.palaestinus</i> <i>C.persicus</i>	<i>C.boissieri</i> <i>C.dentatus</i> <i>C.divaricatus</i> <i>C.glaucus</i> <i>C.tenuis</i>	<i>C.tantur</i> <i>C.creticus</i> <i>C.turkestanicus</i>

III.2.1 Distribution géographique

Cette espèce préfère les endroits ensoleillés dans le bassin méditerranéen, elle est d'origine de sud-ouest d'Asie (Mioulane, 2004) mais elle se trouve dans le l'Est et du nord d'Afrique (Algérie, Maroc, Tunisie, Libye), Australie, (Boullard, 2001), l'Amérique, et l'Europe (Grèce, Italie, France, Portugal, Espagne).

En Algérie (Benhamou et Fazouane, 2013; Baghiani et al., 2010), elle se trouve dans les régions côtières (Fig.6) méditerranéennes (Tipaza, Annaba, Mostaganem ; Bejaia, Boumerdes, Sidi bel- abbés et Bouira ainsi que dans les hauts plateaux Sétif).



Figure 6 : Répartition de *Carthamus caeruleus* L. dans le monde (**Boumerfeg, 2014**)

III.2.2. Classification

Systematique : D'après Lopez Gonzalez, (1989), *Carthamus caeruleus* L est classé (**Tab.3**) comme suit

Tableau 03 : classification systématique de *C. caeruleus. L*

Règne	Plantae
Embranchement	Spermaphites
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Sous famille	Carduoideae
Groupe	Cardueae
Sous-groupe	Centaureinae
Genre	Carthamus
Espèce	<i>Carthamus caeruleus</i> L

III.3. Description botanique

Carthamus caeruleus L est une herbe annuelle ou bisannuelle à **tige** ascendante simple ou très peu rameuse de 30 à 60 cm, non ramifiées, et n'ont pas des ailes. (**Qenzel et Santa, 1963; Mioulane, 2004**). C'est une espèce peu commune rencontrée en méditerranée dans les clairières humides des forêts, les plaines, les bords des ruisseaux, surtout dans les terrains argileux et argilo-siliceux. La hauteur de cette plante vivace varie de 30 à 150 cm. La tige est dressée et velue.

Les feuilles sont coriaces et luisantes, les supérieures sont fortement dentées et piquantes. L'inflorescence se présente sous forme d'un capitule dont les fleurs sont bleues. Les bractées de l'involucre sont aranéeuses et très piquantes. Sa période de floraison s'étale de mai à juillet. (Mioulane, 2004).

Son Rhizome est composé de racine principale qui évolue horizontalement et des racines secondaires sortent de racine principale évoluent verticalement (Freire, 2004).

Les fruits sont des akènes nettement plus courts que l'aigrette de 1cm de long. (Boullard, 2001) les grains sont ex albuminés.

Les fleurs sont bleues, en capitules terminaux solitaires, ont une corolle tubuleuse que prolongent 5 dents à valeur de court de lobes sommitaux (Mioulane, 2004).

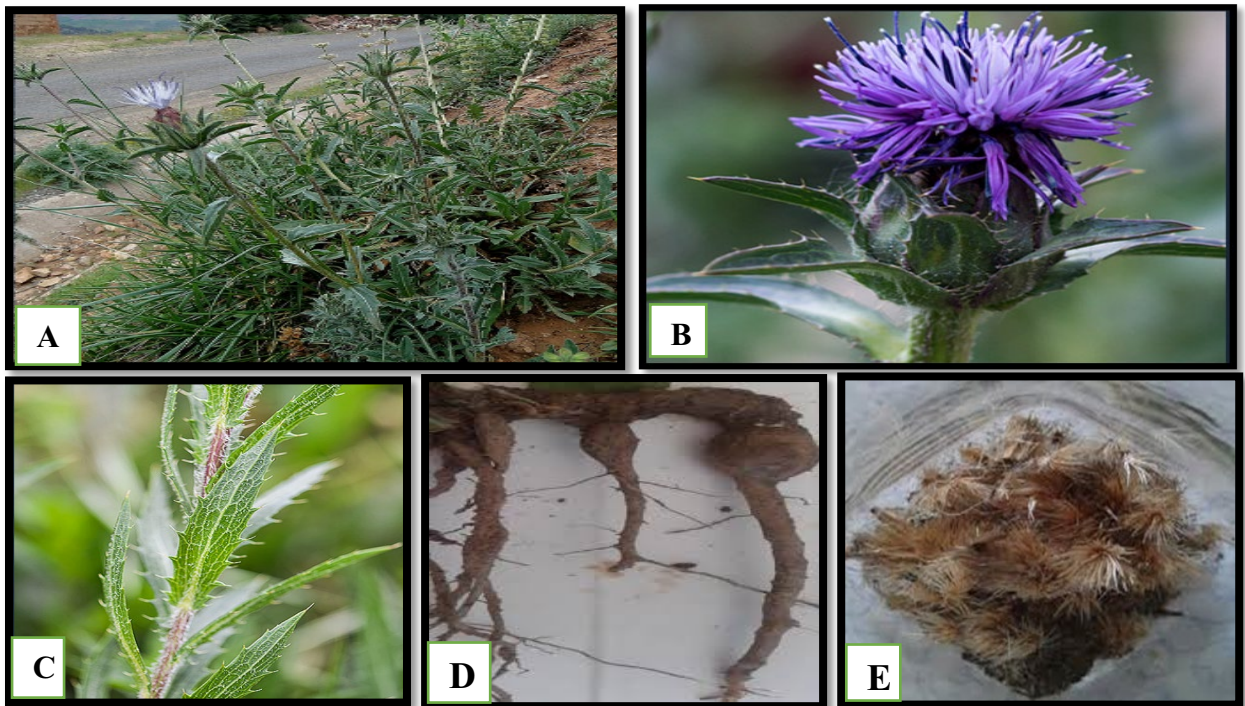


Planche 1 : Photos de *Carthamus caeruleus* L (photos originales). (A-la partie aérienne ; B- la fleur ; C- les feuilles ; D-les racines ; E- les fruits

III.4. Composition phytochimique des racines de la plante

Le criblage phytochimique de *C. caeruleus* a révélé une richesse importante en : amidon, tanins gallique, flavonoïdes, alcaloïdes, irridoides, acides gras polyinsaturés, anthocyanes, leucoanthocyanines, sennosides, saponines, glycosides et coumarines, mucilages, qui ont un pouvoir calmant sur les tissus irrigués (Hamadi et al., 2014; Dahmani et al., 2018). La littérature existante indique que ces composants chimiques présentent plusieurs activités pharmacologiques (Suman et al., 2010), antifongique, antirétrovirale, antitumorale, antidiabétique, anti-oxydante, anti-inflammatoire et antimicrobienne (Oh et al., 2012).

Une étude antérieure des racines de cette espèce a été analysées par GC/MS (chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse). L'analyse GC/MS de *C. caeruleus* a montré la présence de l'acide n-hexadécanoïque (acide palmitique), le mono (2-éthylhexyl) phtalate (MEHP), le 5- (hydroxyméthyl) -2-furancarboxaldéhyde (5-HMF) et le 8-méthylène-3-oxatricyclo [5.2. 0,0 (2,4)] nonane.

III.5. Utilisations traditionnel

L'utilisation de *C. caeruleus* est répandue en Algérie, les études ethnobotaniques sur *C. caeruleus* ont montré que la majorité de la population locale (74,98%) utilisent les racines de cette plante pour la guérison des brûlures de divers degrés. La partie utilisable est le rhizome, sous forme de poudre ou de crème préparée dans l'eau, ou dans le lait.

Des rhizomes frais du *C. caeruleus* sont utilisés pour préparer la crème traditionnelle ; les rhizomes sont nettoyés, épluchés et coupe dans de petits morceaux et bouillis dans l'eau pendant 12 heures. Ils sont refroidis, ensuit filtrés, pour obtenir la crème qui est prêt pour l'utilisation (Benhamou et Fazouane, 2013).

PARTIE
EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE I :
MATÉRIELS
ET MÉTHODES

L'objectif du travail

Ce travail a pour objectif d'évaluer l'activité anti-inflammatoire *carthamus caeruleus* L. Les expérimentations entreprises dans ce mémoire se sont déroulées au niveau du laboratoire de Biologie de l'université d'Abdelhamid ben badis , l' étude histologique affilié au laboratoire de recherche pharmacognosie &, Api phytothérapie ainsi que l'animalerie de l'université Abdelhamid ben badis Mostaganem.

I.1. Matériel

I.1.1. Matériel biologique

I.1.1.1. Matériel végétal

L'identification de *Carthamus caeruleus* L a été réalisée au niveau de laboratoire de protection des végétaux, *C.caeruleus* a été cueillie en printemps pendant sa période de floraison (mars 2019) dans la région de « sidi Lakhdar ». Après séparation, les racines ont été mis à sécher quelques jours à l'étuve à une température relativement stable de $36\pm 1^{\circ}$ C, jusqu'à obtention d'un poids fixe (matière sèche). Cette partie a été, ensuite, finement broyées à l'aide d'un mortier en porcelaine. Pour son utilisation ultérieure et afin d'empêcher sa photo-oxydation, la drogue a été conservée à l'obscurité dans des bocaux hermétiquement fermés.

I.1.1.2. Matériel animal

20 souris NMRI, femelle, dont le poids varie entre 25 et 30g, ont été utilisées lors de l'étude in vivo. Ces animaux ont été procurés auprès de l'Institut Pasteur d'Alger (**Fig.7**).



Figure.7 : souris souche NMRI photo original.

- **Condition d'élevage**

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

- **Alimentation**

Les souris sont nourries avec une alimentation sous forme granulé fournis par Sarl, production locale à Bouzaréah. Cette alimentation est composée d'orge, de maïs, de son, de remoulage et de soja. Ils ont accès libre à l'eau de robinet et ils ont bénéficiés d'une période d'adaptation de 15 jours avant leur utilisation.

I.1.1.3. Matériel non biologique

- **Réactifs chimiques**

Tous les produits chimiques utilisés dans cette étude sont de qualités analytiques et ils sont les suivants : méthanol a 95%, éthanol, éosine ,hématoxyline de Harris , acide chlorhydrique , carbonate de lithium ,acétone ,toluène ,EUKITT, eau distillée ultra pure, Carragénine, formol, paraffine ,glycérine .

- **Equipements et matériel du laboratoire**

Les principaux équipements et matériaux du laboratoire utilisés dans ce travail sont listés ci-dessous :

- Rota vapeur.
- Ballons pour le rota-vapeur.
- Réfrigérateur.
- Balance de précision.
- Broyeur.
- Agitateur.
- Source de chaleur : plaque chauffante.
- Un équipement informatique complet.
- Papier filtre.
- Papier aluminium.
- Seringues.
- Mole
- Casette
- Verrerie et autres petits matériels : flacons, baguettes en verre, burettes, Jaugées et graduées, pots en plastique, béciers, fioles, erlenmeyers, éprouvettes entonnoirs en

verre, pipettes pasteur, bouteilles propres, spatule en inox, bac tubes a essais lame lamelle.

I.2. Méthode

I.2.1. Préparation de l'extrait

La méthode d'extraction employée est la décoction à 10% (**Kumar et al., 2010**). 100g de racines broyée ont été trempés dans un litre d'eau distillé e, ce solvant a été choisi pour son action non destructive (**Haya et Amour, 1992**). Le mélange, recouvert de papier aluminium a été agité mécaniquement puis porté dans un bain marie à 90° C pendant 1 heure. Après refroidissement, un filtrat a été récupéré dans un flacon opaque hermétiquement fermé à l'aide d'un filtre en microfibrilles de verre de Wattman (**Senhaji et al., 2005**). La lyophilisation du filtrat constitue la dernière étape de la préparation d'un extrait sec ; celle-ci permet la meilleure conservation de la matière végétale.

I.2.2 Test de toxicité

I.2.5.1 Principe

Le test de toxicité aiguë de l'extrait a été réalisé selon la méthode décrite par l'Organisation de la coopération Economique et Développement (OECD) (**Ejebe et al., 2010**). Ce test consiste à administrer les doses expérimentales aux animaux et observés pour toute manifestation de toxicité, augmentation dans l'activité, salivation, convulsion, coma et mort. Ces observation sont faites régulièrement jusqu'à 24 heures (**Paschapur et al., 2009**).

I.2.2.5 Protocole

Le test a été réalisé sur un effectif de 4 souris pesant 35±5g réparties en deux lots. Après une période d'adaptation, les souris sont pesées, marquées et soumises à jeûne, une nuit avant la période d'expérimentation. Chaque lot reçoit par voie orale la solution test à 2 doses :

Lot 1 : Reçoit l'extrait aqueux de *C.caeruleus* à la dose de 150 mg/Kg de poids corporel dissous dans du NaCl 0,9%.

Lot 2 : Reçoit l'extrait aqueux de *C.caeruleus* à la dose de 300 mg/Kg de poids corporel dissous dans du NaCl 0,9%.

I.6.1 L'Activité anti-inflammatoire

I.6.4.1 Protocole expérimental

I.6.1.4.1 Prétraitement par les extraits

Une heure avant l'injection de la Carragénine 1%, un effectif de 20 souris pesant 25±5g est divisé selon les deux dose en quatre groupes, chaque groupe reçoit par voie orale les solutions expérimentales comme suit :

- Groupe témoin (n=5): une solution de NaCl (0,9%).

- Groupe référence (n=5): l'anti-inflammatoire Diclofénac (50 mg/Kg) dissous dans du NaCl 0,9%.
- Groupe dose 1 (n=5): l'extrait aqueux de *C.caeruleus* à la dose de 150 mg/Kg de poids Corporal dissous dans du NaCl 0,9%.
- Groupe dose 2 (n=5): l'extrait aqueux de *C.caeruleus* à la dose de 300 mg/Kg de poids Corporal dissous dans du NaCl 0,9%.

I. 4 .2. Induction de l'inflammation

Pour mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire de l'extrait d'une plante médicinale, un modèle expérimental d'inflammation aigue de la patte de la souris induit par la Carragénine à été sélectionné. Des œdèmes au niveau des pattes de souris sont induits après injection sub-plantaire (intra-articulaire) d'une solution de Carragénine au niveau de la patte arrière droite des souris (**Fig.8.A**), une heure après l'administration de des extraits par voie orale (**Fig.8.B**). L'inflammation causée sera diminuée en présence de l'extrait ayant une activité anti-inflammatoire (**Winter et al., 1962**).

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

I.6.4.6. Injection de la Carragénine

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

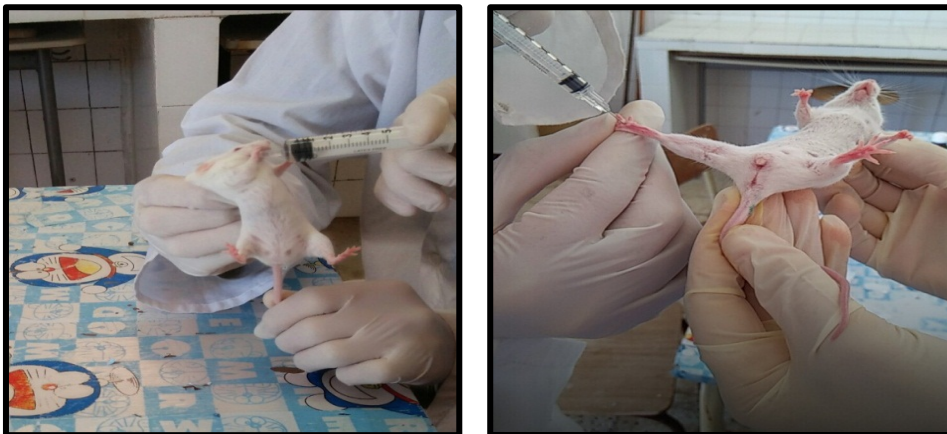


Figure.8 : A : Administration orale d'extrait ; B : Injection sub-plantaire de la Carragénine d'administration

I.3.2. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire

- **Mesure de l'œdème**

Le diamètre de la patte a été mesuré, à l'aide d'un micromètre digital (**Fig.9**) avant et après induction de l'œdème à des intervalles d'une heure pendant six heures .L'évolution de l'œdème de la patte a été déterminée chaque heure jusqu'à 6 heures.

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

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

$$\% \text{ AUG} = (\text{Dn} - \text{D0}) \times 100 / \text{D0}$$

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

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

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

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

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



Figure .9 : Mesure du diamètre de gonflement de la patte à l'aide d'un pied de coulisse digital

I.7. Etude histologique:

I.4.1. Echantillons

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

L'étude histologique a été réalisée sur ces tissus

I.4.2. Méthodes

L'étude histologique est effectuée sur les tissus de la patte prélevées selon le protocole de **Marc et al (2010)** :

I.4.2.1. Fixation

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

I.4.2.2. Décalcification

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

I.4.2.3. Macroscopie

Cette phase consiste à introduire les pattes dans des cassettes d'inclusion, les cassettes ont été marquées sur leur bord.

I.4.2.4. Imprégnation (circulation)

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

I.4.2.4.1. Post fixation

Formol à 10%

I.4.2.4.2. Déshydratation

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

I.4.2.4.3. Substitution

- 1 bac de toluène durant 2 heures

I.4.2.4.4. Imprégnation

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

I.4.2.5. Inclusion (enrobage)

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

I.4.2.6. Microtomie

Réalisation des coupes sur le bloc à l'aide d'un microtome .L'ensemble des tranches obtenues forme un ruban de qualité très fin (2 à 4um)

-Étalement et collage des coupes sur des lames en verre : l'étalement des coupes peut être effectué sur une plaque chauffante (à 37°C contenant un litre d'eau distillée et un blanc d'œuf), afin d'éviter la formation de plis et de stries(**Fig.10**).

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

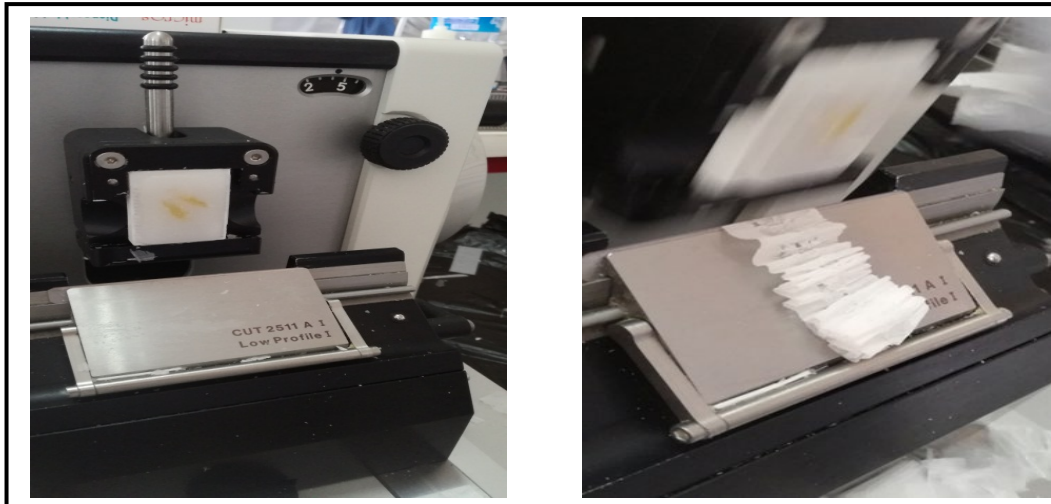


Figure.10 :une photo original présent la microtomie et des coupes en paraffine.

I.4.2.7. Déparaffinage

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

- 1 bac de toluène durant 10min

I.4.2.8. Réhydratation

Consiste à substituer progressivement le solvant du tissu par des bains d'éthanol pour amener à l'eau (**Fig.11**)

- 1 bac d'éthanol 70% durant 5min
- 1 bac d'éthanol 80% durant 5min
- 1 bac d'éthanol 96% durant 5min
- Rinçage à l'eau durant 10min

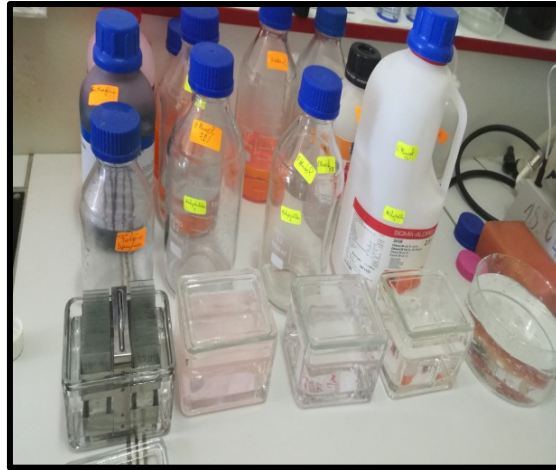


Figure.11 : Réhydratation

I.4.2.9. Coloration

- 1 bac d'hématoxyline de Harris durant 5-10 min
- 1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage
- 1 bac d'eau acidifié, juste pour un trempage 2-3 gouttes d'acide chlorhydrique à 33% dans un bac d'eau) 5sec
- 1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage
- 1 bac d'eau mélangé au carbonate de lithium (1 cuillère dans un bac d'eau), juste pour un trempage 2-3 fois.
- 1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage
- 1 bac d'éthanol 96% durant 2 min
- 1 bac d'éosine (1 cuillère d'éosine dans un bac d'éthanol 96%) durant 5min
- 1 bac d'acétone, juste pour un trempage afin de nettoyer les lames 5sec
- 1 bac d'acétone, juste pour un trempage afin de nettoyer les lames 5sec
- 1 bac de toluène, juste pour un trempage 10sec
- 1 bac de toluène, en laissant les lames dans le bac pour le montage (Fig.12).

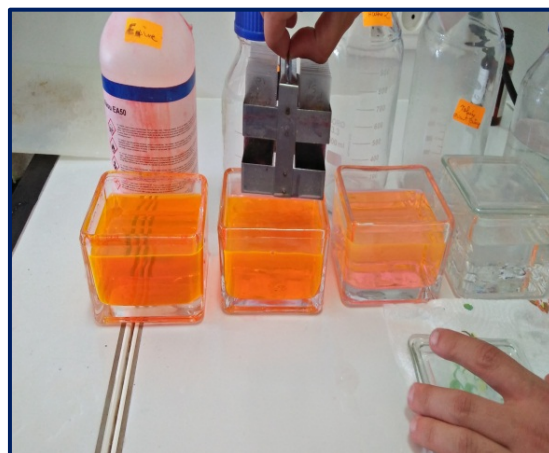


Figure.12 : la Coloration avec éosine et hématoxyline.

I.4.2.10. montage

Cette opération consiste à fixer à l'aide d'une résine synthétique (goutte de solution 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(**Fig.13**).

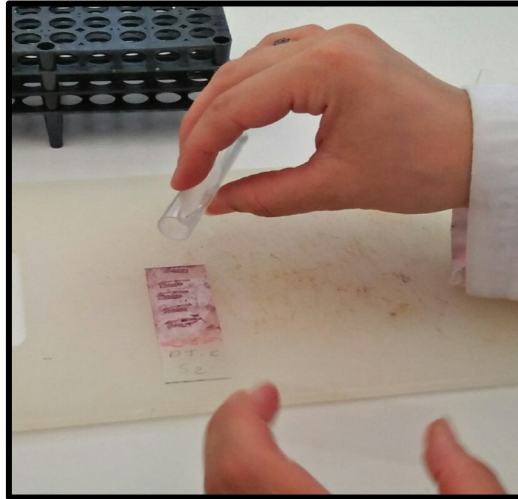


Figure.13 : montage avec EUKITT

I.4.2.11. préparation des plateaux de lecture

Cette étape post coloration consiste en une vérification rigoureuse de chaque lame avec son bloc d'origine et sa fiche de travail (accompagnée de la fiche de macroscopie) puis identifiée pour l'interprétation microscopique.

I.4.3. Examen microscopique

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

I.4.4. Analyses statistiques

Les résultats des tests ont été exprimés en moyenne \pm SEM. Et analysés par le test *t* de student, la comparaison des pourcentages moyens d'augmentation et d'inhibition, Les valeurs de $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ ont été considérés comme significatifs (*), très significatifs (**), et hautement significatif (***) respectivement.

CHAPITRE II :
RÉSULTATS
ET DISCUSSION

II.1. Tests de toxicité aigüe de la plante

L'administration orale de l'extrait aqueux des racines de *carthamus caeruleus* L aux doses de 300 et 600 mg/kg de P.C aux souris (**Tab.4**) n'a induit aucun signe de toxicité aigüe au cours des 24 heures d'observation (de comportement des animaux, coma, mort ...).

Tableau.4 : test de toxicité des différentes doses de l'extrait aqueux des racines de *C. caeruleus* au cours des 24 heures.

Lots (1)	Observation D'intoxication (300 mg /kg de P .C)	Lots (2)	Observation D'intoxication (600 mg /kg de P .C)
Souris 1	–	Souris 1	–
Souris 2	–	Souris 2	–
Souris 3	–	Souris 3	–
Souris 4	–	Souris 4	–
Souris 5	–	Souris 5	–

II.2. Evaluation de L'activité anti inflammatoire

II.2.1 Le pourcentage d'augmentation des groupes : Témoin, Référence, Extrait aqueux *C. caeruleus* aux Dose 150 mg/kg, Dose 300 mg/kg

L'injection de la carragénine sous le coussinet plantaire provoque une augmentation progressive du volume de l'œdème chez les souris traitées à la solution de NaCl 0,9% durant les six heures de l'expérimentation. Une diminution importante a été remarquée du volume de l'œdème chez les souris traitées avec l'extrait aqueux des racines de *C. caeruleus*, elle est de (21,74) jusqu'à (0.61%) pour la dose 150 mg/kg et de (31.95) jusqu'à (0.90%) pour la dose 300 mg/kg. Pour le diclofénac est de (31.58) jusqu'à (1.64%). Alors, pour le témoin, une légère diminution du volume de l'œdème chez le témoin a été noté (46.01) jusqu'à (13,35%).

Té/Réf : Après la comparaison entre le groupe témoin et le groupe référence, une différence hautement significative a été observée à la 3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème} et à la 6 heure (P<0.001). De même, un résultat très significatif a été observée à la 1^{ère} et à la 2^{ème} heure (P<0.01).

Té/Dose 150

Une augmentation hautement significative ($P < 0.01$) du volume de la patte des souris témoin a été remarquée comparée au groupe traité par la dose I (150 mg/kg) à la 1^{ère} heure jusqu'à la 6^{ème} heure (Fig.14).

Té/Dose 300

Une différence hautement significative a été envisagée chez le groupe témoin comparée au groupe traité par la dose (300 mg /kg) à la 3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème}, et 6^{ème} heure ($P < 0.001$). Par contre, une augmentation très significative à la 1^{ère}, 2^{ème} heure a été aperçue.

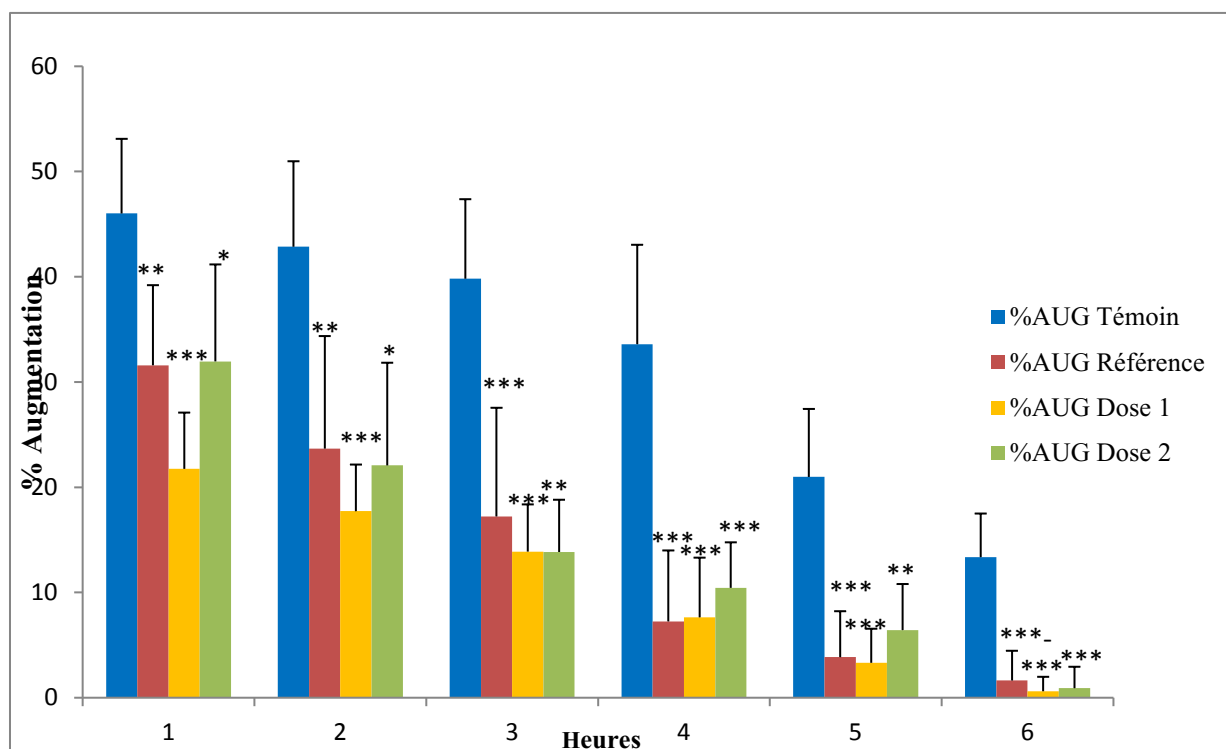


Figure.14 : Le pourcentage d'augmentation des groupes: témoin, référence, dose 1 (150 mg/kg), dose 2 (300 mg/kg) $P < 0.05$ * significatif, $P < 0.01$ **très significatif, $P < 0.001$ *** hautement significatif.

Réf/Dose 150

Une augmentation très significative chez le groupe référence comparée au groupe traité par la dose (150 mg/kg) pendant à la 1^{ère} et la 2^{ème} heure. Par contre, il n'y aucune variance significative n'a été observée durant les heures de l'expérimentation qui suivent (Fig.15).

Réf/Dose 300

Les souris traitées par le diclofénac n'a induit aucune variance significative à la dose (300 mg/kg) durant toute la période de l'expérimentation .

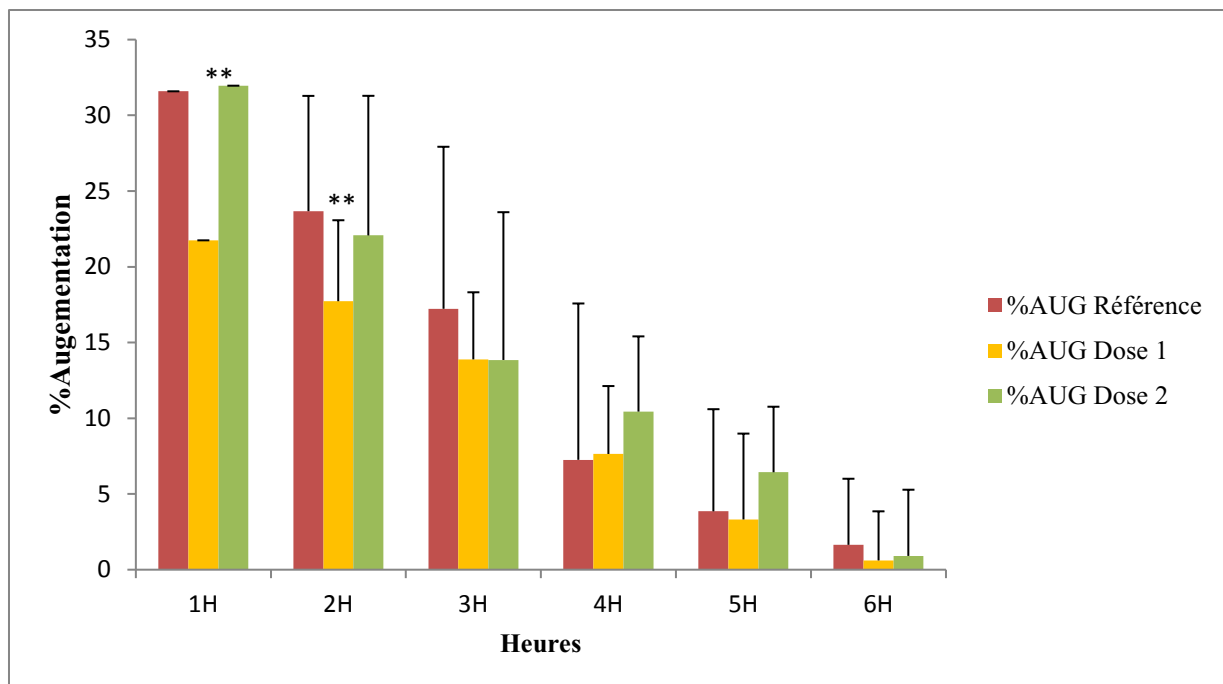


Figure.15 : Le pourcentage d 'augmentation des groupes: référence, dose 1 (150 mg /kg) , dose 2 (300 mg/kg) P<0.05* significatif, P<0.01**très significatif, P<0.001*** hautement significatif.

II.2.2. Le pourcentage d'inhibition des groupes : Référence ,Dose 150 mg/kg, Dose 300 mg/kg

Les pourcentages d'inhibition respectifs aux temp 1^{ème} heure, étant de (52,73%). Cette activité augmente progressivement jusqu'à la sixième heure (95,40%) pour la dose 150 mg /kg, (30,54) jusqu'à (93,19%) Pour la dose 300 mg/kg de cet extrait. Alors, le pourcentage d'inhibition pour le diclofinac a été de (33,06±16,54) jusqu' à (87,71%).

A la 1^{ère} heure, une inhibition significative a été remarquée du volume de la patte des souris traitées par la dose 150 mg/Kg de l'extrait aqueux de *C. caeruleus* comparées au groupe référence (P< 0,05). Par contre, aucune différence significative n'a été observée pendant les heures de l' expérimentation entre tous les groupes (**Fig 16**).

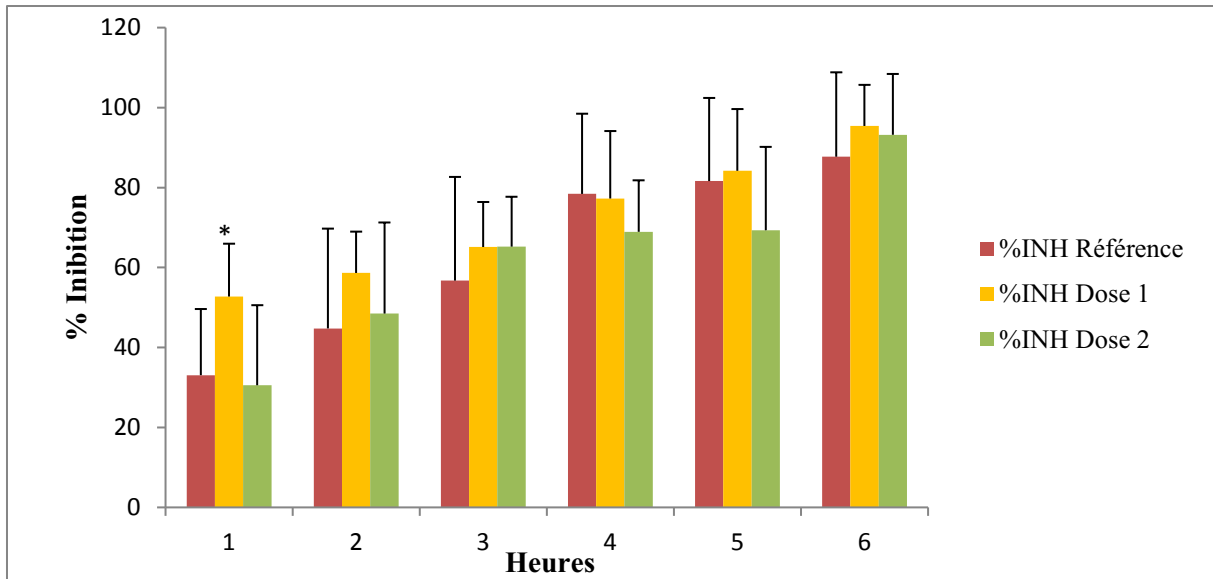


Figure.16 : Le pourcentage d' inhibition des groupes: référence, dose 1 (150 mg /kg) , dose 2 (300 mg/kg) P<0.05* significatif, P<0.01**très significatif, P<0.001*** hautement significatif.

II.2.3. L'interprétation des résultats de l'étude histologique

Groupe témoin

Après l'étude microscopique des tissus de pattes de souris du groupe témoin, un infiltrat inflammatoire intense, pseudo folliculaire, polymorphe associé à l'œdème a été observé (Fig.17).

Groupe référence

L'examen microscopique des tissus des pattes des souris traitées par le diclofénac a montré une disparition de l'œdème, de la congestion tissulaire et diminution de l'intensité de l'infiltrat inflammatoire par rapport au témoin (Fig.18).

Group traité par l'extrait aqueux de *carthamus caeruleus* L (150 mg/kg de PC)

Une Diminution de phénomène inflammatoire a été aperçue chez le groupe traitée avec l'extrait aqueux de *C. caeruleus* L (150 mg/kg). Le résultat a été presque identique à ceux du référence (Fig.19).

Group traité par l'extrait aqueux de *carthamus caeruleus* L (300 mg/kg de PC)

Une disparition presque totale de l'infiltrat inflammatoire discret de l'œdème par rapport au témoin. (Fig.20).

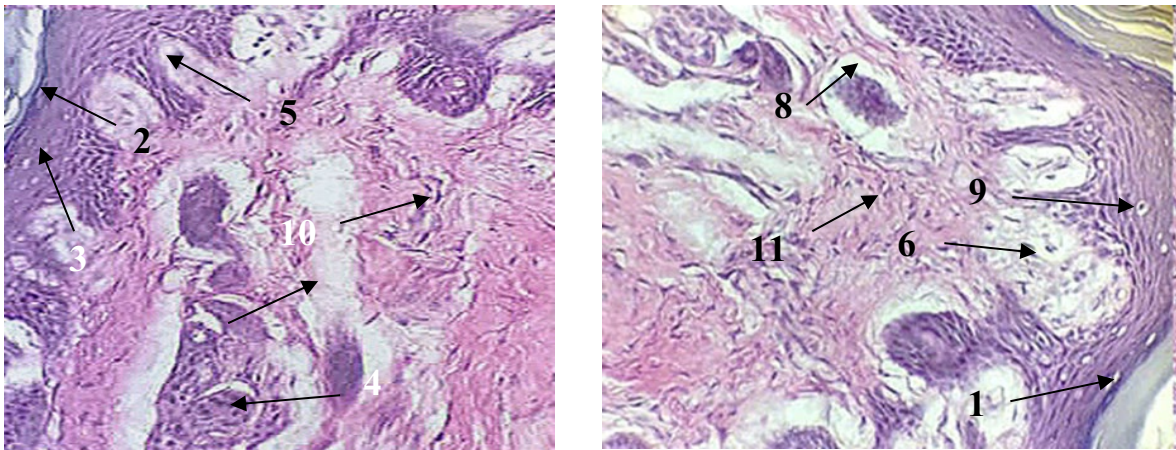


Figure.17 : Aspect microscopique de la peau chez les souris témoin (coloration hématoxyline + éosine GX40). 1 : Couche cornée ; 2 : Couche granuleuse ; 3 : Corps muqueux ; 4 : Glande sébacé ; 5 : Couche basal ; 6 : Papier dermique ; 7 : Tissu conjonctif lâche ; 8 : Congestion ; 9 : Kératinocyte ; 10 : Elastine ; 11 : Fibroblaste.

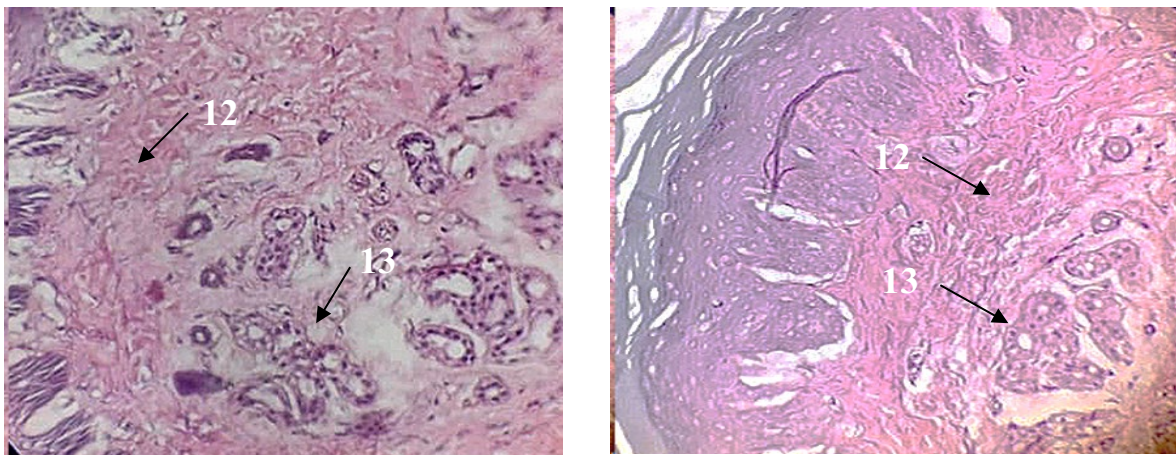


Figure.18 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec le Dicloféna (coloration hématoxyline + éosine .GX40).12 : Tissu conjonctif normal .13 : Vaisseau sanguin normal.

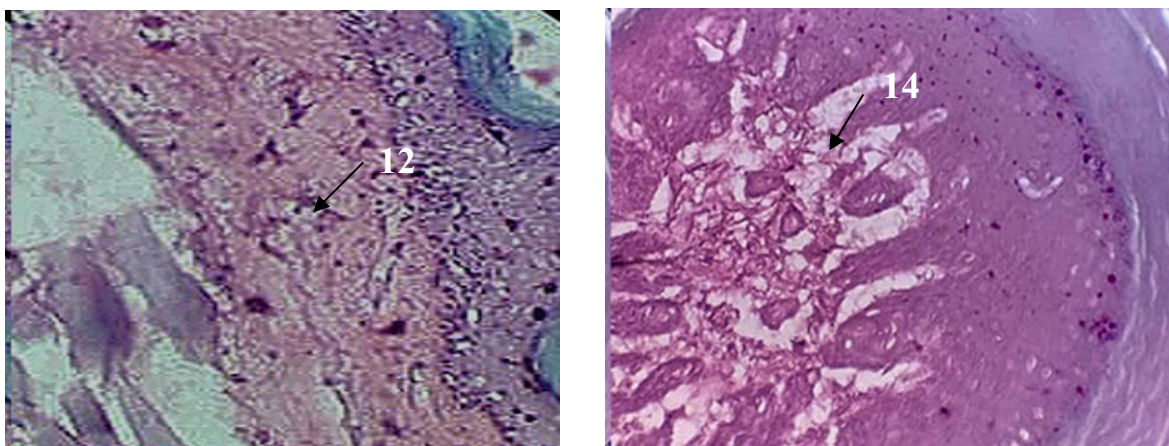


Figure.19: Aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de *carthamus caeruleus* L 150 mg/kg (colorationhématoxyline+éosine.GX40) ; 12 : Tissu conjonctif normal ; 14:Œdème dispersé.

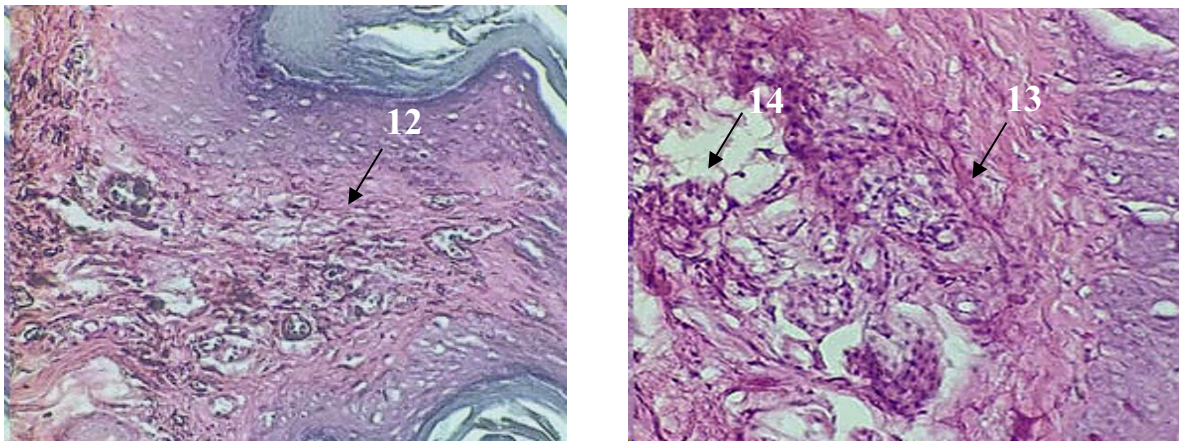


Figure.20 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de *carthamus caeruleus* L 300 mg/kg (coloration hématoxyline + éosine .X40). 12 : Tissu conjonctif normal .13 : Vaisseau sanguin normal ; 14:Œdème dispersé.

Discussion

Ce travail a porté sur l'activité anti inflammatoire de deux doses différentes de l'extrait aqueux des racines de *carthamus caeruleus* L (150 mg /kg et 300 mg / kg), sur le modèle de l'œdème aigue de la patte de souris induit par la carragénine, les expériences ont été réalisées selon la méthode de **Winter et al (1962)**. Cet agent phlogogène induit au niveau de la patte de souris, un œdème considéré comme un signe caractéristique de l'inflammation et paramètre très important dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de plusieurs composés (**Morris, 2003**).

Dans cette expérimentation, le test de toxicité réalisé n'a révélé aucun effet toxique de l'extrait de *carthamus caeruleus* L aux doses 150 et 300 mg/kg de poids corporel aux souris.

L'administration per os de l'extrait aqueux des racines de *carthamus caeruleus* L est révélé efficace, de façon dépendante à la dose (150mg/kg et 300 mg/kg), dans la prévention de l'œdème inflammatoire à la carragénine. Toutefois, cet effet anti-inflammatoire est faible sur la phase initiale de l'œdème mais important dans la phase tardive (6 h).

D'autre part, les résultats obtenus montrent que l'injection de la carragénine (0,1%) induit une augmentation de la patte des souris des groupes témoin à partir de la 1^{ère} heure (46,01±7,09%). Cette augmentation persiste jusqu' à la 6^{ème} heure. Ces résultats concordent avec plusieurs recherches qui montrent que l'inflammation est biphasique. En effet, il est connu, chez l'animal vivant, que la carragénine dans une première phase provoque la synthèse de médiateurs chimiques tels que l'histamine et la sérotonine. Ces facteurs provoquent des modifications vasculaires qui conduisent à l'exsudation plasmatique (**Di Rosa, 1972**). Dans une seconde phase, cette molécule de référence induit la synthèse de prostaglandines (PG) principalement, de protéases et de lysosomes.

Les résultats obtenus sont comparés à ceux du diclofénac, qui a été considéré comme anti-inflammatoire de référence et à ceux du control physiologique.

Le diclofénac utilisé dans cette étude comme control positif, est un médicament anti inflammatoire non stéroïdien très efficace contre l'œdème a la carragénine (**Alam et al.,2011**), il agit principalement en inhibant la synthèse des prostaglandines (PG) par inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX).

Par ailleurs, l'administration des extraits par voie orale prévient de façon significative l'augmentation du volume de la patte des souris après l'injection de la carragénine. Cet effet, a été traduit par la faiblesse du pourcentage d'augmentation de l'œdème. Par conséquence, les extraits ingérés par les souris, une heure avant de provoquer l'œdème, jouent un rôle préventif en limitant la taille de l'œdème pour les sujets traités.

De plus, les résultats montrent que l'extrait aqueux des racines de la *C. caeruleus*. a la dose 150 mg / kg réduit de façon significative l'œdème induit par la carragénine à partir de la 1^{ère} heure (21,74± 12,63) jusqu' à la 6^{ème} heure (0,61 ± 5,50). L'inhibition de l'œdème par l'extrait aqueux de *carthamus caeruleus* L à la dose de 150 mg /kg est comparable à celle du diclofénac. Ces résultats sont en accord avec plusieurs recherches qui rapportent que les racines de *C. caeruleus* possèdent un effet anti inflammatoire (**Dahmani et al., 2018 et Attama et al 2011**).

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait peut s'expliquer par la présence des composés polyphénoliques comme les tanins et les flavonoïdes. (**Gonzalez-Gallego et al., 2010**). D'autres travaux confirment la présence de ces composés dans les racines de *C. caeruleus* ces composés sont connus pour cibler les prostaglandines impliqué dans la phase tradive ; perception de la douleur (**siraj et al., 2016**). Une autre biomolécule majeure de la racine de *carthamus caeruleus*L, l'acide palmitique, pourrait jouer le rôle d'agent anti inflammatoire, car il avait démontré une activité inhibitrice significative dans l'étude cinétique enzymatique de la phospholipase A (**Aparna et al., 2012**).

De plus, les résultats obtenus dans l'étude histologique montrent que l'injection de la carragénine induit une réaction inflammatoire aiguë. D'ailleurs, cet effet est plus important chez les souris non traitée (groupe témoin).

Ces résultats confirment ceux de **Rousselet et al., (2005)**, qui montrent que l'inflammation aiguë se traduit par trois phénomènes, la congestion active qui est représentée par une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. Les petits vaisseaux sont dilatés et gorgés d'hématies, bordés d'une endothélium turgescent, l'œdème inflammatoire qui se traduit microscopiquement par un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif. Cet œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine, et une diapédèse leucocytaire due à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires, puis un peu plus tard les monocytes et les lymphocytes.

Sur la base de la présente enquête, il est conclu que les racines de la plante *C. caeruleus* L. algérienne est une source potentielle de composés bioactifs de grande valeur pharmaceutique. Ces molécules présentent une excellente activité réductrice de l'inflammation. Par conséquent, elle pourrait être utilisée comme composés alternatifs particulièrement dans la prévention contre l'inflammation.

CONCLUSION

CONCLUSION

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

Les plantes médicinales constituent une importante composante de la médecine traditionnelle largement utilisées depuis des milliers d'années à travers le monde ; plusieurs plantes sont utilisées seules ou en association avec d'autres plantes pour le traitement de maladies inflammatoires.

Les résultats montrent que l'injection de la carragénine (1%) entraîne une augmentation significative du volume de la patte des souris de tous les lots. De plus, l'administration orale du diclofénac (50 mg/Kg de P.C.), réduit de façon significative l'inhibition de l'œdème de la patte de souris. De plus, l'extrait aqueux de *C. caeruleus* L à la dose 150 et 300 mg/kg de PC a un effet puissant sur l'œdème aigue de la patte de souris induit par la carragénine. En effet, la dose 150 mg/kg de PC de l'extrait de *C. caeruleus* révèle une efficacité plus importante que la dose 300 mg/kg de PC et l'anti-inflammatoire non stéroïdien (Diclofénac).

L'étude histologique des pattes enflammée réalisée à la fin de l'expérimentation a révélé que l'extrait aqueux de la dose 150 et 300 mg/kg de PC ont un effet anti-inflammatoire, car la disparition de l'infiltrat inflammatoire est totale.

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

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

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

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- Alam, K.**, Pathak, D and Anasari S.H. (2011). Evaluation of Anti-inflammatory Activity of Ammomum subulatum Fruit Extract. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* 3(1) : 35-37.
- Aouadhi. S.** (2010). Atlas des risques de la phytothérapie traditionnelle. Étude de 57 plantes recommandées par les herboristes. Mémoire de master en toxicologie. Faculté de Médecine de Tunis.
- Aparna V**, Dileep KV, Mandal PK, Karthe P, Sadasivan C, Haridas M, et al (2018). Anti-inflammatory property of n-hexadecanoic acid: Structural evidence and kinetic assessment. *Chem Biol Drug Des.* 80 :434–9.
- Asilbekova DT**, Glushenkova AI, Khushbaktova ZA, Syrov VN, Abdullaev ND. (2010). Composition of lipids from Peganum harmala and Thermopsis alterniflora processing wastes. *Chem Natl Compd.*;46:285–6
- Baghiani.et al.**, (2010). Les composés phénoliques des végétaux.
- Barton, G. M.** (2008). A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *The Journal of clinical investigation*, 118(2), 413-420.
- Bassam Abdul Rasool Hassan**, (2012). *Médicinal Plants (Importance and Uses)*, Pharmaceut Anal. Acta.
- Benhamou A.**, Fazouane F., (2013). *Technologie alimentaire université m’hmed BOUGARA.*
- Beniston, N.W.** (1984). *Fleurs d’Algérie. Entreprise national du livre : Algérie.*
- Benmerabet K.**, Abed L. (1982). Quelques aspects de la pharmacopée traditionnelle algérienne. *Le pharmacien du Maghreb, spécial n°2.*
- Bernard Weill** and Frédéric Batteux (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires.*
- Boullard**, (2001). *Physiologie végétale. De Boeck Supérieur.*
- Bidaut-Russell M** (2001). Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: consequences and costs. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*,15, 739-753.
- Boumerfeg S**, (2014). Antioxidative properties of Tamus communis L and juga iva L. extracts. *These de Doctorat. Université Abbes Frerhat Setif.*
- Catier, O.** (2007). and D. Roux, *Botanique pharmacognosie phytothérapie. Collection Porphyre, France.*
- Charles N S**, Peter A W et Derek W G (2010). *Fundamentals of Inflammation. Cambridge University Press, 2-3.*

- Charpentier, B.**, et al., (2008). Guide du préparateur en pharmacie: Elsevier Masson
- Connor T.J**, Starr N, O’Sullivan J.B, Harkin A, (2008). Induction of indolamine 2,3-dioxygenase and kynurenine 3-monooxygenase in rat brain following a systemic inflammatory challenge: a role for IFN-gamma, *Neurosci Lett*, 441, 29–34.
- Crete**, (1965). Précis de botanique-Systématique des angiospermes. Paris, Masson, 1965, tome 2, 182-183.
- Dahmani MM**, Laoufi R, Selama O, Arab K, (2018). Gas chromatography coupled to mass spectrometry characterization, anti-inflammatory effect, wound-healing potential, and hair growth-promoting activity of Algerian *Carthamus caeruleus* L (*Asteraceae*). *Indian J Pharmacol*. 50(3) :123–129. doi : 10.4103/ijp.IJP_65_17
- Delille, L.**, (2013). Les plantes médicinales d'Algérie. Berti éditions.
- Di rosa M.** (1972). Biological properties of carrageenan. *J Pharma and Pharmacol*, 24:
- Domitracic R.**, JakovacHrvoje V., Marchesi V., Sain I.,Romic Z., Rahelic D . (2012). Preventive and therapeutic effects of Oleuropein against Carbon tetrachloride induced liver damage in mice .*Pharmacological Research* ,65 :451-464.
- Fanny**, Coudane, (2010). Fonction et régulation des peptidyl-arginine désiminases dans l'épiderme et au cours de la cicatrisation cutanée, Thèse doctorat, l'université de toulouse, Le 18 décembre
- Freire Fierro, A.**, (2004). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition Clinique et Métabolisme*.
- Freire Fierro A.**, (2004). Etude Analytique et Biologique des Flavonoïdes Naturels.
- Funk VA**, Bayer RJ, Keeley S, Chan R, Watson L, Gemeinholzer B, Schilling E, Panero JL, Baldwin BG, Garcia Jacas N, Susanna A and Jansen RK, (2005). Everywhere but Antarctica: using a super tree to understand the diversity and distribution of the Compositae. *Biol. Skr.* 55, 343–374.
- GAGNON A.C**, GROLEAU P, KORSIA-MEFFRE S, et al (2010). Le guide des plantes qui soignent. Issy-les-Moulineaux : Vidal,. 465 p.
- Garnatje T**, Garcia S, Vilatersana R, Valles J, (2006). Genome size variation in the genus *Carthamus* (*Asteraceae*/*Cardueae*) : systematic implications and additive changes during allopolyploidization. *Ann. Bot.* 97, 461– 467.
- Hamadi, F.**, Boudif, K., Djouab, A., Allane, T., Benmounah,A.et Benamara,S. (2014). Phytothérapie clinique : Caractérisation d'une préparation semi- solide traditionnelle antibulbure. *Phytothérapie, France* :1-7.
- Henrotin Y**, Deby-Dupont G, Reginster J.Y (2001). Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *Rev Med Liege*, 566, 433-442.

- Hooks J.J**, Chan C.C, Detrick B. (1988). Identification of the Lymphokines, Interferon-gamma and Interleukin-2, in Inflammatory Eye Diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29(9), 1444-1451.
- Howcroft T.K**, Campisi J, Louis G.B, Smith M.T, Wise B, Wyss-Coray T, Augustine A.D., McElhaney J.E, Kohanski R, Sierra F. (2013). The role of inflammation in age-related disease. *Aging (Albany NY)* 5, 84-93.
- Iserin, P.**,(2001). Larousse encyclopédie des plantes médicinales : identification, préparation, soins. 2 London : Larousse (335p).
- Iwalewa E.O**, McGaw L.J, Naidoo V, Eloff G.N (2007). Inflammation : The foundation of diseases and disorders: a review of phytomedicines of South African origin used to treat pain and inflammatory conditions. *Afr J Biotechnol*, 6 (25), 2868-85.
- Jean**, Christophe Simard, (2014). caractérisation du rôle des protéines s100A8 et s100A9 dans les neutrophiles et les cellules mononuclées du sang périphérique, Thèse présentée pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.) en Virologie et Immunologie, Université du Québec.
- Jeffrey**, 2007. Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires.
- Judy O**, Jenni P, Sharon S. (2014). *Immunologie*. 7ème Ed Dunod, Paris: 800p.
- Khanna S**, Biswas S, Shang Y, Collard E, Azad A, Kauh C, et al. (2010). Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS ONE*, 5, 953-959.
- Khor B.**, Gardet A., Xavier R.J. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 474, 307-317.
- Kim M.S**, Yi J.M, Kim S.H, Hong S.H, Kim H.M. (2004). Madimadi, Korean folk medicine, blocks TNF- α , IL-1 β , and IL-8 production by activated human immune cells. *Cytokines*, 25, 179-186.
- KUMAR**, Vinay, ABBAS, Abul K. and ASTER, Jon C., (2014). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. Elsevier Health Sciences.
- Leitch A.E.**, Duffin R., Haslett C., Rossi .G. (2008). Relevance of granulocyte apoptosis to resolution of inflammation at the respiratory mucosa. *Mucosal Immunol.* 1, 350-363.
- Libby P.** (2007). Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev*, 65(12) : S140-6.
- Lowe D.B**, Storkus W.J. (2011). Chronic inflammation and immunologic-based constraints in malignant disease. *Immunotherapy*, 3(10):1265-74.
- Lacoste, S.**, Les Plantes qui guérissent. (2003): Ed. Repères-Santé.

- Lamarck, J.B. et Marie, J.L.** (1785). Encyclopédie méthodique botanique. Clément Plomteux: France.2.
- Lee H.N, Surh Y. J** (2012). Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochem Pharmacol*, 84, 1340-1350.
- Marzocco S, Di Paola R, Serraino I, Sorrentino R, Meli R, Mattaceraso G, et al** (2004). Effect of methylguanidine in carrageenan-induced acute inflammation in the rats. *Eur J Pharmacol.*;484:341–50.
- Maskrey B.H., Megson I.L., Whitfield P.D., Rossi A.G.** (2011). Mechanisms of resolution of inflammation: a focus on cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31, 1001-1006.
- Medzhitov, R.** (2010). Inflammation : new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771-776.
- Nathan C** (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 19-26,420, 846-852.
- Noack M, Kolopp-Sarda MN.** (2018). Cytokines et inflammation: physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Rev Fr Lab*, 489 (3), 28- 37.
- Ouédraogo N, Lompo M, Sawadogo R W, Tibiri A, Hay A E, Koudou J, Dijoux M G, Guissou I P** (2012). Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae). *Phytothérapie* DOI : 10.1007/s10298-012-0682-1
- Oh YC, Kang OH, Kim SB, Mun SH, Park CB, Kim YG, et al.** (2012). Anti-inflammatory effect of sinomenine by inhibition of pro-inflammatory mediators in PMA plus A23187-stimulated HMC-1 cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* ;16:1184–91.
- Park M.H, Kim D.H, Lee E.K, Kim N. D, Im D.S, Lee J, Yu B.P, Chung H.Y** (2014). Age-related inflammation and insulin resistance: a review of their intricate interdependency. *Arch Pharm Res.* 37, 1507-1514.
- Paul, Iserin.** (2001). "Encyclopédie des plantes médicinales, Ed." Larousse-Bordas Paris 14.
- Qenzel et Santa.** (1963) ; Mioulane, (2004). Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*
- Rathinam V.A, Fitzgerald K.A.** (2016). Inflammasome complexes: Emerging mechanisms and effector functions. *Cell*, 165, 792–800.
- Rousselet M C, Vignaud, J M, Hofman P, Chatelet F P** (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire AFECAP, 1-57.
- Ryan, G. B., Majno, G.** (1977). Acute inflammation. A review. *The American journal of pathology*, 86(1), 183.
- Siraj MA, Shilpi JA, Hossain MG, Uddin SJ, Islam MK, Jahan IA, et al** (2016). Anti-inflammatory and antioxidant activity of *Acalypha hispida* leaf and analysis of its major bioactive polyphenols by HPLC. *Adv Pharm Bull.* ;6:275–83.

- Scott, A.,** Khan, K. M., Cook, J. L., & Duronio, V. (2004). What is inflammation ? Are we ready to move beyond Celsus?. *British journal of sports medicine*, 38(3), 248-249.
- Serhan C.N.,** Brain S.D., Buckley C.D., Gilroy D.W., Haslett C., O'neill L.A., et al. (2007). Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J.* 21, 325-332.
- Sanchez-Munoz F,** Dominguez-Lopez A and Yamamoto-Furusho J.K (2008). Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 14, 4280-4288.
- Shahram Amiri,** Shahram Sharafzadeh, (2014). Essential Oil Components of German chamomile Cultivated in Firoozabad , *Orient J. Chem*, 30 (1) ,365-367.
- SEBAI, M.B.M.** and M. Boudali, (2012). La phytothérapie entre la confiance et méfiance. *Mémoire professionnel.*
- Strang, C.,** (2006). *Larousse médical : Ed Larousse* (26p).
- Suman S ,** (2010) . Phytochemical investigation of *Sonchus oleraceus* leaves and *Citrullus colocynth* root. *J Herbal Med Toxicol.*;4:159–62.
- Thèse Ravishankar B.** Ph.D. Gujarat, Inde (1992) : Inde. Institut d'enseignement et de recherche post-diplôme en Ayurveda, Université ayurvédique du Gujarat . Etudes pharmacologiques et biochimiques sur des espèces de strobilanthes.
- Too L.K,** Ball H.J, MacGregor I.S, Hunt N.H. (2014). The pro-inflammatory cytokine interferon-gamma is an important driver of neuropathology and behavioural sequelae in experimental pneumococcal meningitis, *Brain Behav Immun*, 40, 252-268.
- Tanaka T,** Danno K, Ikai K, Kiichiro K, Imamura, Sadao, Toshihiro (1988). Effects of substance P and substance K on the growth of cultured keratino-cytes. *J Invest dermatol*, 90, 399-401.
- Teixiera L.K,** Fonseca B.PF, Barboza B.A, Viola J.PB. (2005). The role of interferon- γ on immune and allergic responses. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 10 (1), 137-144.
- V Stankov, S.** (2012). Definition of inflammation, causes of inflammation and possible anti-inflammatory strategies. *The open inflammation journal*, 5(1).
- Wichtl, M.** and R. Anton, (1999). *Plantes thérapeutiques : Tech & Doc.*
- Wynn T.A.** (2011). Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J. Exp. Med.* 208, 1339-1350.
- Wallace M,** Staats P S (2004) . *Pain medicine and management: just the facts.* McGraw-Hill (New York), pp: 48.
- Weill, B.,** Batteux, F. & Dhainaut, J. (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires.* Eds, De Boeck Université (Paris), 12-23.

<https://www.amazon.fr/Immunopathologie-r%C3%A9actions-inflammatoires-Bernard-Weill/dp/2804141772>. Consulté le 25.03.2017.

Xu Q, Li YH, Lü XY, (2007) . Investigation on influencing factors of 5-HMF content in schisandra. J Zhejiang Univ Sci B. ;8:439–45.

Yvan T., (1997). Pharmacologie 8ème Edit. Masson. Paris-Milan-Barcelone ; 388 p. Ziche M, Morbidelli L, Pacini M, Geppetti P, Alessandri G, Maggi C.A (1990). Substance P stimulates neovascularization in vivo and proliferation of cultured endothelial cells. Microvasc Res, 40, 264-278.

ANNEXE

Tableau.5 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris témoin

	1H	2H	3H	4H	5H	6H
moyenne	46,01	42,85	39,81	33,59	20,97	13,35
Ecartype	7,09	8,12	7,55	9,44	6,46	4,14

Tableau.6 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris référence

	1H	2H	3H	4H	5H	6H
moyenne	31,58	23,66	17,22	7,25	3,85	1,64
Ecartype	7,61	10,69	10,32	6,73	4,36	2,81

Tableau.7 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées par *Carthamus caeruleus* à la dose 300mg/kg de PC.

	1H	2H	3H	4H	5H	6H
moyenne	21,74	17,72	13,88	7,64	3,31	0,61
Ecartype	5,34	4,43	4,48	5,66	3,23	1,37

Tableau.8 : pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées par *Carthamus caeruleus* à la dose 300 mg/kg de PC.

	1H	2H	3H	4H	5H	6H
moyenne	31,95	22,07	13,84	10,43	6,43	0,90
Ecartype	9,21	9,75	4,96	4,32	4,37	2,03

Tableau.9 : pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris référence

	1H	2H	3H	4H	5H	6H
moyenne	33,06	44,76	56,72	78,40	81,61	87,71
Ecartype	16,54	24,96	25,92	20,06	20,79	21,10

Tableau.10 : pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées par *Carthamus caeruleus* à la dose 150 mg/kg de PC.

	1H	2H	3H	4H	5H	6H
moyenne	52,73	58,63	65,12	77,25	84,19	95,40
Ecartype	11,62117	10,33947	11,26386	16,87404	15,44	10,27

Tableau.11 : pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées par *Carthamus caeruleus* à la dose 300 mg/kg de PC.

	1H	2H	3H	4H	5H	6H
moyenne	30,54	48,48	65,22	68,92	69,33	93,19
Ecartype	20,02	22,77	12,47	12,88	20,83	15,21