

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة جيلالي بونعامة

Université Djilali Bounaama de Khemis Miliana
Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre
Département des Sciences Biologiques



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention de diplôme de **Master** en

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie microbienne

**Contribution à l'étude phytothérapeutique,
anti-inflammatoire et antioxydante des extraits
de *Sonchus oleraceus* L.**

Présenté par :

- Mr Chicha Abdellah
- Mme Benrabe Khawla

Devant le jury :

Mme Benazouk S.	MAB	Président	(U.D.B Khemis Miliana)
Mme Douaouri N.H.	MCB	Promoteur	(U.D.B Khemis Miliana)
Mme Saadi W.	MCB	Examineur	(U.D.B Khemis Miliana)

Année universitaire 2021/2022

Remerciements

*Avant toutes choses, on remercie **Dieu**, le tout puissant, de nous avoir donné la force, la volonté, la santé et la patience pour réaliser ce travail.*

*On tient à remercier très sincèrement notre promotrice **Mme Douaouri N.H** pour l'honneur qu'elle nous a fait en dirigeant ce travail, pour son infinie gentillesse, patience, sa disponibilité constante et de mettre à notre disposition tous les moyens nécessaires pour la réussite de ce travail.*

*Nous remercierons également les membres de jury **Mme Benazouk S ; Mme Saadi W** d'avoir accepté de juger ce modeste travail.*

*On tient à remercier maintenant très respectueusement la technicienne de laboratoires **Aïcha** pour nous avoir soutenus durant notre période de travail au laboratoire de Biochimie (PFE) de l'université de Khemis Miliana, en nous facilitant le travail*

A tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin, par un geste, une parole, ou un conseil, on leur dit merci.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

A mon père **Abdelkader** l'épaule solide l'œil attentif compréhensif et la personne le plus digne de mon estime et de mon respect.

A ma très chère mère **Fatima Zahra**, quoi que je fasse ou que je dise, je ne serais point te remercie comme il se doit tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je te porte.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour.

A mes belles sœurs **Rihab** et **Marwa** et mon bon frère **Med abdelhak**.

Une spéciale dédicace à la personne qui était toujours à mes côtés je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, vous protège et vous garde.

A toute ma famille **Benrabah** et **Smail** Surtout mon oncle **Nasreddine**.

A la chose la plus précieuse que mes yeux aient vue, c'est l'amie qui ne m'a jamais quitté, qui la trouve à mes côtés chaque fois que j'en ai besoin. Ma joie et mon épanouissement, que j'espère être avec moi tout au long de ma vie car elle est la source d'espoir, de détermination et de patience **Wafaa M.**

A mon binôme **Abdellah** j'ai l'honneur de partager avec toi vous cet humble travail Merci beaucoup mon cher frère pour tes efforts.

A notre merveilleuse déléguée **Fatiha** merci pour tes efforts.

A mes chers amis

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. **Ahlem Yassmina Mounia Asma, Walid et Adel***

Khawla

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à:

A ma mère, que dieu l'accueille dans son vaste paradis.

A mon très cher père, mon exemple éternel, ma fierté, mon soutien, pour ses encouragements et sacrifices.

*A ma tante **Nawal Chicha**, pour son amour, et pour son aide.*

*A mes jolies sœurs **Chahrazed** , **Safaa** , **Nihel** et **Soumia**, que dieu les protège*

*A ma belle-mère **Farida**, pour ses efforts*

*A mes **amies Adel** , **walid** ,**Abdelhak**,**Rabeh Amara** et **Abdelhadi***

*A ma binôme **Khawla**, que j'ai eu l'honneur de travailler avec elle, merci pour tes efforts*

*A notre délégué **Fatiha**, que dieu la protège*

«Abdellah»

Résumé

L'objectif de cette étude est d'évaluer *in vitro* et *in vivo* quelques activités pharmacologiques de l'extrait aqueux des parties aériennes de la plante médicinale *Sonchus oleraceus* L.

La détermination de métabolites secondaires basée sur des réactions de précipitation et un changement de couleur a montré que l'extrait aqueux renferme une panoplie de métabolites secondaires comme les flavonoïdes, les tanins, stéroïde et tritérpénoïdes et les saponines. Ceci a été confirmé par une analyse quantitative basée sur le dosage des polyphénols totaux et des flavonoïdes.

Une considérable activité antioxydante de l'extrait aqueux a été révélée par l'utilisation de la méthode du piégeage du radical libre DPPH. L'extrait a exprimé une valeur de la IC₅₀ de l'ordre de 0.038 mg/ml, qui est comparable à celle de l'acide ascorbique (0.028mg/ml). Les résultats obtenus démontrent que cet extrait possède une forte activité antioxydante et une forte capacité d'inhiber la peroxydation lipidique.

L'application de l'extrait aqueux de *Sonchus oleraceus* comme, anti-inflammatoire aux doses 30, 100 et 300mg/kg, a montré une inhibition hautement significative de l'œdème des pattes des rats, d'une manière dose dépendante après 3h de l'injection de la carraghénine.

L'activité antioxydante a été confirmée *in vivo* ou les fonctions hépatiques sériques (AST, ALT, ALP), les fonctions rénales (urée, créatinine et acide urique), des rats et les changements histopathologiques du foie et des reins ont été examinés. Les résultats ont indiqué que les rats traités avec le groupe CCl₄ ont enregistré une augmentation significative des niveaux d'activité de tous les biomarqueurs hépatiques (AST, ALT et ALP) par rapport au groupe témoin. L'ajout des feuilles de la plante testée a induit une amélioration significative de toutes les fonctions hépatiques et rénales. Le groupe traité au CCl₄ a également présenté des modifications histopathologiques du foie et des reins par une dégénérescence hyperémie et une réaction inflammatoire. Le post-traitement par des feuilles de *Sonchus oleraceus* a permis de protéger certains des changements histopathologiques.

Nous pouvons conclure que la présente étude a révélé une preuve biologique qui soutient l'utilisation des parties aériennes de *Sonchus oleraceus* comme antioxydant, anti-inflammatoire et hépatoprotecteur. Il peut donc être recommandé d'inclure ces feuilles en quantité modérée dans notre alimentation quotidienne.

Mots clés : *Sonchus oleraceus* L., extrait aqueux, flavonoïdes, antioxydant, anti-inflammatoire.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم بعض الأنشطة البوتانية في اختيار ونقي الجسم الحي لاهتصاص الالتهاب البوتانية

من الزايت الطلي *Sonchus oleraceus* L. أظمر

تحديد المسؤليات الثانوية بنا على نفاذات النرسيب ونغور اللون أن اهتصاص الالتهاب يتجوي على مجموع من اهتصاصات البوتانية مثل الفلورونيد وراغص والسيتريوبات وابتريونيد واصلبرون. تم تأكيد ذلك من خلال التحليل الكمي للزيت على مجموع البوتانية الفلورونيد والفلورونيد.

تم الكشف عن نشاط مضاد الالتهاب لاهتصاص الالتهاب بطريفة إزالة لخطر الحرة DPPH عبر اهتصاص

تبلغ حوالي 0.0.0 ميم / مل ، وهو ما يمكن مقارنته بمحض الكركونيك (0.0.0 ميم / مل). أظهرت

عن قيمة IC50

النتائج التي تم الحصول عليها أن ما اهتصاص له نشاط مضاد الالتهاب قوي وقيمة قوية على تثبيط بيروكسيد الهيدروجين.

أظهر تثبيط اهتصاص الالتهاب ل *Sonchus oleraceus* كمضاد لالتهابات بجرعات 0. و 000 و 00 ميم / كجم

تثبيط متوسطاً / ارتفاعاً أوتمة مخاب اجرد بطريفة نعيم على اجردة بعج - ساعات من حزن الكركونيد.

تم تأكيد نشاط مضادات الالتهاب في الجسم الحي أو وظائف الكبد في الدم (AST، ALT، ALP) ووظائف الكلى (كرياتينين ،

الكرياتينين وحمض اليوريك) ، تم فحص الكبد والبنكرياس والبنكرياس المرضية في الكبد والكلى. أثارت النتائج إلى أن الكبد

سجلات زلدة مرضية في مستويات انشطار اجمع البوتانية الكبد (AST، ALT و ALP)

التي عولجت ب CCI4

كلية مجموع انشطار. أنت بضاعة لورق انبات اهتصاص لى نعيم الكبد نبي ووظائف الكبد والكلى. انتم أظهرت مجموع

التهاب ب CCI4 نغورات زمنية مرضية في الكبد والكلى مع ناكس فرط الدم وتداخل انشطار. أدت ابعابة الالتهاب

لورق *Sonchus oleraceus* الى حمية بعض انغورات الزمنية المرضية.

يؤيد أن نرى أن الدراسة الحالية كشفت عن آلية بيولوجية تدعم الالتهاب البوتانية من *Sonchus oleraceus*

انتهى الالتهاب ومضاد الالتهاب وورق الكبد. إنك يوصى بتقييم هذه الورق بكميات متعددة نبي نظام انشطار الالتهاب.

الكلمات المفتاحية: *Sonchus oleraceus* L. ، اهتصاص الالتهاب ، نغورات ، مضاد الالتهاب ، مضاد الالتهاب

Abstract

The objective of this study is to evaluate *in vitro* and *in vivo* some pharmacological activities of the aqueous extract of the aerial parts of the medicinal plant *Sonchus oleraceus* L.

The determination of secondary metabolites based on precipitation reactions and color change showed that the aqueous extract contains a wide range of secondary metabolites such as flavonoids, tannins, steroids and triterpenoids and saponins. This was confirmed by quantitative analysis based on the determination of total polyphenols and flavonoids.

A considerable antioxidant activity of the aqueous extract was revealed by using the DPPH free radical scavenging method. The extract expressed an IC₅₀ value of about 0.038 mg/ml, which is comparable to that of ascorbic acid (0.028mg/ml). The results obtained demonstrate that this extract has a strong antioxidant activity and a high capacity to inhibit lipid peroxidation.

The application of the aqueous extract of *Sonchus oleraceus* as, anti-inflammatory at doses 30, 100 and 300mg/kg, showed a highly significant inhibition of the edema of the paws of the rats, in a dose dependent manner after 3h of the injection of the carrageenan.

The antioxidant activity was confirmed *in vivo* where serum liver functions (AST, ALT, ALP), kidney functions (urea, creatinine and uric acid), of the rats and histopathological changes of liver and kidney were examined. The results indicated that rats treated with the CCl₄ group had a significant increase in the activity levels of all liver biomarkers (AST, ALT and ALP) compared to the control group. The addition of the leaves of the test plant induced a significant improvement in all liver and kidney functions. The CCl₄-treated group also showed histopathological changes in liver and kidney by hyperemic degeneration and inflammatory reaction. Post-treatment with *Sonchus oleraceus* leaves protected some of the histopathological changes.

We can conclude that the present study has revealed biological evidence that supports the use of the aerial parts of *Sonchus oleraceus* as antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective. Therefore, it can be recommended to include these leaves in moderate amounts in our daily diet.

Key words: *Sonchus oleraceus* L., aqueous extract, flavonoids, antioxidant, anti-inflammatory.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	1
1ere Partie. Synthèse bibliographique	
Chapitre I. Stress oxydant et antioxydants	4
I.1. Stress oxydatif.....	5
I.1.1. Radicaux libres.....	6
I.1.2. Espèces réactives de l’oxygène (reactif oxygen species).....	6
I.1.3. Production des radicaux libres... ..	7
I.1.3.1. Sources endogènes... ..	8
I.1.3.2. Sources exogènes	8
I.1.4. Stress oxydant et ses conséquences biologiques.....	8
I.1.5. Antioxydants... ..	10
I.1.5.1. Antioxydants phénoliques... ..	10
I.1.5.1.1 Les flavonoïdes	10
I.1.5.1.2 Les caroténoïdes	11
I.1.5.2. Antioxydants synthétiques	11
I.1.5.3. Antioxydants naturels... ..	11
I.1.6. Mécanisme d’action des antioxydants... ..	12
Chapitre II. Inflammation et anti-inflammatoires.....	13
I.2. Inflammation... ..	14
I.2.1. Inflammation aigue	14
I.2.2. Cellules et médiateurs de l’inflammation... ..	15
I.2.2.1. Cellules de l’inflammation... ..	15
I.2.2.2. Les médiateurs inflammatoires	17
I.2.3. Thérapeutique inflammatoire.....	18
I.2.3.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	18
I.2.3.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	19
I.2.3.3. Anti-inflammatoires naturels... ..	19
Chapitre III. <i>Sonchus oleraceus</i> L.....	21
I.3. Généralités sur l’espèce <i>Sonchus oleraceus</i> L.....	22
I.3.1. Présentation de <i>Sonchus oleraceus</i> L.....	22
I.3.1.1 Origine et aire de répartition... ..	23
I.3.1.2. Etymologie... ..	23

I.3.1.3. Description botanique	24
I.3.1.4. Systématique	26
I.3.1.5 Composition phytochimique.....	26
I.3.1.6. Propriétés pharmacologiques... ..	26

2^{eme}Partie. Matériel et méthodes, Résultats et Discussion

II.1. Matériels.....	29
II.1.1 Matériel végétal... ..	29
II.1.2. Matériel animal.....	29
II.2. Méthodes.....	30
II.2.1 Préparation de l'extrait.....	30
II.2.2. Analyse qualitative	31
II.2.2.1. Préparation des solutions mères.....	31
II.2.2.2. Caractérisation des principaux constituants chimiques	31
II.2.3. Analyse quantitative	32
II.2.3.1. Détermination de la teneur en polyphénols totaux	32
II.2.3.2. Détermination de la teneur en flavonoïdes	33
II.3.1. Evaluation de l'activité antioxydante in vitro par le test de DPPH de l'extrait aqueux de <i>Sonchus oleracus</i>	33
II.3.2. Evaluation de l'activité antiinflammatoire de l'extrait aqueux de <i>Sonchus oleracus</i>	34
II.3.3. Evaluation de l'activité antioxydante in vivo	36
II.3.3.1. Répartition des rats.....	36
II.3.3.2 Induction de l'intoxication.....	37
II.3.3.3 Prétraitement par l'extrait aqueux.....	37
II.3.3.4. Prélèvements sanguins.....	37
II.3.3.5. Analyses biochimiques.....	37
II.3.3.6. Détermination de l'acide thiobarbiturique (TBARS) réactive des substances dans les échantillons de tissus.....	38
III. Résultats et discussion	39
III.1. Résultat de l'analyse qualitative de l'extrait aqueux de <i>Sonchus oleraceus</i>	39
III.1.1. Rendement de l'extraction.....	39
III.1.2. Screening Phytochimique.....	40
III.2. Résultat de l'analyse quantitative.....	42
III.2.1. Teneur en polyphénols totaux.....	42

III.2.2. Détermination de la teneur en flavonoïdes totaux	43
III.2.3 Evaluation de l'activité antioxydant in vitro par le test de DPPH de l'extrait aqueux de <i>Sonchus oleracus</i>	44
III.3. Evaluation des activités biologiques in vivo.....	47
III.3.1 Evaluation de la toxicité aigüe.....	47
III.3.2 Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux in vivo.....	48
III.3.3 Evaluation de l'activité antioxydante de l'extrait aqueux in vivo.....	49
III.3.3.1. Effet de <i>Sonchus asper</i> sur le poids corporel et rénal du rat.....	49
III.3.3.2. Effet de SA sur le profil sérique chez le rat.....	50
III.3.3.5. Effet de <i>Sonchus asper</i> sur le contenu rénal de TABRS, GSH, nitrite et H ₂ O ₂ chez le rat.....	51
IV. Conclusion générale.....	55
Référence bibliographique.....	57

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES SYMBOLES

%	: Pourcentage
°C	: Degré celsius
C	: Concentration
Cm	: Centimetre
CMI	: Concentration minimales inhibitrices
Do	: Densité optique
E	: Essai
DPPH	2,2-diphényl-1- picrylhydrazil
G	: Gramme
Kg	: Kilogramme
MAV	: Voie du mévalonate
MEP	: Voie du methylerythritol phosphate
Mg	: Miligramme
mg EAG	: Miligramme d'Equivalent d'Acide gallique
mg EQ	: Miligramme equivalent de Quercetine
mg MS	: Miligramme de Matière seche
Mm	: Milimetre
ml	: Millitre
Min	: Minute
Nm	: Nanometre
O.N.A.B	: <i>Office Nationale des Aliments et du bétail.</i>
S.O	: <i>Sonchus oleraceus</i>
T	: <i>Temps</i>
IC50	: Concentration inhibitrice à 50%

Liste des tableaux

Tableau 01	: Les principales espèces réactives de l'oxygène générées dans les systèmes biologiques	07
Tableau 02	: Caractéristique de l'extrait aqueux.....	39
Tableau 03	: Résultat du screening phytochimique de l'extrait aqueux <i>Sonchus oleraceus</i> L.....	40
Tableau 04	: Teneur en polyphénols totaux et en flavonoïdes de l'extrait aqueux des parties aériennes de <i>Sonchus oleraceus</i> L.....	43
Tableau 05	: Concentration inhibitrice IC ₅₀ (mg/ml) du radical DPPH.....	45
Tableau 06	: Effet de SAME sur le profil sérique chez le rat.....	50

Liste des figures

Figure 01	: Le déséquilibre entre la production des radicaux libres (oxydants) et les mécanismes de défense (antioxydants)	05
Figure 02	: Résumé des sources exogènes et endogènes de radicaux libres.	08
Figure 03	: Pathologies associées au stress oxydant en fonction de l'organe ou du système biologique atteint	09
Figure 04	: schéma du processus inflammatoire	14
Figure 05	: Les rôles des différents médiateurs importants dans le processus de l'inflammation de la phase aiguë à la phase chronique	17
Figure 06	: <i>Sonchus oleraceus</i> L	24
Figure 07	: la morphologie des feuilles (a) et des fleurs (b) de <i>Sonchus oleraceus</i> L.	25
Figure 08	: Le fruit (Cypséle) de <i>Sonchus oléraceus</i> L	25
Figure 09	: La plante <i>S. oleraceus</i> séchée	29
Figure 10	: La poudre de <i>S. oleraceus</i> après broyage	29
Figure 11	: Schéma d'extraction par le solvant d'extraction de la poudre de <i>Sonchus oleraceus</i>	30
Figure 12	: Injection de la carraghénine à 1% sous l'aponévrose plantaire des pattes postérieures gauches	36
Figure 13	: screening phytochimique de l'extrait aqueux	41
Figure 14	: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique	42
Figure 15	: Pouvoir antioxydant de l'extrait aqueux des parties aériennes de <i>Sonchus oleraceus</i> L. par la méthode du piégeage du radical libre DPPH	44
Figure 16	: Pouvoir antioxydant de l'acide ascorbique (vitamine C) par la méthode du piégeage du radical libre DPPH	45
Figure 17	: Effets de l'administration de l'extrait hydroéthanolique de <i>Sonchus oleraceus</i> (30, 100 et 300 mg/kg, p.o.) ou d'indométhacine (10 mg/kg, p.o.) sur l'œdème de la patte de rat induit par injection intraplantaire de carraghénine (1 mg/patte).	48
Figure 18	: Effet de <i>Sonchus asper</i> sur les marqueurs biochimiques : (A) TBARS, (B) GSH, (C) H ₂ O ₂ , (D) teneur en nitrites dans les tissus rénaux	51

Introduction

INTRODUCTION

Le stress oxydatif, conséquence du déséquilibre entre prooxydants et antioxydants dans un organisme, est considéré comme jouant un rôle très important dans la pathogenèse de plusieurs maladies dégénératives, telles que le diabète, le cancer et les maladies cardiovasculaires, dont l'athérosclérose (**Xanthopoulou et al., 2010**).

Les espèces réactives de l'oxygène, y compris les radicaux hydroxyyles, les radicaux superoxydes et l'oxygène singulet, ainsi que les espèces réactives de l'azote, sont générées en continu dans la cellule, en raison du métabolisme humain normal, et peuvent être nocifs, car ils peuvent attaquer les macromolécules biologiques, causer des dommages à la membrane, à l'ADN et l'inactivation des enzymes (**Xanthopoulou et al., 2010**).

Les mécanismes par lesquels les radicaux libres interfèrent avec les fonctions cellulaires ne sont pas encore totalement compris, mais l'un des processus les plus importants semble être la formation d'hydroperoxydes lipidiques. Ces derniers pourraient être produits soit par des voies non enzymatiques, par l'action des espèces réactives de l'oxygène sur les acides gras polyinsaturés, soit sous forme de produits spécifiques des activités lipoxygénases et cycloxygénases (**Dröge, 2002**).

Ces enzymes jouent également un rôle important dans l'inflammation, puisqu'elles sont impliquées dans la biosynthèse des médiateurs lipidiques inflammatoires, tels que les prostaglandines, et leur inhibition est considérée comme l'une des cibles de la prévention des maladies, dont le développement est lié à l'oxydation. Le stress et l'inflammation comme le cancer et l'athérosclérose (**Rådmark et Samuelsson, 2007**).

Les données soutiennent l'idée que le régime alimentaire pourrait avoir des effets bénéfiques contre les maladies et plusieurs modèles de régime alimentaire ou d'aliments individuels sont mis en évidence. Parmi eux, la consommation d'aliments riches en antioxydants, comme les fruits et les légumes, est considérée comme favorisant la santé. Ainsi, le rôle bénéfique des polyphénols alimentaires dans des conditions de stress oxydatif est à l'étude (**Nijveldt et al., 2001**).

Durant des siècles et même des millénaires, nos ancêtres ont utilisé les plantes pour soulager leurs douleurs, guérir leurs maux et panser leurs blessures. Même actuellement, malgré le progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement, En effet, il existe environ 500.000 espèces des plantes sur terre, dont 80.000 possèdent des propriétés médicinales (**Gueye, 2007**).

Ces plantes représentent une large source de substances biologiquement actives. En effet, les principes actifs doués d'activités biologiques intéressantes font l'objet de nombreuses recherches *in vivo* comme *in vitro*, et d'où l'importance d'orienter ces recherches vers la découverte de nouvelles voies constitue une source d'inspiration de nouveaux médicaments à base de plantes.

Cette étude s'inscrit dans le contexte de recherche des remèdes naturels dotés de certains pouvoirs préventifs et/ou curatifs présentant le moins d'effets indésirables possibles, et a pour but la valorisation de la flore Algérienne, nous nous sommes intéressées à l'étude de la plante *Sonchus oleraceus* L.

C'est une plante vivace appartenant à la famille des Asteraceae, très importante dans le régime alimentaire des populations rurales et est généralement problématique en tant qu'envahisseur de nombreuses cultures. Toutefois, *Sonchus oleraceus* est connu pour ses nombreuses vertus thérapeutiques.

Cette étude s'articule autour de trois parties :

- La première regroupe une synthèse bibliographique sur les grands concepts relatifs aux stress oxydant, les antioxydants, l'inflammation et les anti-inflammatoire, en plus des rappels sur la plante *Sonchus oleraceus* L.
- La deuxième (Matériel et méthodes) comprend deux volets :
 - *In vitro* ; une étude phytochimique, par extraction, dosages de quelques métabolites secondaires dans l'extrait aqueux de la partie aérienne de *S. oleraceus*
 - Evaluation de l'activité antioxydante de l'extrait aqueux *in vitro* et *in vivo*
 - Evaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* par la méthode de l'œdème de la patte de souris induit par la carraghénine.
- La troisième partie est réservée à la présentation et à la discussion des résultats obtenus.

Nous achèverons ce modeste travail par une conclusion générale qui résumera l'ensemble des résultats et par des perspectives.

PARTIE I

Synthèse bibliographique

Chapitre 01

Stress oxydant et antioxydants

I.1. Stress oxydatif

Le stress oxydatif est un phénomène causé par un déséquilibre entre la production et l'accumulation d'espèces réactives à l'oxygène (ERO) dans les cellules et les tissus et la capacité d'un système biologique à détoxifier ces produits réactifs (**Figure 01**) (**Koechlin-Ramonatox, 2006 ; Pizzino et al., 2017**).

Au cours de ces dernières années, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par ce nouveau concept, c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de ces formes radicalaires réactives (**Migdal et Serres, 2011**). Sachant toutefois que lorsqu'ils sont maintenus à des concentrations faibles ou modérées, ils peuvent jouer plusieurs rôles physiologiques. Par exemple, ils sont nécessaires pour synthétiser certaines structures cellulaires et pour être utilisés par le système de défense de l'hôte pour lutter contre les agents pathogènes. En effet, les phagocytes synthétisent et stockent les radicaux libres, afin de pouvoir les libérer lorsqu'il s'agit de détruire les microbes pathogènes envahisseurs (**Young et Woodside, 2001 ; Droge, 2002 in Pizzino et al., 2017**).

Un stress oxydatif excessif peut entraîner des dommages aux organes qui ont un effet direct sur la santé du corps. Ces systèmes organiques particulièrement touchés comprennent les reins, le foie, le pancréas, le cœur, le SNC/tissu nerveux, les intestins, les surrénales, la moelle osseuse, les poumons et les tissus thyroïdiens. Par conséquent, le stress oxydatif a non seulement un impact sur les cellules et les composants cellulaires, mais également sur la plupart des systèmes organiques, en particulier le système neuroendocrinien, ainsi que sur le statut immunitaire et le vieillissement (**Mandelker, 2011**)

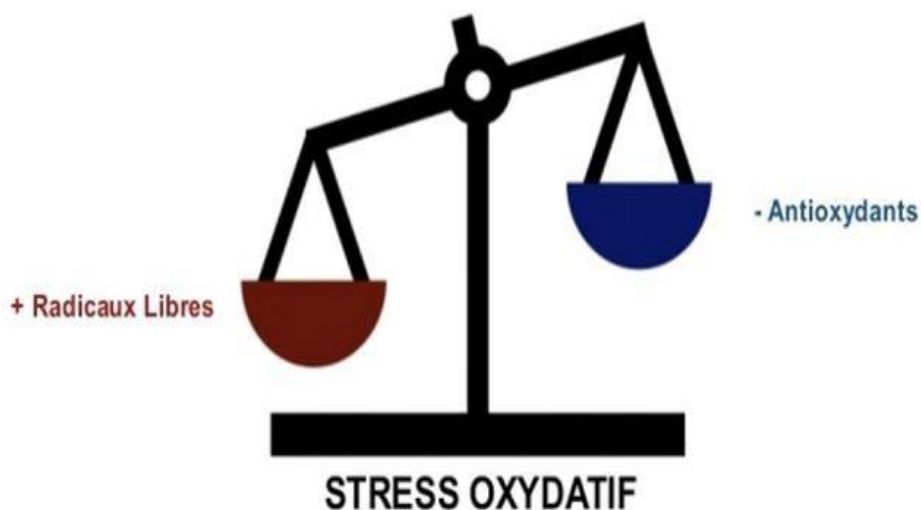


Figure 01 : Le déséquilibre entre la production des radicaux libres (oxydants) et les mécanismes de défense (antioxydants) (**Boussadi et Bououden, 2020**).

I.1.1. Radicaux libres

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules hautement réactifs avec un ou plusieurs électrons non appariés dans leur enveloppe externe (**Ligouri et al., 2018**). Un radical libre réagit spontanément avec d'autres atomes ou molécules pour former un nouveau radical provoquant ainsi des réactions en chaîne qui ne sont interrompues que lorsque deux radicaux libres réagissent entre eux, celle-ci sont des espèces instables très réactives *in vivo* (**Boubali, 2017**). Ils réagissent aussi avec différents composés cellulaires tels que les lipides, les protéines et les acides nucléiques, notamment lors des réactions en chaînes dont l'exemple le plus connu est celui de la peroxydation des lipides (**Boubali, 2017**).

Les radicaux libres peuvent être générés donc à partir de nombreux éléments, mais dans les systèmes biologiques, ce sont ceux impliquant l'oxygène et l'azote qui sont les plus importants (**Burton et Jauniaux, 2011**) ; soit par scission homolytique d'une liaison covalente pendant laquelle chaque atome conserve son électron, soit par scission hétérolytique où un atome reçoit deux électrons lorsque les liaisons covalentes sont brisées. Et également, au cours d'une réaction redox avec perte ou gain d'un électron à partir d'un composé non radical (**Dasgupta et Klein, 2014 ; Halliwell et Gutteridge, 2015**).

I.1.2. Espèces réactives de l'oxygène (reactif oxygen species)

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont produites à partir d'oxygène moléculaire comme résultat du métabolisme cellulaire normal (**Ozougwu, 2016**). Cette appellation inclut les radicaux libres de l'oxygène (radical superoxyde, radical hydroxyle, monoxyde d'azote ...etc) mais aussi certains dérivés réactifs non radicalaires (**Tableau 01**)

Tableau 01 : Les principales espèces réactives de l'oxygène générées dans les systèmes biologiques (Nimse et Pal, 2015 ; Dutta, 2016 ; Ozougwu, 2016 in Douaouri, 2018)

Nom	Symbole
Espèces radicalaires	
Anion superoxyde	$O_2^{\cdot -}$
Radical hydroxyle	$\cdot OH$
Radical peroxyde	$ROO\cdot$
Radical alcoxyde	$RO\cdot$
Monoxyde d'azote	NO
Radical tétrachlorure de carbone	CCl_3
Espèces non radicalaires	
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Acide hypochlorique	HOCl
Oxygène singulier	1O_2
Peroxynitrite	ONOO
Ozone	O_3

I.1.3. Production des radicaux libres

L'accumulation intracellulaire d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) peut être déclenchée par des facteurs exogènes et / ou endogènes (Silva et Coutinho, 2010), comme résumé dans la figure 02.

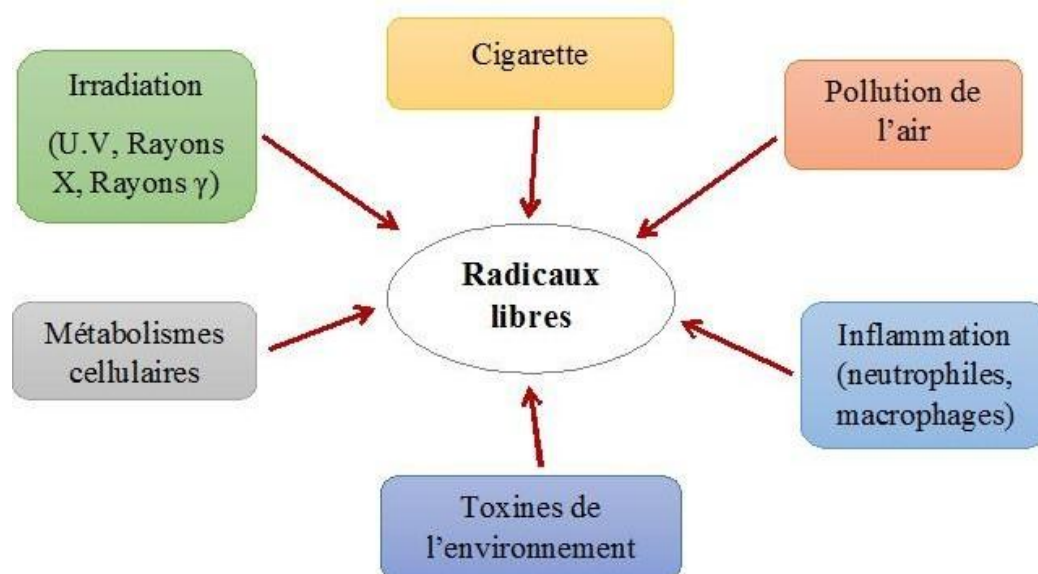


Figure 02 : Résumé des sources exogènes et endogènes de radicaux libres.

I.1.3.1. Sources endogènes

La production des ERO dans les cellules mammifères découle de plusieurs sources possibles mais essentiellement d'origine enzymatique (**Douaouri, 2018**).

I.1.3.2. Sources exogènes

La pollution de l'air et de l'eau, le tabac, l'alcool, les métaux lourds ou de transition, les médicaments (par exemple, la cyclosporine, le tacrolimus, la gentamycine et la bléomycine), les solvants industriels, la cuisson (par exemple, la viande fumée, les huiles usées et les graisses), et les radiations, qui à l'intérieur du corps sont métabolisées en radicaux libres, constituent les principales sources exogènes des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (**Phaniendra et al., 2015 ; Ligouri et al., 2018**).

I.1.4. Stress oxydant et ses conséquences biologiques

Le stress oxydatif a été impliqué dans plusieurs maladies incluant le cancer, l'athérosclérose, le paludisme, le syndrome de la fatigue chronique, la polyarthrite rhumatoïde et des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Huntington. L'évidence indirecte via la surveillance des biomarqueurs tels que les espèces réactives d'oxygène, et la production d'espèces réactives d'azote, la défense antioxydante indique des dommages oxydatifs qui peuvent être impliqué dans la pathogenèse de ces maladies (**Rahman et al., 2012**).

Le stress oxydatif contribue également à une panoplie de maladies affectant l'appareil rénal telles que la néphrite interstitielle glomérulo-tubulaire, l'insuffisance rénale, la protéinurie et l'urémie (**Pizzino et al., 2017**). Les reins sont affectés négativement par le stress oxydatif

principalement en raison du fait que la production des ERO induit le recrutement de cellules inflammatoires et la production de cytokines pro-inflammatoires, conduisant à une phase inflammatoire initiale. Dans cette phase précoce, un rôle prédominant est joué par le TNF-alpha et l'IL-1b, en tant que médiateurs pro-inflammatoires, ainsi que par le NF-κB en tant que facteur transcriptionnel nécessaire au maintien du processus inflammatoire. Certains médicaments, tels que la cyclosporine, le tacrolimus, la gentamycine et la bléomycine, sont connus pour être néphrotoxiques principalement en raison du fait qu'ils augmentent les niveaux de radicaux libres et le stress oxydatif via la peroxydation lipidique (Pizzino et al.,2017). Les métaux lourds(Cd, Hg, Pb et As) et de transition (Fe, Cu, Co et Cr), puissants inducteurs de stress oxydatif, sont responsables de diverses formes de néphropathie, ainsi que de certains types de cancers (Valko et al., 2005 ; Valko et al., 2006)

Au cours des dernières années, les données de recherche ont souligné que le stress oxydatif devrait être considéré comme une cause primaire ou secondaire de nombreuses maladies cardiovasculaires (Pacher et al., 2007). Et que le stress oxydatif agit principalement comme déclencheur de l'athérosclérose. Il est bien connu que la formation de plaques d'athérome résulte d'une inflammation endothéliale précoce, qui à son tour conduit à la génération de ERO par des macrophages recrutés in situ. Les LDL circulantes sont ensuite oxydées par des espèces réactives de l'oxygène, entraînant ainsi la formation de cellules spumeuses et l'accumulation de lipides. Le résultat de ces événements est la formation d'une plaque d'athérosclérose (Chatterjee et al., 2007 ; Ceriello, 2008 ; Gradinaru et al., 2015).

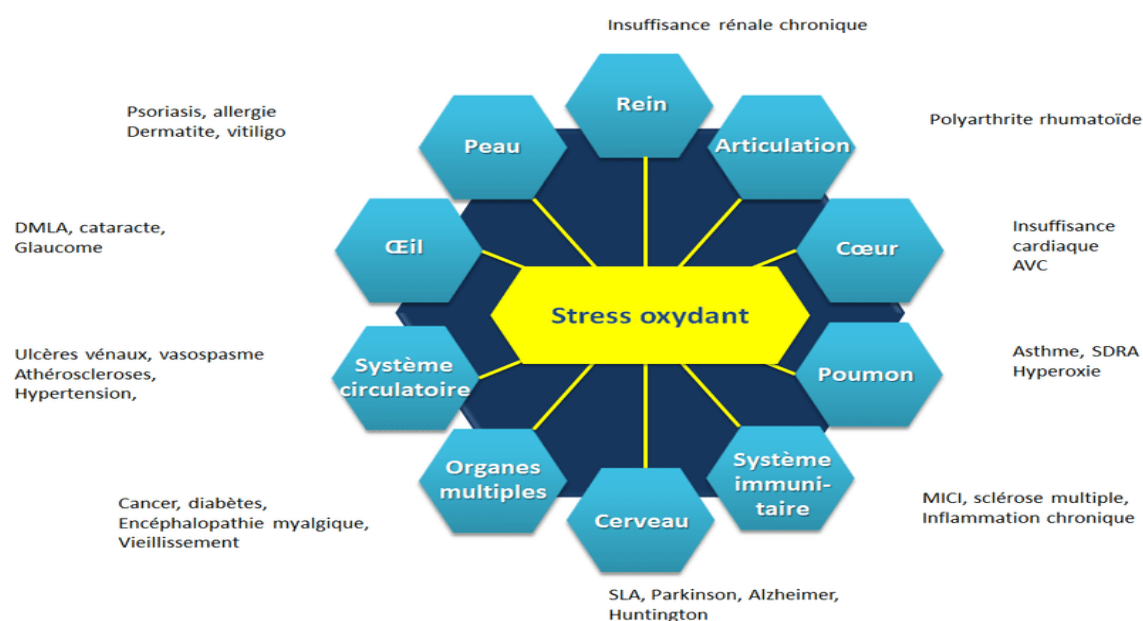


Figure 03 : Pathologies associées au stress oxydant en fonction de l'organe ou du système biologique atteint (Uttara B., 2009 ; Brieger, 2012)

I.1.5. Antioxydants

Un antioxydant peut être défini comme toute substance qui est capable, à concentration relativement faible, d'entre en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation de ces substrats. Les antioxydants cellulaires sont nonenzymatiques et enzymatiques (**Droge, 2002**). Les plantes et les animaux utilisent et produisent de nombreux antioxydants pour se protéger, tels que le glutathion, la vitamine C et la vitamine E ou des enzymes comme Catalase, le superoxyde dismutase et certains peroxydes. Une déficience ou une absence de production d'enzymes antioxydants entraîne un stress oxydatif pouvant endommager ou détruire les cellules. De même, notre organisme est capable de produire, à partir de l'acide aminé cystéine, un antioxydant puissant, l'acide alpha-lipoïque, encore appelé lipoate (**Vinson, 2006**)

I.1.5.1. Antioxydants phénoliques

I.1.5.1.1 Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont une classe de composés polyphénoliques à structure benzo- γ -pyrone largement représentée chez les plantes, responsables de plusieurs activités pharmacologiques. Ces substances ont été étudiées en raison de leurs avantages potentiels pour la santé en tant qu'antioxydants, action médiée par leurs groupes hydroxyles fonctionnels, capables de piéger les radicaux libres et/ou de chélater les ions métalliques (**Pizzino et al., 2017**).

Leur activité antioxydante repose sur la disposition conformationnelle des groupes fonctionnels ; la configuration, la substitution et le nombre total de groupes hydroxyle sont des facteurs importants dans la détermination des mécanismes de l'activité antioxydante tels que le piégeage des ERO/ERN et la chélation des métaux (**Pandey et al., 2012 ; Kumar et al., 2013**).

Le flavonoïde détermine (i) la suppression de la synthèse des ERO, l'inhibition des enzymes ou la chélation des oligo-éléments responsables de la génération de radicaux libres ; (ii) le nettoyage des ERO ; et (iii) l'amélioration des défenses antioxydantes (**Mishra et al., 2013 in Pizzino et al., 2017**). Par exemple, La génistéine qui est une isoflavone de soja et qui est probablement le composé flavonoïde le plus intéressant et le mieux étudié, en raison de ses larges activités pharmacologiques. La génistéine a été largement utilisée comme antioxydant dans une pléthore d'études, montrant le potentiel de piéger les ROS et les RNS avec un haut degré d'efficacité. Ce composé flavonoïde est capable d'améliorer les défenses antioxydantes d'une cellule, empêchant ainsi le processus apoptotique grâce à la modulation de plusieurs gènes et protéines (**Ganai et al., 2015**)

En bref, les flavonoïdes sont une classe de composés naturels largement présents dans les aliments d'origine végétale (fruits, huiles, graines, etc.) montrant un bon potentiel en termes d'utilité pour la santé humaine, en tant que molécules antioxydantes mais aussi en raison de certains effets secondaires mais pharmacologiquement intéressants (**Pizzino et al., 2017**).

I.1.5.1.2 Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont une classe de pigments naturels présents principalement dans les plantes et les fruits et qui ont typiquement 40 atomes de carbone et plusieurs doubles liaisons conjuguées (**Qian et al., 2012**). Ils sont synthétisés également par de nombreux microorganismes (**Bai et al., 2016**).

I.1.5.2. Antioxydants synthétiques

Le butylhydroxyanisole (BHA), le butylhydroxytoluène (BHT), les esters de l'acide gallique (gallate de propyle, gallate d'octyle et gallate de dodécyle) sont des antioxydants synthétiques lipophiles. Ceux-ci sont principalement employés comme conservateurs, à faible concentration, dans les produits cosmétiques et alimentaires afin de protéger les lipides du rancissement. Néanmoins, leur utilisation reste controversée, les produits de dégradation du BHA et du BHT étant suspectés d'être cancérogènes (**Ito et al., 1983 ; Chen et al., 1992**).

De plus, dans le domaine alimentaire, des réactions d'hypersensibilité ont été recensées pour les gallates, le BHA et le BHT. Enfin, des réactions allergiques (de type urticaire) ont été observées chez certains sujets sensibles au BHA et BHT (**Schrader et Cooke, 2000**).

A ce jour, aucun texte ne mentionne ni ne règlemente l'utilisation de tels antioxydants.

I.1.5.3. Antioxydants naturels

Le règne végétal regorge de trésors naturels. La plupart des fruits, légumes et plantes renferment naturellement des composés antioxydants. Ils se trouvent dans toutes les parties des plantes, telles que les feuilles, les fruits, les graines et l'écorce.

Les antioxydants naturels augmentent la capacité du plasma et réduisent le risque de certaines maladies comme les maladies cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux (**Douaouri, 2018**).

Il existe un grand nombre d'antioxydants naturels qui sont différents dans leur composition, propriétés physique et chimique mécanisme et site d'action (**Nagar et al., 2017**). Les laboratoires concentrent ces actifs végétaux pour en faire par exemple, des compléments alimentaires antioxydants.

I.1.6. Mécanisme d'action des antioxydants

Deux mécanismes principaux d'action ont été proposés pour les antioxydants (**Lobo et al., 2010**). Le premier est un mécanisme de rupture de chaîne par lequel l'antioxydant primaire donne un électron au radical libre présent dans le système. Le second mécanisme implique l'élimination des ERO / initiateurs d'espèces réactives d'azote (antioxydants secondaires) par trempage de la chaîne d'initiation du catalyseur. Les antioxydants peuvent également exercer leur effet sur les systèmes biologiques par d'autres mécanismes qui peuvent inclure le don d'électrons, la chélation des ions métalliques, les co-antioxydants ou la régulation de l'expression des gènes (**Nagar et al., 2017**).

Chapitre 02

Inflammation et anti-inflammatoires

I.2. Inflammation

La définition la plus simple de l'inflammation est mieux formulée en latin : calor, dolor, rubor, tumor. Cette phrase assonante fait référence à la chaleur (calor), à la douleur (dolor), à la rougeur (rubor) et au gonflement (Œdème/ tumeur) qui caractérisent les symptômes cliniques de l'inflammation tels qu'ils ont été définis au premier siècle après JC par le savant romain Celsus (Ciaccia, 2011)

L'inflammation est une réaction de défense immunitaire de l'organisme qui se met en place suite à une menace, à une agression d'origine physique, chimique ou biologique dans le but de maintenir son intégrité (Geng et al., 2014 ; Haioun et Zohra, 2015 ; Du et al., 2018). C'est la première ligne de défense de l'organisme, souvent suivie par une dilatation des vaisseaux sanguins permettant la migration des cellules et de certaines molécules du sang vers les tissus où l'agression a été localisée (Geng et al., 2014) (figure 04).

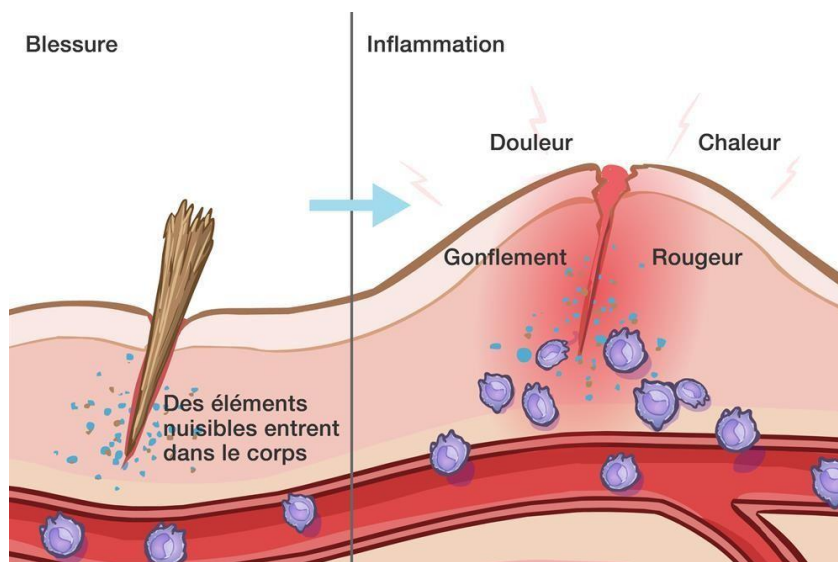


Figure 04 : schéma du processus inflammatoire

I.2.1. Inflammation aigue

C'est une réponse inflammatoire immédiate suite à une agression par un agent pathogène, de courte durée et d'installation brutale. Dans les conditions normales, l'inflammation aigue guérit spontanément ou avec un traitement. Par contre, des séquelles de la réaction peuvent exister si la destruction a été significative (Haioun et Zohra, 2015). Elle évolue en 3 phases qui sont :

a. La phase vasculaire

Elle commence par une vasoconstriction de courte durée causée par l'action du système sympathique, et est très rapidement ressentie puisque douloureuse. Cette douleur s'explique par la libération d'histamine, de sérotonine, des prostaglandines et de kinine.

L'excitabilité des terminaisons nerveuses en est la conséquence et va conforter le processus douloureux (Bony, 2010; Haioun et Zohra, 2015). La vasoconstriction est suivie d'une vasodilatation des vaisseaux, ce qui entraîne une augmentation de la viscosité et de l'élévation de la perméabilité vasculaire, facilitant ainsi l'afflux des cellules dans le foyer inflammatoire. La diapédèse s'ensuit, après l'adhérence des cellules à la paroi endothéliale des vaisseaux sanguins (Hajjaj, 2017).

b. La phase cellulaire

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

c. La phase de résolution

C'est la phase de l'élimination du pathogène, des neutrophiles morts et des produits de la dégradation tissulaire, donc du retour à l'homéostasie. Les macrophages vont alors sécréter des cytokines (IL-4 et IL-10), des fibroblastes et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire douloureuses (Carip, 2010; Mebirouk, 2017).

I.2.2 Cellules et médiateurs de l'inflammation

I.2.2.1 Cellules de l'inflammation

Les cellules impliquées dans la réponse inflammatoire sont :

Les mastocytes sont principalement localisés au niveau des tissus vascularisés tels que les muqueuses et les épithéliums, et particulièrement au niveau des surfaces exposées à l'environnement comme le tractus digestif, la peau et les voies aériennes. Cependant, ils se retrouvent également dans d'autres tissus comme le système nerveux où ils sont très nombreux, la membrane synoviale ou l'os. De plus, ils jouent un rôle dans le maintien de l'homéostasie par son phénomène de dégranulation (Frenzel et Hermine, 2013 ; Da Silva et al., 2014). Ils se caractérisent par la présence dans leur cytoplasme de très nombreuses granulations (50 à 200) contenant des médiateurs inflammatoires, y compris l'histamine, l'héparine, une variété de cytokines, le sulfate de chondroïtine et des protéases neutres (Krystal-Whittemore et al., 2016).

Les monocytes et les macrophages tissulaires constituent le système des phagocytes mononucléés qui complète les fonctions du système phagocytaires des neutrophiles (**Galasket Larsen, 2012**). Elles sont reconnues comme des acteurs clés dans les réponses immunitaires innées et adaptatives (**Herter et al., 2014**).

Les cellules endothéliales des vaisseaux jouent un rôle important dans l'initiation, l'amplification et la résolution de la réponse inflammatoire (**Xiao et al., 2013**). L'endothélium vasculaire qui tapisse les vaisseaux sanguins forme une barrière restrictive continue et semi-perméable permettant le passage de macromolécules, de cellules inflammatoires et de liquide entre le sang et l'espace interstitiel (**Mittal et al., 2014**).

Les plaquettes sont activées dès qu'elles passent dans des vaisseaux situés au sein d'un foyer inflammatoire. Elles produisent alors des médiateurs à activité proinflammatoires : eicosanoïdes, thromboxane A-2, 12 HETE, PAF... Elles participent aussi aux phénomènes de réparation par la production de fibronectine, de TGF β (Transforming Growth Factor), d'EGF (Epidermal Growth Factor) et de PDGF (Platelet Derived Growth Factor) (**Abbal et al., 2013**)

Les fibroblastes de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase... Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine (**Abbal et al., 2013**)

Les polynucléaires éosinophiles agissent au cours des phénomènes allergiques mais aussi au cours des processus inflammatoires. Activés alors par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de médiateurs de l'inflammation, ils produisent à leur tour différentes molécules favorisant l'inflammation : eicosanoïdes, PAF, phospholipase, cytokines (IL1, TNF α ...) (**Abbal et al., 2013**)

Les basophiles, cellules circulantes, et les mastocytes, cellules tissulaires, ont à leur surface des récepteurs de haute affinité pour le Fc des IgE. Ils sont capables de libérer plusieurs médiateurs importants de la réaction immuno-allergique et inflammatoire : histamine, sérotonine, leucotriène. (**Abbal et al., 2013**)

Les lymphocytes interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par leur production de différentes cytokines. (**Abbal et al., 2013**)

I.2.2.2. Les médiateurs inflammatoires

Le processus inflammatoire implique une diversité de molécules appelée médiateurs inflammatoires. Parmi elles, on peut citer : les cytokines, l’oxyde nitrique, les médiateurs lipidiques et même des radicaux libres oxygénés (**Figure 05**).

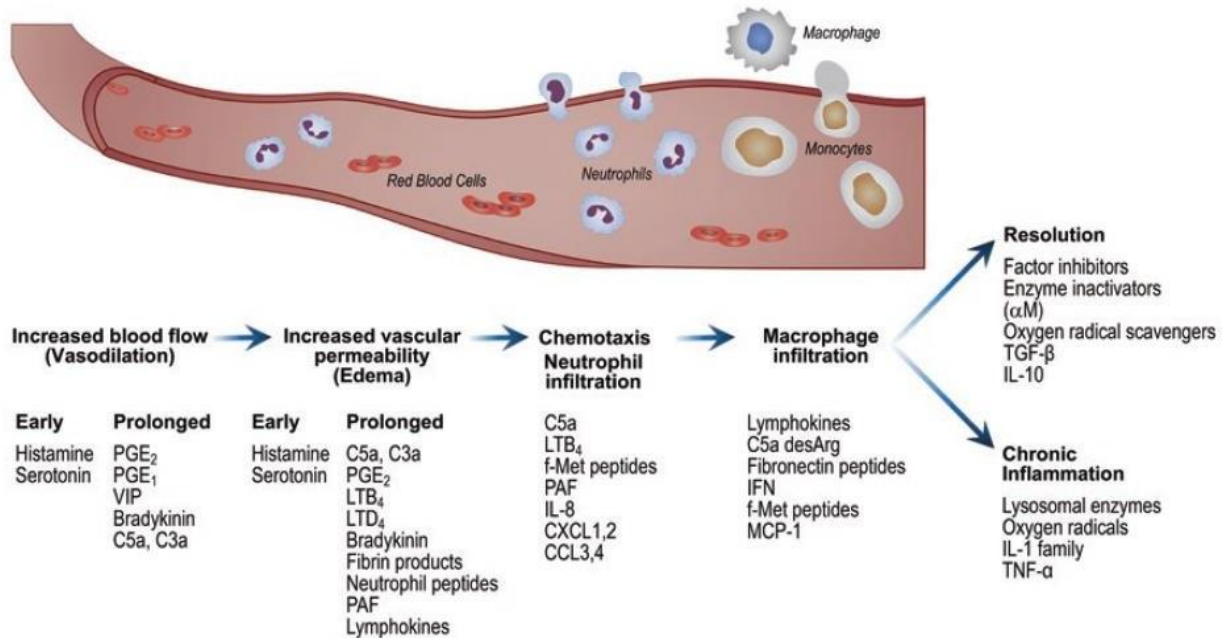


Figure 05 : Les rôles des différents médiateurs importants dans le processus de l'inflammation de la phase aiguë à la phase chronique (**Germolec et al., 2018**).

Les cytokines sont des molécules protéiques de faible poids moléculaires appartenant à la famille des messagers solubles. Elles sont produites par plusieurs cellules du système immunitaire principalement par les macrophages et les mastocytes en réponse à divers stimuli (**Liu et al., 2017**). Il existe des cytokines inflammatoires qui amplifient et entretiennent l’inflammation. Elles orchestrent une cascade de médiateurs qui contribuent directement au processus inflammatoire (**Adib-Conquy & Cavaillon, 2012 ; Mao et al. 2018**). Parallèlement à ces molécules, il y’a des cytokines anti-inflammatoires (cytokines impliquées dans l’inhibition de la production des cytokines pro-inflammatoires en s’opposant aussi à leurs effets délétères (**Le Thi Thu, 2014 ; Wojdasiewicz et al., 2014**).

Le Tumor Necrosis Factor alpha (TNFα) est la première cytokine produite par les cellules activées du système immunitaire notamment les macrophages, les mastocytes, les lymphocytes T lors de la réaction inflammatoire. Découverte depuis 1975 par des chercheurs américains, le TNFα est synthétisé sous la forme d’un précurseur protéique inactif, ancré dans

la membrane plasmique. Cette forme inactive va être clivée par l'enzyme TACE (TNF alpha converting enzyme) qui va libérer la forme biologique active du TNF α . Cette cytokine agit en se fixant sur deux types de récepteurs à savoir : TNF-R1 (appelé p55) et TNF- R2 (appelé p75) **(Paquet, 2010 ; Madore, 2013 ; Wojdasiewicz et al., 2014).**

L'oxyde nitrique (NO) est un médiateur inflammatoire produit par les macrophages, les cellules endothéliales et neuronales suite à une réponse à divers stimuli. Il est un des éléments participant à la régulation de bon nombre de processus physiologiques et physiopathologiques de l'organisme. C'est une molécule instable, qui se transforme rapidement en nitrite et nitrate dans la cellule **(Guzik et al., 2003 ; Korhonen et al., 2005 ; Choi et al., 2018)**. Contrairement au TNF α , le NO ne possède pas de récepteurs cellulaires, mais il peut agir sur sa cellule cible de manière autocrine (NO endogène) ou paracrine (NO exogène) **(Dougnet, 2015)**.

Les médiateurs de l'inflammation ont des effets biologiques et des origines diverses. **Les médiateurs lipidiques** par exemple, sont produits par les macrophages, les mastocytes et les cellules endothéliales. Ils sont dérivés des phospholipides des membranes cellulaires via la phospholipase, et comprennent pour la plupart des métabolites de l'acide arachidonique **(Ricciotti et FitzGerald, 2011 ; Takeuchi et Amagase, 2017 ; Yahfoufi et al., 2018)**

I.2.3. Thérapeutique inflammatoire

Un certain nombre de médicaments ont été développés pour soigner les maladies d'origine inflammatoire chronique. Ces médicaments peuvent être divisés en deux groupes : les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).

I.2.3.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

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

I.2.3.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol. Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tels que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immunes. Comme pour les AINS, l'usage des glucocorticoïdes est associé à de nombreux effets indésirables. Le risque d'apparition de ces effets indésirables s'accroît avec le prolongement de la durée du traitement et l'augmentation de la posologie (Kessel et al., 2014).

Divers troubles peuvent être observés. Ces troubles peuvent être aigus tels que l'hypertension artérielle, la dérégulation de la synthèse naturelle de glucocorticoïdes à la fin du traitement, l'euphorie avec insomnie allant jusqu'à une psychose aiguë et l'apparition d'ulcères gastroduodénaux.

Des troubles chroniques peuvent aussi se manifester tels que l'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids (Ramamoorthy et Cidlowski, 2016).

I.2.3.3. Anti-inflammatoires naturels

Les composés phytochimiques issus du règne végétal et fongique sont très nombreux avec une gamme variée d'activités biologiques (Dhingra et al., 2018). Certains parmi eux, possèdent une activité anti-inflammatoire et ont pour cibles particulières la COX-1 et -2, les lipoxygénases (LOX), le NO, la phospholipase A2 (PLA2), etc. Ces molécules présentent un intérêt grandissant car elles offrent des avantages par rapport aux anti-inflammatoires classiques, avec moins d'effets secondaires (Maroon et al., 2010 ; Mebirouk, 2017 ; Dhingra et al., 2018).

On trouve parmi les molécules anti-inflammatoires d'origine naturelle, la cyclosporine A, composé isolé du champignon *Tolypocladium inflatum*. Elle est capable d'inhiber l'IL-2. La curcumine isolée de *Curcuma Zongu* L., qui montre cliniquement une efficacité comparable à celle de la phénylbutazone.

L'oléorésine de diverses espèces de *Copuiferu* L. (Fabaceae), la magnoshinine et la magnosaline, isolées des fleurs de *Magnolia salicifolia*, dont les essais pharmacologiques réalisés confirment l'utilisation en médecine traditionnelle des fleurs contre l'inflammation chronique des sinus. Par ailleurs, au cours de ces dernières années, de nombreux composés pharmacologiquement actifs avec une activité anti-inflammatoire ont été isolés aussi à partir

d'organismes marins (des éponges, des mollusques, des algues, des échinodermes et des bactéries) (**Hajjaj, 2017; Mebirouk, 2017**)

Chapitre 03

Sonchus oleraceus L.

I.3. Généralités sur l'espèce *Sonchus oleraceus* L

I.3.1. Présentation de *Sonchus oleraceus* L

Sonchus oleraceus L. appartient à la famille des Astéracées dont le terme « Aster » vient du grec et qui signifie étoile, désignant ainsi la forme étoilée de la fleur (**Harkati, 2011**). Cette famille (Asteraceae) est connue également sous le nom de composacées (Compositae), est l'une des plus grandes familles de plantes à fleurs, avec plus de 1600 genres et 2500 espèces dans le monde. Certains de ses taxons les plus connus sont la laitue, la chicorée (*Cichorium endivia* L.), l'artichaut, la marguerite (*Matricaria recutita* L.) et le pissenlit, beaucoup d'autres montrent, en plus du potentiel nutritionnel, servent d'interaction naturelle avec des insectes tels que les abeilles en fournissant du pollen et du nectar pour l'apiculture (**Vitto et Petenatti, 2009**). Les membres des Astéracées sont utilisés dans l'alimentation et la médecine traditionnelle depuis des siècles (**Nikolić et Stevović, 2015**)

Les composées sont largement répandues dans presque tous les habitats terrestres à l'exception de l'Antarctique avec une large diversification écologique. Toutefois, elles sont abondantes principalement dans les régions tropicales et subtropicales bordant les zones semi-arides et désertiques, elles sont moins fréquentes dans les forêts tropicales. Les genres les plus importants du point de vue nombre d'espèces sont : *Senecio* (1500 espèces), *Vernonia* (1000 espèces), *Cousinia* (600 espèces) et *Centaurea* (600 espèces). D'après Quezel et Santa, en Algérie, il en existe 109 genres et 408 espèces et elle est considérée comme la famille de loin la plus importante de notre territoire (**Quézel et al., 1962**).

Parmi les espèces d'Astéracées citées précédemment et qui sont couramment utilisées comme médicaments dans la médecine traditionnelle, et qui font actuellement l'objet de nombreuses études pharmacologiques, *Sonchus oleraceus* L., communément appelé le laitron maraicher.

C'est une plante médicinale diététique et traditionnelle de nombreuses cultures (**Hamadnalla et al., 2020**). Cependant, *Sonchus oleraceus* est une mauvaise herbe dicotylédone nuisible importante dans de nombreuses cultures annuelles ou vivaces dans le monde (**Chauhan et al. 2006**).

I.3.1.1 Origine et aire de répartition

S. oleraceus est originaire d'Europe, d'Afrique du Nord et d'Asie occidentale (Ahmed et al., 2021). Elle s'est propagée en Amérique du Nord et du Sud, en Inde, en Chine, en Australie (Chuhan et al., 2006), dans les îles du Pacifique (Lambinon et al., 1992) et dans les îles Antarctiques (Walter, 1968).

Certains chercheurs la décrivent comme une espèce cosmopolite (Ciocârlan, 1990 ; Gleason et Cronquist, 1991) et subcosmopolite par d'autres (Lambinon et al., 1992 in Abhijeet et al., 2018)

Cette espèce des astéracées est considérée comme une mauvaise herbe, elle continue d'étendre rapidement sa distribution en dehors de son aire de répartition d'origine, en particulier dans les systèmes de culture utilisant des pratiques agricoles extensives (Widderick et al. 2010). À l'échelle mondiale, elle a été désignée comme l'une des pires mauvaises herbes agricoles, causant d'importantes pertes de rendement agricole dans plus de 56 pays (Peerzada et al., 2019).

Elle est fréquente et pousse dans les zones perturbées en terrain cultivé, les jardins, les dunes de sable, les terrains vagues, les bords des routes, près des voies navigables, les zones brûlées, les chantiers de construction et les cours de fer (Guerin, 2003).

Elle pousse rarement dans des communautés fermées comme la forêt ou les pâturages, car elle a besoin de lumière pour germer et croître et elle est broutée par le bétail sauvage et d'élevage. Dans les zones désertiques, cette espèce *Sonchus oleraceus* ne se trouve généralement qu'à proximité des cours d'eau. (Guerin, 2003)

I.3.1.2. Etymologie

Le nom générique (*Sonchus*) a probablement son origine dans l'ancienne époque classique, il a été utilisé depuis les temps de Théophraste et Pline (*sonchos*). Alors que son nom spécifique (*oleraceus*) provient du latin « *Olus* » qui veut dire légumes, et signifie donc « verger » ou « légumes » et rappelle les herbes sauvages comestibles.

En Algérie, *Sonchus oleraceus* L. est connu localement sous le nom de « Tilfaf » où son emploi est fréquent contre diverses maladies. Cette plante est nommée comme laitron potager, et selon

l'appréciation d'abondance de la nouvelle flore de Quezel et Santa, il s'agit d'une espèce méditerranéenne comestible comme légume à feuilles (**Quezel et Santa, 1963**).

I.3.1.3. Description botanique

S. oleraceus L. est une plante herbacée annuelle. Il a une racine pivotante courte et des tiges de couleur vert ombragé avec une touche violet rougeâtre. La plante a des tiges creuses qui exsudent du latex, si elles sont endommagées (**Abhijeet et al., 2018 in Aissani, 2022**). Elles sont creuses avec cinq angles, de couleur vert foncé et émettent une sève laiteuse une fois coupées. Le système racinaire est constitué d'une racine pivot solide (**Figure 06**).



Figure 06: *Sonchus oleraceus* L. (**Originale, 2022**).

Les feuilles sont lancéolées à oblongues, glabres et de couleur vert foncé avec des veines blanches pâles à violettes (**Mawalagedera, 2014**). Les feuilles les plus anciennes forment une rosette basale près du sol, mais les feuilles formées plus tard se trouvent sur la tige florale, qui se termine par une inflorescence. Les premières feuilles sont orbiculaires avec une marge légèrement dentelée. Les feuilles mûres sont pontifiées aux bords irrégulièrement dentés et deviennent de plus en plus lobées à maturité se terminant par de petites épines molles, atteignant 10 à 36 cm de long et 12 cm de large (**Cici et al., 2009**) (**Figure 07, a**).



Figure 07 : la morphologie des feuilles (a) et des fleurs (b) de *Sonchus oleraceus* L.

(Originale, 2022)

Les fleurs (**figure 07, b**) auto-compatibles développent des akènes une semaine après la floraison. Elles sont de couleur jaune et abondante, atteignant 7 mm de diamètre. La floraison a généralement lieu au printemps et en été. Les bractées florales à la base du capitule sont lisses et minces d'un vert terne, glabres et se chevauchent en série verticale. Les graines contenant des vaisseaux qui sont coiffées par une grappe de poils, ou pappus, comme la plupart de cette grande famille de composites (**Mawalagedera, 2014**).

Le fruit, une Cypsèle (**Figure 08**) de couleur marron, plate, avec cannelure longitudinale, couronnée d'une aigrette d'environ 8 mm de long, munie de poils non ramifiés. (**Mawalagedera, 2014**)



Figure 08 : Le fruit (Cypsèle) de *Sonchus oléraceus* L. (**Abhijeet et al., 2018**)

I.3.1.4. Systématique

D'après la nouvelle classification de l'APG III (*Angiosperm Phylogeny Group 3*, 2009), la plante *Sonchuse oléraceuse* L. est classée et présentée comme suit :

Royaume	Plantae - Plantes
Sous-règne	Tracheobionta - Plantes vasculaires
Superdivision	Spermatophyta - Plantes à graines
Division	Magnoliophyta - Plantes à fleurs
Classe	Magnoliopsida - Dicotylédones
Sous-classe	Astéridés
Ordre	Astérales
Famille	Astéracées / Composées
Genre	<i>Sonchus</i> L. - laitron potager
Espèce	<i>oleraceus</i> - laitron commun

(Service de conservation des ressources naturelles (NRCS), base de données sur les plantes, 2016)

I.3.1.5 Composition phytochimique

Sonchus oleraceus Linné est l'une des herbes thérapeutiquement importantes, largement distribuée dans le monde entier. (Puri et al., 2018). Elle contient une variété de composés phytochimiques tels que les lactones sesquiterpéniques, des structures eudesmanolides et guaianolides. Il contient également des flavonoïdes, des flavonols, des proanthocyanidines, des phénols totaux, des saponines et des alcaloïdes. Une concentration élevée d'acides gras, de vitamine C, de caroténoïdes, d'acide oxalique et une teneur élevée en minéraux se trouvent dans cette plante qui a donné une grande valeur en tant que suppléments nutritionnels (Alotman et al., 2018).

I.3.1.6. Propriétés pharmacologiques

Les espèces de *S. oleraceus* sont employées dans divers systèmes médicaux anciens, y compris la médecine chinoise. Traditionnellement, diverses parties de *S. oleraceus* ont été utilisées comme galactagogue, fébrifuge, sédatif, vermifuge. Elles sont utilisées également et principalement dans les troubles hépatiques (Puri et al., 2018).

En médecine traditionnelle brésilienne, les parties aériennes de *Sonchus oleraceus* sont surtout utilisées en salade, en infusions ou en décoctions, et sont administrées par voie orale pour traiter

les maux d'estomac, les hépatites, les infections, les inflammations, les maux de tête, les douleurs générales, les rhumatismes, et même comme tonique général (**Duarte et al., 2002 ; Vendruscolo et Mentz, 2006 ; Agra et al., 2007**).

De plus, les propriétés antioxydantes, antinociceptives, anxiolytiques, anti-inflammatoire, anticancéreux, antimicrobien, antidépresseur, hépatoprotecteur, les activités antidiabétiques, dépuratives du sang et toniques hépatiques de l'extrait de *Sonchus oleraceus* ont déjà été rapportées (**El et Karakaya, 2004 ; Schaffer et al., 2005 ; Vilela et al., 2009a,b ; Khan et al. 2012 a, b, c ; Jain et Singh 2014**). Ces activités pharmacologiques présentées par *S. oleraceus* sont attribuées à la présence de précieux phytoconstituants bioactifs (**Puri et al., 2018**).

Selon **Adouane (2016)**, la plante peut être utilisée sécher et en infusion a raison d'une tasse après chaque repas pour apaiser le cholestérol, les douleurs d'estomac et les crises de goutte.

Ce mémoire vise à étudier le rapport publié concernant les points de vue phytochimiques et pharmacologiques et à mettre en avant le potentiel thérapeutique de *S. oleraceus*. Les recherches futures peuvent être orientées vers une enquête ethnobotanique approfondie sur la phytochimie, les essais cliniques et la pharmacocinétique en acquérant des données de sécurité afin d'ajouter de nouvelles dimensions à l'utilisation thérapeutique de *S. oleraceus* et d'autres espèces de *Sonchus*

Partie II

Matériel et méthodes, résultats et discussion

II.1. Matériels

II.1.1 Matériel végétal

La plante *Sonchus oleraceus* L. a été récoltée manuellement dans son habitat naturel à Ain Delfa (36° 15' 55"N, 1° 58' 13"E) (nord-est de l'Algérie) en Mars 2022. La partie aérienne de *S. oleraceus* a été séchée à température ambiante (**Figure 09**), à l'abri de la lumière et de l'humidité pendant 3 semaines puis finement broyée (**Figure 10**).



Figure 09 : La plante *S. oleraceus* séchée (Originale, 2022)



Figure 10: La poudre de *S. oleraceus* après broyage (Originale, 2022)

II.1.2. Matériel animal

Des rats et des souris sont utilisés pour la réalisation de la partie expérimentale :

- ▲ Pour l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux, trois lots de six souris albinos de souche NMRI pesant $20\text{g} \pm 1\text{g}$ auraient été utilisées. Ces souris sont de même sexe et devraient être mis à jeun, 16 heures avant l'essai.
- ▲ Un effectif de quarante-cinq rats Wistar du même sexe et de poids corporel entre 150 - 200 g, auraient été regroupés et logés dans des cages à raison de 5 animaux par cage.

Les animaux sont hébergés dans des cages solides en plastique. Ils disposent d'eau du robinet *ad libitum* et d'une alimentation granulée « O.N.A.B ». Les animaux sont acclimatés aux conditions de l'animalerie à une température moyenne variante de 20°C à 24°C, une photopériode de 10 heures et une humidité relative de 50%.

II.2. Méthodes

II.2.1 Préparation de l'extrait

Dans la présente étude, nous avons procédé à une extraction par macération suivant le protocole décrit par **Murugan et Parimelazhagan (2013)** en apportant quelques modifications.

Dix à trente gramme (10 à 30 g) de la poudre végétale de *Sonchus oleraceus* sont macérés dans 100 ml d'eau distillée, sur un agitateur mécanique avec contrôle de température (température ambiante) à une vitesse d'agitation constante de 200tr/min. Elle a été laissée pendant 24h et après extraction, nous avons procédé à la filtration en utilisant du papier Wattman N°1 (**Figure 11**). Le filtrat obtenu est incubé à 40°C pour sécher complètement. L'extrait a été pesé et stocké dans un réfrigérateur à 4°C jusqu'à l'utilisation.

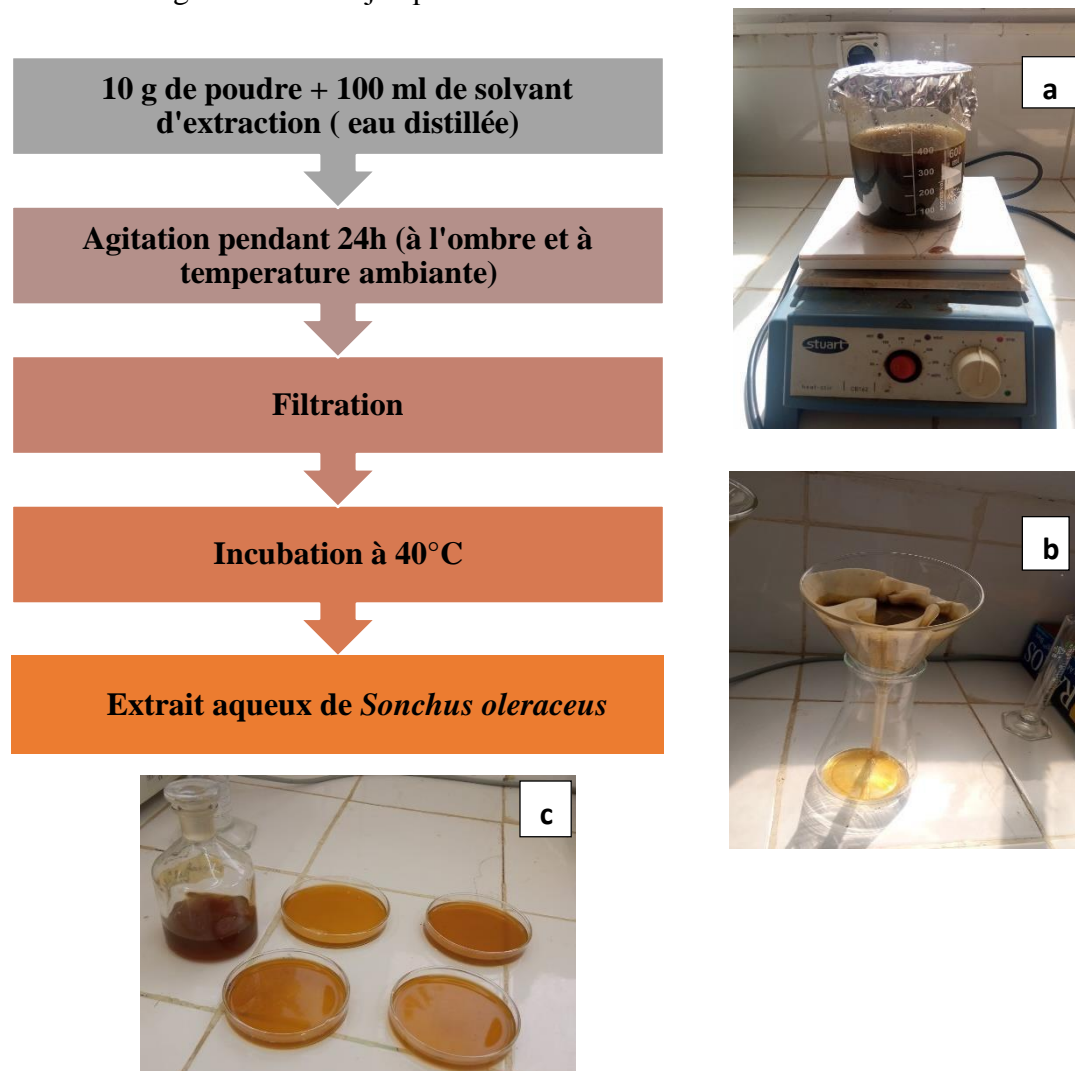


Figure 11: Schéma d'extraction par le solvant d'extraction de la poudre de *Sonchus oleraceus*
(a) Macération (b) filtration de l'extrait (c) le filtrat obtenu (Originale, 2022)

II.2.2. Analyse qualitative

Nous avons caractérisé les différents groupes chimiques en nous référant aux techniques décrites par plusieurs auteurs (**Harborne, 1998; Kokate, 2005; Roopalatha et Nair, 2013**):

II.2.2.1. Préparation des solutions mères

Une solution est préparée à une concentration de 1% (P/V) en utilisant le solvant d'extraction (eau distillée) (**Roopalatha et Nair, 2013**).

II.2.2.2. Caractérisation des principaux constituants chimiques

a) Tanins - *Test du chlorure ferrique*

0,5g d'extrait sec est dissoute dans 10 ml d'eau distillée bouillante. La solution est filtrée. A 1ml du filtrat, quelques gouttes d'une solution de Fe Cl₃ à 6% sont rajoutées. La réaction donne une coloration bleu-noir en présence des tanins (**Qnais et al., 2007 in Hajoori et al., 2014**).

b) Alcaloïdes

Le test a été réalisé par des réactions de précipitation avec le réactif de Wagner, 1ml de l'extrait sont mis dans un tube à essai puis, on y ajoute quelques gouttes de réactif de Wagner. L'apparition d'un précipité rouge orangé ou brun rougeâtre indique que le test est positif.

c) Flavonoïdes - *Test d'acétate de plomb*

Quelques gouttes d'une solution de 10% d'acétate de plomb sont ajoutées à 1 ml de la solution d'essai. Il donne lieu à la formation d'un précipité jaune confirmant la présence des flavonoïdes (**Bhandary et al., 2012**).

d) Stéroïdes et tritérpénoïdes - *Test de Salkowski*

(2 mg) d'extrait sec a été dissout avec 1 ml de chloroforme et 1 ml d'acide sulfurique concentré ont été ajoutés le long du côté du tube à essai. Une couleur brun rougeâtre formée à l'interface indique que le test est positif pour tritérpénoïdes et les stéroïdes (**Agarwal et al., 2011 in Hajoori et al., 2014**).

e) Carbohydrates - *Test de Fehling*

Dissoudre 2 mg d'extrait sec dans 1 ml d'eau distillée et 1 ml supplémentaire de (solution A + B) du réactif de Fehling. Le mélange est agité puis chauffé dans un bain-marie pendant 10 minutes. Le précipité rouge brique formé confirme le test (**Roopalatha et Nair, 2013**).

f) Glycosides cardiotoniques

- Test de Keller –Killiani

0,4 ml d'acide acétique glacial et quelques gouttes de solution de chlorure ferrique à 5% sont ajoutés à un peu d'extrait sec. Auxquels, 0,5 ml d'acide sulfurique concentré sont ajoutés le long du tube à essai avec soin.

Un anneau brun obtenu à l'interphase indique la présence des désoxy-sucres. Tandis que, la formation d'une couleur bleu dans la couche d'acide acétique confirme le test (**Bhandary et al., 2012 in Hajoori et al., 2014 ; Roopalatha et Nair, 2013**)

g) Glycosides d'antraquinones

- Test d'hydroxyanthraquinone

A 1 ml de l'extrait, ajouter quelques gouttes de solution d'hydroxyde de potassium à 10%. La formation de couleur rouge confirme le test (**Roopalatha et Nair, 2013**).

h) Saponines

5 ml de la solution d'extrait pris dans un tube à essai a été bien agité pendant cinq minutes. La formation de mousse stable après 15min confirme le test (**Bhandary et al., 2012 in Hajoori et al., 2014 ; Nair et al., 2013**).

II.2.3. Analyse quantitative

III.2.3.1. Détermination de la teneur en polyphénols totaux

La teneur en polyphénols totaux a été estimée par la méthode Folin-Ciocalteu suivant la méthode de **Singleton et Rossi (1965)**. Cette méthode est basée sur la réaction d'oxydoréduction entre des phénols présents dans l'extrait et le réactif de Folin-Ciocalteu. Ce dernier oxyde les phénols en ion phénolates et se transforme en un complexe molybdotungstique.

300 µl de l'extrait, est mise dans un tube à essai en présence de 1.5 ml du réactif de Folin-ciocalteu fraîchement préparé (10 fois dilué). Après agitation vigoureuse et un repos de 8 min à 22°C, 1.2 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium (Na₂CO₃) à 7.5% sont ajoutés. Après 30 min d'incubation à température ambiante et à l'obscurité, l'absorbance a été mesurée par un spectrophotomètre (PerkinElmer Lambda 25 UV/Vis) à 760 nm.

Un blanc est préparé dans les mêmes conditions, en remplaçant l'extrait par l'eau distillée. La solution de l'échantillon à doser et la gamme étalon sont préparées de la même manière et dans les mêmes conditions.

Les polyphénols totaux sont quantifiés en fonction d'une courbe d'étalonnage linéaire de la forme $y = a x + b$ réalisée en utilisant l'acide gallique comme référence (10-100 μ g/ml). Les résultats sont exprimés en équivalent acide gallique (EAG) (mg EAG/g d'extrait sec)

III.2.3.2. Détermination de la teneur en flavonoïdes

La teneur en flavonoïdes totaux de l'extrait aqueux de *Sonchus oleraceus* des feuilles a été évaluée selon la méthode décrite par **Ordonez et al. (2006)**.

A 0,5 ml d'échantillon, 0,5 ml d'une solution éthanolique de Chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) à 2 % a été ajouté. Après une heure d'incubation à température ambiante, l'absorbance a été mesuré à 420 nm. Une couleur jaune indique la présence de flavonoïdes. La solution mère de l'extrait a été évaluée à une concentration finale de 0,1 mg/ml.

La teneur totale en flavonoïdes a été calculée en tant que quercétine (mg/g) en utilisant l'équation suivante basée sur la courbe d'étalonnage : $y = 0,0255x$, $R^2 = 0,9812$, où x était l'absorbance et était l'équivalent de la quercétine (mg/g).

Les résultats du dosage sont exprimés en milligramme équivalent de quercétine (EQ) par gramme de matière végétale sèche (mg EQ/g MS).

II.3.1. Evaluation de l'activité antioxydante in vitro par le test de DPPH de l'extrait aqueux de *Sonchus oleracus*

Le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazil) est un radical libre stable qui possède une coloration violette foncée, une fois réduit, il devient jaune pale. Cette dernière est due aux molécules responsables du pouvoir antioxydant présent dans l'extrait.

Cette capacité de céder les hydrogènes est mise en évidence par une méthode spectrométrique en suivant la disparition de la couleur violette de la solution contenant le DPPH. Le pouvoir antioxydant sera comparé par la suite avec un antioxydant de synthèse à savoir l'acide ascorbique (Vit C).

L'activité antioxydante de l'extrait aqueux de *S. oleracus* a été évaluée en utilisant la méthode de **Cuendet et al. (1997)** ; **Burits et Bucar (2000)** *in Douaouri (2018)*

▪ **Préparation de la solution mère de DPPH**

Le DPPH est solubilisé dans l'éthanol à raison de 4mg/100ml, sous agitation magnétique pendant une demi-heure et à l'abri de la lumière.

▪ **Préparation de la solution mère et les dilutions de l'extrait**

Comme première étape, nous avons préparé une solution mère à une concentration 0.5mg/ml en faisant dissoudre 2.5 mg de notre extrait dans 5ml d'éthanol. Pour la réalisation des différents tests, nous avons préparés cinq dilutions à partir de la solution mère, dosées à : 5 µg/ml, 10 µg/ml, 20 µg/ml, 40 µg/ml, 100 µg/ml. Chacune des dilutions est mélangée à 1 ml de la solution éthanolique de DPPH. En parallèle, des solutions éthanolique d'antioxydant de synthèse ; l'acide ascorbique a été préparé dans les mêmes conditions.

Après une période d'incubation de 30min à température du laboratoire et à l'obscurité ainsi qu'à l'abri de l'O₂ atmosphérique.

L'expérimentation a été effectuée en utilisant un spectrophotomètre UV-VIS à longueur d'onde de 517nm.

Le contrôle négatif contient uniquement la solution éthanolique de DPPH.

Les résultats obtenus sont exprimés par rapport à ceux obtenus pour les antioxydants de références. Le pourcentage d'inhibition (% I) du radical DPPH par l'extrait aqueux est calculé comme suit :

$$\% \text{ DPPH} = \frac{\text{Abs T} - \text{Abso E}}{\text{Abs T}} \times 100$$

Où :

- **% DPPH** : Taux du DPPH piégé ou taux d'inhibitions.
- **Abs T** : Absorbance du témoin (solution de DPPH –blanc) en (nm).
- **Abs E** : Absorbance de l'échantillon.

▪ **Calcul des concentrations inhibitrices (IC₅₀)**

Nous avons déterminé la valeur IC₅₀ ou concentration inhibitrice de 50% qui est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% du radical DPPH'.

II.3.2. Evaluation de l'activité antiinflammatoire de l'extrait aqueux de *Sonchus oleracus*

Pour mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux, un modèle expérimental d'inflammation aiguë de la patte de la souris induit par la carragénine a été

sélectionné. Des œdèmes au niveau des pattes de souris sont induits après injection sub-plantaire (intra-articulaire) d'une solution de carragénine au niveau de la patte arrière gauche des souris, 30 min après l'administration des extraits par voie orale. L'inflammation causée sera diminuée en présence de l'extrait ayant une activité anti-inflammatoire (**Levy, 1969**).

· **Mode opératoire**

Afin de mettre en évidence l'effet anti-inflammatoire, les souris sont réparties en 3 lots de 06 souris chacun, à savoir deux lots traités, et un lot témoin. Les souris utilisées sont privées de nourriture et d'eau pendant 18 heures avant la période d'expérimentation.

- **Au temps T₀**, les solutions (eau physiologique, Diclofenac®, extrait aqueux à 200 mg/kg) sont administrées par voie orale à l'aide d'une sonde gastrique.

↳ **Lot non traité**

- **Lot Témoin (T) (n= 6)**: chaque souris reçoit 0.5 ml d'eau physiologique à 0,9%.

↳ **Lots traités :**

- **Lot de Référence (R) (n= 6)**: Les souris reçoivent 0.5 ml d'un produit anti-inflammatoire (Diclofenac®) ; 1 comprimé de 75mg dans 750 ml d'eau physiologique.
- **Lot EA (n= 6) :** Les souris reçoivent 0.5 ml de l'extrait aqueux à une dose de 200mg/kg.

· **Au temps T₀ + 30 min**

L'inflammation est provoquée par l'injection de 0.025 ml d'une solution de carragénine à 1% sous l'aponévrose plantaire de la patte arrière gauche de chaque souris 30 min après l'administration du traitement (**Figure 12**)



Figure 12 : Injection de la carraghénine à 1% sous l'aponévrose plantaire des pattes postérieures gauches (Moucer et Aissa Brahim, 2017)

- **Au temps (T₄)** ; l'activité anti-inflammatoire de l'extrait a été évaluée en sacrifiant les souris par asphyxie en utilisant l'éther diéthylique, puis en coupant les pattes postérieures au niveau de l'articulation tarso-métatarsienne et les pesées sur une balance analytique.

Le pourcentage d'augmentation des poids de la patte (% d'œdème) est donné par la formule suivante :

$$\% \text{ de l'œdème} = \frac{\text{Moyenne des poids de la patte gauche} - \text{Moyenne de la patte droite}}{\text{Moyenne des poids de la patte droite}} \times 100$$

Le pourcentage de réduction de l'œdème chez les souris traitées par rapport au témoin est calculé comme suit :

$$\% \text{ de réduction de l'œdème} = \frac{\% \text{ de l'œdème témoin} - \% \text{ de l'œdème essai}}{\% \text{ de l'œdème témoin}} \times 100$$

II.3.3. Evaluation de l'activité antioxydante in vivo

II.3.3.1. Répartition des rats

L'évaluation de l'activité antioxydante de l'extrait aqueux de *Sonchus oleracus* L. est déterminée par la méthode expérimentale de **Pirinccioglu et al. (2012)**. Les rats ont été répartis en quatre groupes de cinq rats chacun. Les groupes ont été désignés comme suit :

- **Groupe I**: Rats témoin,
- **Groupe II**: Rats traités avec le CCl₄,
- **Groupe III**: Rats traités par l'UDCA + CCl₄,
- **Groupe IV**: Rats traités l'extrait aqueux à 200 mg/kg + CCl₄,

Le poids corporel est mesuré chaque semaine.

II.3.3.2 Induction de l'intoxication

Le tétrachlorure de carbone est utilisé pour l'induction de l'intoxication. L'huile d'olive est utilisée pour préparer la solution d'intoxication (1:1, v/v). l'Ursolvan® (200mg) est utilisé comme produit de référence dont la substance active est l'acide ursodésoxycholique (UDCA).

II.3.3.3 Prétraitement par l'extrait aqueux

Avant d'entamer de l'expérimentation, les rats ont été mis à jeun pendant 18h. Le gavage a été réalisé à l'aide d'une sonde gastrique Oû ;

- **Groupe I (Contrôle négatif)** reçoit par voie orale une solution de 2ml de Na Cl (0.9%).
- **Groupes II** reçoit une dose journalière de CCl₄ à 0.1 ml/kg p.c (1:1 dilué dans de l'huile d'olive)
- **Groupe III** : reçoit par voie orale 2 ml du produit de référence UDCA (10mg/kg de poids corporel) dissous dans du NaCl 0.9%, chaque jour pendant 3 semaines.
- **Groupe IV** : reçoit l'extrait aqueux à 200 mg/kg (2 ml/kg de poids corporel, dose journalière)

Sachant que les **groupes III et IV** sont traités avec du CCl₄ (1:1 dans de l'huile d'olive) à raison de 1 ml/kg de poids corporel (Dose hebdomadaire).

II.3.3.4. Prélèvements sanguins

A la fin de la 3^{ème} semaine de la période expérimentale, des prélèvements sanguins sont effectués chez les rats à jeun et sous anesthésie par l'éther diéthylique. Ils sont réalisés dans le jour même d'euthanasie à partir du sinus caverneux par le biais des tubes de micro hématocrites.

Au cours de chaque prélèvement, 2 à 3 ml de sang sont recueillis dans deux différents types de tubes contenant des anticoagulants (héparine, EDTA), ensuite les tubes héparinés sont centrifugés à 2000 g (rpm) pendant 10 min, et le sérum a été stocké à 4°C pour une analyse biochimique.

II.3.3.5. Analyses biochimiques

Les paramètres suivants : l'aspartate aminotransférase sérique (AST), alanine aminotransférase (ALT), bilirubine totale (TB), phosphatase alcaline (PAL) ont été mesurés par des méthodes enzymatiques.

II.3.3.6. Détermination de l'acide thiobarbiturique (TBARS) réactive des substances dans les échantillons de tissus

Les échantillons de foie ont été homogénéisés avec 120 mM de KCl, 50 mM de tampon phosphate pH 7,4 (1/10, p / v).

Les homogénats ont été centrifugés à 700 g à 4°C pendant 10 minutes et le surnageant a été maintenu à $\pm 20^{\circ}\text{C}$ jusqu'à utilisation.

Le niveau du MDA des échantillons des tissus hépatiques a été mesuré par la méthode de réaction de l'acide thiobarbiturique (TBARS). TBARS ont été déterminées par calorimétrie (**Draper et Hadley, 1990**).

En bref, 1 ml de chaque échantillon a été mélangé avec 1 ml de TCA à 10% et 1 ml de TBA 0.67%, puis on chauffe dans un bain d'eau bouillante pendant 15 min. Les tubes ont été refroidis sur de la glace, et le complexe triméthine de couleur rose a été extrait dans 3 ml de n-butanol.

La phase organique a été séparée par centrifugation pendant 10 min à 3000 g; MDA, un produit intermédiaire de la peroxydation lipidique a été déterminé par l'absorbance à 535 nm. Une courbe standard pour TBARS a été préparé avec 1,1,3,3 tétraméthoxypropane dans une plage de concentration de 0.1-10 nmol. Les résultats sont exprimés en nanomoles MDA par gramme de tiss

Résultats et discussion

Ce travail est fondé sur l'étude phytochimique et l'évaluation des activités anti inflammatoires et antioxydantes de l'extraits aqueux de la plante médicinale *sonchus oleraceus*.

La partie *in vitro* de ce travail basée sur une étude qualitative et quantitative a pu être réalisée au niveau laboratoire de biochimie de l'université Djilali Bounaama de Khemis Miliana. Néanmoins, la deuxième partie, *in vivo*, n'a pu être effectuée. Nous nous sommes contentés d'établir une synthèse des résultats de travaux antérieurs.


III. Résultats et discussion

III.1. Résultat de l'analyse qualitative de l'extrait aqueux de *Sonchus oleraceus*

III.1.1. Rendement de l'extraction

La méthode d'extraction par macération sous agitation permet d'accélérer le processus d'extraction et de minimiser le temps de contact d'eau avec l'extrait tout en préservant la bio-activité de ses constituants. De même, le déroulement de cette extraction à température ambiante permet d'obtenir le maximum des composés et de prévenir leur dénaturation ou modification. Le rendement d'extraction a été calculé pour les parties aériennes de *S.oleraceus* L. L'extrait a été caractérisé par sa couleur et son rendement par rapport au poids de la poudre végétale. Ces éléments sont présentés dans le tableau 02.

Tableau 02 : Caractéristique de l'extrait aqueux

L'extrait	Le rendement (%)	Aspect / Couleur	
Extrait aqueux (EA)	8.26 %	Poudre marron	

Cette macération a permis d'obtenir un extrait brut d'une couleur marron dont le rendement par rapport au poids total de la poudre de la partie aérienne de *sonchus oleraceus* L que la plante a donné est de 8.26 %.

Nous remarquons que le rendement d'extraction obtenue est plus au moins important que celui qui a été rapporté par **Aissani (2022)**. Ou l'extrait aqueux obtenu par macération a eu un rendement de 6.50 %.

Résultats et discussion

Plusieurs auteurs ont rapporté que le rendement d'extraction est fortement influencé par la méthode et le solvant d'extraction (Sharma et Cannoo, 2016 ; Dhanani et al., 2017). Ajoutant à cela que les composés polyphénoliques sont plus solubles dans les solvants polaires que dans les solvants non polaires ; en raison de cela, le méthanol a une teneur en polyphénols plus élevée par rapport aux autres extraits.

Par ailleurs, il faut noter qu'il est difficile de comparer ces résultats avec ceux de la bibliographie de manière générale. En effet, le rendement n'est pas relatif ; il dépend de la méthode et des conditions dans lesquelles l'extraction a été effectuée. D'autre part, la méthode d'extraction affecte également le contenu total en composée phénolique et flavonoïde (par rapport à la quantité de la matière végétale) (Lee et al., 2003).

III.1.2. Screening Phytochimique

Les tests phytochimiques réalisés sur l'extrait aqueux de la plante, en utilisant des réactifs spécifiques de révélation. Ces tests nous ont permis de révéler la présence de métabolites secondaires au niveau des tissus végétaux des plantes étudiées. Les résultats sont indiqués dans le tableau 03.

Tableau 03 : Résultat du screening phytochimique de l'extrait aqueux *Sonchus oleraceus* L.

Composés	Tests phytochimiques	EA
Alcaloïdes	Test de Wagner	-
Flavonoïdes	Test d'acétate de plomb	+++
Tanins	Test de Chlorure de fer	+++
Stéroïdes et tritéroïdes	Test de Salkowski	+++
Saponines	Indice de mousse	+
Glycosides cardiotoniques	Test de Keller-Killiani	-
Glycosides anthraquinones		-
Carbohydrates	Test de Fehling	-
Phytostérols	Test de Libermann-Burchard	-
Protéines	Test de Biuret	-
Acides aminés	Test de ninhydrine	+++
Lipides et huiles fixes		-

Résultats et discussion

Les résultats sont classés comme suit ; Elevé (+++), Modéré (++), bas (+) et nul (-) sur la base de l'intensité du produit de réaction coloré.

Les résultats amenés par le tableau 03 et la figure 13, montrent une richesse relative en métabolites secondaires. Ils nous ont permis d'identifier dans un premier lieu les principaux groupes chimiques présents dans l'extrait aqueux de *Sonchus oleraceus* L., à savoir les tanins, les Flavonoïdes, Stéroïdes et tritérpénoïdes et les saponines.








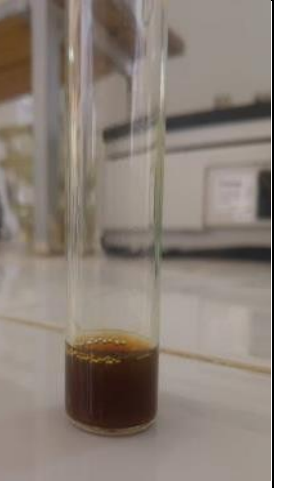
			
Test des glycosides Cardiotoniques	Test des Saponines	Test des Carbohydrates	Test des Flavonoïdes
			
Test des Stéroïdes et Tritérpénoïdes	Test des Tanins	Test des glycosides d'anthraquinone	Test des alcaloïdes

Figure 13 : screening phytochimique de l'extrait aqueux

Ces résultats sont en accord avec les résultats obtenus par **Aissani (2022)**, qui ont révélé la présence de tritérpénoïdes, de stéroïdes, de flavonoïdes, de tanins, d'alcaloïdes, de glycosides

et de saponines dans l'extrait aqueux des parties aériennes de *Sonchus oleraceus* récoltée dans la région de Guelma.

Toutefois, dans leurs études, **Hamadnalla et al. (2020)** ; **Aissani (2022)** ont rapporté que les extraits aqueux obtenus par macération étaient riches en alcaloïdes contrairement au résultat obtenu dans notre étude où l'extrait aqueux n'a pas révélé la présence de ces composés.

Egalement, **Kaundal et al. (2021)** indiquent que les flavonoïdes, les tanins, les saponines, les triterpénoïdes ainsi que les alcaloïdes sont les composés les plus présents et abondants dans l'extrait aqueux.

En conclusion, il est important de mentionner que la composition chimique dépend de la région de culture, du climat, du stade de maturité du fruit, des pratiques culturelles et des systèmes de fabrication (**Badenes et al., 1998, Toor et al., 2006, Raffo et al., 2006, Boroyov-Neori et al., 2009, Zarei et al., 2011**).

III.2. Résultat de l'analyse quantitative

III.2.1. Teneur en polyphénols totaux

La détermination de la teneur en phénols totaux des extraits est estimée par la méthode de Folin-Ciocalteu. La concentration des polyphénols totaux est déterminée grâce à une courbe d'étalonnage, établie avec l'acide gallique à différentes concentrations dans les mêmes conditions et les mêmes étapes du dosage avec un coefficient de régression $r^2=0,9805$.

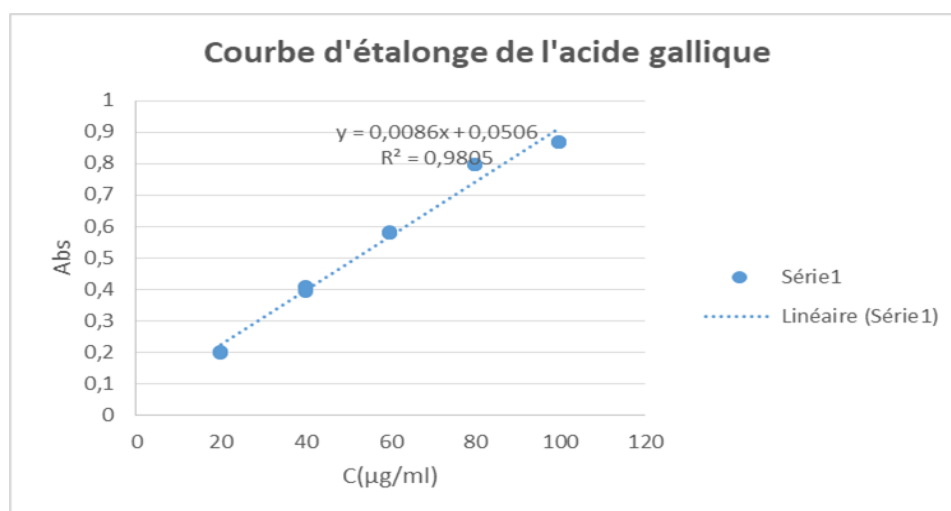


Figure 14 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique

Tableau 04 : Teneur en polyphénols totaux et en flavonoïdes de l'extrait aqueux des parties aériennes de *Sonchus oleraceus* L.

Extrait	polyphénols totaux	Flavonoïdes totaux
Extrait aqueux	121.60 ± 3.91 mg EAG /mg	27.65 ± 0.26 mg EQ /mg

Le tableau 04 montre que l'extrait aqueux des parties aériennes de *Sonchus oleraceus* renferme une quantité remarquable en polyphénols totaux qui est de l'ordre de 121.60±3.91 mg EAG/mg malgré un faible rendement d'extraction.

En effet, **El Desouky (2021)** a révélé des teneurs respectives de 192.3 ± 2.11 mg EAG/mg alors que **Aissani (2022)** a indiqué des rendements inférieurs à 40 mg EQ/g E (34,783±0,613 mg EAG/mg).

III.2.2. Détermination de la teneur en flavonoïdes totaux

La détermination de la teneur en flavonoïdes des extraits a été réalisée selon la méthode au trichlorure d'aluminium. La concentration des flavonoïdes est déterminée à partir de l'équation de régression de la gamme d'étalonnage, établie avec la quercétine à différentes concentrations la courbe présentant une formule avec un coefficient $y = 0,0255x$ et un coefficient de régression de la droite proche de $r^2=0.9812$. Les résultats de la teneur en Flavonoïdes totaux sont illustrés dans le **tableau 04**

A partir de ces résultats, nous pouvons déduire que l'extrait aqueux de *Sonchus oleraceus* renferme une teneur en Flavonoïdes remarquable de 27.65 ± 0.26 mg EQ /mg. Ce résultat est similaire à ceux rapportés par **El Desouky (2021)** (24.3 ± 13.3 mg EQ /mg).

D'autre part nous constatons que les résultats obtenus par **Al juhaimi et al. (2017)** ; 143.30 ± 5.20 mg EQ /mg est très élevé par rapport à nos résultats. Tant dis que, **Yin et al. (2007)** ont trouvé des teneurs encore plus faible que les nôtres et qui sont de 14.1 ± 2.3 mg EQ /mg.

Par ailleurs, la teneur totale en flavonoïdes du S.O est supérieure que celle de *Sonchus asper* et *Sonchus eruca* rapportée par **Hussain et al. (2010)**.

Très peu d'études ont été menées sur les extraits aqueux des parties aériennes de *Sonchus oleraceus*. Plusieurs études ont montré que l'extrait ethylacetate et la fraction butanolique avaient la teneur en phénols totaux, en flavonoïdes totaux et en flavonols totaux la plus élevée malgré un faible rendement d'extraction. Dans une étude menée par **Teugwa et al. (2013)**, le contenu phénolique total des extraits hydroéthanolique et méthanolique de la plante entière de *Sonchus oleraceus* a été mesuré à 616,89±19,20 et 182,25±16,76 µg équivalent catéchine/g

d'extrait sec respectivement. Dans une autre recherche, des quantités élevées en polyphénol totaux et de Flavonoïdes totaux avaient été obtenues à partir des parties aériennes de *Sonchus oleraceus* cultivées en Chine lorsque le méthanol était utilisé (Xia et al. 2011).

Constamment, l'extrait méthanolique de *Sonchus oleraceus* qui a été cultivé en Corée avait la valeur la plus élevée de TPC et les valeurs les plus basses de TPC ont été obtenus dans des extraits éthanoliques et aqueux (Yin et coll. 2007).

Les différences peuvent être dues à la répartition géographique et à diverses conditions environnementales, qui peuvent affecter la synthèse des composés phytochimiques dans la plante (Hossain et Shah, 2015).

Généralement, ces solvants polaires intermédiaires tels que l'éthyl l'acétate et le butanol se sont avérés plus puissants pour extraire les composés phénoliques (Ajayi et al. 2017). De plus, la plupart des flavonoïdes sont connus pour être de nature moins polaire ou semi-polaire (Jan et coll., 2013).

III.2.3 Evaluation de l'activité antioxydant *in vitro* par le test de DPPH de l'extrait aqueux de *Sonchus oleraceus*

La figure 15 illustre l'efficacité antioxydante de l'extrait aqueux de la plante de *Sonchus oleraceus*, à piéger le radical DPPH, traduite par le taux d'inhibition (I%) en fonction des différentes concentrations.

D'après les résultats, l'évolution de l'activité anti-radicalaire est dose-dépendante, car elle augmente avec l'augmentation de la concentration de l'extrait dans le milieu réactionnel. Les la figure 15 montrent bien cela.

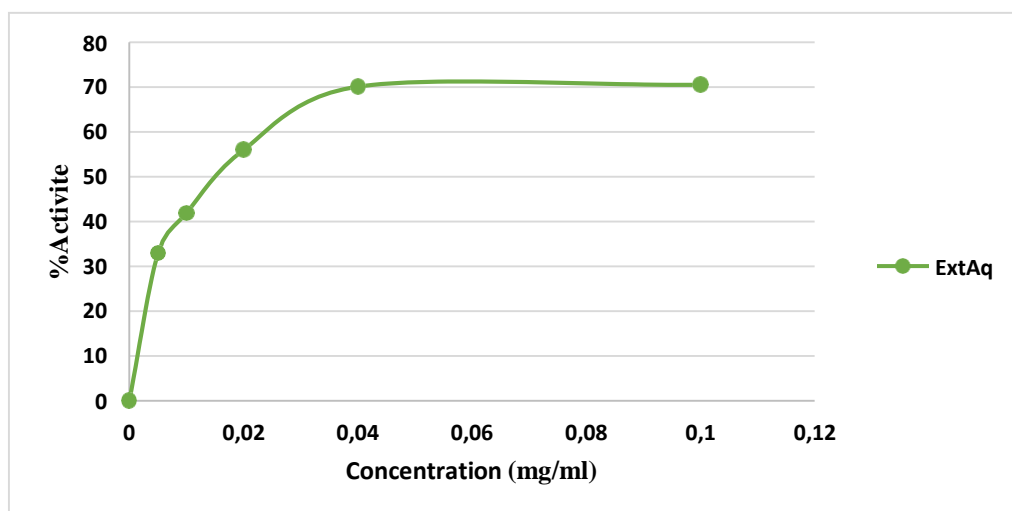


Figure 15 : Pouvoir antioxydant de l'extrait aqueux des parties aériennes de *Sonchus oleraceus* L. par la méthode du piégeage du radical libre DPPH

Résultats et discussion

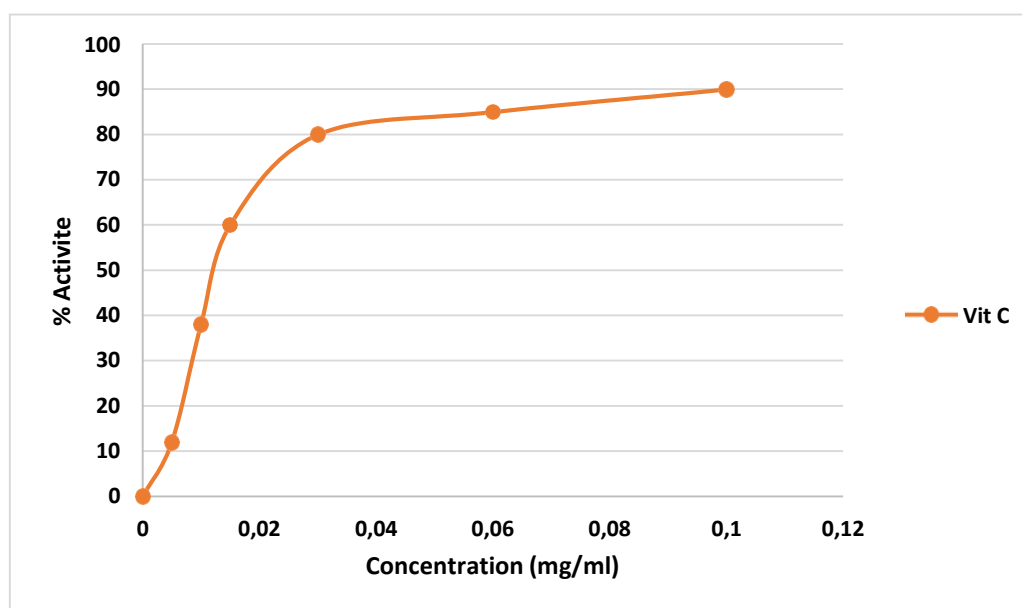


Figure 16 : Pouvoir antioxydant de l'acide ascorbique (vitamine C) par la méthode du piégeage du radical libre DPPH'

Ces résultats montrent que le pouvoir de piégeage du radical DPPH est dépendant de la concentration et que le pourcentage d'inhibition augmente progressivement jusqu'à arriver à un plateau qui correspond à la disparition total du DPPH présent dans le milieu.

A l'issu de ce travail, nous avons comparé l'activité antioxydante de notre extrait à celle des antioxydants de référence synthétique à savoir ; l'acide ascorbique (Vitamine C) (**Figure 16**)

D'après **les figures 15 et 16**, nous constatons que l'extrait aqueux (EA) a montré une activité antioxydante très importante vis-à-vis du piégeage du radical DPPH. Il ressort également de ces résultats que l'extrait aqueux a présenté des pourcentages d'inhibition remarquable qui ont été atteints avec présence d'une phase stationnaire (saturation). Les pourcentages d'inhibition trouvés étaient de l'ordre de 70.12 % pour l'extrait aqueux, à une concentration de 0.04 mg/ml alors qu'il était 80 % pour la vitamine C.

Par ailleurs, nous avons déterminé la valeur de la concentration inhibitrice qui donne 50% de l'activité de piégeage du radical libre DPPH (IC_{50}) correspondant respectivement à l'acide ascorbique (Vitamine C) et l'extrait aqueux. Ces derniers sont regroupés dans **le tableau 05**.

Tableau 05: Concentration inhibitrice IC_{50} (mg/ml) du radical DPPH.

Concentration / extrait	Extrait aqueux	Vitamine C
IC_{50} (mg/ml)	0.038±0.0	0.028±0.0

Résultats et discussion

La valeur d'IC₅₀ est inversement proportionnelle à la capacité antioxydante (Activité antioxydante I%) d'un composé, car elle reflète la quantité d'antioxydant requise pour neutraliser 50% de la concentration initiale du radical libre dans le milieu. Plus la valeur d'IC₅₀ est faible, plus l'activité anti-radicalaire d'un composé est appréciable.

L'analyse du **tableau 05** montre que la vitamine C qui est un antioxydant synthétique de référence présente la plus faible valeur d'IC₅₀ de l'ordre de 0.028 mg/ml. Cela signifie que son pouvoir antioxydant est plus important que celui de l'extrait aqueux. Toutefois ces valeurs restent comparables car l'extrait aqueux a également exprimé un pouvoir antioxydant important qui s'est traduit par un IC₅₀ de l'ordre 0.038 mg/ml.

Une étude a été menée sur six extraits d'espèces de *Sonchus*, a également montré un pouvoir évident de piégeage des radicaux DPPH ; l'ordre décroissant parmi eux est le suivant : *S. arvensis* (IC₅₀ = 15,92 µg/ml) > *S. oleraceus* (IC₅₀ = 17,42 µg/ml) > *S. brachyotus* (IC₅₀ = 18,65 µg/ml) > *S. lingien* (IC₅₀ = 22,59 µg/ml) > *S. asper* (IC₅₀ = 25,35 µg/ml) > *S. uliginosus* (IC₅₀ = 31,32 µg/ml). En outre, il est intéressant de noter que l'extrait de *S. arvensis*, qui contient le plus de composés phénoliques, a la même capacité de piéger le radical DPPH que l'acide ascorbique et la rutine (**Xia et al., 2011**).

Les résultats de cette étude sont en accord avec les résultats d'une étude où la plus grande teneur phénolique a augmenté l'activité antioxydante (**De leonardis et al., 2007 ; Alu'datt et al., 2010 ; Hamadnalla, et al., 2020**).

Mahakunakorn et al. (2004) pensent que les composés phénoliques et les flavonoïdes dans les extraits de l'espèce *Sonchus* interceptent la chaîne d'oxydation des radicaux libres et donnent de l'hydrogène à partir des groupes hydroxyle phénoliques, formant ainsi des radicaux libres stables, qui n'initient ni ne propagent une oxydation supplémentaire des lipides.

Les feuilles de *S. oleraceus* sont de riches sources de composés phénoliques et d'acide ascorbique. Les composés phénoliques comprennent les acides chlorogénique, chicorique et caftarique, tous de puissants antioxydants (**Mawalagedera et al., 2016**). Ces composés phénoliques concentrés expliquent pourquoi des activités antioxydantes exceptionnellement élevées (5,8 équivalents molaires d'acide ascorbique), jusqu'à trois fois plus élevées sur un poids sec que celles des myrtilles congelées, ont été enregistrées pour les extraits méthanoliques des feuilles (**Mawalagedera et al., 2016**). En effet, une étude récente a exploré le potentiel d'utiliser des cultures de cellules de *S. oleraceus* pour exploiter ces concentrations élevées de composés phénoliques pour l'extraction commerciale d'antioxydants (**Mawalagedera et al., 2016**).

Ainsi, nous pouvons conclure que la plante *Sonchus oleraceus* est un excellent antioxydant naturel et c'est ce qui expliquerait son utilisation ancestrale pour lutter contre les diverses maladies.

III.3. Evaluation des activités biologiques *in vivo*

III.3.1 Evaluation de la toxicité aiguë

Les études de toxicité ont toujours été considérées comme un élément essentiel du développement de médicaments, en gardant à l'esprit que les médicaments à base de plantes sont souvent utilisés sans discernement sans recourir aux effets secondaires potentiels qui peuvent varier de légers, modérés et graves à potentiellement mortels (**World Health Organisation, 1987, 2000**). Dans la présente étude, la toxicité aiguë et le profil de réversibilité de la toxicité de l'extrait aqueux des parties aériennes de *Sonchus oleraceus* auraient été évalués chez les rongeurs à l'aide de paramètres anthropométriques, biochimiques, hématologiques et histopathologiques afin de déterminer la dose thérapeutiques.

Les résultats des études menées sur la toxicité aiguë des extraits de la plante étudiée par voie orale ont présenté une carte clinique dépourvue de signes de toxicité après administration de la dose limite (5000 mg/kg de poids corporel) des extraits (**Akindele et al., 2014 ; Alothman et al., 2018 ; Farah et al., 2019 ; Aissani,2022**). L'essai limite est principalement utilisé dans les situations où l'investigateur dispose d'informations indiquant que le matériel d'essai est susceptible d'être non toxique ou de faible toxicité (**OCDE, 2002a,b**) compte tenu du fait que des études ont montré qu'un extrait avec une valeur DL₅₀ orale aiguë supérieure à 2000–5 000 mg/kg peut être considéré comme relativement sûr (**Chan et al., 1982 ; Itthipanichpong et al., 1987 ; OCDE, 2008**).

Ainsi, les animaux gavés avec les extraits ont présenté un comportement semblable à celui des souris témoins qui ont été traité uniquement avec de l'eau. Tous les animaux ont survécu à l'issue des 14 jours d'observation, ce qui implique que la DL₅₀ est supérieure à 5000 mg/kg (**Akindele et al., 2014 ; Alothman et al., 2018 ; Farah et al., 2019 ; Aissani,2022**).

Les extraits des parties aériennes de *Sonchus oleraceus* peuvent être classé dans la catégorie 5 et considéré comme une substance non toxique par voie orale, selon le Système Général Harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (**Unies, 2011**).

III.2 Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux *in vivo*

La présente étude visait à évaluer la base scientifique de l'utilisation traditionnelle de *Sonchus oleraceus* à l'aide de modèles inflammatoires *in vivo*. Il s'est avéré que très peu d'études se sont intéressées à l'évaluation de l'effet anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *Sonchus oleraceus* contre l'œdème inflammatoire induit par la carraghénine chez les souris. Ceci dit, dans cette partie nous discuterons les différents résultats obtenus à partir des différents extraits de *Sonchus oleraceus* dans le but de confirmer cet usage traditionnel.

La **figure 17** montre que l'extrait hydroalcoolique de S.O a significativement inhibé l'œdème de la patte de rat induit par le carraghénine ($F_{4,39} = 5,967$; $p = 0,0009$). Les valeurs inhibitrices de l'œdème à 3h post-carraghénine étaient de 25.3, 32.8 et 40,4 % pour 30, 100 et 300 mg/kg d'extrait, respectivement. L'indométhacine ©, l'anti-inflammatoire de référence (10 mg/kg) a donné un pourcentage d'inhibition de 52,6 % (Vilela et al., 2010)

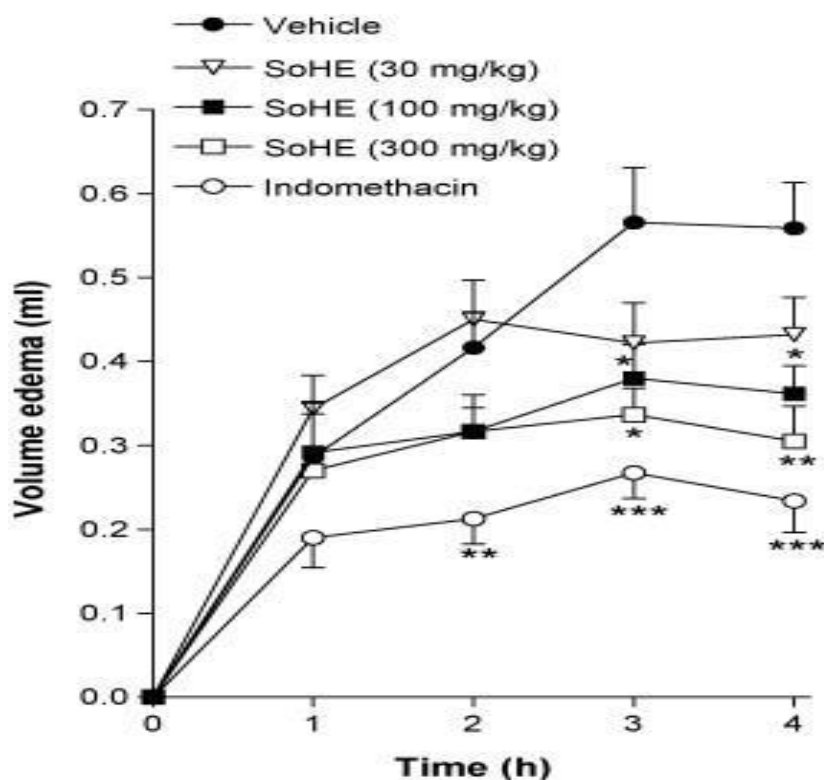


Figure 17 : Effets de l'administration de l'extrait hydroéthanolique de *Sonchus oleraceus* (30, 100 et 300 mg/kg, p.o.) ou d'indométhacine (10 mg/kg, p.o.) sur l'œdème de la patte de rat induit par injection intraplantaire de carraghénine (1 mg/patte) . Chaque point représente la moyenne \pm S.E.M. de huit animaux. Les astérisques indiquent les niveaux de signification par rapport au groupe témoin : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (Vilela et al., 2010)

Lu et al. (2006) ont étudié l'activité anti-inflammatoire et le mécanisme de l'extrait de *S. oleraceus* et ont constaté qu'il atténuait le gonflement des pattes et des oreilles des rats ainsi

que la perméabilité des capillaires sanguins abdominaux. La même étude a rapporté que l'extrait de *S. oleraceus* réduisait de manière significative les niveaux d'oxyde nitrique, d'interleukine-1B et de facteur de nécrose tumorale- α dans les exsudats inflammatoires du pied de rat, en plus de l'activité NOS, de manière dose-dépendante.

L'œdème de la patte, péritonite et réponse fébrile induits par le carragénine induits par les tests de lipopolysaccharides, ainsi que la croissance des tissus fibrovasculaires induits par pellet de coton, ont été utilisées pour étudier l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydroéthanolique de *S. oleraceus* chez le rat. *S. oleraceus* à des doses d'essai de 100–300 mg kg⁻¹ p.o. l'effets anti-inflammatoires a été clairement démontrés par la réduction de l'œdème de la patte induit par le carraghénane, l'inhibition du recrutement des leucocytes dans la cavité péritonéale et la réduction de la réponse fébrile induite par les lipopolysaccharides (LPS) (Zhang et al., 1997 ; Lu et al., 2006).

De plus, dans le modèle d'inflammation chronique utilisant la croissance de tissu fibrovasculaire induite par des pellet de coton chez le rat, le *S. oleraceus* a inhibé de manière significative la formation de tissu granulomateux.

L'extrait administré à 300 mg kg⁻¹ p.o. avait un effet anti-inflammatoire plus fort que l'indométhacine (10 mg kg⁻¹) ou la dexaméthasone (1 mg kg⁻¹). L'extrait hydroéthanolique de *S. oleraceus* a nettement démontré une action anti-inflammatoire chez le rat, ce qui confirme les revendications précédentes de son utilisation traditionnelle (Vilela et al., 2010).

III.3.3 Evaluation de l'activité antioxydante de l'extrait aqueux *in vivo*

Cette étude visait à étudier l'effet des feuilles *Sonchus oleraceus* sur la fonction hépatique altérée des rats injectés avec du tétrachlorure de carbone (CCl₄). Ceci dit, vu le manque de références bibliographiques sur l'espèce étudiée, nous avons rapporté et discuté des résultats d'une espèce du même genre et de la même famille que *Sonchus oleraceus*. Il s'agit de *Sonchus asper*.

III.3.3.1. Effet de *Sonchus asper* sur le poids corporel et rénal du rat

Khan et al.(2010) a montré que l'effet de diverses concentrations de *Sonchus asper* sur le poids corporel et rénal du rat. L'intoxication au CCl₄ a significativement diminué (P < 0,01) l'augmentation absolue et en pourcentage du poids corporel tout en augmentant le poids des reins et du poids relatif des reins chez le rat. Le traitement des rats avec diverses concentrations de l'extrait préalablement traités au CCl₄ a restauré le corps et le pourcentage d'augmentation

Résultats et discussion

du poids corporel, des reins et du poids relatif des reins. Des effets plus marqués ont été observés aux doses plus élevées (200 mg/kg de poids corporel) d'extrait de *Sonchus asper*.

III.3.3.2. Effet de SAME sur le profil sérique chez le rat

La concentration sérique de créatinine, la clairance de la créatinine, les protéines, l'albumine, l'urée, l'urobilinogène et le nitrite sont les tests marqueurs des lésions et du dysfonctionnement des reins. Par conséquent, l'effet de l'administration de CCl₄ sur les modifications des marqueurs chimiques ci-dessus est présenté dans le **tableau 06**. Le traitement de CCl₄ chez les rats a augmenté de manière significative (P < 0,01) le taux sérique de créatinine, d'urée, de nitrite et d'urobilinogène tandis que le taux sérique de clairance de la créatinine, d'albumine et de teneur en protéines a été réduit par rapport au groupe témoin (**Khan et al., 2010**).

Tableau 06 : Effet de SAME sur le profil sérique chez le rat (**Khan et al., 2010**).

Traitement	Urine (mg/dl)	Créatinine (mg/dl)	Clairance de la Créatinine (ml/min)	Protéine (mg/dl)	Albumine (mg/dl)	Urobilinogène (mg/dl)
<i>Control</i>	102 ± 1.7 ⁺⁺	32.0 ± 0.02 ⁺⁺	1.57 ± 0.04 ⁺⁺	23.8 ± 1.0 ⁺⁺	8.72 ± 0.28 ⁺⁺	2.52 ± 0.499 ⁺⁺
<i>Huile d'olive +DMSO</i>	104 ± 1.3 ⁺⁺	29.0 ± 0.34 ⁺⁺	1.56 ± 0.03 ⁺⁺	22.3 ± 0.7 ⁺⁺	9.12 ± 0.31 ⁺⁺	2.78 ± 0.400 ⁺⁺
<i>3ml/kg CCL₄</i>	130 ± 2.7 ^{**}	64.5 ± 0.09 ^{**}	0.81 ± 0.03 ^{**}	42.7 ± 0.6 ^{**}	20.3 ± 0.13 ^{**}	34.6 ± 3.56 ^{**}
<i>100mg/kg de SA + CCL₄</i>	116 ± 2.5 ^{**} , ⁺⁺	38.7 ± 0.06 [*] , ⁺⁺	1.20 ± 0.01 ^{**} , ⁺⁺	32.4 ± 0.3 ⁺⁺	14.3 ± 0.12 ^{**} , ⁺⁺	16.6 ± 1.12 ^{**} , ⁺⁺
<i>200mg/kg SA + CCL₄</i>	105 ± 1.4 ⁺⁺	32.9 ± 0.04 ⁺⁺	1.40 ± 0.02 ^{**} , ⁺⁺	23.5 ± 0.4 ⁺⁺	9.22 ± 0.17 ^{**} , ⁺⁺	5.82 ± 0.601 ⁺⁺
<i>200 mg/kg de SA seule</i>	105 ± 1.4 ⁺⁺	31.9 ± 0.01 ⁺⁺	1.57 ± 0.04 ⁺⁺	22.3 ± 0.9 ⁺⁺	8.12 ± 0.19 ⁺⁺	2.42 ± 0.726 ⁺⁺

Moyenne ± SEM (n = 6 nombre).

* Indique la signification du groupe témoin P < 0,05.

** Indiquer la signification du groupe témoin P < 0,01.

++ Indiquer la signification du groupe CCl₄ P < 0,01 niveau de probabilité.

III.3.3.5. Effet de *Sonchus asper* sur le contenu rénal de TBARS, GSH, nitrite et H₂O₂ chez le rat

L'effet de CCl₄ et de *Sonchus asper* sur la teneur rénale en TBARS, GSH, nitrite et H₂O₂ est illustré dans la Figure 18. Et qui est reflété par une diminution significative (P < 0,01) de la teneur en GSH. CCl₄ significativement (P < 0,01) a provoqué un stress oxydatif en augmentant les teneurs en nitrite et en H₂O₂ dans les tissus rénaux. Le traitement des rats avec S.A a protégé les tissus rénaux contre le stress oxydatif induit par CCl₄ en réduisant la peroxydation lipidique ; diminuer le TBARS en augmentant le potentiel antioxydant ; augmenter la teneur en GSH que celle du groupe CCl₄ de manière dose-dépendante. Le niveau de nitrite et de H₂O₂ a été significativement diminué, ce qui indique les effets de piégeage de SAME contre les métabolites de CCl₄ (Khan et al., 2010).

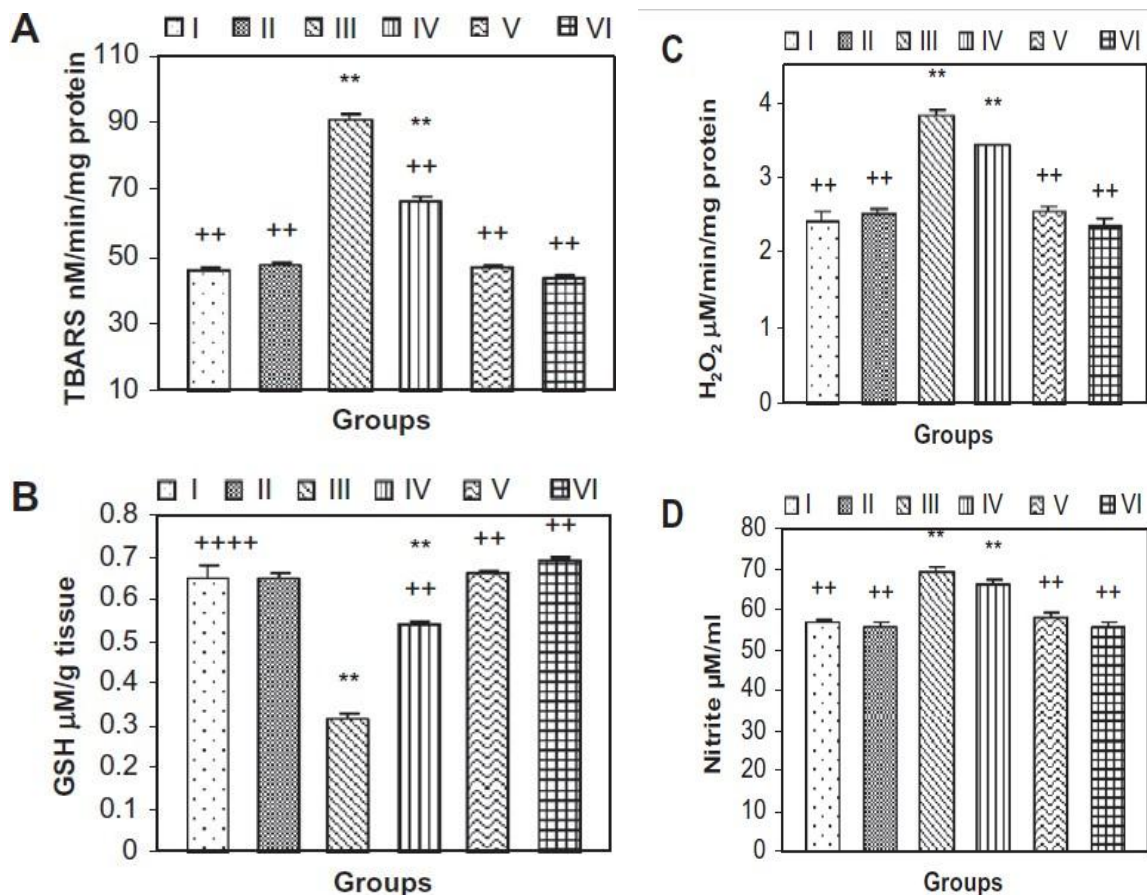


Figure 18 : Effet de *Sonchus asper* sur les marqueurs biochimiques : (A) TBARS, (B) GSH, (C) H₂O₂, (D) teneur en nitrites dans les tissus rénaux. Groupe I (Contrôle), Groupe II (huile d'olive + DMSO), Groupe III (CCl₄), Groupe IV (CCl₄ + SA 100 mg/kg p.c.), Groupe V (CCl₄ + SA 200 mg/kg p.c.), Groupe VI (SA 200 mg/kg de poids corporel). **P < 0,01 signification du groupe témoin ; +++P < 0,01 signification du groupe CCl₄. (Khan et al., 2010).

Il existe divers produits chimiques et médicaments qui endommagent les tissus rénaux par la production de ROS. CCl₄ est connu pour induire des ROS, épuiser les défenses antioxydantes; enzymes et substrats pour provoquer un stress oxydatif dans différents tissus. En ce qui concerne le système de défense antioxydant dans cette étude, le traitement CCl₄ a considérablement réduit la teneur totale en GSH, le principal antioxydant naturel dans les reins de rat ainsi que les défenses antioxydantes rénales enzymatiques ; le niveau d'activité de CAT, SOD, GST, GSR, GSH-Px et QR, tout en augmentant l'activité de c-GT indiquant que CCl₄ a provoqué un stress oxydatif sévère (**Khan et al., 2009 ; Khan et al., 2010**).

Considérant que le GSH endogène est utilisé pour évaluer la capacité antioxydante non enzymatique d'un tissu à prévenir les dommages associés aux processus radicalaires (Halliwell et Gutteridge, 2007) et que la mesure de la défense antioxydante enzymatique est un bon indicateur de la quantité de défenses antioxydantes, On peut présumer que dans les tissus rénaux du rat, les défenses antioxydantes non enzymatiques et enzymatiques ont été compromises par le CCl₄. En ce qui concerne la réduction des niveaux de GSH, il est concevable que cette diminution puisse refléter une génération accrue d'espèces réactives provoquée par CCl₄. La déshalogénéation réductrice de CCl₄ par le système enzymatique P450 en radical trichlorométhyle hautement réactif ($\cdot\text{CCl}_3$) initie le processus de peroxydation lipidique qui est considéré comme le mécanisme le plus important dans la pathogenèse des lésions rénales induites par CCl₄ (**Khan et al., 2009**).

Par ailleurs, l'administration du CCl₄ a médié la peroxydation lipidique des structures lipidiques des tissus rénaux, entraînant des dommages subcellulaires observés lors d'un examen histopathologique. Dans cette étude, les reins de rats traités au CCl₄ ont montré des signes morphologiques caractéristiques tels que des altérations glomérulaires sévères. La vasoconstriction induite par CCl₄ produit un environnement local ischémique, qui conduit à un certain nombre de dommages cellulaires tels que la détérioration de l'intégrité de la membrane.

Les changements sévères n'ont pas été observés dans les groupes traités avec SAME suggérant les effets protecteurs de *Sonchus asper* dans l'atténuation des changements morphologiques induits par CCl₄. Des changements histopathologiques similaires ont été observés par **Khan et al. (2010)** dans le rein des rats traités au CCl₄ et ces changements histopathologiques ont disparu chez les rats traités au CCl₄ + extraits de *Launaea procumbens*. Des observations histopathologiques similaires ont été rapportées dans autres études (**Ozturk et al., 2003 ; Khan et al., 2009 ; Khan et al., 2010**).

Résultats et discussion

Le rôle protecteur de *S. asper* qui appartient à la même famille que *Sonchus oleraceus*, à différents niveaux a été évalué dans cette étude. Il peut contribuer à ses effets protecteurs en effaçant l'action néfaste de CCl₄ sur divers cycles métaboliques, la dégradation des protéines protéasomales et la réparation des dommages à l'ADN.

Le potentiel protecteur peut impliquer le potentiel antioxydant des composés phytochimiques présents dans cette famille des Asteraceae. Cette étude a étayé les preuves scientifiques en faveur de son utilisation pharmacologique dans les lésions rénales en médecine traditionnelle

Conclusion générale

Conclusion générale

De nos jours, l'utilisation des plantes médicinales en phytothérapie a reçu un intérêt remarquable dans la recherche biomédicale et devient aussi important que la chimiothérapie. Ce regain d'intérêt vient d'une part du fait que les plantes médicinales représentent une source inépuisable de substances et de composés naturels bioactifs et d'autre part, du besoin de la recherche d'une meilleure médication par une thérapie plus douce sans effets secondaires.

Notre pays est renferme plusieurs types des plantes qui sont utilisées souvent en médecine traditionnelle et qui représentent une source de la majorité des anti-inflammatoires et antioxydants naturels. Cette efficacité est due à ces métabolites secondaires ou ses principes actifs tels que les composés phénoliques, les alcaloïdes et les flavonoïdes.

L'objectif de cette étude est de valoriser les substances naturelles d'origine végétale de la flore Algérienne. Nous nous sommes intéressés pour cela à l'évaluation phytothérapeutique, anti-inflammatoire et antioxydante du laitron maraicher Algérien de la région d'Ain Defla « *Sonchus oleraceus* » ou nous avons évalué in vitro et in vivo quelques activités biologiques de l'extrait aqueux des parties aériennes.

Il ressort de ce travail des points essentiels à souligner :

L'étude phytochimique basée sur des tests préliminaires de l'extrait aqueux de *sonchuse oleraceuse* L. révèle sa richesse en métabolites secondaires, notamment les flavonoïdes, les tanins, les triterpenoides et les saponines.

Les dosages quantitatifs des polyphénols totaux avec la méthode de Folin-Ciocalteu, et des flavonoïdes totaux avec la méthode de trichlorure d'aluminium, ont révélé des teneurs importantes en ces métabolites dans l'extrait aqueux de $121,60 \pm 3.91$ mg EAG/mg et de $27,65 \pm 0.26$ mg EQ/mg, respectivement. Cette étude quantitative vient de confirmer les résultats de l'étude qualitative.

Les variations en rendements d'extraction et en teneurs en composés phénoliques totaux, peuvent être influencées par divers facteurs tels que le climat, nature du sol, la période du cycle végétatif, période de récolte, facteurs génétiques ou encore à la nature du solvant utilisé. Par ailleurs, l'activité antioxydante évaluée par les tests de DPPH a révélé que l'extrait aqueux était un bien meilleur antioxydant cela s'est traduit par une valeur de la IC₅₀ de l'ordre de 0.038mg/ml, ce qui signifie qu'il possède des capacités de neutralisation du radical libre DPPH ; lui permettant d'agir à des doses inférieures tel qu'un antioxydant de synthèse (Vitamine C).

Conclusion générale

Le pouvoir antioxydant des extraits issu des parties aériennes de *Sonchus oleraceus* a été rapporté par plusieurs recherches comme étant dus à leurs teneurs en composés phénoliques tels que les flavonoïdes et les acides phénoliques.

En outre, l'étude bibliographique nous a permis de démontré que *Sonchus oleraceus* possédait des effets antiinflammatoires et antioxydants *in vivo* intéressants et très prometteurs.

Comme complément à ce présent travail, les points suivants nous semblent pertinents :

- Utilisation de *Sonchus oleraceus* comme complément alimentaire riches en antioxydants naturels
- D'autres études sont nécessaires impliquant l'utilisation de rats expérimentaux pour une évaluation plus approfondie de l'effet hépatoprotecteur de *Sonchus oleraceus*.
- Les effets métaboliques bénéfiques des polyphénols chez *Sonchus oleraceus* nécessitent encore plus d'études dans le but de confirmer ses effets pharmacologiques et son mode d'action au niveau moléculaire.

Références bibliographiques

1. Abbal, M., Alric, L., Cantagrel, A., & Delisle, B. (2013). Réaction inflammatoire: aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir.
2. Adib-Conquy M, Cavaillon JM., (2012). Réponse inflammatoire et anti-inflammatoire de l'hôte au cours du sepsis. *Pathologie Biologie.*; 60(5):306—313.
3. Adouane Salma. (2016). Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans les régions méridionales des Aurès. Université Mohamed Khider. Mémoire magister. Biskra. Alger. P : 20.
4. Aggarwal B. B., Shishodia S., 2006. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochemical pharmacology*, vol 71, no 10, p. 1397-142.
5. Aggarwal B.B., Harikumar K.B., 2009. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol 41, p. 40–59. Doi:10.1016/j.biocel.2008.06.010
6. Ahmad, F., Abdallah, E. T., & Kamil, M. (2021). Scientific studies on aerial parts of *Sonchus oleraceus* Linn. *Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 7(2), 194-214.
7. Aissani, F., Grara, N., & Guelmamene, R. (2022). Phytochemical screening and toxicity investigation of hydro-methanolic and aqueous extracts from aerial parts of *Sonchus oleraceus* L. in Swiss albino mice. *Comparative Clinical Pathology*, 1-20.
8. AL Juhaimi, F.; Ghafoor, K.; Ahmed, I. A. Mohamed; Babiker, E. E.; Özcan, M. M. (2017). Comparative study of mineral and oxidative status of *Sonchus oleraceus*, *Moringa oleifera* and *Moringa peregrina* leaves. *Journal of Food Measurement and Characterization*, (), -. doi:10.1007/s11694-017-9555-9
9. Alothman E.A, Awaad A.S, Safhi A.A, Almoqien S.S, El-Meligy R.M, Zain, Y.M, Alasmaíy F.A, Alqasoumi S.I. (2018). Evaluation of anti-ulceí and ulceíative colitis of *S.oleíaceus* L.Saudi Phaímaceutical Jouínal. in píess.
10. Bhandary S.K., Kumari S.N., Bhat V.S., Sharmila K.P., Bekal, M.P. 2012. Preliminary Phytochemical Screening of various extracts of *Punica granatum* peel, whole fruit and seeds. *Nitte University Journal of Health Science NUJHS*, vol 2, no 4, p. 34-38.
11. Bleyere M.N., Kamagate S., Kone M., Kouakou L.K., Sawadogo D., Yao J.D., Yapo P. A., Ehile E.E, (2010). Influence in vitro d'un extrait aqueux de *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) sur les cellules sanguines, plante utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement de l'hypertension artérielle. *Médecine d'Afrique Noire*. N° 5710. p 469-477.

Références bibliographiques

12. Bony E. Composition chimique et propriétés anti-inflammatoires de l'huile de pulpe d'awara (*astrocaryum vulgare m.*). Thèse de doctorat, Université Montpellier 2, Sciences et Techniques du Languedoc, France, 2010. 236 p.
13. BIDIE Alain dit Philippe, Banga B. N'GUESSAN, Adou F. YAPO1, Jean David N'Guessan1 & Allico Joseph Djaman. (2011) .Activités antioxydantes de dix plantes médicinales de la pharmacopée ivoirienne.Sciences et Nature Vol. 8 N°1: 1 - 11.
14. Burits M., Bucar F., 2000. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytotherapy research*, vol 14, no 5, p. 323-328.
15. Burton G.J. and Jauniaux E., 2011. Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, vol.25, no 3, p. 287-299. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016>
16. Carip C. *Biologie appliquée à la santé*. 2ème édition, collection BTS économie sociale et familiale. Lavoisier, paris, France, 2010. 313—315.
17. Ceriello A. Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Diabetes Care*. 2008;31(Supplement 2):S181–S184. doi: 10.2337/dc08-s245.
18. Chatterjee M., Saluja R., Kanneganti S., Chinta S., Dikshit M. Biochemical and molecular evaluation of neutrophil NOS in spontaneously hypertensive rats. *Cellular and Molecular Biology*. 2007;53:84–93.
19. Chauhan, B. S., Gill, G. S., & Preston, C. (2006). Tillage system effects on weed ecology, herbicide activity and persistence: a review. *Australian Journal of Experimental Agriculture*, 46(12), 1557-1570.
20. Cici, S. Z-H., Adkins, S., Hanan, J. (2009). Modelling the morphogenesis of annual sowthistle, a common weed in crops. *Computers and Electronics in Agriculture*, 69 (1), 40- 45.
21. Cuendet M., Hostettman K., Potterat O., Dyatmiko W., (1997). Iridoid glucosides with free radical scavenging properties from *Fagraea blumei*. *Helvetica Chimica Acta*, vol 80, no 4, p. 1144-1152.
22. Dasgupta, A. and Klein, K., (2014). *Antioxidants in food, vitamins and supplements: Prevention and treatment of disease*. Academic Press.
23. Da Silva E.Z., Jamur M.C., Oliver C., (2014). Mast cell function: a new vision of an old cell. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, vol 62, no 10, p. 698–738.
24. Douaouri N., (2018). Thèse de Doctorat, Contribution à une étude phytothérapeutique, antiinflammatoire et antioxydante du grenadier (*Punica granatum L.*) – Etude in vivo. Université de Mostaganem.

Références bibliographiques

25. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*. 2002;82:47–95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
26. Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*.
27. Du B, Zhu F, Xu B. (2018). An insight into the anti-inflammatory properties of edible and medicinal mushrooms. *Journal of Functional Foods*.;47: 334–342.
28. Dutta T., (2016). Antioxidants and its effects. *Journal of Evolution of Research in Human Physiology*, vol. 2, no 2, p.10-14.
29. Frenzel L., Hermine O., 2013. Mast cells and inflammation. *Joint Bone Spine*, vol 80, no 2, p. 141-145. Doi : <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.08.013>
30. Galask R.P., Larsen B., 2012. Infectious diseases in the female patient. Springer Science & Business Media. Pp.61
31. Ganai A. A., Khan A. A., Malik Z. A., Farooqi H. Genistein modulates the expression of NF- κ B and MAPK (p-38 and ERK1/2), thereby attenuating d-galactosamine induced fulminant hepatic failure in Wistar rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2015;283:139–146. doi: 10.1016/j.taap.2015.01.012
32. Geng Y, Zhu S, Lu Z, Xu H, Shi JS, Xu ZH. Anti-inflammatory Activity of Mycelial Extracts from Medicinal Mushrooms. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2014;16(4):319— 325.
33. Germolec, D. R., Shipkowski, K. A., Frawley, R. P., & Evans, E. (2018). Markers of inflammation. *Immunotoxicity Testing*, 57-79.
34. Guerin P, (2003). Factsheet for: *Sonchus L. spp.* USGS Weeds in the West project: Status of Introduced Plants in Southern Arizona Parks.
35. Hagir G.A.E., Alsheikh A.A., Khadiga G.A.E., 2016. Phytochemical screening and antibacterial activity of *Punica granatum* fruit rind extracts. *Global Journal of Medicinal Plant Research*, vol 4, no 4, p.9-15.
36. Hajoori M., Naik M., Naik K., Desai Bhagwan S., 2014. Evaluation of antimicrobial activity of *Punica granatum* peel extracts using different solvent system, *International journal of Pharmacological Screening Methods*, vol 4, no 1, p. 26-31
37. Hajjaj G. Screening phytochimique, étude toxicologique et valorisation pharmacologique de *matricaria chamomilla l.* et de *l'ormenis mixta l.* (asteraceae). Thèse de Doctorat, Université Mohammed V, Maroc, 2017. 216 p.
38. Haioun A, Zohra HF. Activité antioxydante et anti-inflammatoire de la plante médicinale Algérienne *Anethium graveolens* et leur effet cardioprotectrice contre la toxicité de la 152

Références bibliographiques

- Anethume Graveolens. Mémoire de Master, Université des Frères Mentouri Constantine, Algérie, 2015. 29—36 p.
39. Halliwell B., 2012. Free radicals and antioxidants: updating a personal view, *Nutrition Reviews*, vol 70, no 5, p. 257–265. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x>
40. Halliwell B. and Gutteridge J.M., 2015. Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press, USA.
41. Herter J.M., Rossaint J., Zarbock A., 2014. Platelets in inflammation and immunity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol 12, no 11, p. 1764-1775. Doi : <https://doi.org/10.1111/jth.12730>
42. Khan, M. R., & Ahmed, D. (2009). Protective effects of *Digera muricata* (L.) Mart. on testis against oxidative stress of carbon tetrachloride in rat. *Food and Chemical Toxicology*, 47(6), 1393-1399.
43. Khan, M. R., Rizvi, W., Khan, G. N., Khan, R. A., & Shaheen, S. (2009). Carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity in rats: Protective role of *Digera muricata*. *Journal of ethnopharmacology*, 122(1), 91-99.
44. Khan, R. A., Khan, M. R., Sahreen, S., & Bokhari, J. (2010). Prevention of CCl₄-induced nephrotoxicity with *Sonchus asper* in rat. *Food and Chemical Toxicology*, 48(8-9), 2469-2476.
45. Khan, R. A., Khan, M. R., & Sahreen, S. (2010). Evaluation of *Launaea procumbens* use in renal disorders: A rat model. *Journal of ethnopharmacology*, 128(2), 452-461.
46. Koechlin-Ramonatou C., 2006. Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme*, vol. 20, no 4, p. 165-177.
47. Koc, S., Isgor, B. S., Isgor, Y. G., Shomali Moghaddam, N., & Yildirim, O. (2015). The potential medicinal value of plants from Asteraceae family with antioxidant defense enzymes as biological targets. *Pharmaceutical biology*, 53(5), 746-751.
48. Krystel-Whittemore M., Dileepan K.N., Wood J.G., 2016. Mast cell: a multi- functional master cell. *Frontiers in immunology*, vol 6, p. 620.
49. Kumar S., Gupta A., Pandey A. K. *Calotropis procera* root extract has capability to combat free radical mediated damage. *ISRN Pharmacology*. 2013;2013:8. doi: 10.1155/2013/691372.691372
50. Kumar S., Mishra A., Pandey A. K. Antioxidant mediated protective effect of *Parthenium hysterophorus* against oxidative damage using in vitro models. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2013;13, article 120 doi: 10.1186/1472-6882-13-120.

Références bibliographiques

51. Lee KW., Kim Y.J., Lee H.J. et Lee C.Y. (2003). Cacao has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine, *J Agric Food chem.*, 51: 7292-7295.
52. Levy, L. (1969). Carrageenan paw edema in the mouse. *Life Sciences*, 8(11), 601-606.
53. Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 13, 757.
54. Mandelker, L., (2011). "Oxidative stress, free radicals, and cellular damage." *Studies on veterinary medicine*. Humana Press, Totowa, NJ, 2011. 1-17.
55. Mebirouk R. Recherche et évaluation des activités biologiques de trois extraits d'*Helix aspersa* (aqueux, hydro alcoolique et organique) : Activités anti-inflammatoire, anti tumorale et antiangiogénique. Thèse de Doctorat. Université des frères Mentouri Constantine, Algérie, 2017. 172 p.
56. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S. P., Malik A. B., 2014. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & redox signaling*, vol 20, no 7, p. 1126-1167.
57. Mahakunakorn, P., Tohda, M., Murakami, Y., Matsumoto, K., & Watanabe, H. (2004). Antioxidant and free radical-scavenging activity of Choto-san and its related constituents. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(1), 38-46.
58. Mawalagedera, Sundara Mudiyansele Maheshini Rangika (2014): Antioxidant Activities of *Sonchus oleraceus* L.. Open Access Te Herenga Waka-Victoria University of Wellington. Thesis. <https://doi.org/10.26686/wgtn.17006254.v1>
59. Mawalagedera, S. M. M. R. (2014). Antioxidant Activities of *Sonchus Oleraceus* L. (Thèse de doctorat, Victoria University of Wellington).
60. Mawalagedera, S. M. M. R., Ou, Z. Q., McDowell, A., & Gould, K. S. (2016). Effects of boiling and in vitro gastrointestinal digestion on the antioxidant activity of *Sonchus oleraceus* leaves. *Food & function*, 7(3), 1515-1522.
61. Migdal C, Serres M, Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant, médecine/sciences, 27, (2011), 405.
62. Mohammed, H. (2020). Phytochemistry and Pharmacological Effects of Plants in Genus *Sonchus* (Asteraceae). *Records of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 4(1), 40-50.
63. Murugan, R., & Parimelazhagan, T. (2013). Study of anti-nociceptive, anti-inflammatory properties and phytochemical profiles of *Osbeckia parvifolia* Arn.(Melastomataceae). *Industrial Crops and Products*, 51, 360-369.

Références bibliographiques

64. Nagar A., Sharma V., Chhipa A.S., 2017. Role of antioxidants in biological system. Mintage Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences, vol 6, no 1, p. 7-1
65. Nimse S.B., Pal D., 2015. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. Rsc Advances, vol. 5, no 35, p. 27986-28006. Doi: <https://doi.org/10.1039/C4RA13315C>
66. Ozougwu, J. C., 2016. The role of reactive oxygen species and antioxidants in oxidative stress. International Journal of research in pharmacy and biosciences, vol 1, no 6, p. 1-8.
67. OECD (2001) Harmonised integrated classification system for human health and environmental hazards of chemical substances and mixtures. OECD, Paris, adopted 14th August 2001, (Chapter 2.1)
68. OECD (2008) Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents. OECD Guideline for testing of chemicals No. TG 408, OECD, Paris
69. Ordóñez, A. A. L., Gómez, J. D., & Vattuone, M. A. (2006). Antioxidant activities of *Sechium edule* (Jacq.) Swartz extracts. *Food chemistry*, 97(3), 452-458.
70. Pirinççioğlu, M., Kızıllı, G., Kızıllı, M., Kanay, Z., & Ketani, A. (2014). The protective role of pomegranate juice against carbon tetrachloride-induced oxidative stress in rats. *Toxicology and industrial health*, vol 30, no 10, p. 910-918..
71. Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological reviews*, 87(1), 315-424.
72. Pandey A. K. (2007). Anti-staphylococcal activity of a pan-tropical aggressive and obnoxious weed *Parihenium hysterophorus*: an in vitro study. *National Academy Science Letters*. 30(11-12):383–386
73. Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, 30(1), 11-26.
74. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
75. PROTA, (2014). PROTA4U web database. Grubben GJH, Denton OA, eds. Wageningen, Netherlands: Plant Resources of Tropical Africa
76. Puri, A. V., Khandagale, P. D., & Ansari, Y. N. (2018). A review on ethnomedicinal , pharmacological and a review on ethnomedicinal , pharmacological and phytochemical aspects of *Sonchus oleraceus* linn . (asteraceae). *IJPBS*, 8(3), 01- 09

Références bibliographiques

77. Qi Lia, Dan-Dan Donga, Qiu-Ping Huanga , Jing Lia , Yong-Yong Dua , Bin Lia , Huan-Qing Lib and Ting Huyana (2017) . The anti-inflammatory effect of *Sonchus oleraceus* aqueous extract on lipopolysaccharide stimulated RAW 264.7 cells and mice PHARMACEUTICAL BIOLOGY, VOL. 55, NO. 1, 799–809.
78. Qnais E.Y., Elokda A.S., Abu Ghalyun Y.Y., Abdulla F.A., 2007. Antidiarrheal Activity of the Aqueous Extract of *Punica granatum* (Pomegranate) Peels. *Pharmaceutical Biology*, vol 45, no 9, p. 715–720.
79. Quettier-Deleu C., Gressier B., Vasseur J., Dine T., Brunet C., Luyckx M., Cazin M., Cazin J.C., Bailleul F., Trotin F., (2000). Phenolic compounds and antioxidant activities of buckwheat (*Fagopyrum esculentum Moench*) hulls and flour. *Journal of Ethnopharmacology*, vol 72, no 1-2, p. 35-42. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00196-3](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00196-3)
80. Quezel P, Santa S (1963) Nouvelle flore de l'Algerie et des regions desertiques meridionales. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris
81. Rådmark, O., & Samuelsson, B. (2007). 5-Lipoxygenase: Regulation and possible involvement in atherosclerosis. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 83, 162–174.
82. Rahman T., Hosen I., Islam M.T., Shekhar H.U., 2012. Oxidative stress and human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, vol 3, no 7, pp. 997. Doi : [10.4236/abb.2012.327123](https://doi.org/10.4236/abb.2012.327123)
83. Roopalatha U.C., Nair V.M., 2013. Phytochemical analysis of successive re extracts of the leaves of *Moringa Oleifera* Lam. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol 5, no 3, p. 629-634
84. Singleton, V. L., & Rossi, J. A. (1965). Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *American journal of Enology and Viticulture*, 16(3), 144-158.
85. Silva J.P., Coutinho O.P., 2010. Free radicals in the regulation of damage and cell death-- basic mechanisms and prevention. *Drug discoveries & therapeutics*, vol 4, no 3, p.144-167.
86. Tarek A. El-Desouky; (2021). Evaluation of effectiveness aqueous extract for some leaves of wild edible plants in Egypt as anti-fungal and anti-toxigenic . *Heliyon*, (), -. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e06209
87. Valko M., Morris H., Cronin M. T. D. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*. 2005;12:1161–1208.

Références bibliographiques

88. Valko M., Rhodes C. J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 2006;160:1–40. doi: 10.1016/j.cbi.2005.12.009.
89. Vendruscolo, G. S., & Mentz, L. A. (2006). Levantamento etnobotânico das plantas utilizadas como medicinais por moradores do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Iheringia, Série Botânica.*, 61(1/2), 83-103.
90. Vilela, F. C., de Mesquita Padilha, M., Dos Santos-E-Silva, L., Alves-da-Silva, G., & Giusti-Paiva, A. (2009). Evaluation of the antinociceptive activity of extracts of *Sonchus oleraceus* L. in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 124(2), 306-310.
91. Vilela, F. C., Bitencourt, A. D., Cabral, L. D., Franqui, L. S., Soncini, R., & Giusti-Paiva, A. (2010). Anti-inflammatory and antipyretic effects of *Sonchus oleraceus* in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 127(3), 737-741.
92. Winter C.A, Risley E.A, Nuss G.W., 1962. Carrageenin-induced edema in hand paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proceedings of the society for Experimental Biology and Medicine*, vol 111, no 3, p. 544-547. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>
93. Wu D., Han S. N., Meydani M., Meydani S. N. Effect of concomitant consumption of fish oil and vitamin E on T cell mediated function in the elderly: a randomized double-blind trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 2006;25:300–306
94. Xanthopoulou, M. N., Fragopoulou, E., Kalathara, K., Nomikos, T., Karantonis, H. C., & Antonopoulou, S. (2010). Antioxidant and anti-inflammatory activity of red and white wine extracts. *Food chemistry*, 120(3), 665-672.
95. Xia, D. Z., Yu, X. F., Zhu, Z. Y., & Zou, Z. D. (2011). Antioxidant and antibacterial activity of six edible wild plants (*Sonchus* spp.) in China. *Natural product research*, 25(20), 1893-1901.
96. Young I., Woodside J. Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*. 2001;54:176–186.
97. Yin, J., Kwon, G. J., & Wang, M. H. (2007). The antioxidant and cytotoxic activities of *Sonchus oleraceus* L. extracts. *Nutrition research and practice*, 1(3), 189-194