



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIC ALGERIENNE DEMOCRATIQUE
ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biologie Animal

قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Thème

**Contribution à l'étude phytochimique et activité biologique
(antioxydant et gastro-protectrice) de la plante médicinale *Phlomis
bovei* de Noé**

Présenté et soutenu par : MERGHEM MOUNIR
BENARAB RAIHANA
ZEGHDANI SANDRA

Le : 17/09/2020

Jury d'évaluation :

Président du jury : ZAMA. D

Pr. Université des Frères Mentouri Constantine 1

Encadreur : AMRANI. A

MCA. Université des Frères Mentouri Constantine 1

Examineur : BELMAHI. M.H

Dr. Université Salah Boubnider Constantine 3

Année universitaire 2019-2020

Remerciements

Nous remercions ALLAH de nous avoir accordé le courage et la volonté d'achever ce travail.

Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance et notre gratitude à notre encadreur, Dr. Amrani Amel, et la remercions de nous avoir encadré, orienté, aidé et conseillé surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué grandement à la réalisation de notre travail.

Nous voudrions remercier également les membres du jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'évaluer et de juger notre travail.

Nous souhaitons aussi exprimer nos vifs remerciements à l'ensemble des professeurs pour leur soutien moral et intellectuel durant les précédentes années.

Dédicace

À l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

À la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie ma mère qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour tous les sacrifices qu'elle me contente, toute la confiance qu'elle m'accorde tout l'amour dont elle m'entoure.

À mon honorable père, qui m'a appris le sens de la persévérance tout au long de mes études, qui représente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Que dieu les garde et les protège.

À mon cher frère Salah Eddine pour son encouragement qui m'ont été d'un grand soutien.

Aux grands absents de ce jour. À ceux qui auraient été fiers de ce jour. À ceux pour qui ce jour voit le jour. À mes grands-parents que dieu ait leurs âmes.

À toutes familles Benarab et Boutmedjet. À tous mes camarades.

À tous ceux qui me sont chers.

Benarab Rayhana Kuds

Dédicace

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie ce modeste travail :

À mes chers parents qui m'ont toujours encouragé, pour leurs sacrifices, leurs soutiens et leurs précieux conseils durant toute ma vie. Que dieu vous bénisse et vous garde en bonne santé.

À mes chères sœurs..... Pour leurs encouragements qui m'ont été d'un grand soutien. Vous vous êtes montrés de bons conseils.

À toutes familles.....et à mes oncles, mes tantes.

À mes chers amis qui me rendent la vie plus belle, sans exception.

Merghem Mounir

Dédicace

Avec un énorme plaisir et une immense joie, je dédie ce mémoire à mes parents qui n'ont jamais cessé leurs sacrifices à mon égard et qui m'ont toujours fait preuve de leurs encouragements et de leur Soutien précieux pour que je puisse atteindre mon objectif. Puisse Allah les protéger et leur prêter longue vie.

A mon frère Tarek auquel je ne saurais traduire sur du papier l'affection que j'ai pour lui, j'implore Allah de lui réserver un avenir meilleur.

A ma sœur Dina et en témoignage de l'attachement et de l'amour que j'ai pour elle, je lui souhaite tout le bonheur du monde.

A toute la famille et à ma chère amie Ines pour tous les bons moments qu'on a vécus ensemble.

A tous mes enseignants et mes collègues.

Zeghdani Sandra

Table des matières

Liste des Abréviations

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Introduction.....01

PARTIE I : PATIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : L'Estomac

1. Anatomie de l'estomac.....	03
1.1. Anatomie descriptive.....	03
1.2. Situation de l'estomac	03
1.3. La configuration externe de l'estomac.....	04
1.3.1. Les portions.....	04
1.3.2. Dimensions.....	04
1.3.3. Les faces	05
1.3.4. Les bords.....	05
1.3.5. Les orifices.....	05
1.3.6. Les moyens de fixité.....	06
1.4. La constitution de la paroi interne de l'estomac.....	06
2. Histologie de l'épithélium gastrique.....	07
2.1. Les glandes gastriques.....	07
2.2. Les glandes fundiques.....	07
2.3. Les glandes pyloriques.....	08
3. La physiologie de l'estomac.....	09
3.1. La digestion mécanique.....	09
3.2. La digestion chimique.....	09
4. La vascularisation de l'estomac.....	09
4.1. La vascularisation artérielle.....	09
4.2. La vascularisation veineuse.....	10
4.3. Les nerfs.....	11
4.4. La vascularisation lymphatique	12

5. Secrétions gastriques.....	13
5.1. Le suc gastrique	13
5.2. Formation des sécrétions.....	13
5.3. Contrôle de la sécrétion acide.....	14
6. Les maladies gastriques.....	15
6.1. Les gastrites	15
6.1.1. Les gastrites aiguës.....	16
6.1.2. Les gastrites chroniques.....	16
6.2. L'ulcère.....	16
6.2.1. Facteurs favorisant l'apparition d'ulcère gastrique.....	17
6.2.1. Physiopathologie.....	19
6.2.3. Les symptômes de l'ulcère gastrique.....	20
6.2.4. Traitements des ulcères.....	20
6.3. Le cancer	22
6.3.1. Les facteurs de risque du cancer gastrique	22
7. Effets gastro-protecteurs des plantes médicinales.....	24

CHAPITRE II : Composés antioxydants et leur mécanisme d'action

1. Le stress oxydatif.....	30
1.1. Les espèces réactives de l'oxygène.....	30
1.1.1. Le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$).....	31
1.1.2. Radical hydroxyle (OH^{\cdot}).....	32
1.1.3. Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).....	32
1.1.4. Oxygène singulet (1O_2).....	32
1.1.5. Radical peroxyde (ROO^{\cdot}).....	33
1.2. Les sources des Espèces réactives d'oxygène.....	33
1.2.1. Sources intracellulaires	33
1.2.1.1. La mitochondrie.....	34
1.2.1.2. Les enzymes.....	35
A. NADPH Oxydase.....	35
B. Xanthine Oxydase.....	35
1.2.1.3. Oxyde Nitrique-Synthase.....	36

1.2.1.4. Le peroxysome.....	36
1.2.2. Sources extracellulaire.....	37
1.3. Dommages oxydatifs aux biomolécules.....	38
1.3.1. Oxydation des lipides.....	38
1.3.2. Oxydation des protéines.....	39
1.3.3. Oxydation de l'ADN.....	40
2. Systèmes de défenses antioxydants.....	41
2.1. Système enzymatique primaire.....	42
2.2. Système non enzymatique.....	43
2.3. Caractéristiques des antioxydants.....	43
2.4. Mécanismes d'action des antioxydants.....	44
2.4.1. Composés phénoliques.....	44

CHAPITRE III : Présentation du Matériel Végétal

1. Généralités sur la famille des Lamiacées.....	46
1.1. Généralités.....	46
1.2. Description botanique.....	47
1.3. Classification.....	47
2. Description botanique du genre <i>Phlomis</i>	47
3. L'espèce <i>Phlomis bovei</i> de Noé.....	50
3.1. Description.....	50
3.2. Classification.....	50
3.3. Localisation géographique.....	51
3.4. Synonymes.....	51
3.5. Nom vernaculaire.....	51
3.6. Usages traditionnels.....	52
4. Les métabolites secondaires de genre <i>Phlomis</i>	52
4.1. Les composés phénoliques.....	52
4.1.1. Les phénylpropanoïdes.....	53
4.1.1.1 Définition.....	53
4.1.1.2 Les phényléthanoïdes de <i>Phlomis bovei</i> de Noé.....	55
4.1.2. Les flavonoïdes.....	56

4.1.2.1. Définition.....	56
4.1.2.2. Classification.....	57
4.1.2.3. Les flavonoïdes de genre <i>Phlomis</i>	58
4.2. Les Iridoïdes.....	60
4.3. Autres métabolites secondaires.....	61
5. Activité biologique du genre <i>phlomis</i>	61
5.1. Activité gastro-protecteur.....	62
5.1.1. <i>Phlomis grandiflora</i>	63
5.1.2. <i>Phlomis crinita</i> Subsp. <i>mauritanica</i>	63

PARTIE I : PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE IV : Matériels et Méthode

1. Matériel végétal.....	64
2. Extraction.....	64
2.1. Extraction solide-liquide.....	64
2.2. Extraction liquide-liquide.....	64
3. Etude qualitative.....	67
3.1. Chromatographie couche mince (CCM).....	67
3.1.1. Principe.....	67
3.1.2. Méthode.....	67
3.2. Analyse spectrale.....	69
3.2.1. Principe.....	69
3.2.2. Méthode.....	70
3.3. Activité antioxydante.....	70
3.3.1. Principe.....	70
3.3.2. Méthode.....	70
3.4. Test des flavonoïdes.....	71
3.4.1. Principe.....	71
3.4.2. Méthode.....	71
3.5. Test des tanins.....	72

CHAPITRE V : Résultats et Discussion

1. Etude qualitative.....	73
1.1. Chromatographie couche mince (CCM).....	73
1.2. Analyse spectrale.....	76
1.2.1. Quercétine.....	76
1.2.2. Phase Ether diéthylique.....	77
1.2.3. Phase Acétate d'éthyle.....	77
1.2.4. Phase Butanone.....	78
1.2.5. Phase Eau résiduelle.....	78
1.3. L'activité antioxydante.....	79
1.4. Test flavonoïdes et tanins.....	80
Conclusion.....	82
Références Bibliographiques	
Résumé	

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AGPI	Acides gras polyinsaturés
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ATP	Adénosine triphosphate
CAT	Catalase
Cellule ECL	Cellule enterochromaffine-like
Cellules G	Cellules neuroendocrines à gastrine
CO ₂	Dioxyde de carbone
COX1	Cyclooxygénase 1
COX2	Cyclooxygénase 2
GPx	Glutathion peroxydase
GSH	Glutathion réduit
H ₂ CO ₃	Acide carbonique
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
HCl	Acide chlorhydrique
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
HTP	Hypertension portale
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
LDL	Lipoprotéines de basse densité
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.
N ₂ O ₃	Trioxyde de diazote
NO ₂ ⁺	Ion nitronium
NO [•]	Oxyde nitrique
¹ O ₂	Oxygène singulet
O ₂ ^{•-}	Anion radical superoxyde
OH [•]	Radical hydroxyle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONOO [•]	Peroxynitrite
ONOOCO ₂ ⁻	Nitrosoperoxy carbonate
ONOOH	Acide peroxy nitreux
PH	potentiel d'hydrogène
RL	Radicaux libres
ROO [•]	Radical peroxyde
ROS / ERO	Espèces réactives de l'oxygène
SOD	Superoxyde dismutase
UO	Urate oxydase
XO	Xanthine oxydase
XOR	Xanthine oxydoréductase

Liste des figures

- Figure 01 : Anatomie de l'estomac**
- Figure 02 : Situation de l'estomac**
- Figure 03 : Les différentes portions de l'estomac**
- Figure 04 : Coupe frontale de l'estomac**
- Figure 05 : La structure de la paroi gastrique**
- Figure 06 : Composition cellulaire de l'épithélium gastrique**
- Figure 07 : La vascularisation artérielle de l'estomac**
- Figure 08 : La vascularisation veineuse de l'estomac**
- Figure 09 : L'innervation de l'estomac**
- Figure 10 : Drainage lymphatique de l'estomac**
- Figure 11 : Formation des sécrétions**
- Figure 12 : Contrôle de la sécrétion gastrique**
- Figure 13 : Montrant l'ulcère gastrique**
- Figure 14 : Principales voies de l'ulcère gastrique induites par l'éthanol**
- Figure 15 : Schéma physiopathologique de l'ulcère gastroduodéal**
- Figure 16 : Le mécanisme des effets gastro-protecteurs des plantes médicinales**
- Figure 17 : La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants**
- Figure 18 : Principaux sites intracellulaires de production des ERO**
- Figure 19 : Les principaux sites de production d'espèces réactives de l'oxygène dans une mitochondrie**
- Figure 20 : Processus enzymatique catalysé par la xanthine oxydase**
- Figure 21 : Les différentes sources des radicaux**
- Figure 22 : Cibles biologiques et endommagement oxydatifs induits par les espèces Oxygénées réactives**
- Figure 23 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés**
- Figure 24 : Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire**
- Figure 25 : La réaction de la base guanine avec le radical hydroxyle**

Figure 26 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules

Figure 27 : Défenses antioxydantes dans l'organisme

Figure 28 : Classification schématique des polyphénols

Figure 29 : Répartition géographique de la famille des Lamiacées dans le monde entier

Figure 30 : *Phlomis bovei* de Noé

Figure 31 : Zones de répartition de *P. Bovei* (en vert)

Figure 32 : Structure du noyau phénol

Figure 33 : Représentation simplifiée du métabolisme des phénylpropanoïdes

Figure 34 : Structure de base des flavonoïdes

Figure 35 : Les différentes classes de flavonoïdes

Figure 36 : Quelques flavonoïdes et dérivés d'acide cinnamique isolés de l'espèce *Phlomis bovei* De Noé

Figure 37 : les étapes de l'extraction solide-liquide

Figure 38 : Ampoule à décanter contenant l'extrait global et l'éther de pétrole

Figure 39 : Dessin de chromatographie couche mince, les points colorés sont les dépôts d'échantillons

Figure 40 : Spectres UV/Visible de flavonol (Quercétine)

Figure 41 : Les 5 tubes contenant 3 ml de DPPH (0,4) (temps 0)

Figure 42 : Réaction entre les flavonoïdes et AlCl₃

Figure 43 : Le spectre d'absorption de la molécule Quercétine

Figure 44 : la formule chimique du Quercétine

Figure 45 : Le spectre d'absorption de la phase Ether diéthylique

Figure 46 : la formule chimique du chalcone

Figure 47 : Le spectre d'absorption de la phase Acétate d'éthyle

Figure 48 : la formule chimique du chalcone

Figure 49 : Le spectre d'absorption de la phase Butanone

Figure 50 : la formule chimique du chalcone

Figure 51 : Le spectre d'absorption de la phase Eau résiduelle

Figure 52 : la formule chimique du flavone

Figure 53 : Les 5 tubes contenant 3 ml de DPPH (0,4) et 2ml des phases Après 1 min

Figure 54 : Les 5 tubes contenant 3 ml de DPPH (0,4) et 2ml des phases Après 1h

Figure 55 : Test flavonoïdes et l'apparition d'une couleur jaune

Figure 56 : Test tanins et l'apparition d'une couleur bleu-vert

Schéma 1 : Récapitulatif du protocole expérimental

Liste des tableaux

Tableau 01 : Facteurs de risques de cancer

Tableau 02 : Tableau récapitulatif des plantes proposées par la bibliographie pour le traitement des affections de l'appareil digestif

Tableau 03 : Tableau récapitulatif des plantes qui ont l'effet gastro-protecteur

Tableau 04 : Les réactions des espèces réactives d'oxygène

Tableau 05 : La distribution du genre *Phlomis* par pays ou région

Tableau 06 : La distribution des espèces de *Phlomis* par pays

Tableau 07 : classification de l'Espèce *Phlomis Bovei de Noé*

Tableau 08 : Les phénylpropanoïdes isolés de l'espèce *Phlomis Bovei de Noé*

Tableau 09 : Les flavonoïdes isolés de l'espèce *Phlomis Bovei de Noé*

Tableau 10 : Activités biologiques des espèces *Phlomis*

Tableau 11 : La relation entre la fluorescence et la structure des flavonoïdes

Tableau 12 : Gammes des longueurs d'onde d'absorption UV pour les différentes classes de flavonoïdes

Tableau 13 : Résultats de la chromatographie sur couche mince (1=Ether diéthylique, 2=Acétate d'éthyle, 3=Butanone, 4= Eau résiduelle, 5= Quercétine)

Tableau 14 : RF et fluorescences des molécules de chaque phase sans le réactif de Neu

Tableau 15 : RF et coloration des molécules de chaque phase avec le réactif de Neu après 24h

Tableau 16 : montrant l'activité antioxydant dans l'extrait aqueux de *Phlomis Bovei de Noé*

Tableau 17 : Résultats des tests phytochimiques de la mise en évidence de quelques composés



INTRODUCTION

Le monde scientifique est envahi par un nouveau concept, celui du « stress oxydant », une situation où la cellule ne contrôle plus la quantité de radicaux libres qu'elle produit, entraînant ainsi la plupart des maladies telles que les maladies cardiovasculaires, gastro-intestinales, neurodégénératives et le cancer (Pincemail et al., 2002).

L'ulcère est l'un des événements fréquents et des maladies gastro-intestinales qui peut être induit par de nombreux facteurs, notamment le stress, le tabagisme, l'alcool, l'infection par *Helicobacter pylori*, et l'utilisation accrue de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Li et al., 2016).

La physiopathologie de l'ulcère gastrique s'est généralement concentrée sur le déséquilibre entre les facteurs agressifs et protecteurs de l'estomac, tels que la sécrétion d'acide-pepsine, la barrière muqueuse, la sécrétion du mucus, le flux sanguin, la régénération cellulaire, les prostaglandines et les facteurs de croissance épidermique (Joseph et al., 2010). Les lésions gastriques induites par l'éthanol sont principalement liées à une infiltration intense dans la sous-muqueuse qui favorise la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), une diminution du mucus, une déplétion des groupes sulfhydryles et une diminution du flux sanguin, entraînant des dommages à la muqueuse gastrique. Les ROS, en particulier le radical hydroxyle, jouent un rôle majeur en provoquant des dommages oxydatifs de la muqueuse dans tous les types d'ulcères. Pour déterminer le mécanisme possible par lequel des substances peuvent agir pour favoriser la gastro-protection, plusieurs molécules antioxydantes telles que la quercétine et la curcumine ont été étudiées précédemment (Rtibi et al., 2015).

La toxicité gastro-intestinale d'origine des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut atteindre 4 à 8% par an et les complications sont encore plus élevées pour les personnes présentant des facteurs de risque supplémentaires tels que des antécédents de maladie ulcéreuse (Griffin et Scheiman, 2001). L'action inhibitrice de l'indométacine sur la synthèse des prostaglandines couplée à la formation de radicaux libres a été considérée comme un événement biochimique critique dans la pathogenèse de l'ulcération gastrique (Zaghlool et al., 2019). Une compréhension de ces événements pourrait être d'une importance capitale dans la conception de nouveaux médicaments antiulcéreux. Divers médicaments antiulcéreux synthétiques sont actuellement disponibles et certains d'entre eux comme la cimétidine, le misoprostol, la ranitidine, l'oméprazole et l'ésoméprazole sont utilisés pour gérer et guérir l'ulcère gastrique induit par les AINS (Hawkins C., Hank, 2000). Cependant, chacun de ces médicaments confère

Introduction

des effets secondaires plus simples à graves, ce qui incite à rechercher des médicaments anti-ulcères non toxiques, facilement accessibles et abordables. L'enquête sur la phytothérapie des plantes médicinales qui sont très appréciées et largement utilisées dans les systèmes de médecine traditionnelle pourrait fournir une formulation efficace pour une meilleure gestion.

La phytothérapie gagne rapidement du terrain dans le maintien de la santé humaine et dans la prévention de certaines maladies comme l'ulcère gastrique résultant de la toxicité alcoolique (Rtibi et al., 2015) ou médicamenteuse (Raji et al., 2011). *Phlomis sp* appartient à cette classe de plantes thérapeutiques (renferme des phyto-nutriments dotés d'excellentes propriétés antioxydantes qui jouent un rôle important dans la gestion des troubles liés à la toxicité gastrique) (Gürbüz et al., 2003 ; Limem-Ben Amor et al., 2009 ; Zaabat et al., 2020).

Le présent travail a pour objectif la caractérisation et l'étude de l'activité antioxydante et gastro protecteur des extraits du *Phlomis bovei* de Noé. Cette plante, de la famille des Lamiacées, est une espèce rare et endémique en Algérie. Connue sous différents noms vernaculaires desquels nous pouvons citer : Kayat El Adjarah, Amezough guilef, Faseouan, Tarseouan, Iniji, R'ilef et Azaref. Généralement utilisée en médecine traditionnelle comme cicatrisant, antidiabétique, anti-diarrhéique, antimicrobien et antioxydant.

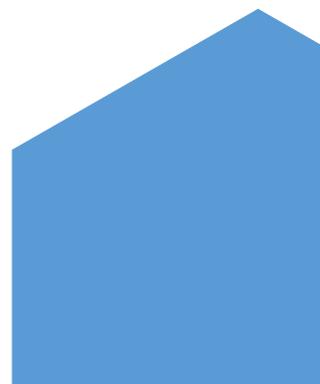
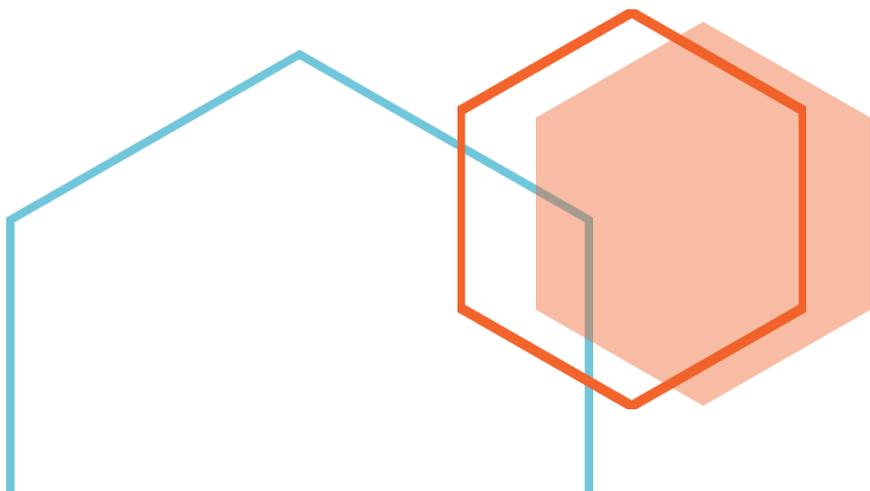
Pour réaliser cet objectif, la présente étude est divisée en deux parties, dont la première est une partie théorique qui comprend, dans un premier lieu, la description de l'estomac, ainsi que l'ulcère gastrique et sa pathologie. Le 2^{ème} chapitre exposera le stress oxydatif (composés antioxydants et leur mécanisme d'action) et le 3^{ème} chapitre sera consacré à la description de la plante *Phlomis bovei* de Noé et ses aspects thérapeutiques.

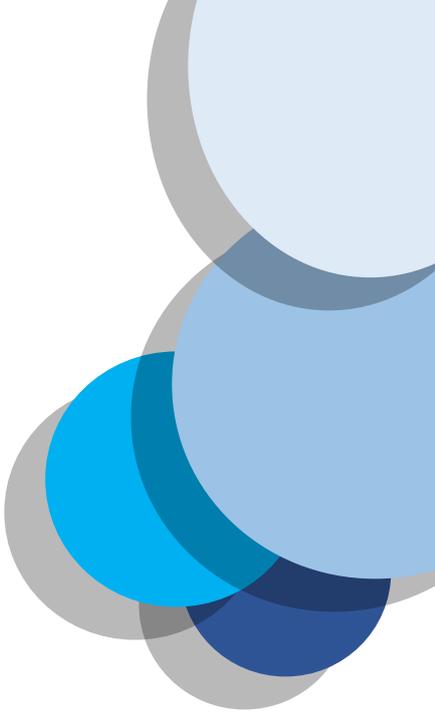
La deuxième partie est une partie pratique qui porte sur l'analyse phyto-chimique de notre plante étudiée, ainsi que la détermination de son activité antioxydante.

Nous terminerons notre travail par une conclusion générale englobant ainsi les principaux résultats et recommandations pour cette étude.

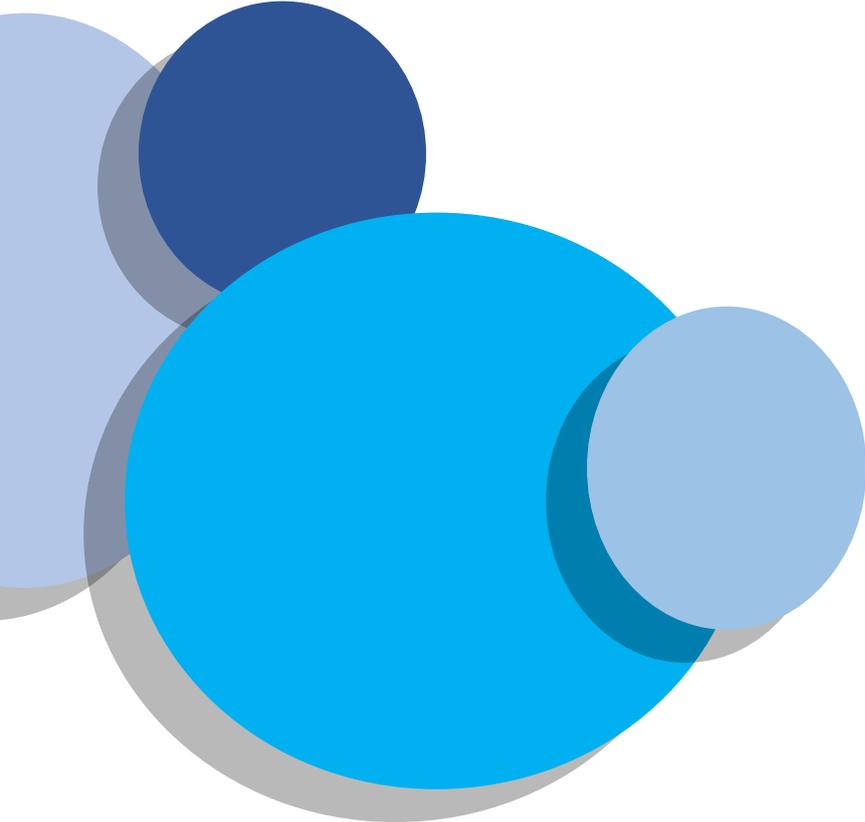


PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE





CHAPITRE I : L'ESTOMAC



1. Anatomie de l'estomac

1.1. Anatomie descriptive

L'estomac aussi appelé poche stomacale est la portion du tube digestif en forme de poche, située entre l'œsophage et le duodénum. L'estomac est en rapport anatomique avec le foie, la rate, le pancréas, le diaphragme et les intestins (Figure 1). Il est situé au-dessus du méso cœlon (Elaine et Marieb, 2008).

L'estomac permet d'assurer la digestion par ses fonctions mécaniques (brassage) et chimiques en mélangeant les aliments aux sucs gastriques (eau, acide chlorhydrique, enzymes). Pour une digestion idéale, le pH de l'estomac est compris entre 1,5 (pendant la nuit) et 5 (en début de digestion) : les enzymes gastriques fonctionnent à pH acide (un $\text{pH} < 7$) (Zeitoun et al., 2014).

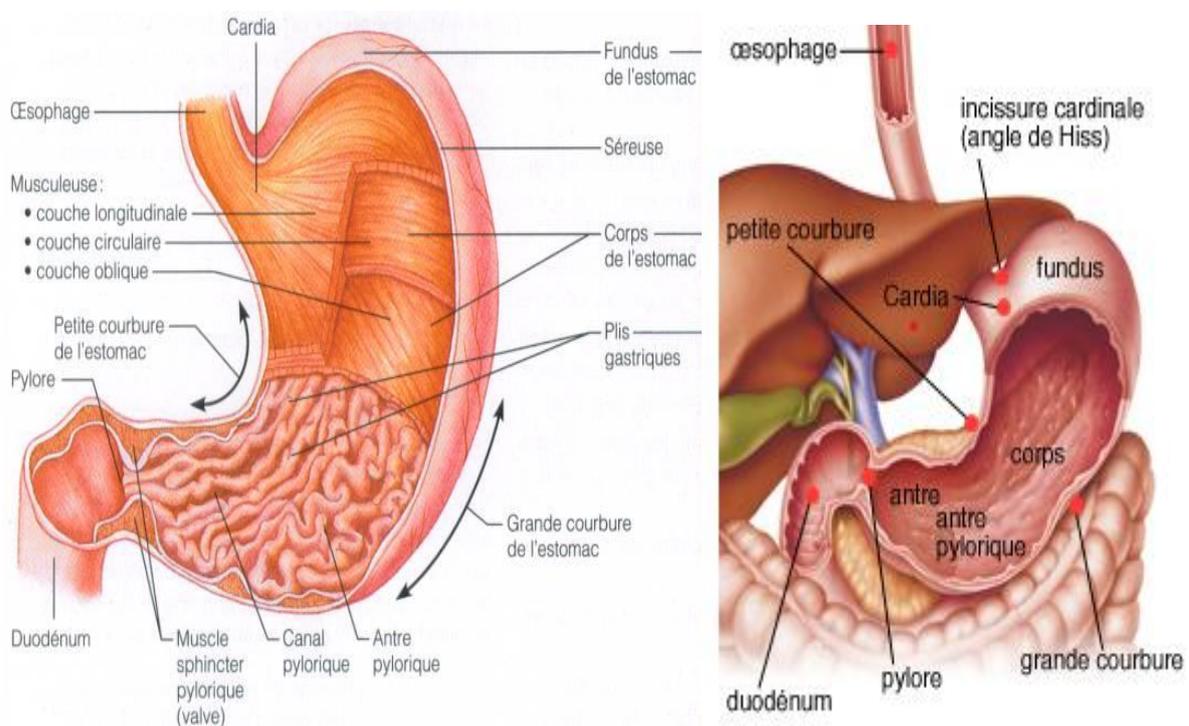


Figure 1 : Anatomie de l'estomac (Arcagy Gineco, 2018).

1.2. Situation de l'estomac

L'estomac est un réservoir musculéux interposé entre l'œsophage et le duodénum (Figures 1, 2). Il est situé dans la loge sous-phrénique gauche comprise entre :

- ⊗ **En haut** : le diaphragme et le lobe gauche du foie.
- ⊗ **En bas** : le cœlon transverse et son méso.
- ⊗ **En dedans et à droite** : la région cœliaque de Lushka.

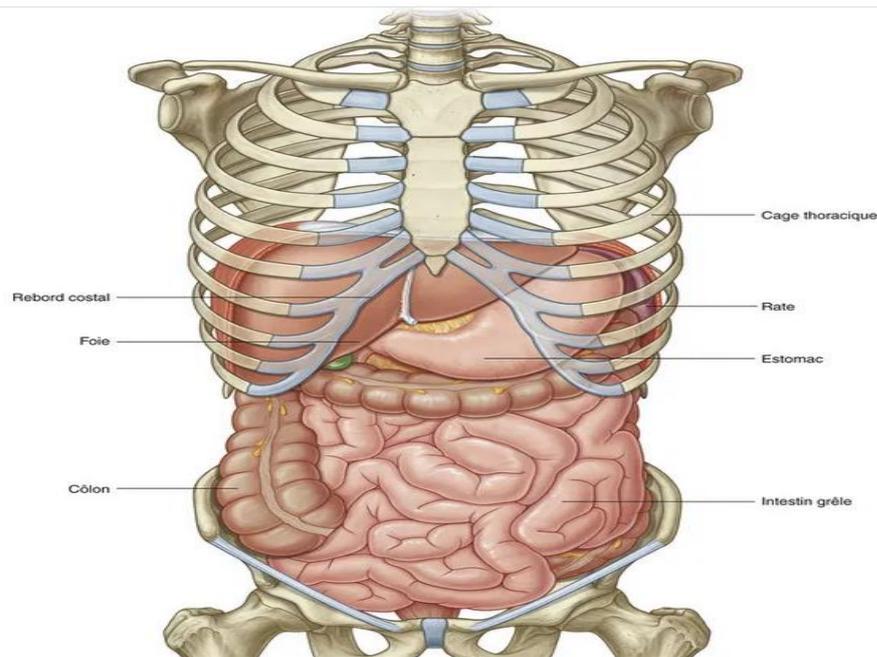


Figure 02 : Situation de l'estomac (Medicine Key.2017).

En grande partie sous-thoracique, l'estomac se projette sur l'hypochondre gauche et sur l'épigastre. Son orifice supérieur, le cardia, est situé à gauche de la dixième vertèbre thoracique. Son orifice inférieur, le pylore, est situé à droite de la première vertèbre lombaire (Thieret, M).

1.3. La configuration externe de l'estomac

1.3.1. Les portions

L'estomac a une forme en J avec deux portions :

- *Portion verticale descendante* : elle constitue environ les 2/3 de l'estomac, elle est oblique en bas et en dedans et présente deux segments de haut en bas : le fundus (grosse tubérosité), et le corps de l'estomac.
- *Portion horizontale ou transversale* : correspond à la partie pylorique, qui comprend de gauche à droite : l'antrum pylorique et le canal pylorique (Figure 03).

1.3.2. Dimensions

Les dimensions de l'estomac sont variables ; l'estomac moyennement distendu mesure :

- 20 à 25 cm de longueur.
- 10 à 12 cm de largeur.
- 8 à 10 cm dans son diamètre antéropostérieur.
- Sa capacité étant de 600 à 2000 cm³ (Manesri, 2010).

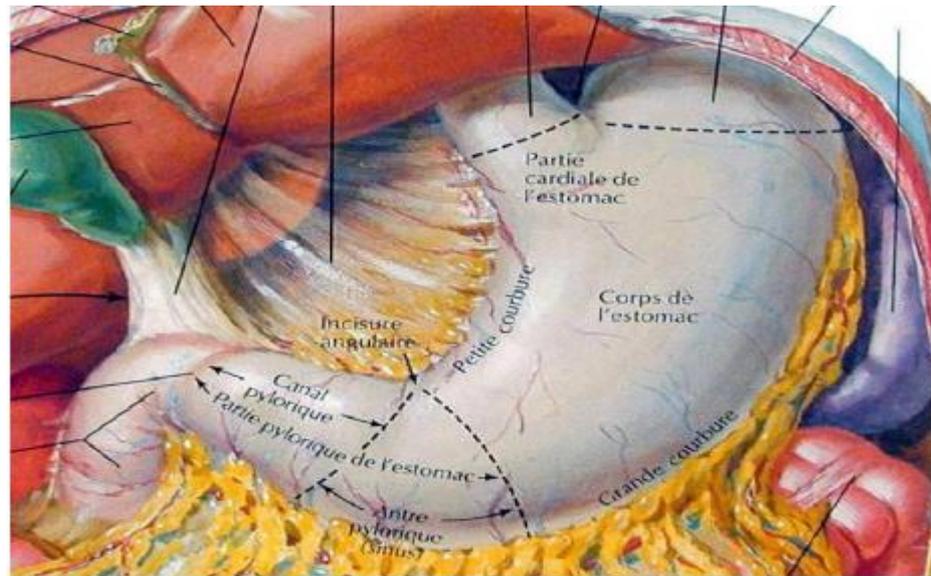


Figure 03 : Les différentes portions de l'estomac (Frank, S., Netter, H.2001).

1.3.3. Les faces :

L'estomac présente deux faces :

- Une face ventrale qui regarde vers la grande cavité péritonéale et la paroi abdominale.
- Une face dorsale qui regarde vers la bourse omentale ou arrière cavité des épiploons (derrière l'estomac et en avant du pancréas, entre la rate et le foie).

1.3.4. Les bords

On distingue deux bords :

- Le bord **droit** ou **petite courbure**, est concave. L'angle des parties verticale et oblique est très aigu en position debout. On l'appelle incisure angulaire.
- Le bord **gauche** ou **grande courbure** est convexe. Il forme avec l'œsophage un angle très aigu, l'angle de Hiss (Figure04).

1.3.5. Les orifices

On distingue deux orifices :

- **Le cardia** est l'orifice supérieur et est connecté, en haut, à l'œsophage.
- **Le pylore** est l'orifice inférieur, duodénal. C'est un canal circulaire, épais, qui est un véritable sphincter du fait de l'épaississement de la couche musculaire moyenne. Il mesure 5 à 6 mm d'épaisseur et permet le passage progressif du contenu gastrique (Arcagy Gineco, 2018).

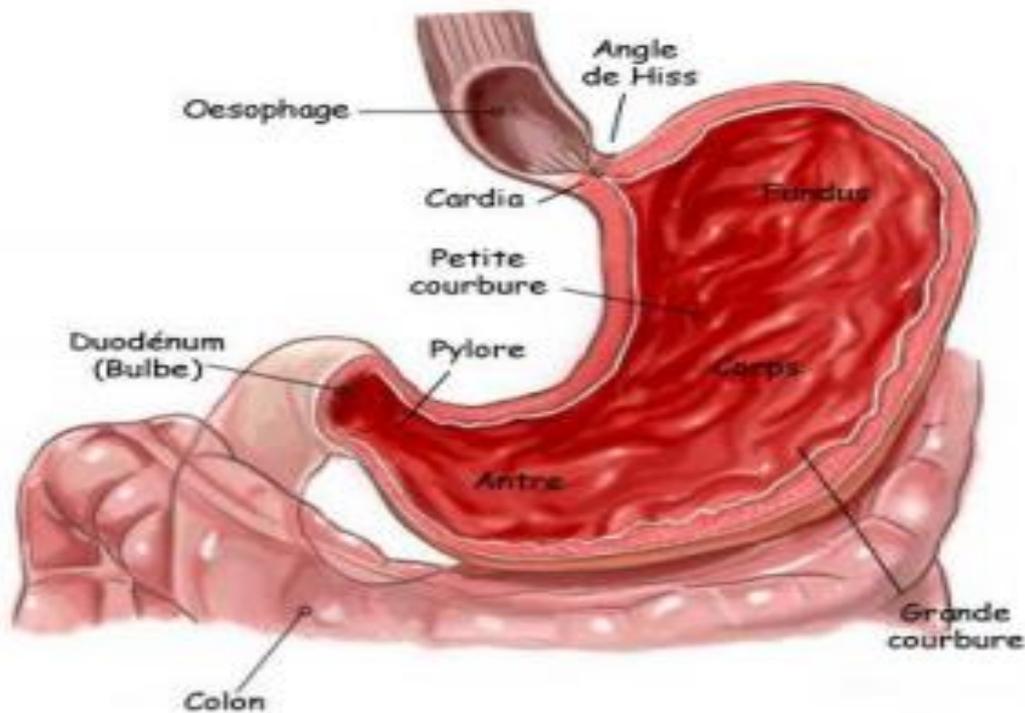


Figure 04 : Coupe frontale de l'estomac (Boukhatmi. L).

1.3.6. Les moyens de fixité

Dans la loge gastrique, l'estomac a des connexions avec les organes de voisinage. Il est relié par :

- Le ligament gastro-hépatique au **foie**.
- Le ligament gastro-colique au **côlon transverse**.
- Le ligament gastro-splénique à **la rate**.
- Le ligament gastro-phrénique à **la paroi postérieure** (Ait Benamar, 2009).

1.4. La constitution de la paroi interne de l'estomac

Se compose de 04 couches (Figure 05) :

- ◆ La séreuse : le péritoine.
- ◆ La musculaire qui se compose de 3 couches
 - Superficiel : couche musculaire longitudinal.
 - Moyen : couche musculaire circulaire.
 - Profond : couche musculaire oblique.
- ◆ La sous-muqueuse : très lâche.

- ◆ La muqueuse : blanche, rosée à larges plis, glandulaire (Ait Benamar, 2009)

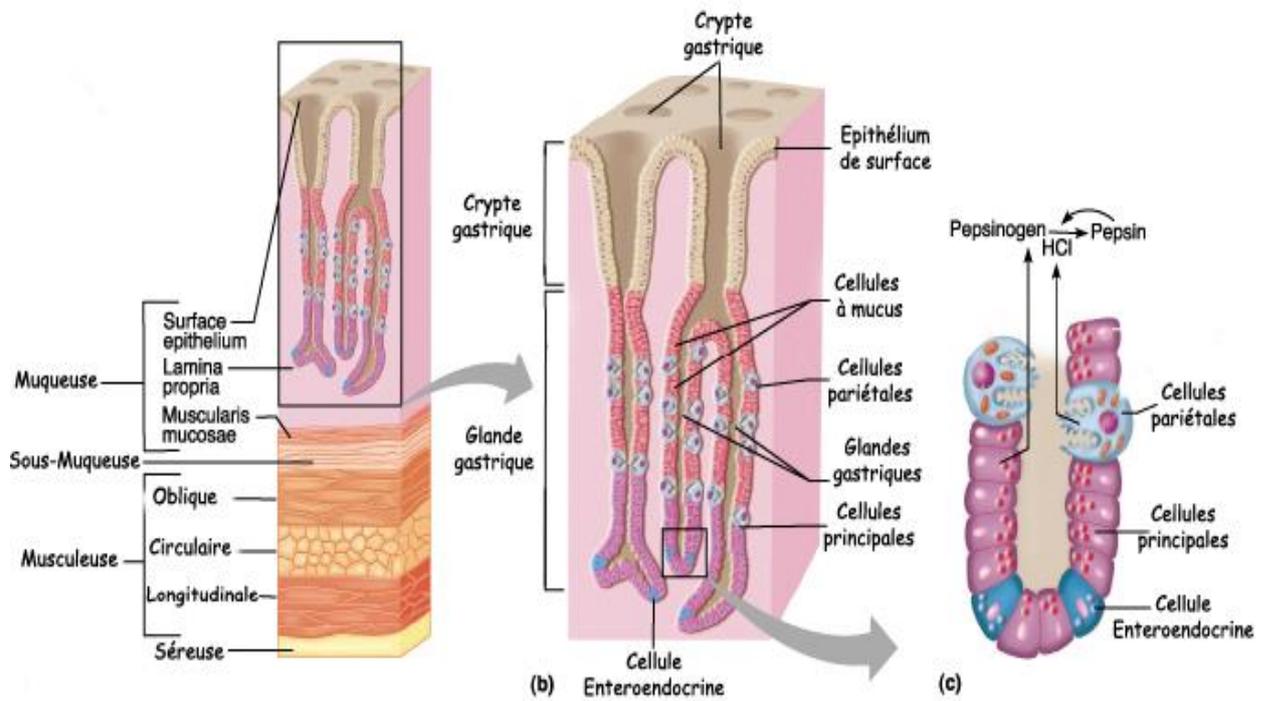


Figure 05 : Différentes couches de la paroi gastrique avec les cryptes et glandes gastriques ainsi que les cellules sécrétant les substances indispensables pour son fonctionnement (Mariab, 2010).

2. Histologie de l'épithélium gastrique

L'épithélium gastrique se constitue de 3 types de glandes :

2.1. Les glandes gastriques

Sont identifiées en fonction de leur localisation et sont ancrées dans l'épithélium sous forme de cryptes (invaginations tubulaires).

2.2. Les glandes fundiques

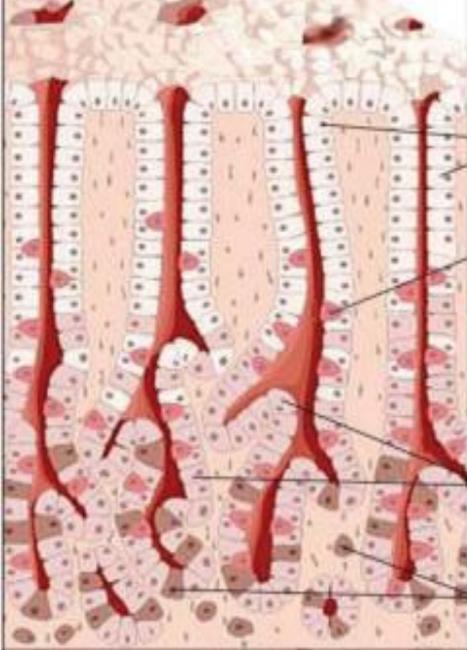
Constituent entre 70 et 80% du total des glandes présentes dans l'estomac, elles comprennent 5 types de cellules épithéliales matures :

- ⌘ Les cellules à mucus (mucocytes) sécrètent du mucus riche en glycoprotéines, le mucus joue un rôle dans la lubrification et la protection de la muqueuse contre l'autodigestion. (Allen, 2005)
- ⌘ Les cellules pariétales sécrètent l'acide chlorhydrique (HCl), nécessaire à la conversion du pepsinogène en pepsine, synthétisent également le facteur intrinsèque captant la vitamine B₁₂ dans la lumière gastrique pour être ensuite absorbée au niveau de l'iléon.
- ⌘ Les cellules endocrines déversent leurs produits de sécrétion directement dans le sang à travers la membrane basale ; d'où les types cellulaires sont : les cellules à gastrine

(cellules G), les cellules à somatostatine (cellules D), les cellules glucagon-like, les cellules entérochromaffines sécrétant la sérotonine et les cellules entérochromaffines-like sécrétant l'histamine.

Les cellules principales sécrètent deux molécules nécessaires à la digestion gastrique, le pepsinogène (précurseur de la pepsine) et une lipase gastrique, la première impliquée dans la dégradation des protéines en acides aminés et la deuxième assure la dégradation des lipides en acides gras (Figure06).

Les cellules régénératrices (les cellules souches) sont impliquées dans les processus de réparation tissulaire, de régénération et auto-renouvellement de l'épithélium gastrique (Bado, 2011).



Type de cellule	Fonction	Localisation	
Mucocytes	Mucus	A N T R E	F O N D U S
Cellules endocrines	Hormones (Gastrine, Somatostatine, cholecystokinine...)		
Cellules régénératrices	Renouvellement tissulaire		
Cellules pariétales	HCl et facteur intrinsèque		
Cellules principales	Enzymes (lipase, pepsinogène)		

Figure 06 : Composition cellulaire de l'épithélium gastrique (Marieb, 2008)

2.3. Les glandes pyloriques

Situées au niveau du pylore, ne représentent que 15% des glandes gastriques et sont constituées de cellules endocrines, cellules à mucus et cellules régénératrices.

3. La physiologie de l'estomac

Dans le processus digestif, l'estomac assure 2 principaux rôles :

3.1. La digestion mécanique

Elle résulte du travail important que réalise la musculature. A l'intérieur de l'estomac, les aliments sont broyés, malaxés, puissamment brassés et homogénéisés.

La fonction motrice de l'estomac est dominée par des ondes péristaltiques qui commencent vers le milieu du corps gastrique et progresse vers le pylore avec un rôle propulsif. L'évacuation gastrique commence aussitôt qu'une grande partie de l'estomac est devenue suffisante pour traverser le pylore ainsi les ondes péristaltiques ferment d'abord le pylore et élèvent la pression dans l'antrum jusqu'à forcer le passage du chyme gastrique à travers le pylore qui s'ouvre et se referme aussitôt après évaluation du contenu gastrique dans le duodénum pour empêcher le reflux (Jérôme, K. 2017).

3.2. La digestion chimique

Elle est assurée par l'ensemble des sécrétions gastriques appelées « suc gastrique ». Cette sécrétion se fait au niveau de la muqueuse gastrique par les cellules sécrétrices qui sont :

- Les cellules pariétales qui secrètent l'HCl.
- Les cellules principales qui secrètent le pepsinogène, précurseur de la pepsine.
- Les cellules mucipares : qui secrètent le mucus et le facteur intrinsèque.
- Les cellules à sécrétion endocrine qui secrètent 2 hormones principales : la gastrine et la sérotonine.

4. La vascularisation de l'estomac

4.1. La vascularisation artérielle

Elles proviennent des trois branches du tronc cœliaque (Figure 07) :

✂ **L'artère coronaire stomacique** qui donne : l'artère cardio-tubérositaire puis une branche antérieure et une postérieure qui s'anastomosent avec les branches de l'artère pylorique pour former **l'arcade de la petite courbure**.

- ✧ **L'artère hépatique** qui fournit : l'artère gastro-épiploïque droite (branche de l'artère gastroduodénale) s'anastomose avec l'artère gastro-épiploïque gauche (branche de l'artère splénique) pour former **l'arcade de la grande courbure**.
- ✧ **L'artère splénique** qui fournit : l'artère gastro-épiploïque gauche, les vaisseaux courts destinés à la grande courbure et l'artère gastrique postérieure (Frank, S., Netter, H.2001).

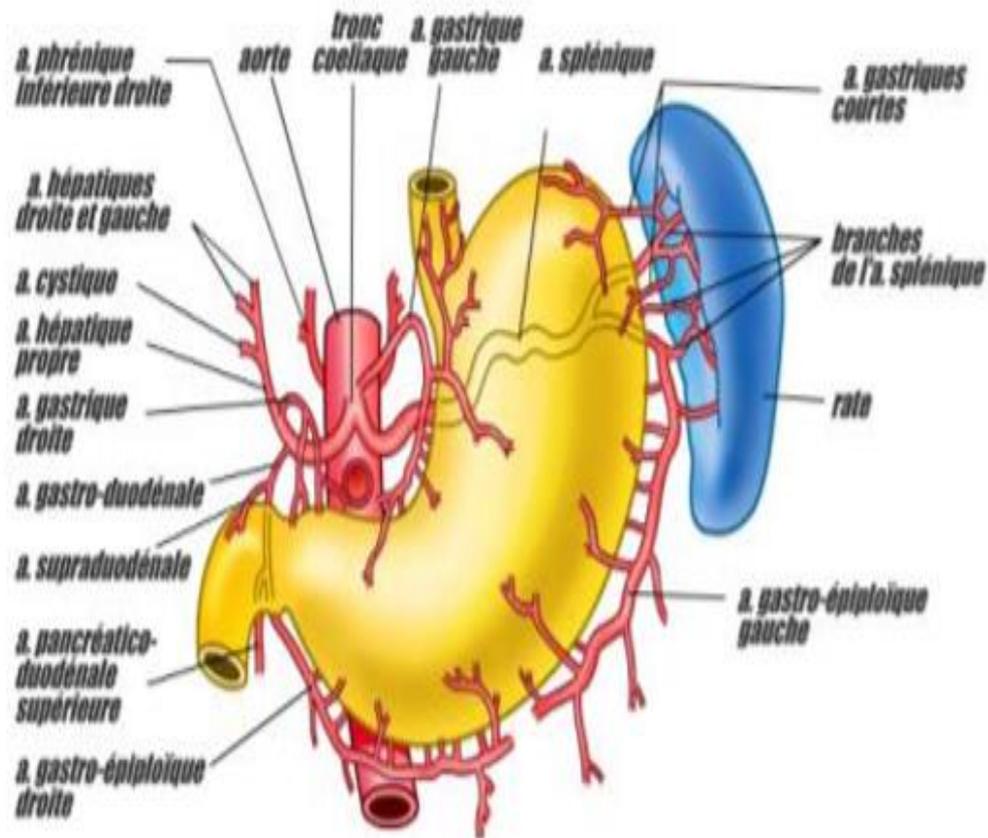


Figure 07 : La vascularisation artérielle de l'estomac (Frank, S., Netter, H.2001).

4.2. La vascularisation veineuse

Nées du réseau veineux muqueux.

- ✧ Traversent le plexus sous muqueux, puis sous séreux, avant de constituer des troncs veineux homologues des branches artérielles pré décrites.
- ✧ Il existe une seule veine par artère.

Ces veines tributaires du système porte peuvent s'anastomoser au niveau du cardia, de l'œsophage abdominal et du fundus avec les veines œsophagiennes et phréniques inférieures tributaires du système cave (Figure08). Shunts porto-caves avec constitution de varices

cardio-œsophagiennes ou cardiotubérositaire (en cas HTP) responsable d'hémorragie digestive (Frank, S., Netter, H.2001).

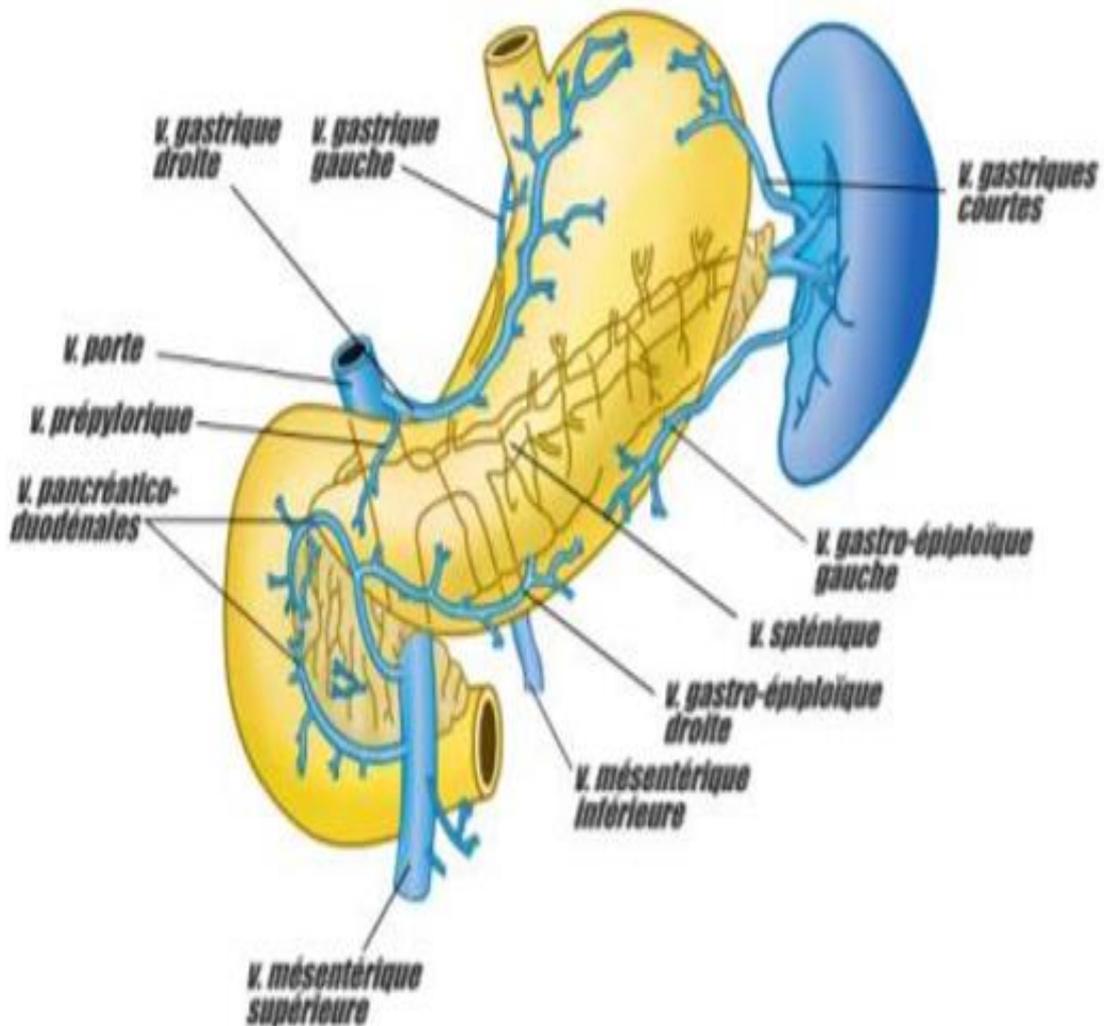


Figure 08 : La vascularisation veineuse de l'estomac (Frank, S., Netter, H.2001).

4.3. Les nerfs

C'est une innervation double (Figure 09) :

- ✧ Parasympathique assurée par des nerfs provenant du pneumogastrique.
- ✧ Sympathique assurée par des nerfs du plexus solaire.

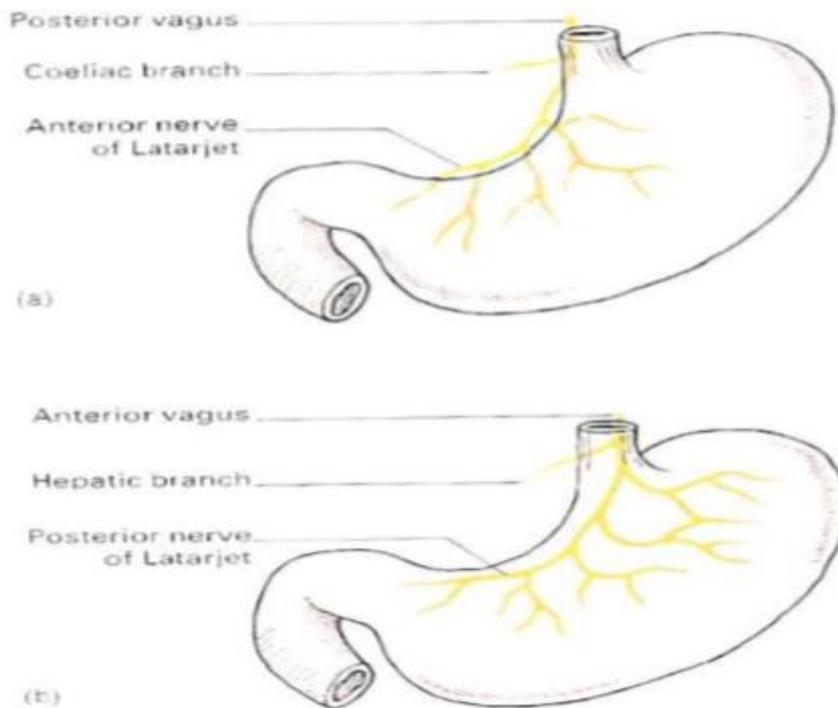


Figure 09 : L'innervation de l'estomac (Arnad, S.2006).

4.4. La vascularisation lymphatique

Il est assuré par trois chaînes ganglionnaires (Figure 10) :

- ✧ Chaîne de l'artère coronaire stomacique : elle draine les lymphatiques des deux tiers médiaux de la portion verticale et le segment adjacent de la portion horizontale.
- ✧ Chaîne splénique : elle draine le tiers latéral de la portion verticale jusqu'à la partie moyenne de la grande courbure en bas.
- ✧ Chaîne hépatique : elle draine les lymphatiques de la portion pylorique de l'estomac (Rouvière, 1981).

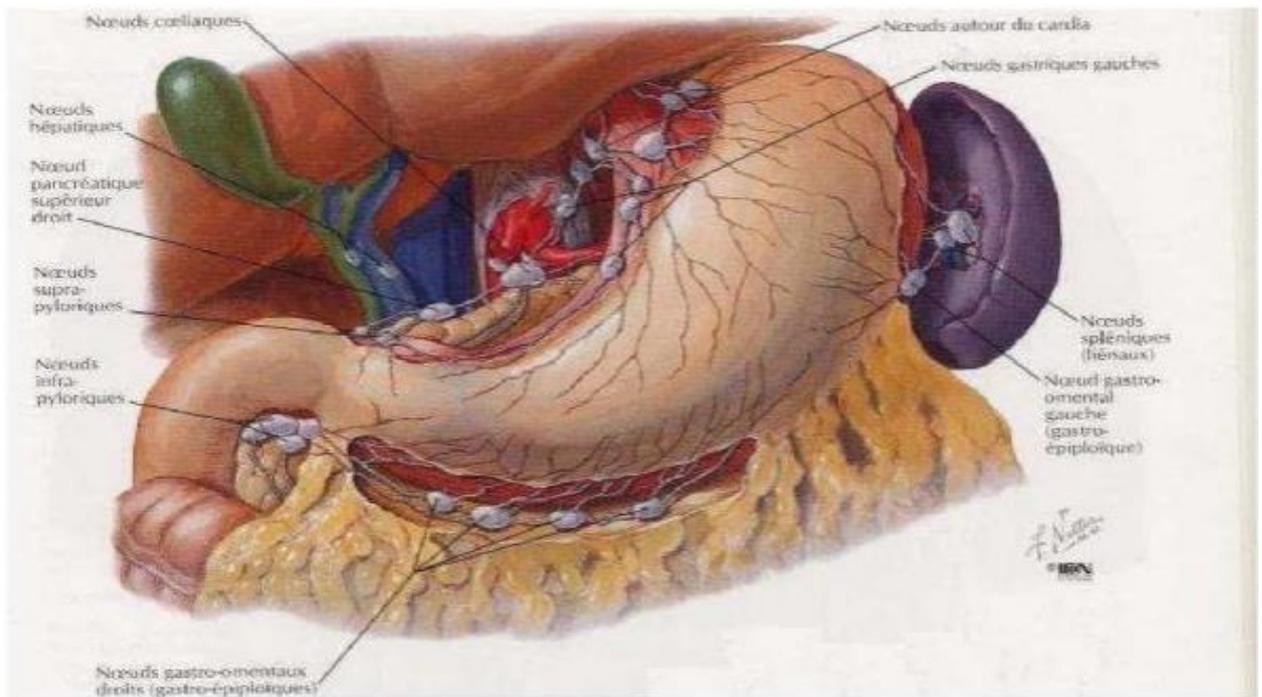


Figure 10 : Drainage lymphatique de l'estomac (Rouvière, 1981).

5. Secrétions gastriques

5.1. Le suc gastrique

Le suc gastrique est un liquide acide (pH compris entre 1,5 et 2,5), incolore et visqueux, le volume quotidien sécrété varie entre 2 et 2,5 litres, et le débit de sécrétion est rythmé par les repas. (Beaugerie et al., 2014). Il est principalement constitué de substances organiques, à savoir le pepsinogène, le mucus, les facteurs intrinsèques et la lipase gastrique, les bicarbonates et les acides chlorhydriques comme substances minérales (Belon et Lacour, 2015).

5.2. Formation des sécrétions

Une enzyme de l'estomac a été identifiée sur la membrane luminale de la cellule pariétale, l'ATPase (H^+/K^+) ou pompe à proton, cette dernière est constituée de deux sous unités alpha et bêta associées sous forme dimériques ou tétramériques (Belon et Lacour, 2015).

L'ion H^+ provient du métabolisme énergétique, produit l'ATP par l'activité cellulaire. Au cours de ce métabolisme, les protons produits sont utilisés par des accepteurs de protons, le CO_2 provenant du métabolisme énergétique s'associe avec de l'eau pour former l'anhydrase carbonique (H_2CO_3), cette anhydrase fournit l'ion H^+ qui est récupéré par la pompe à proton et libéré dans la lumière gastrique, les ions H^+ s'associe à l'ion Cl pour former le HCl , l'ion Cl provient directement de l'espace interstitiel et libéré par deux pompes : HCO_3^-/H^+ et H^+/Cl^- (Figure11).

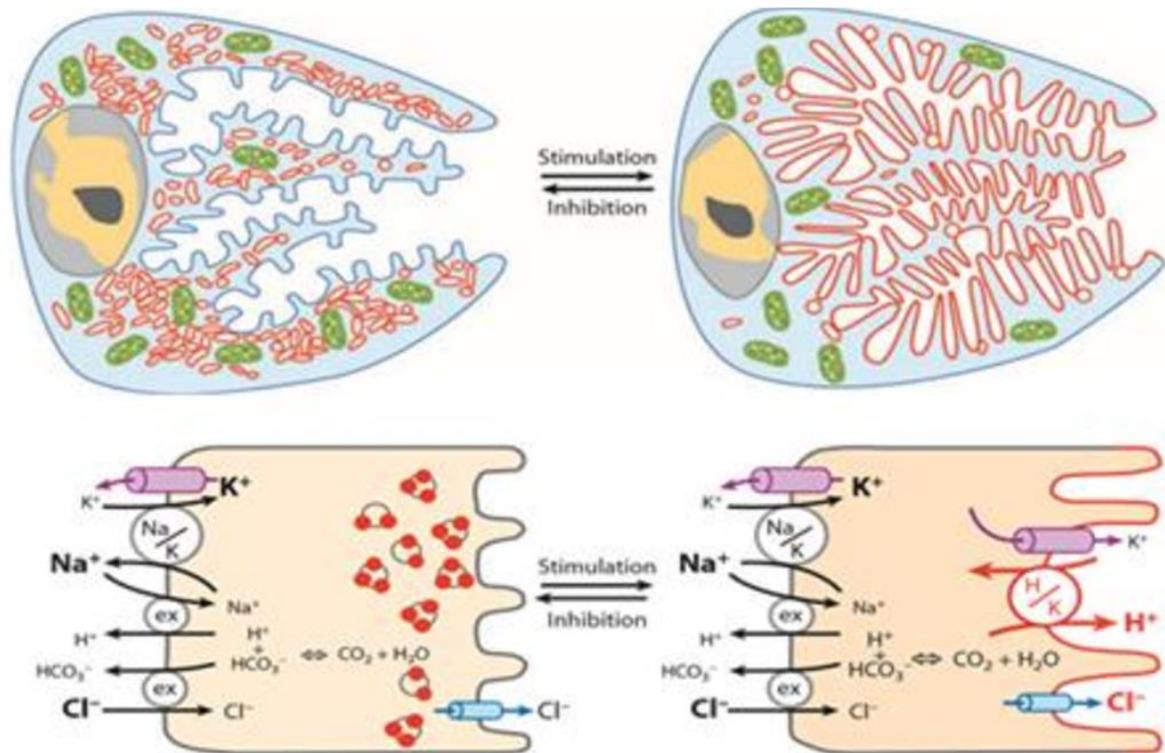


Figure 11 : Formation des sécrétions (John et al., 2010).

5.3 Contrôle de la sécrétion acide

La sécrétion du suc gastrique est contrôlée par des facteurs hormonaux et nerveux, la vue, l'odeur et le goût des aliments déclenchent des réflexes de la partie parasympathique du système nerveux autonome, qui induisent l'inhibition ou la stimulation de la sécrétion gastrique (Elaine et Marieb, 2008). Les principaux stimulants de la sécrétion gastrique sont :

- ∞ La gastrine : Sécrétée par les cellules G, elle agit par voie endocrine soit directement sur la cellule pariétale ou indirectement par la stimulation de la sécrétion de l'histamine par liaison aux récepteurs des cellules ECL (Bado et Sobhani, 2011).
- ∞ L'acétylcholine : libérée par la stimulation du nerf vague. Elle agit directement sur les cellules pariétales (récepteurs M3) et indirectement en stimulant les histaminocytes et les cellules à gastrines.
- ∞ L'histamine : est produite par les histaminocytes ou cellules entérochromaffine-like. Elle agit par voie paracrine, en se fixant sur les récepteurs H2 des cellules pariétales pour augmenter l'AMPC intracellulaire (Belon et Lacour, 2015).

Les inhibiteurs de la sécrétion gastrique acide des cellules pariétales sont les Somatostatine, Sécrétine, Prostaglandine (Figure 12).

- ∞ La Somatostatine : elle est élaborée par les cellules D, qui agit par voie paracrine, inhibe la sécrétion gastrique de toutes les substances.
- ∞ La Sécrétine : agit par voie endocrine inhibe la sécrétion et la motilité gastrique.
- ∞ La Prostaglandine : agit par voie paracrine (récepteur couplé à une protéine G inhibitrice de l'adénylate cyclase) (Belon et Lacour, 2015).

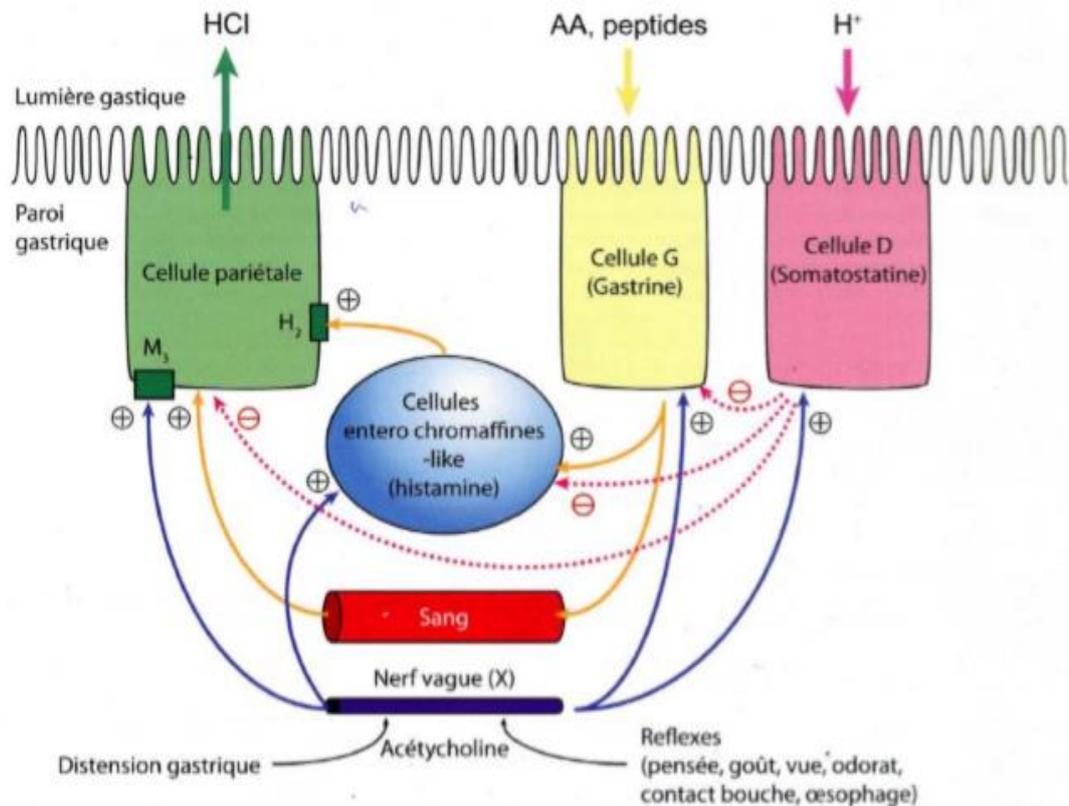


Figure 12 : Contrôle de la sécrétion gastrique (Belon et Lacour, 2015).

6. Les maladies gastriques

Selon Escudier (2009), les troubles et les pathologies gastro-intestinaux sont fréquents et peuvent être divisés en trois catégories :

- ↳ Troubles inflammatoires : ulcère gastrique, maladie cœliaque, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.
- ↳ Troubles néoplasiques : cancer de l'œsophage, de l'estomac et du côlon.
- ↳ Troubles fonctionnels : achalasie, diverticulose et syndrome du côlon irritable.

6.1. Les gastrites

Les gastrites correspondent en anatomie pathologique à des lésions inflammatoires de la muqueuse gastrique. Elles sont généralement classées en gastrites aiguës avec la présence d'un

infiltrat polynucléé neutrophile ou chroniques avec un infiltrat essentiellement lymphocytaire et plasmocytaire, en fonction de leur étiologie et leur potentiel évolutif (Chatelin et al., 2014).

6.1.1. Les gastrites aiguës

La forme aiguë est habituellement transitoire, en cas d'atteinte légère on note un œdème et une légère congestion au sein de la lamina propria, mais dans les formes les plus sévères des érosions (perte de substance au niveau de l'épithélium superficiel et une partie de la muqueuse.) et des hémorragies (Korwin et al., 2010).

6.1.2. Les gastrites chroniques

La forme chronique se définit comme une atteinte inflammatoire chronique de la muqueuse, elle ne présente pas de symptômes ni anomalies morphologiques visibles en endoscopie, mais des signes de réponse inflammatoire de la muqueuse sont détectables à l'examen histologique. La présence d'une infection à la surface de la muqueuse entraîne d'une part un afflux de polynucléaires neutrophiles au niveau de l'épithélium, mais aussi une réaction inflammatoire du chorion sous la forme d'une augmentation de la population lymphoplasmocytaire. Au cours du temps apparaissent des signes d'atrophie qui sont dans la plupart du temps associés à une métaplasie intestinale (remplacement des cellules épithéliales gastriques par des cellules de type intestinal), par la suite, apparaissent chez certains patients des signes de dysplasie (Delchier, 2008).

6.2. L'ulcère

L'ulcère gastrique est une lésion nécrotique profonde impliquant toute la profondeur de la muqueuse et la musculature, caractérisé par une perte de substance de la paroi digestive atteignant la musculature. Il est à différencier des érosions et abrasion (muqueuse) et ulcération (sous muqueuse) (Figure 13).

L'ulcère gastrique est dû à un déséquilibre entre les facteurs d'agression de la muqueuse (sécrétion chlorhydrique) et les facteurs protecteurs (barrière muqueuse). Les ulcères duodénaux sont les plus souvent localisés dans le bulbe, où le pH est encore acide. En aval, les sels biliaires neutralisent la sécrétion acide gastrique (Zeitoun et al., 2014).

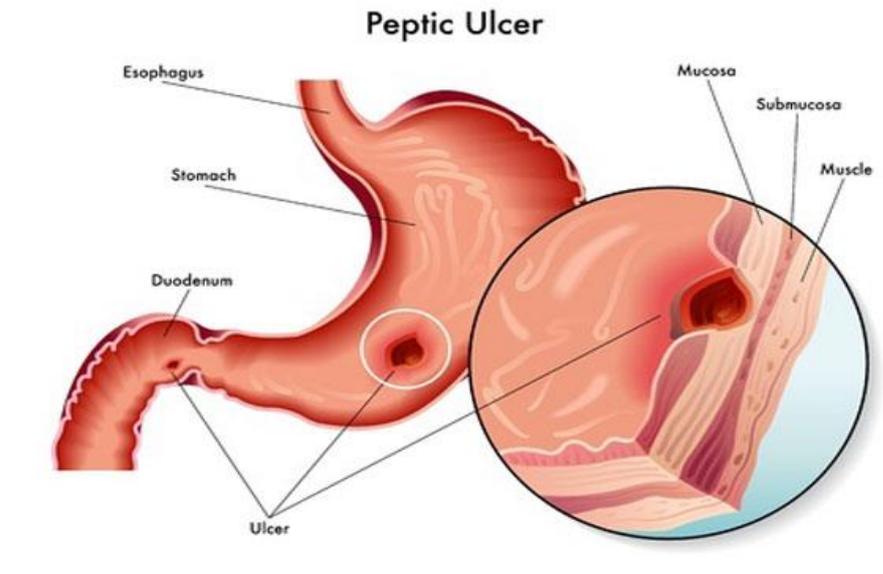


Figure 13 : Montrant l'ulcère gastrique (Biasini.R)

6.2.1. Facteurs favorisant l'apparition d'ulcère gastrique :

Plusieurs facteurs peuvent favoriser le déclenchement et la prolifération de cette pathologie parmi eux :

☞ **Helicobacter pylori (HP)**

L'*Helicobacter pylori* est une bactérie bacille gram négatif, c'est l'une des principales causes de la maladie ulcéreuse, elle résiste à l'acidité gastrique grâce à la production d'uréase qui hydrolyse l'urée du liquide gastrique en ammoniac élevant ainsi le pH autour du microbe (Gisbert et Calvet, 2011).

☞ **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont l'une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde. Leur action passe par une diminution du flux sanguin muqueux, par diminution de la production des prostaglandines du fait de l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) (Ballinger et Patchett, 1997).

☞ **L'éthanol**

L'éthanol est largement utilisé pour induire l'ulcère gastrique expérimental à cause de sa capacité à pénétrer rapidement dans la muqueuse gastrique. Il agit en réduisant la sécrétion de bicarbonate et la production du mucus, ce qui entraîne un débit accru de Na^+ et K^+ , une augmentation de la sécrétion de la pepsine et une perte des ions H^+ dans la lumière, conduisant ainsi à la nécrose cellulaire et à la formation d'ulcère (Zheng et al., 2016).

Un mécanisme crucial par lequel l'éthanol provoque l'ulcère gastrique et l'augmentation du stress oxydatif et la réduction du système antioxydant (Hirokawa et al., 1998 ; Samonina et al., 2004). Les ROS sont responsables de l'oxydation des tissus entraînant une peroxydation lipidique et des lésions tissulaires. Ils sont également responsables de l'oxydation des bases de l'ADN cellulaire qui provoque à son tour une expression incontrôlée de certains gènes provoquant une multiplication accrue des cellules conduisant au cancer. Les antioxydants semblaient avoir un rôle protecteur dans les ulcères gastriques. Le stress provoque à la fois une stimulation sympathique (provoque une vasoconstriction artériolaire directe) et parasympathique (induit une motilité et une contraction musculaire accrues) de l'estomac entraînant une hypoxie locale et une « ischémie » proche ou réelle. La condition ischémique provoque une augmentation du niveau de H_2O_2 (par l'action de la SOD), qui, en conjugaison avec l'oxygène (O_2) génère le radical hydroxyle ($\cdot OH$) via la réaction d Haber-Weiss catalysée par le méthyle. Les radicaux hydroxyles générés ainsi oxydent des constituants cellulaires importants tels que les protéines structurales et fonctionnelles des lipides membranaires et épuisent le glutathion. La peroxydation lipidique entraîne une perte de la fluidité et de l'intégrité de la membrane, une altération du transport ionique et enfin une perte de fonctions cellulaires (Suzuki et al., 2012) (Figure 14).

Aussi, l'éthanol provoque une accumulation intracellulaire massive de calcium entraînant la mort des cellules (Wong et al., 1991). De plus, l'éthanol détend le sphincter pylorique et augmente la vidange gastrique qui peut entraîner des dommages gastriques (Dinoso et al., 1972). Le modèle de l'ulcère induit par l'éthanol semble beaucoup plus approprié pour évaluer l'effet cytoprotecteur des agents antioxydants. La figure14 résume les voies générales de l'ulcère gastrique provoquée par l'éthanol.

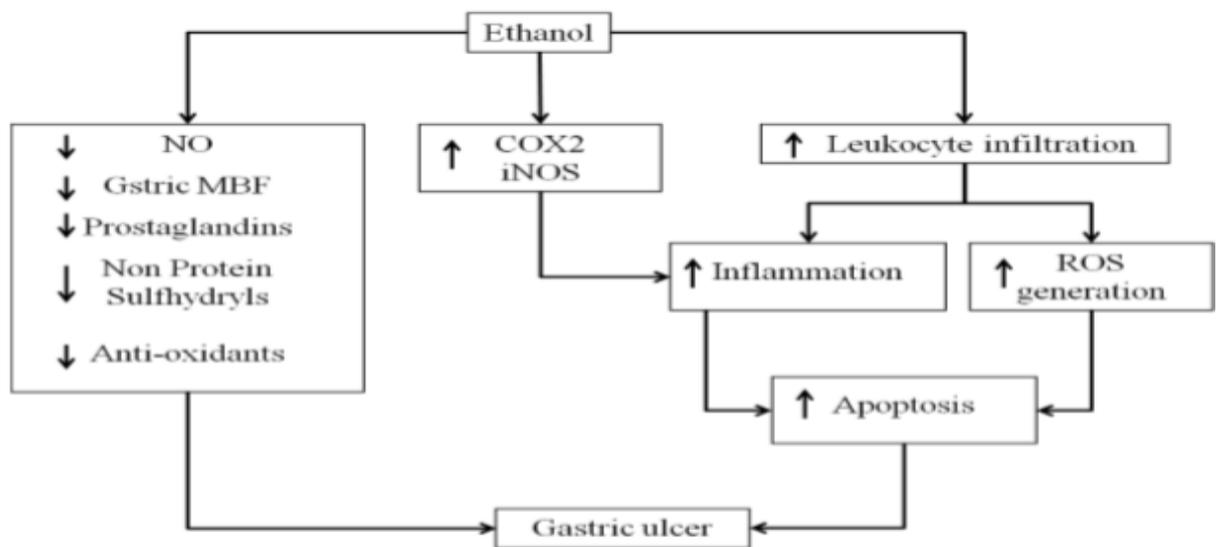


Figure 14 : Les voies principales de l'ulcère gastrique provoqué par l'éthanol (Suzuki et al., 2012).

∞ Syndrome de Zollinger-Ellison

Le syndrome de Zollinger-Ellison est lié à une sécrétion paranéoplasique inappropriée de gastrine par une tumeur neuroendocrine localisée généralement au niveau du duodénum ou au niveau de la tête du pancréas. Cette sécrétion stimule une hyperproduction d'acide gastrique et des lésions généralement multiples. Ce syndrome doit donc être suspecté devant l'association de plusieurs ulcères gastroduodénaux (Ferec et al., 2008).

6.2.2. Physiopathologie

Avant l'identification de HP, la sécrétion d'acide était considérée comme la cause unique, ceci était validé par le fait qu'en stoppant la sécrétion d'acide chirurgicalement il n'y avait plus d'ulcère. Mais en fait plusieurs éléments sont impliqués (Figure 15).

Il y a, en temps normal, un équilibre entre les facteurs d'agression de la muqueuse et les facteurs protecteurs (mucus bicarbonate, microcirculation, renouvellement cellulaire), Un ulcère peut donc être la cause d'une augmentation de la sécrétion d'acide due au syndrome de Zollinger-Ellison lié à la sécrétion paranéoplasique de gastrine. Il peut également être lié à la diminution des facteurs de défense avec diminution de sécrétion du mucus bicarbonate et/ou de la microcirculation muqueuse (Ferec et al., 2008).

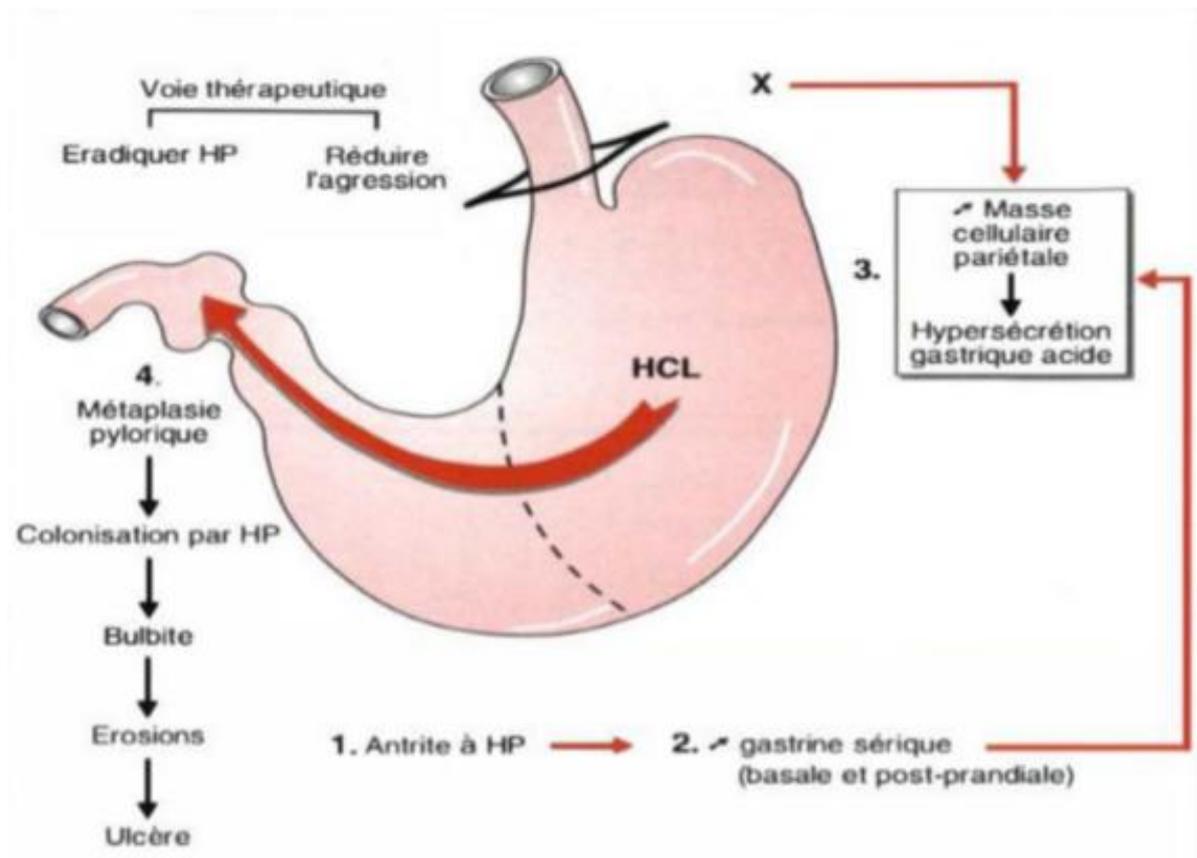


Figure 15 : Schéma physiopathologique de l'ulcère gastroduodénal (Mignon, 1995)

6.2.3. Les symptômes de l'ulcère gastrique

Les ulcères gastriques peuvent causer une douleur rongeur ou semblable à une brûlure dans la région épigastrique. La douleur se manifeste souvent d'une à trois heures après les repas et disparaît après l'ingestion de nourriture et les autres symptômes de l'ulcère comprennent le manque d'appétit, les éructations, les nausées, et les vomissements (Elaine et Marieb, 2008).

Ces ulcères peuvent entraîner de graves complications. Dans environ 20 % des cas, le sang s'écoule des vaisseaux sanguins endommagés et se répand dans le tube digestif, causant une hématurie (vomissement du sang) et un méléna (évacuation de sang noire par l'anus) ce qui provoque une anémie si la perte est importante (Elaine et Marieb, 2008).

6.2.4. Traitements des ulcères

L'objectif du traitement est de soulager les symptômes, guérir l'ulcère, prévenir des complications et diminuer le risque d'ulcère récurrent.

La première étape de traitement consiste à éviter les substances irritantes comme le tabac, l'alcool, l'ibuprofène et l'aspirine et tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les médecins prescrivent souvent des médicaments antiacides pour neutraliser les acides de l'estomac.

De multiples formes de thérapie (antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine sont efficaces pour soulager les symptômes et guérir un ulcère) (Douglas et al., 2011).

✦ Les pansements gastriques :

Les pansements gastriques sont des préparations médicamenteuses administrées par voie orale afin de protéger la muqueuse gastrique lésée ou risquant de l'être. Elle sert de rempart entre la muqueuse lésée et les sucs digestifs (dont l'acide chlorhydrique), elles agissent par effet mécanique en formant un gel venant tapisser la surface du contenu de l'estomac (Lechat et al., 1982). Parmi les différents produits de cette classe :

○ Argiles et apparentés

- ⊙ Actapulgit (Argile antiacide, pansement gastro-intestinal et anti-diarrhéique)

- ⊙ Bedelix (Argile antiacide, pansement gastro-intestinal)

- ⊙ Smecta (Argile antiacide, pansement gastro-intestinal et anti-diarrhéique)

○ Silicones

○ Polyvinyl polypyrrolidone

✦ Les antiacides :

Ces molécules neutralisent les protons par son pouvoir tampon, protégeant la muqueuse gastrique, soit par pouvoir couvrant, soit par modification du mucus gastrique contre l'action de HCl (Gimenz et al., 2000). Parmi les différents produits de cette classe :

- L'hydroxyde d'aluminium, possède un pouvoir neutralisant important et prolongé ; il peut provoquer une constipation et une déplétion phosphorée, par captation des phosphates alimentaires.

- L'hydroxyde de magnésium, est un antiacide d'action rapide et brève ; il peut provoquer une diarrhée.

- Le phosphate d'aluminium, possède une action antiacide lente, c'est également un protecteur de la muqueuse gastrique.

★ Les anti-sécrétoires :

Les inhibiteurs de la pompe à protons agissent directement en bloquant le système de transport impliqué dans la sécrétion des ions H^+ par les cellules pariétales. En diminuant la sécrétion acide, ces médicaments, s'ils sont efficaces, sont susceptibles d'induire une hypergastrinémie secondaire (Scoazec, 2011). On a deux types :

- IPP : bloquent l'enzyme $H^+/K^+ATPase$ responsable de la sécrétion de l'ion H^+ au pôle apical de la cellule :
 - ⊙ Cimétidine
 - ⊙ Ranitidine
 - ⊙ Famotidine
- Anti- H_2 : bloquent les récepteurs membranaires H_2 à l'histamine au pôle vasculaire :
 - ⊙ Esoméprazole
 - ⊙ Lansoprazole
 - ⊙ Oméprazole (Steyer .2007)

6.3. Le cancer

Le cancer de l'estomac est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqué dans le monde. Il reste un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale, car il représente la deuxième cause de mortalité par le cancer après le cancer du poumon. (Yaghoobi et al., 2010).

En Algérie les cancers représentent 45000 nouveaux cas par an, dont 30% sont des cancers digestifs. Le cancer gastrique est classé au 4^{ème} rang des cancers après le poumon, le sein et les cancers colorectaux ; avec une moyenne annuelle de 3000 cas pour les hommes et 2000 nouveaux cas /an pour les femmes. Son incidence est de 10 cas pour 100.000 habitants (Registre des cancers d'Alger).

Cependant le cancer gastrique reste encore difficile à guérir en raison de son diagnostic tardif.

6.3.1. Les facteurs de risque du cancer gastrique

★ L'infection à *Helicobacter pylori* (HP)

Elle représente le principal facteur de risque du cancer gastrique. L '*Helicobacter pylori* est une bactérie à transmission orofécale reconnue par l'OMS en 1996 comme carcinogène gastrique certain (World Health Organization).

L'infection à HP favorise le développement de la gastrite atrophique par les altérations de la muqueuse qu'il provoque. Les patients ayant un long passé de gastrite chronique ont un risque sextuple de développer un cancer gastrique, cette association est particulièrement importante pour les tumeurs situées au niveau de l'antra, du corps ou du fundus gastrique et ne semble pas avoir un rôle au niveau du cardia (International Agency for Research on Cancer Working Group).

✦ Facteurs alimentaires

Plusieurs facteurs alimentaires prédisposent au cancer gastrique :

- Les nitrites : facteur carcinogène reconnu provenant essentiellement de l'alimentation (salaison, produits de conservation des saucisses et de certains poissons, conserves).
- Les hydrocarbures : présents dans les aliments fumés.
- Une alimentation riche en sel : par un effet toxique direct sur la muqueuse gastrique atrophique et en prolongeant la durée de contact entre les nitrites et la muqueuse gastrique en ralentissant la vidange gastrique. En revanche, les fruits, les légumes, et la vitamine C aurait un rôle protecteur.

✦ Age et Sexe :

- L'âge moyen de survenue du cancer gastrique est de 70 ans pour l'homme et 75ans pour la femme. Il est moins fréquent avant 50 ans et son incidence augmente avec l'âge.
- Il existe une forte prédominance masculine (Gainant, 2004).

✦ Autres facteurs prédisposant et facteurs de risques :

A la différence du cancer colorectal, où une séquence par étapes conduit de la dysplasie au carcinome, celle-ci n'est pas formellement établie dans le cancer gastrique. Toutefois un modèle est généralement accepté pour le cancer gastrique de type intestinal uniquement, qui décrit une progression de la gastrite chronique à la gastrite chronique atrophique, puis à la métaplasie intestinale et la dysplasie intestinale avant la transformation éventuelle en adénocarcinome. La gastrectomie partielle [quoique cet antécédent soit devenu rare vu l'abandon de cette technique pour le traitement de la maladie ulcéreuse], la gastrite chronique atrophique observée dans l'anémie pernicieuse ou maladie de Biermer et la gastrite chronique hypertrophique observée dans la maladie de Ménétrier sont autant de lésions précancéreuses.

Tableau 01 : Facteurs de risques du cancer (Bderrahmani).

<p>Lésions précancéreuses</p> <p>Infection à <i>Helicobacter pylori</i></p> <p>Gastrite chronique atrophique et métaplasie intestinale</p> <p>Maladie de Biermer</p> <p>Gastrectomie partielle pour pathologie bénigne</p> <p>Maladie de Ménétrier</p> <p>Polype gastrique adénomateux</p>
<p>Facteurs génétiques</p> <p>Polymorphisme génétique de cytokines</p> <p>Cancer gastrique diffus héréditaire (mutation germinale anti-oncogène <i>CDHI</i>)</p> <p>Syndrome HNPCC (Lynch)</p> <p>Polypose adénomateuse rectocolique familiale</p> <p>Syndrome de Peutz-Jeghers</p> <p>Polypose juvénile</p>
<p>Facteurs environnementaux</p> <p>Faible niveau socio-économique</p> <p>Faible consommation de fruits et légumes</p> <p>Forte consommation de nitrites</p> <p>Forte consommation de sel</p> <p>Forte consommation de tabac</p>

7. Effets gastro-protecteurs des plantes médicinales

L'ulcère gastroduodéal se caractérise par des érosions dans les muqueuses de l'estomac et du duodénum. C'est le trouble gastro-intestinal le plus courant causé par l'altération de l'équilibre entre l'offensive (pepsine, l'acide gastrique et *Helicobacter pylori*) et les facteurs défensifs (prostaglandines, ions bicarbonate, mucine, facteurs de croissance et oxyde nitrique) (Al-Snafi, 2018). Ce trouble gastro-intestinal pourrait être causé par une infection par la bactérie *Helicobacter pylori* et l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'aspirine et l'ibuprofène. Même les drogues synthétiques du traitement des ulcères, comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs H₂, les cytoprotecteurs, les émoullients, les anticholinergiques, les antiacides et les analogues des prostaglandines, ont eu plusieurs effets secondaires. Par exemple, les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole) peuvent provoquer des nausées, des douleurs abdominales, de la constipation, de la diarrhée et les antagonistes des récepteurs H₂ (cimétidine) peuvent provoquer une gynécomastie, une perte de libido (Aidi **Wannes** et Saidani Tounsi, 2017).

Les remèdes à base de plantes ont été largement utilisés pour la protection gastrique dans le monde entier (Al-Snafi, 2018) avec des effets indésirables moindres, économiques, efficaces et relativement moins toxiques, des recherches approfondies sont menées à la recherche d'agents anti-ulcères puissants d'origine végétale. L'activité gastro-protectrice des extraits de plantes est évaluée par la surface de l'ulcère, le pH de la muqueuse gastrique, l'indice ulcératif, le rapport curatif et le stress oxydatif (Aidi **Wannes** et Saidani Tounsi, 2017).

De nombreuses plantes médicinales ont montré une activité gastro-protectrice (Tableaux 2, 3) par de nombreux mécanismes. L'inhibition de l'acidité, l'élévation de la teneur en mucus, l'inhibition de la libération d'histamine, l'effet anticholinergique, l'activité anti *H. pylori* et le potentiel antioxydant sont prescrits comme mécanismes gastro-protecteurs (Figure 16) (Al-Snafi, 2018).

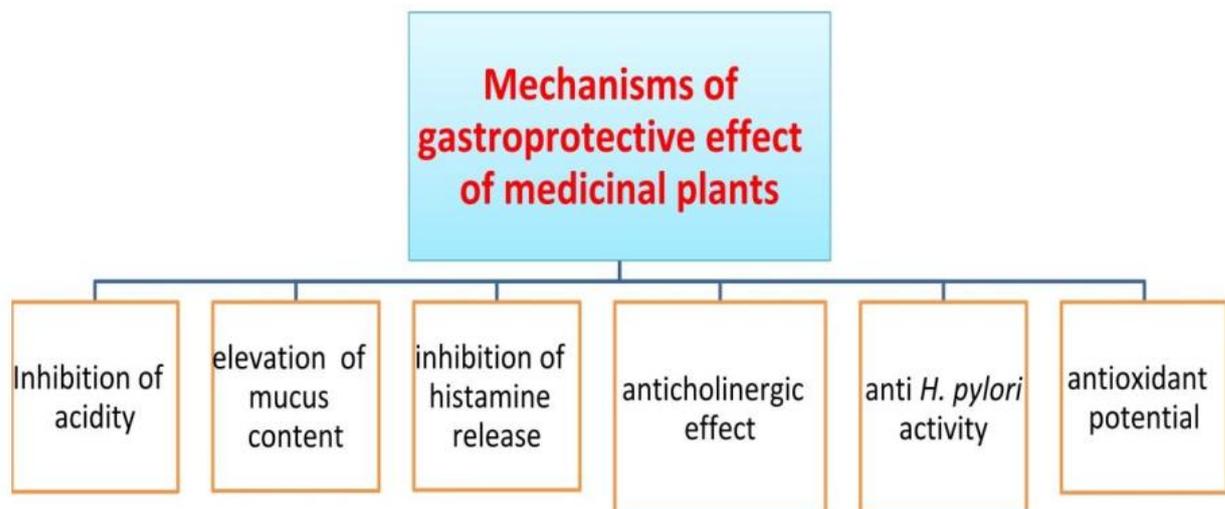


Figure 16 : Le mécanisme des effets gastro-protecteurs des plantes médicinales (Al-Snafi, 2018).

Tableau 02 : Tableau récapitulatif des plantes utilisées en Algérie pour le traitement des affections de l'appareil digestif (Oullai et Chamek, 2018).

Nom scientifique	Famille	Origine	Noms vernaculaires	Parties utilisées	Formes de préparation	Propriétés/Indication
<i>Acassia nilotica</i>	Fabacées	Afrique tropicale, Asie	Tiqirra K, Gommier rouge F	Fruit, graines	Décoction	I : Diarrhées, ulcère gastrique
<i>Agropyrum repens</i>	Poacées		Guezemir K Chiendent F	Graines et racine	Graines en pate, jus	I : Ulcère gastrique , calculs biliaires Jaunisse et troubles hépatiques
<i>Althaea officinalis</i>	Malvacées	Bassin méditerranéen	Mejjir K Guimaube F	Racines et feuilles	Infusion, sirops	I : Gastrites , diarrhées, aphtes, ulcères
<i>Atropa belladonna</i>	Solanacées	Afrique et Eurasie	Bourendjouf K Belladone F	Feuilles	Extrait titré Teinture	I : Spasmes digestifs, gastroentérite, colique gastrique, ulcère
<i>Cuminum cambium</i>	Apiacées	Proche orient	El kemoun K Cumin F	Graines	Infusion	I : Ballonnement, aérophagie, gastrites
<i>Curcuma longa</i>	Zingibéracées	Inde et Malaisie	El korkom K Curcuma F	Rhizome	Décoction, teinture, poudre	I : Douleurs digestives, côlon irritable, ulcères gastriques P : hépato-protecteur, cholagogue
<i>Eugenia caryophyllata</i>	Myrtacées	Indonésie	Kerenfel K, Clou de girofle F	Boutons floraux	Infusion, teinture	I : spasmes digestifs, Aphtes, ulcères gastriques
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Fabacées	Chine	Réglisse F, Asgharazidan K	Racine	Décoction	I : Ulcères gastrique et de la bouche, gastrites , constipation
<i>Matricaria recutita</i>	Composées	Eurasie	Petite camomille F, Wamlal K	Fleurs	Infusion, teinture	I : Nausées, vomissement, gastrites, ulcères
<i>Melissa officinalis</i>	Lamiacées	Europe et Asie centrale	Mélisse F, IferIzizwi K	Feuilles	Infusion	I : brûlure et acidité d'estomac , Spasmes gastriques
<i>Mentha piperita</i>	Lamiacées	Europe	Nanna K, Menthe poivrée F	Feuilles, extrémités fleuries	Infusion, teinture	I : Douleurs digestives et biliaires, gastrite
<i>Pistacia lentiscus</i>	Anacardiées	Europe, nord d'Afrique	Imidhek k Lentisque F	La résine, feuilles	Mastication, jus	I : Diarrhée, dysenterie, gingivite, ulcère gastrique
<i>Ulmus rubra</i>	Ulmacées	Amérique du nord	Orme rouge F	Ecorce	Infusion	I : Ulcère gastrique , régulateur de transit, diverticulose,

						constipation
<i>Verbascum sp</i>	Scrophulariacées	Eurasie, nord d'Afrique	Amezogh Gilef K Molène F	Feuilles et fleurs	Infusion, macération	I : Ulcères gastriques , hémorroïdes, spasmes digestifs

F : Français

K : Kabyle

Tropi : Tropicale

UGD : Ulcère gastroduodénal

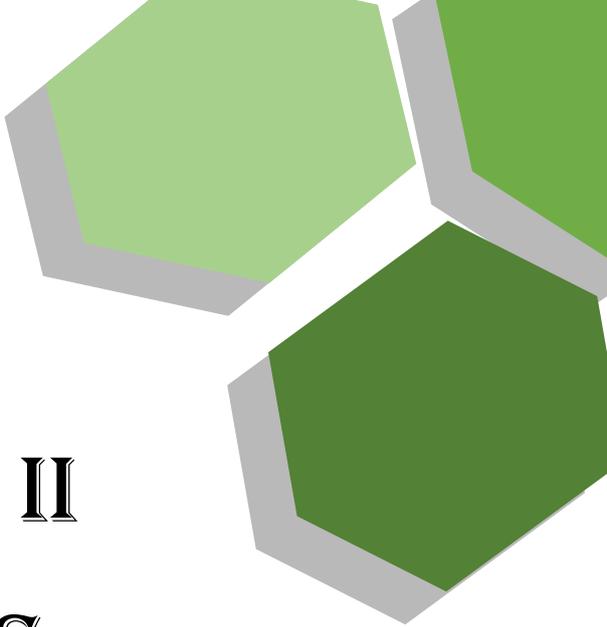
Plante toxique

Tableau 0 3 : Tableau récapitulatif des plantes gastro-protecteurs qui ont été testées expérimentalement (Wannes et Tounsi, 2017)

Nom scientifique	Famille	Origine	Nom local	Ulcère gastrique induite par	Méthode thérapeutique	Mécanisme d'action
<i>Apium graveolens L.</i>	<i>Ombellifères</i>	Europe	Krafess	HCl / éthanol	Administration orale d'huile essentielle à des doses (100, 200 et 300 mg / kg)	L'huile essentielle réduit l'ulcère gastrique, le volume des sucs gastriques et augmente le pH gastrique
<i>Artemisia campestris L.</i>	<i>Composées</i>	Asie	T'gouft	Aspirine	Administration orale d'extrait aqueux	Protège contre les changements macroscopiques et histologiques de la muqueuse gastrique. De plus, protège contre le stress oxydatif gastrique induit par l'aspirine
<i>Carum carvi L.</i>	<i>Apiacées</i>	Asie Afrique Europe.	karouia	HCl / éthanol	Administration orale d'huile essentielle à des doses (100, 200 et 300 mg / kg)	L'huile essentielle a inhibé significativement l'ulcère gastrique (de 47%, 81% et 88%, respectivement, pour les trois doses utilisées).
<i>Ceratonia siliqua L.</i>	<i>Fabaceae</i>		Kharroub	Ethanol (4 g/kg b.w.)	Administration orale extrait aqueux de gousse de caroube (500, 1000 et 2000 mg / kg) pendant 15 jours	Protège contre les changements macroscopiques et histologiques de la muqueuse de l'estomac. De plus, protège contre le stress oxydatif gastrique induit par l'éthanol.
<i>Juniperus</i>	<i>Cupressacea</i>	Afrique	Araar	HCl /	Administration	Protection dose-

<i>phenicia L.</i>				éthanol 0,3 M	orale d'huile essentielle des feuilles (50, 75 and 100 mg/kg b.w.)	dépendante contre les ulcères gastriques induits par le HCl/ éthanol chez le rat. Prévenir les effets synergiques antioxydants (Diminue la teneur en MDA et augmente l'activité de SOD, catalase et GPx) et anti- sécrétoires.
<i>Matricaria recutita L.</i>	<i>Asteraceae</i>	Le sud et l'est de l'Europe	Baboun j	Ethanol	Administration orale l'extrait de décoction de camomille	Protège contre les changements macroscopiques et histologiques de la muqueuse de l'estomac. De plus, protège contre le stress oxydatif gastrique induit par l'éthanol.
<i>Myrtus communis L</i>	<i>Myrtaceae</i>	Pays méditerrané ens	Rihane	Ethanol	l'extrait aqueux de graines de myrte	Protection dépendante de la dose contre les altérations macroscopiques et histologiques. Il a également inhibé les perturbations du profil sécrétoire et la peroxydation lipidique et préservé les activités antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques.
<i>Opuntia ficus indica L</i>	<i>Cactaceae</i>	Originaire du Mexique, cette plante est largement distribuée dans les régions arides et semi-arides d'Amérique du Sud et d'Amérique centrale,	Hindi	Ethanol à 80%	l'extrait méthanolique de racine de poire de cactus (200, 400 et 800 mg / kg)	Réduit la lésion d'ulcère avec un taux de 49,21 %, 83,13% et 92,59% respectivement, et empêché l'épuisement des enzymes antioxydantes, SOD, catalase et GPx, glutathion total. Il a également inhibé l'augmentation de la myéloperoxydase et du MDA.

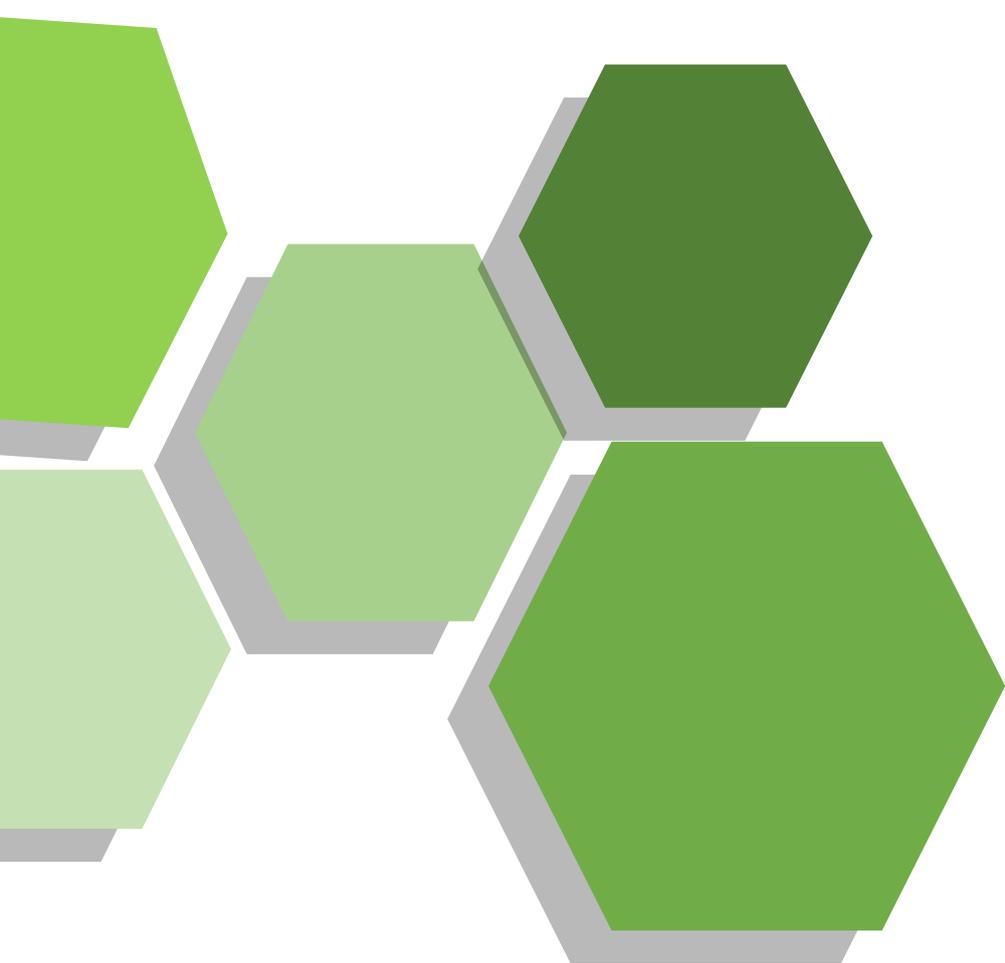
		d'Afrique et de la région méditerranéenne				
<i>Phlomis crinita</i> Cav. ssp. <i>Mauritanica</i> Munby	<i>Lamiaceae</i>	Algérie et Tunisie	Khayata	Ethanol à 50% (5mL/kg)	Infusion lyophilisé (200, 300mg/kg)	Activité gastro-protectrice. L'extrait lyophilisé dose-dépendante (Inhibition des lésions gastriques de 59,15 à 91,48%)
<i>Pistacia lentiscus</i> L.	<i>Anacardiaceae</i>	pays méditerranéens	Darou	HCl / éthanol	Administration orale des extraits aqueux, chloroformique, d'acétate d'éthyle et méthanolique des feuilles (25,50 et 100 mg / kg)	Inhibition des lésions gastriques d'une manière liée à la concentration
<i>Ziziphus lotus</i> Desf.	<i>Rhamnaceae</i>	les zones arides et semi-arides	Sedra	HCl / éthanol	Administration orale des extraits aqueux de feuilles (50-200 mg / kg) et des fruits (200, 400 mg/kg)	Inhibition des lésions gastriques



CHAPITRE II

COMPOSÉS

ANTIOXYDANTS ET LEUR
MÉCANISME D'ACTION



1. Le stress oxydatif

Le stress oxydatif dans les systèmes biologiques est un processus complexe qui se caractérise par un déséquilibre entre la production des radicaux libres (RL) et la capacité du corps pour éliminer ces espèces réactives grâce à l'utilisation de substances antioxydantes endogènes et exogènes. Au cours des processus métaboliques, une grande variété de réactions ont lieu où les promoteurs sont les espèces réactives de l'oxygène (ROS), telles que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'anion radical superoxyde ($O_2^{\cdot -}$), entre autres. Un système biologique en présence d'un excès de ROS peut présenter différentes pathologies, de maladies cardio-vasculaires à la promotion du cancer. Les systèmes biologiques ont des mécanismes antioxydants pour contrôler les dommages de nature enzymatiques et non enzymatiques qui permettent aux ROS d'être inactivé. Les antioxydants endogènes sont des enzymes, comme le superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), glutathion peroxydase ou composés non enzymatiques, tels que la bilirubine et l'albumine. Lorsqu'un organisme est exposé à une concentration élevée de ROS, le système antioxydant endogène est compromis et, par conséquent, il ne garantit pas une protection complète de l'organisme pour compenser ce déficit (Santos-Sánchez et al., 2019).

Le stress oxydant se définit par un déséquilibre entre les défenses antioxydantes de l'organisme et la production d'espèces radicalaires de l'oxygène (Defraigne et al., 2008) en faveur de ces derniers. Ce déséquilibre peut avoir plusieurs origines, comme la surproduction endogène d'agents pro-oxydants (Durackova al., 2008) une carence en antioxydants apportés par l'alimentation et aussi l'exposition aux agents environnementaux pro-oxydants (tabac, alcool, médicaments, rayons ultraviolets, herbicides, métaux lourds).

1.1. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS ou ERO)

Les ROS sont des radicaux libres (RL) ou précurseurs de radicaux. Dans les molécules neutres stables, les électrons sont appariés dans leurs orbitales moléculaires respectives, connu sous le nom de stabilité naturelle maximale. Par conséquent, s'il y a des électrons non appariés dans une orbitale, hautement réactive, générées des espèces moléculaire ont tendance à piéger un électron de toute autre molécule pour compenser sa carence en électrons.

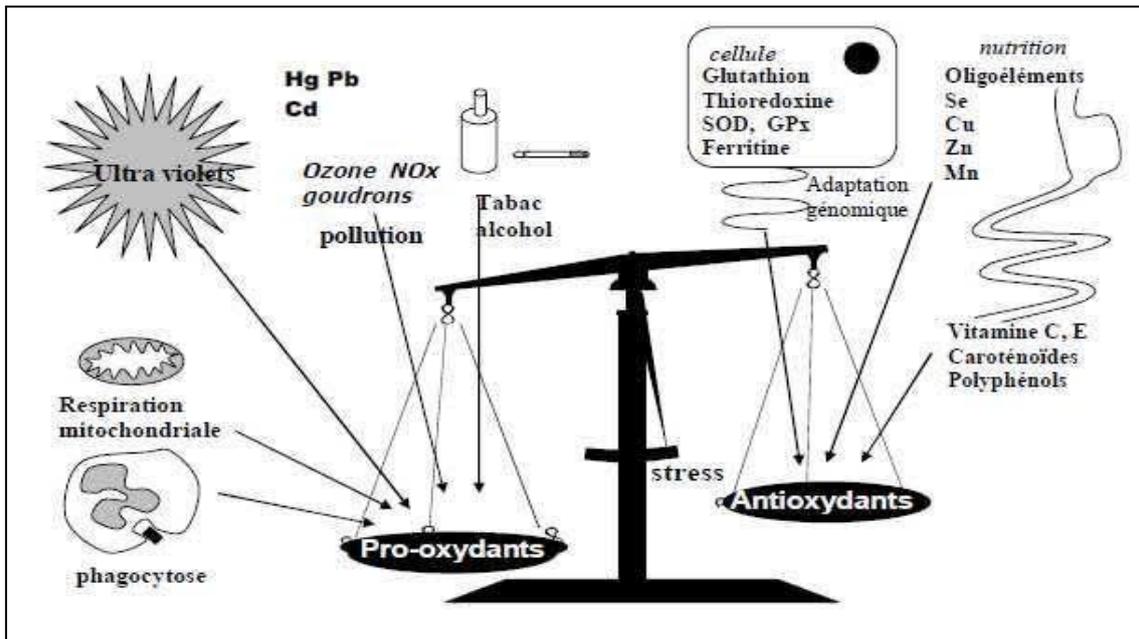


Figure 17 : La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (Favier, 2006).

1.1.1. Le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$)

L'anion superoxyde est une ERO primaire, formée par l'acquisition d'un électron par l'oxygène moléculaire. Radical ayant la réactivité la plus faible parmi les radicaux libres du stress oxydant, il est généré à partir de différentes sources dans les conditions physiologiques et physiopathologiques (Gardès-Albert et al., 2005).

Tableau 4 : Les réactions des espèces réactives d'oxygène.

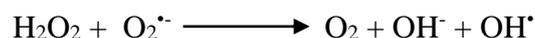
Espèces réactives de l'oxygène	Réaction
Radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$)	$O_2 + e^- \longrightarrow O_2^{\cdot-}$
Radical hydroxyle (OH^{\cdot})	$H_2O_2 + O_2^{\cdot-} \longrightarrow O_2 + OH^{\cdot} + OH^{\cdot}$
Radical peroxyde (ROO^{\cdot})	$R^{\cdot} + O_2 \longrightarrow ROO^{\cdot}$
Oxygène singulet (1O_2)	$O_2 \longrightarrow ^1O_2$
Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)	$O_2^{\cdot-} + e^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2$

L'anion radicalaire superoxyde n'est pas très réactif mais constitue un des radicaux précurseurs pouvant être activés en d'autres espèces plus réactives. Sa faible réactivité permet son utilisation par l'organisme comme médiateur régulant des fonctions biologiques. Par contre, les radicaux comme les peroxydes (ROO^{\cdot}) ou le radical hydroxyle (HO^{\cdot}), sont extrêmement réactifs, et ce, avec la plupart des molécules biologiques.

1.1.2. Radical hydroxyle (OH[•])

Le radical hydroxyle est produit durant l'inflammation en grande quantité lors des interactions entre l'anion superoxyde et l'acide hypochloreux (Kruidenier et al., 2002).

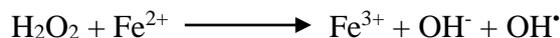
Le radical hydroxyle est formé à partir du peroxyde d'hydrogène au cours de la réaction de Fenton ou à partir de l'anion superoxyde dans la réaction d'Haber-Weiss :



L'abstraction d'hydrogène par HO[•] initie une cascade de réactions oxydatives conduisant à la peroxydation lipidique, à la carbonylation des protéines et à la fragmentation de l'ADN. Il est très réactif envers les biomolécules telles que les lipides, les protéines et les acides nucléiques (Rac et al., 2015).

1.1.3. Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Le peroxyde d'hydrogène est le métabolite réactif de l'oxygène le plus stable. Il est un oxydant faible et peut être réactif en l'absence des métaux de transition. Cependant, en présence du fer ferreux, le H₂O₂ peut se décomposer en HO⁻ et HO[•] selon la réaction de Fenton :



Le peroxyde d'hydrogène n'est pas une espèce radicalaire, il n'est pas chargé et peut donc se diffuser très facilement à travers les membranes. De ce fait son action n'est pas restreinte à son lieu de production mais peut se dérouler dans différents compartiments cellulaires tel que le noyau, ce qui en fait un ERO assez toxique. C'est un oxydant impliqué notamment dans la voie de l'apoptose (Barouki, 2006).

1.1.4. Oxygène singulet (¹O₂)

L'oxygène singulet (¹O₂) est une forme d'oxygène à excitation électronique qui est bien connue pour se former lorsque des photosensibilisateurs tels que la chlorophylle ou le colorant aromatique rose Bengale absorbent l'énergie lumineuse et transfèrent une partie de cette énergie à l'oxygène moléculaire (Onyango, 2016).

C'est un oxygène avec des spins antiparallèles. Produit à des pressions importantes en oxygène sous l'effet de l'absorption des rayons UV. Il disparaît trop vite pour être toxique *in vivo*.



1.1.5. Radical peroxyde (ROO[•])

Les radicaux peroxyde sont des radicaux secondaires issus de l'addition de l'oxygène sur les radicaux centrés sur le carbone (R[•]). Les radicaux R[•] sont issus de l'action des radicaux hydroxyles sur les substrats biologiques (par arrachement d'atome d'hydrogène ou addition sur les doubles liaisons).

Plusieurs modes d'actions sont décrits pour les propriétés oxydantes des radicaux peroxyde : transfert de charge (arrachement d'un électron) ou d'un atome d'hydrogène (arrachement d'un atome H), addition sur les doubles liaisons (réactions intramoléculaires ou intermoléculaires) et formation d'endoperoxydes radicalaires ROOR[•]. Les radicaux RO₂[•] peuvent également se décomposer avant d'avoir réagi avec un substrat en donnant des radicaux superoxydes (Gardès-Albert et al., 2005).

1.2. Les sources des Espèces réactives d'oxygène

1.2.1. Sources intracellulaires

Les sources intracellulaires d'ERO comprennent différents organismes cellulaires tels que les mitochondries, les peroxysomes et autres où la consommation d'oxygène est élevée.

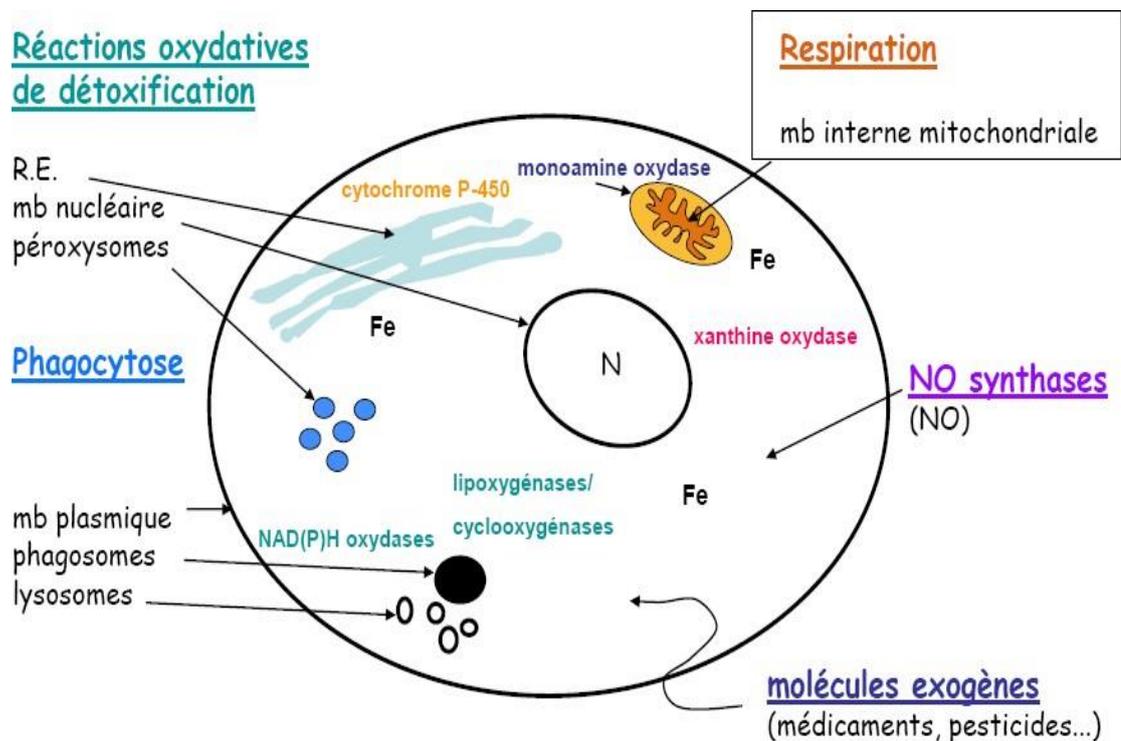


Figure 18 : Principaux sites intracellulaires de production des ERO (Sekli-Belaidi, 2011).

1.2.1.1. La mitochondrie

Les mitochondries semblent représenter l'une des principales sources de production d'espèces réactives de l'oxygène dans la majorité des types de cellules. Elles sont des contributeurs majeurs aux espèces réactives de l'oxygène, car elles génèrent près de 90% du nombre total d'espèces réactives de l'oxygène. Cependant, les mitochondries dans différentes cellules / tissus peuvent clairement différer dans leur capacité à générer des radicaux libres en utilisant divers substrats, et cette capacité des mitochondries peut dépendre de la composition d'une membrane, de l'âge d'un organisme et de l'espèce animale. Dans une mitochondrie, au moins huit sites sont connus pour être impliqués dans la production d'espèces réactives de l'oxygène (Kausar et al., 2018).

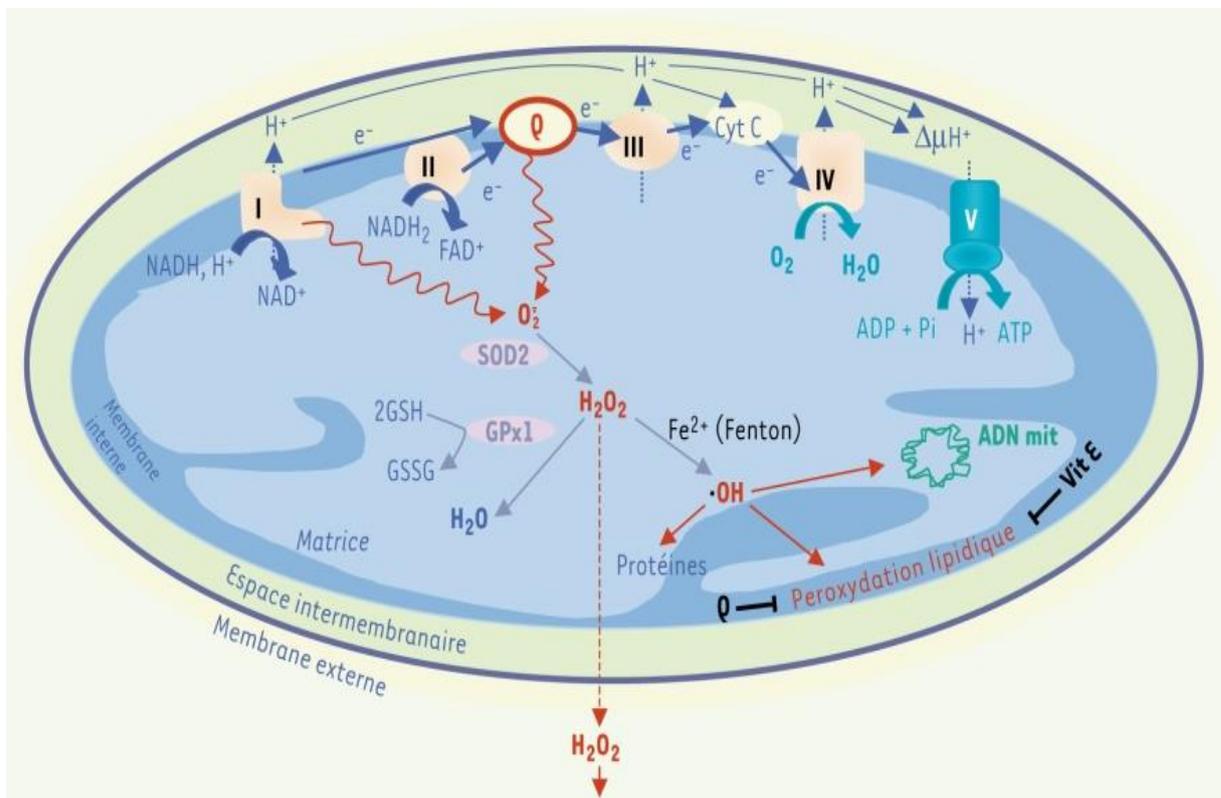


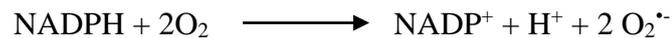
Figure 19 : Les principaux sites de production d'espèces réactives de l'oxygène dans une mitochondrie (Etienne, 2013).

Les complexes mitochondriaux I, II et III se situent principalement dans la chaîne respiratoire et sont censés apporter une contribution majeure à la génération d'espèces réactives de l'oxygène. La phosphorylation oxydative est le principal processus qui produit des électrons non appariés. Ces électrons non appariés interagissent avec l' O_2 , entraînant la production de radicaux libres très réactifs (ion superoxyde $O_2^{\bullet-}$). Les ions superoxyde sont convertis en d'autres espèces réactives de l'oxygène, telles que H_2O_2 et les ions hydroxyle (OH^{\bullet}).

1.2.1.2. Les enzymes

A- NADPH Oxydase

Les NADPH oxydases sont des enzymes multi-sous-unités dont la fonction catalytique principale est la génération d'espèces réactives de l'oxygène. Ils fonctionnent comme des transporteurs d'électrons, utilisant du NADPH réduit comme donneur d'électrons et de l'oxygène moléculaire comme accepteur d'électrons pour générer du superoxyde et / ou du peroxyde d'hydrogène.



Les cellules phagocytaires (neutrophiles, monocytes, ou macrophages) utilisent le système NADPH oxydase générant directement l'ion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet -}$). L' $\text{O}_2^{\bullet -}$ est considéré comme le ROS principal lors de la réaction avec d'autres molécules par des processus enzymatiques ou catalysés par des métaux génères des ROS secondaires (Belarbi et al., 2017).

B- Xanthine Oxydase

L'enzyme xanthine oxydoréductase (XOR) est une source importante de radicaux libres d'oxygène et de lésions post-ischémiques associées. La xanthine oxydase (XO) est la forme principale de XOR dans les tissus (Lee et al., 2014).

Pendant la relaxation musculaire, l'afflux de sang riche en oxygène catalyse la réaction de la xanthine oxydase pour former de l'hypoxanthine et de l'oxygène pour former de la xanthine et du superoxyde. Dans l'environnement musculaire, les concentrations de H_2O_2 devraient augmenter, via l'accumulation de superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet -}$) formé par l'activité xanthine oxydase, les sources mitochondriales et l'activité NADPH oxydase, puisque l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet -}$) est rapidement dismuté en H_2O_2 par la SOD (Ryan et al., 2011).

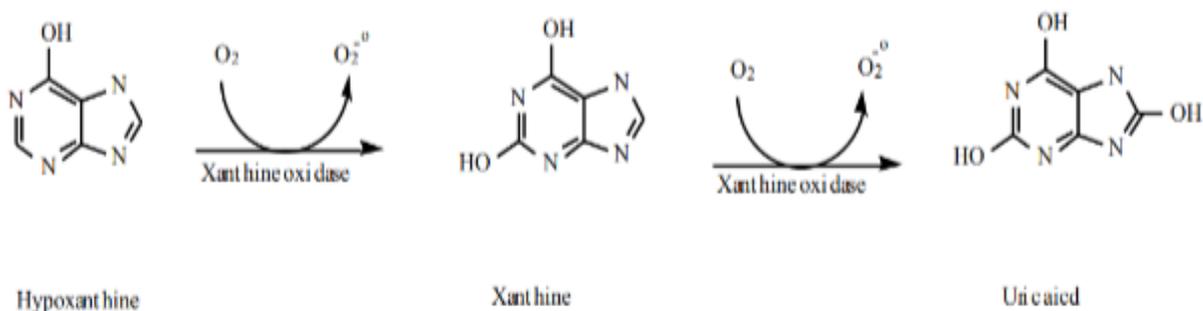


Figure 20 : Processus enzymatique catalysé par la xanthine oxydase (Cotelle, 2001).

1.2.1.3. Oxyde Nitrique-Synthase

En tant que mécanisme de défense, les cellules génèrent le NO^\bullet par l'action de l'oxyde nitrique-synthase sur l'arginine intracellulaire. La combinaison d' O_2 avec le NO^\bullet entraîne la formation d' ONOO^\bullet , qui induit la peroxydation lipidique des lipoprotéines.

- Les RL sont aussi impliqués dans l'activation catalytique de diverses enzymes du métabolisme intermédiaire, comme **l'hypoxanthine, l'aldéhyde oxydase, la monoamine oxydase, cyclooxygénase et lipoxygénase**. Généralement, les enzymes antioxydantes contrôlent ces radicaux.
- Une autre source génératrice de ROS est l'altération structurelle des macromolécules de la cellule (ADN, protéines et lipides) par des réactions chimiques irréversibles. Ces réactions génèrent des dérivés, tels que le malonaldéhyde et les hydroperoxydes qui propagent les dommages oxydatifs. De plus, il existe également des RNS, tels que l'oxyde nitrique (NO^\bullet), le dioxyde d'azote (NON_2^\bullet), ainsi que le peroxydinitrite (ONOO^\bullet), le nitrosoperoxy carbonate (ONOOCO_2^-), et les ions nitronium (NO_2^+), et les espèces neutres, l'acide peroxydinitreux (ONOOH) et le trioxyde de diazote (N_2O_3). Ces espèces sont générées en petites quantités pendant les processus cellulaires normaux tels que la signalisation cellulaire, la neurotransmission, la relaxation des muscles, péristaltisme, agrégation plaquettaire, modulation de la pression artérielle, phagocytose, production d'énergie cellulaire et régulation de croissance cellulaire (Santos-Sánchez et al., 2019).

1.2.1.4. Le peroxysome

Les peroxisomes sont des organites intracellulaires hautement dynamiques impliqués dans une variété de fonctions métaboliques essentielles pour le métabolisme des acides gras à longue chaîne, des acides d-aminés et de nombreuses polyamines. Un sous-produit du métabolisme peroxysomal est la production et la décomposition de H_2O_2 . De plus, un nombre excessif de peroxysomes ou la production de niveaux élevés d'espèces oxygénées réactives peroxysomales peuvent augmenter le stress oxydatif dans la cellule et contribuer au vieillissement et au développement du cancer (Walker et al., 2017).

Les peroxisomes génèrent une large gamme de ROS : H_2O_2 , radical superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$), radical hydroxyle (OH^\bullet). Ils produisent des radicaux superoxydes ($\text{O}_2^{\bullet-}$) à la fois dans la matrice et dans la membrane. Dans la matrice, deux enzymes sont responsables de la génération d' $\text{O}_2^{\bullet-}$, la xanthine oxydoréductase (XOR) et l'urate oxydase (UO). XOR catalyse la formation d'acide

urique pendant le métabolisme de la purine qui est ensuite convertie en allantoïne par l'UO. Les deux enzymes génèrent $O_2^{\cdot -}$ et H_2O_2 . L'autre source de radicaux superoxydes est une chaîne de transport d'électrons dans la membrane peroxisomale (Snezhkina et al., 2019).

1.2.2. Sources extracellulaire

Les sources exogènes peuvent être représentées par des facteurs environnementaux l'exposition aux rayons UV, aux micro-ondes, pollutions atmosphérique, divers produits chimiques, le tabagisme et l'alcool, ainsi que des contaminations par des métaux lourds ou certaines carences nutritionnelles (Helmut, 2019).

les oxydes d'azote dans la fumée de cigarette ou la pollution atmosphérique oxydent les molécules de l'organisme (provoque la production de : Nitricoxide, anion superoxyde et radicale hydroxyle...) (Phaniendra et al., 2015).

L'excès des métaux lourds comme le fer et le cuivre favorisent la formation des radicaux libres à travers la réaction de Fenton.



Figure 21 : Les différentes sources des radicaux libres (https://www.lemieuxetre.ch/air/frame_air_histoires_radicaux_libres.htm).

1.3. Dommages oxydatifs aux biomolécules

Le stress oxydatif conduit à des endommagements cellulaires et tissulaires souvent irréversibles (Sorg, 2004). Les cibles biologiques susceptibles aux attaques radicalaires sont les lipides, les protéines et l'acide désoxyribonucléique (Kohen et Nyska, 2002).

1. Dans les lipides polyinsaturés des membranes, produisant une perte de fluidité et lyse de cellule en raison de la peroxydation lipidique (Figure 22).
2. Dans les glycosides, altérer les fonctions cellulaires telles que celles associées à l'activité des interleukines et la formation de prostaglandines, d'hormones et neurotransmetteurs (Figure 22).
3. Dans les protéines, produisant une inactivation et une dénaturation (Figure 22).
4. Dans les acides nucléiques, en modifiant les bases (Figure 22), produisant une mutagenèse et la carcinogénèse (Santos-Sánchez et al., 2019).

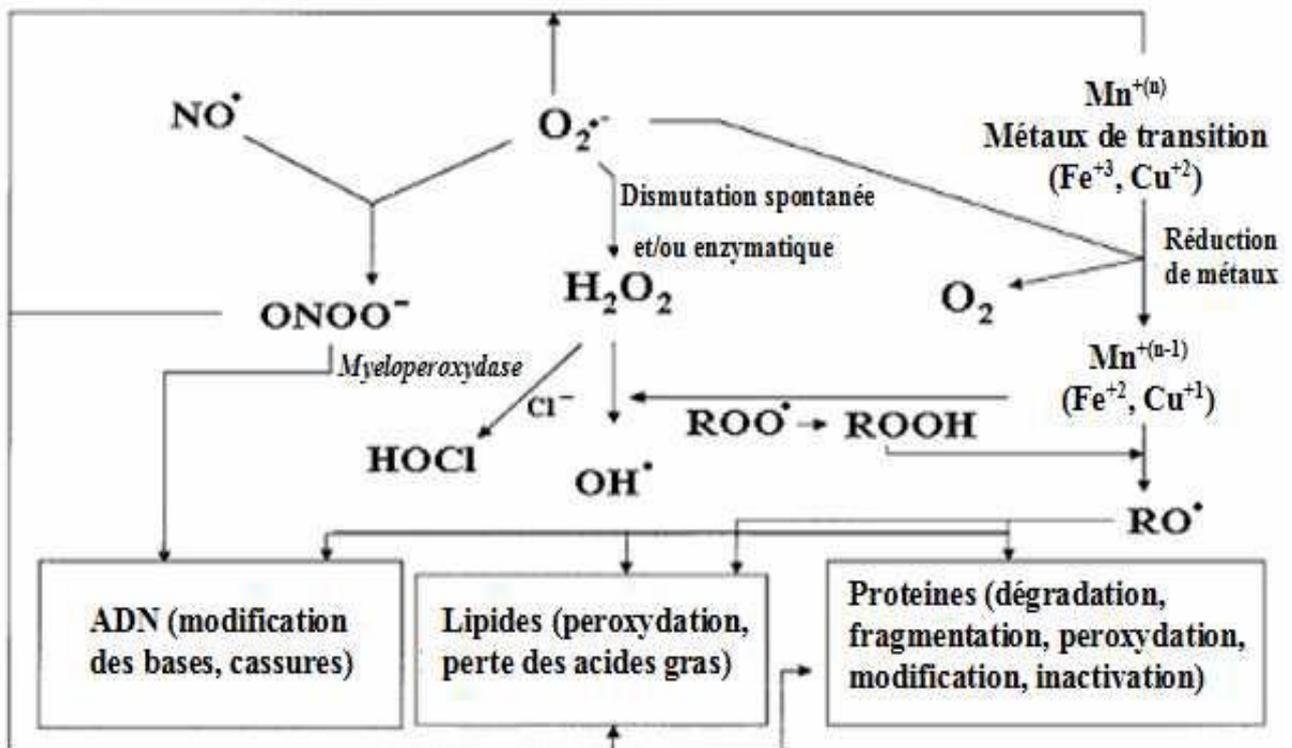


Figure 22 : Cibles biologiques et endommagements oxydatifs induits par les espèces réactives de l'oxygène

1.3.1. Oxydation des lipides

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés (AGPI) sont la cible privilégiée de l'attaque des ROS. Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons sur les acides gras polyinsaturés des

phospholipides membranaires pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical RO_2^{\cdot} (Favier, 2003). Ceci conduit à une réaction appelée la peroxydation lipidique en chaîne car le radical RO_2^{\cdot} formé se transforme en ROOH au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué. Ce processus induit une modification de la fluidité, de la perméabilité et de l'excitabilité des membranes (Hong et al., 2004), et fournit également une grande variété de produits qui peuvent réagir avec les protéines et l'ADN. Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonanal (4- HNE) qui sont étudiés comme marqueurs de la peroxydation lipidique.

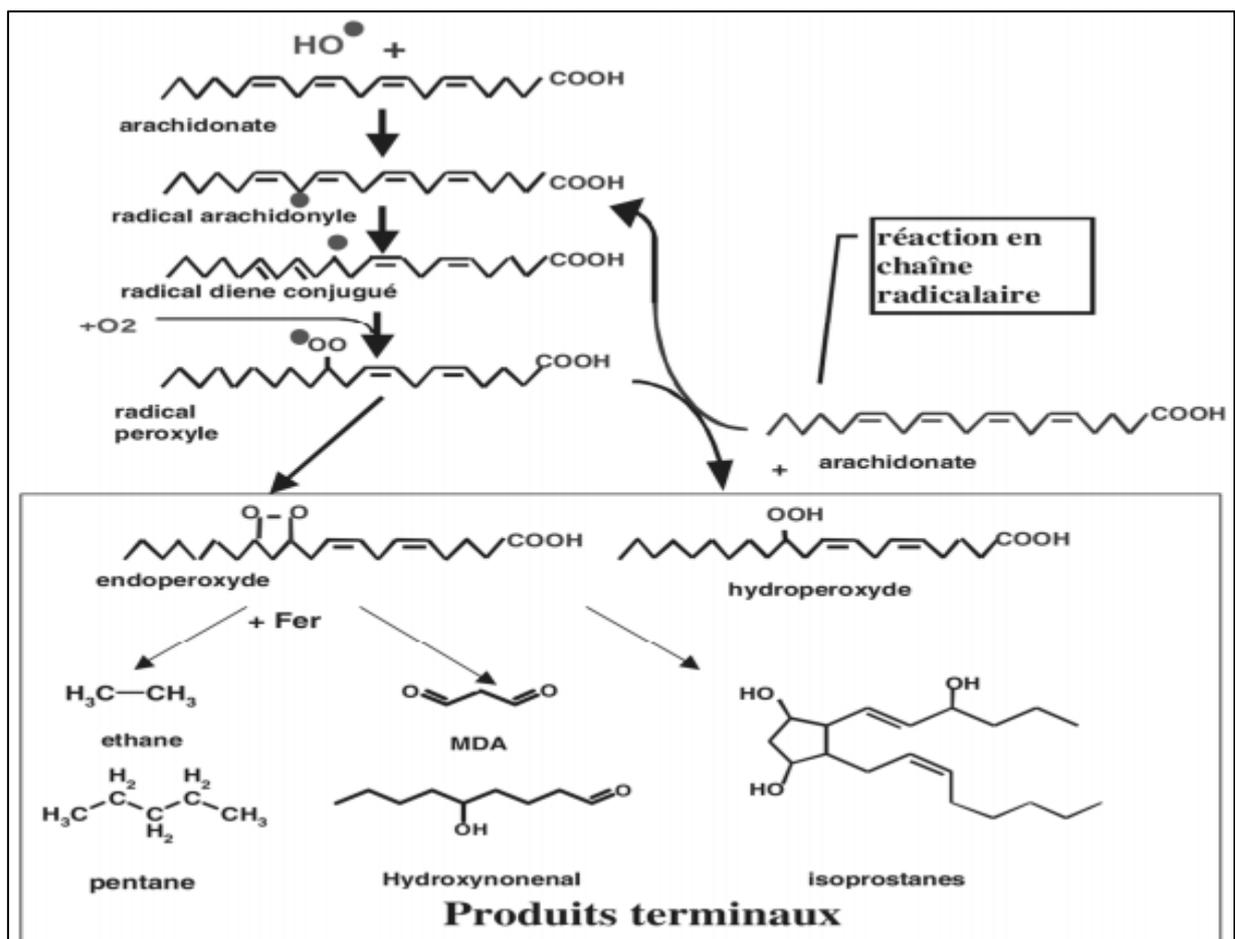


Figure 23 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (Favier, 2003).

1.3.2. Oxydation des protéines

Les protéines sont aussi susceptibles d'être oxydées par les ROS. L'oxydation protéiques ciblent potentiellement les acides aminés soufrés (cystéine, méthionine) et aromatiques (tryptophane, histidine). L'action directe se déroule sur les chaînes peptidiques et latérales (la production des métabolites primaires). Elle peut manifester indirectement par glycation et formation de groupements carbonyles, ou par lipo-oxydation et formation de bases de Schiff et des adduits de

Michael (métabolites secondaires) (Bensakhria. 2015). Les dommages qui peuvent être induits sont soit sous forme de modifications structurales telles que la fragmentation des macromolécules (collagène et protéoglycannes), la formation de dimères ou d'agrégats protéïniques dans les membranes cytoplasmiques ou fonctionnelles telle que l'inactivation des enzymes (Lehucher-Michel et al, 2001) (Figure 24).

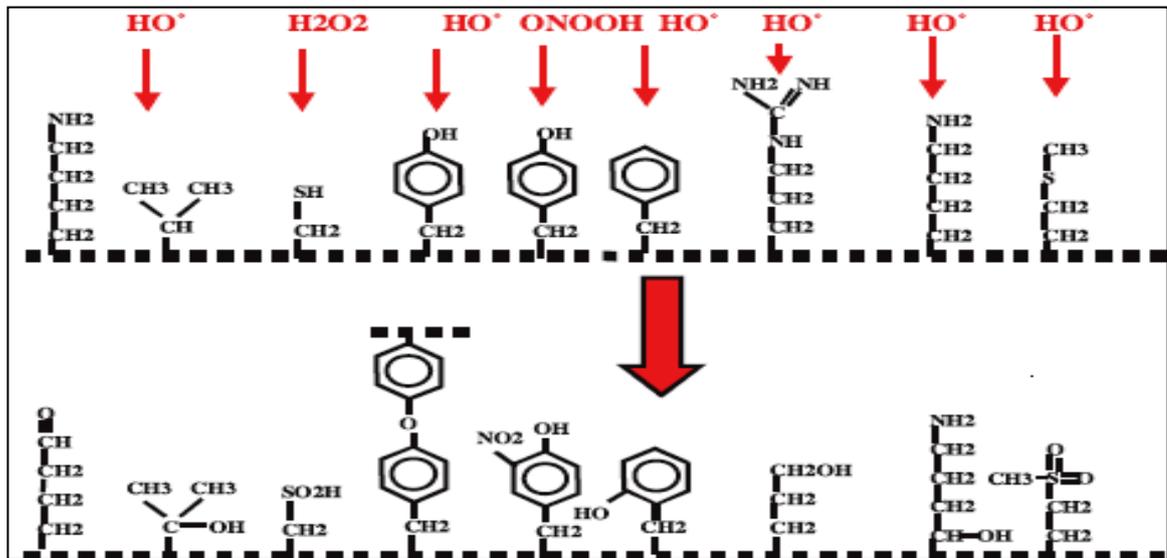


Figure 24 : Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéïnes après attaque radicalaire (Favier, 2003).

1.3.4. Oxydation de l'ADN

Les radicaux libres attaquent les nucléotides de l'ADN par modification des bases azotées, par rupture des brins de la chaîne nucléotidique, ou par déstabilisation de la forme géométrique de l'ADN. La guanine, par exemple, peut réagir avec $\bullet\text{OH}$ pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-G) qui, au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine entraînant des mutations (Defraigne et al., 2008) (Figure 25).

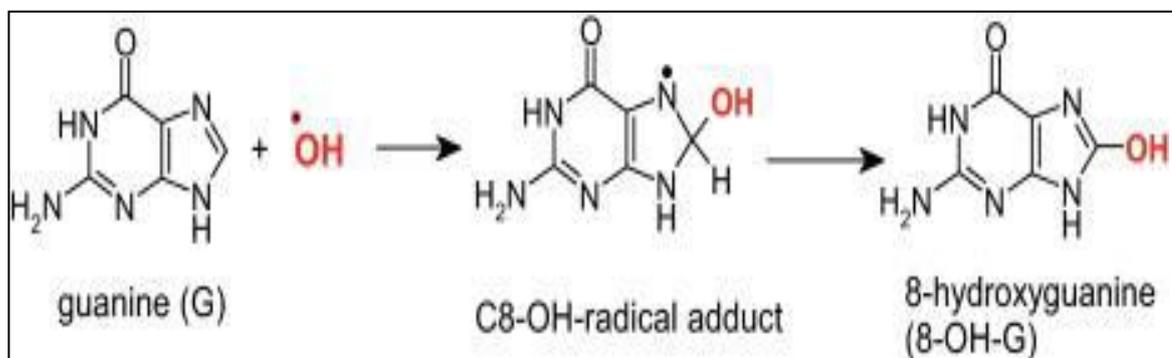


Figure 25 : La réaction de la base guanine avec le radical hydroxyle (Jomova et al., 2011).

Les attaques radicalaires conduisent à : des modifications des bases, des cassures simples et doubles de la chaîne d'ADN, des sites abasiques et pontage avec des protéines (Figure 26) (Favier, 2003).

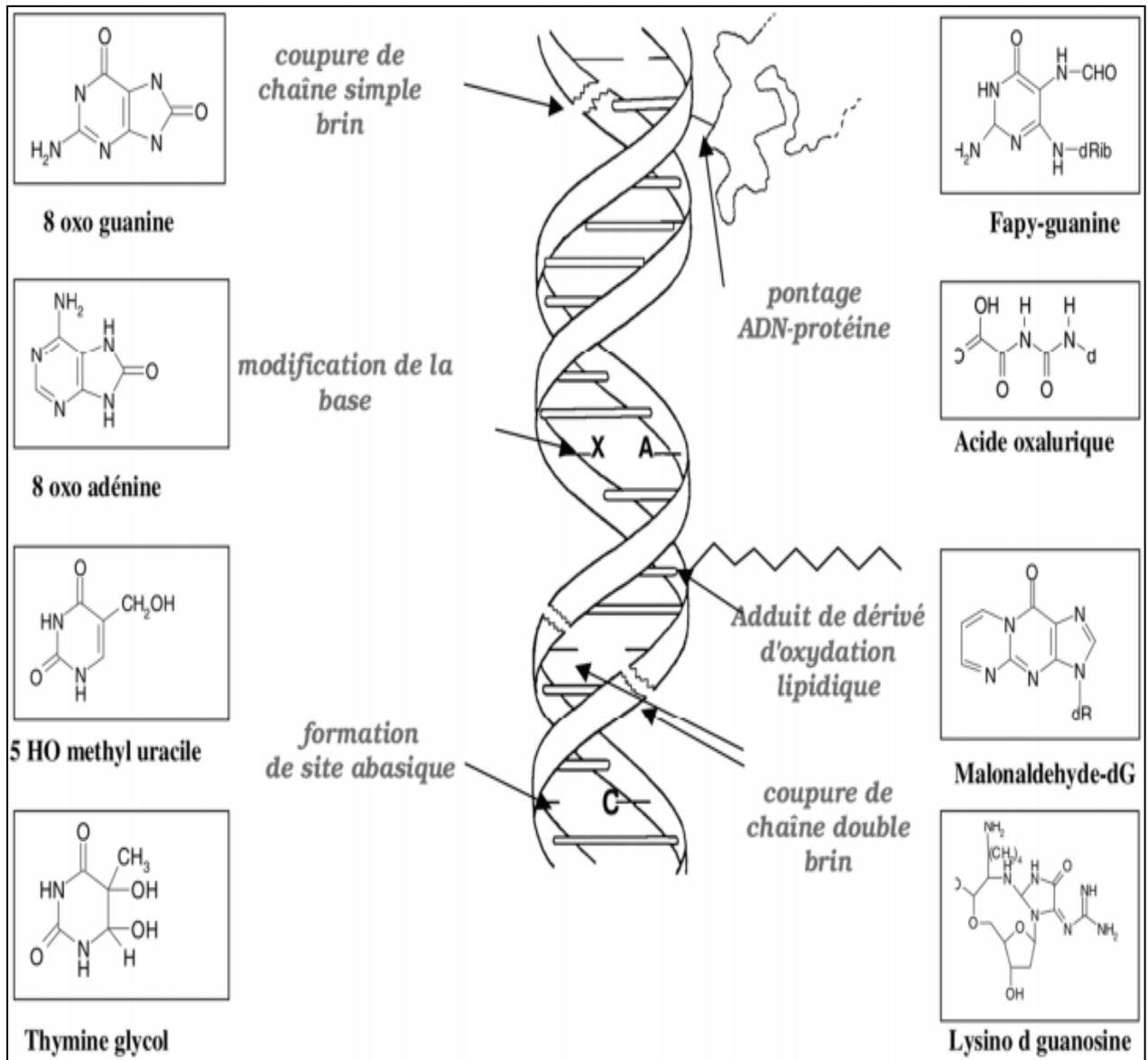


Figure 26 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier, 2003).

2. Systèmes de défenses antioxydants

Pour contrôler les effets néfastes des espèces oxygénées réactives, l'organisme utilise un arsenal d'antioxydants qui sont des molécules ou enzymes capables de ralentir ou d'inhiber les effets néfastes des ROS (Halliwell et al., 2007).

Les antioxydants peuvent être classés en deux groupes principaux : les antioxydants enzymatiques (le superoxyde dismutase, le glutathion peroxydase et la catalase...) et non enzymatiques (glutathion et l'acide urique...) (Figure 27).

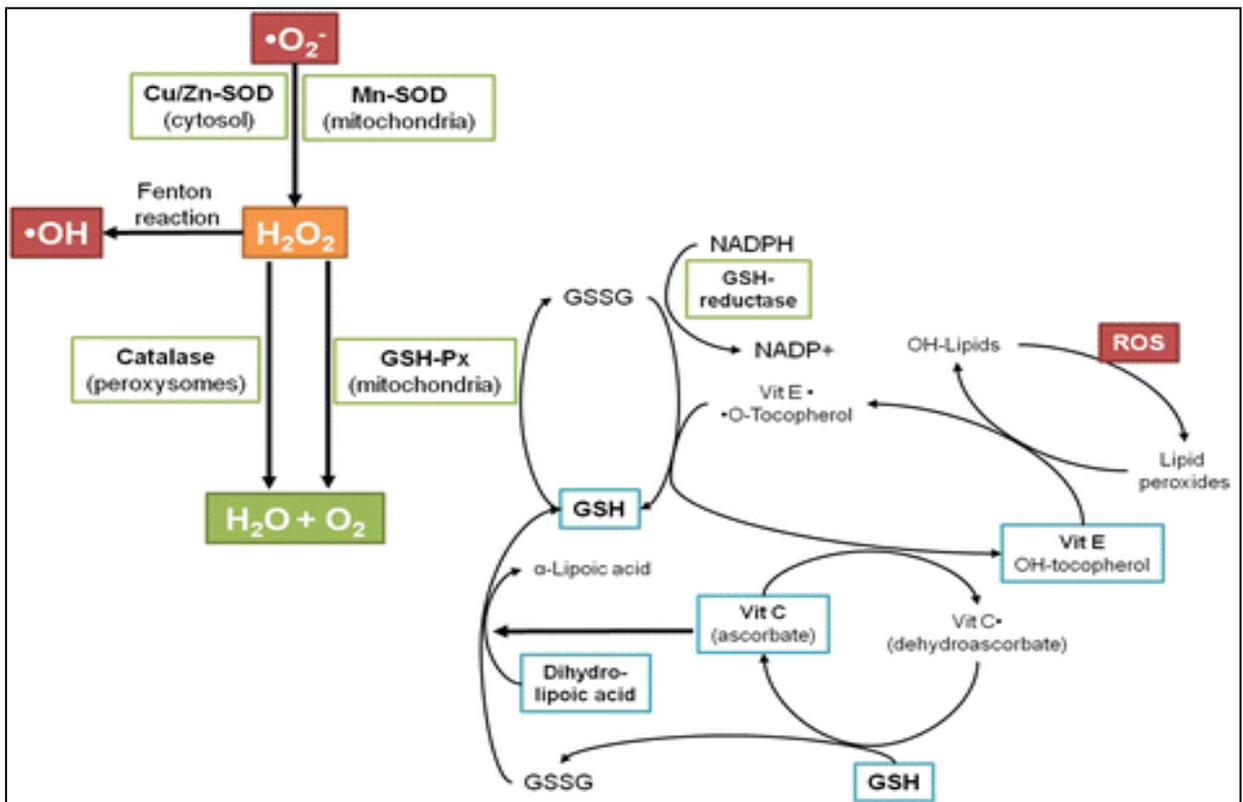


Figure 27 : Défenses antioxydantes dans l'organisme (Belge, 2016).

2.1. Système enzymatique primaire

Les organismes aérobies ont développé des enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), et la glutathion peroxydase (GPx).

La SOD est responsable de la réaction de dismutation de $O_2^{\bullet -}$ en H_2O_2 . Ce dernier, catalysé par la catalase ou par la GPx, est converti en H_2O et O_2 . La SOD est l'enzyme de désintoxication la plus importante et la plus puissante de la cellule. La SOD est un métalloenzyme et, par conséquent, nécessite un métal comme cofacteur pour son activité. Selon le type d'ion métallique requis comme cofacteur par la SOD, il existe plusieurs formes de l'enzyme.

La CAT utilise le fer ou le manganèse comme cofacteur et catalyse la dégradation ou la réduction du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) pour produire de l'eau et l'oxygène moléculaire, complétant ainsi le processus de désintoxication initié par la SOD. La CAT est très efficace pour

décomposer des millions de molécules de H_2O_2 dans une seconde. Le CAT se trouve principalement dans les peroxysomes et sa fonction principale est d'éliminer le H_2O_2 généré lors de l'oxydation des acides gras.

La GPx est une enzyme cellulaire qui décompose H_2O_2 et les peroxydes lipidiques; cela se produit principalement dans les mitochondries et parfois dans le cytosol. L'activité du GPx dépend du sélénium. Chez l'homme, il y a au moins huit enzymes GPx, GPx1 – GPx8. Parmi les peroxydases de glutathion, GPx1 est le sélénoperoxydase la plus abondante et est présente dans pratiquement toutes les cellules. L'enzyme joue un rôle important dans l'inhibition du processus de peroxydation lipidique et, donc, protège les cellules du stress oxydatif. Une faible activité de GPx conduit à un endommagement oxydant des protéines fonctionnelles et des acides gras de la membrane cellulaire. La GPx, en particulier GPx1, a été impliquée dans le développement et la prévention de nombreuses maladies, telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires (Santos-Sánchez et al., 2019).

2.2. Système non enzymatique

Ce système d'antioxydants est constitué d'antioxydants qui piègent les RL. Ils capturent les RL pour éviter la réaction d'initiation radicalaire. Neutraliser les radicaux ou les capturer en donnant des électrons, et pendant ce processus, les antioxydants deviennent des radicaux libres, mais ils sont moins réactifs que le RL initial. Les RL antioxydants sont facilement neutralisés par d'autres antioxydants de ce groupe. Les cellules utilisent une série de composés antioxydants ou piègeurs de radicaux libres tels que **la vitamine E, la vitamine C, les carotènes, la ferritine, les céruloplasmine, le sélénium, le glutathion réduit (GSH), le manganèse, l'ubiquinone, le zinc, les composés phénoliques (flavonoïdes), le coenzyme Q, la mélatonine, la bilirubine, taurine et cystéine**. Les flavonoïdes qui sont extraites de certains aliments interagissent directement avec les espèces réactives pour produire des complexes stables ou complexes avec moins de réactivité, tandis que dans d'autres aliments, les flavonoïdes remplissent la fonction de co-substrat dans l'action catalytique de certaines enzymes (Santos-Sánchez et al., 2019).

2.3. Caractéristiques des antioxydants

La principale caractéristique d'un composé ou d'un système antioxydant est la prévention ou la détection d'une chaîne de propagation oxydative, en stabilisant les radicaux, contribuant ainsi à réduire les dommages oxydatifs dans le corps humain.

Les antioxydants principaux : sont qualifiés de piègeurs de radicaux libres, ils sont capables d'arrêter la réaction en chaîne.

Les antioxydants secondaires ou préventifs : désactivation des métaux, l'inhibition de l'hydro peroxydes lipidique en interrompant la production de substances volatiles indésirables, la régénération d'antioxydants primaires et l'élimination de l'oxygène singulet.

Par conséquent, les antioxydants peuvent être définis comme «les substances qui, en faible quantité, agissent en empêchant ou retarder considérablement l'oxydation de matières facilement oxydables telles que les graisses » (Santos-Sánchez et al., 2019).

2.4. Mécanismes d'action des antioxydants

Un antioxydant est une substance qui, à de faibles concentrations, retarde ou empêche l'oxydation d'un substrat. Les composés antioxydants agissent à travers plusieurs mécanismes : transfert d'atome d'hydrogène, transfert d'électrons uniques, et la capacité de chélater les métaux de transition. L'importance des mécanismes antioxydants est de comprendre la signification biologique des antioxydants, leurs utilisations possibles, leur production par synthèse organique ou méthodes biotechnologiques. En général, Les molécules antioxydantes peuvent réagir soit par de multiples mécanismes, soit par un mécanisme prédominant. La structure chimique de la substance antioxydante permet de comprendre le mécanisme de réaction antioxydant (Santos-Sánchez et al., 2019).

2.4.1. Composés phénoliques

Les composés phénoliques constituent un large groupe de substances chimiques, avec diverses structures chimiques et différentes activités biologiques, englobant plus de 8000 composés différents qui constituent une partie importante de l'alimentation humaine et animale. Les composés phénoliques sont des composants importants dans le mécanisme du signal et défense des plantes. Ces composés combattent le stress provoqué par les patho-organismes géniques et prédateurs. La fonction de ces composés dans les plantes est diverse : on les retrouve comme précurseurs de composés de plus grande complexité ou de l'intervention dans les processus de régulation et de contrôle de la croissance des plantes, ainsi que dans la défense de plantes.

Les composés phénoliques ont la capacité d'agir comme donneurs d'hydrogène ou pour chélater des ions métalliques tels que le fer et le cuivre, en inhibant l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL). Ces caractéristiques des composés phénoliques sont associées avec une diminution des risques de maladies neurodégénératives, les maladies cardiovasculaires et les cancers gastro-intestinaux. Les composés phénoliques ont également une activité de vasodilatation.

Les composés phénoliques réduisent ou inhibent les radicaux libres par le transfert de l'atome d'hydrogène, de son groupe hydroxyle. Le mécanisme de réaction d'un composé phénolique avec un radical peroxyde (ROO^\bullet) implique un transfert concerté du cation hydrogène du phénol au radical, formant un état de transition d'une liaison HO avec un électron (Santos-Sánchez et al., 2019).

Les polyphénols sont classés en deux groupes : les composés flavonoïdes (flavonols, flavones et anthocyanes...) et les composés non flavonoïdes (acides phénols et dérivés, lignanes ...) (Figure 28).

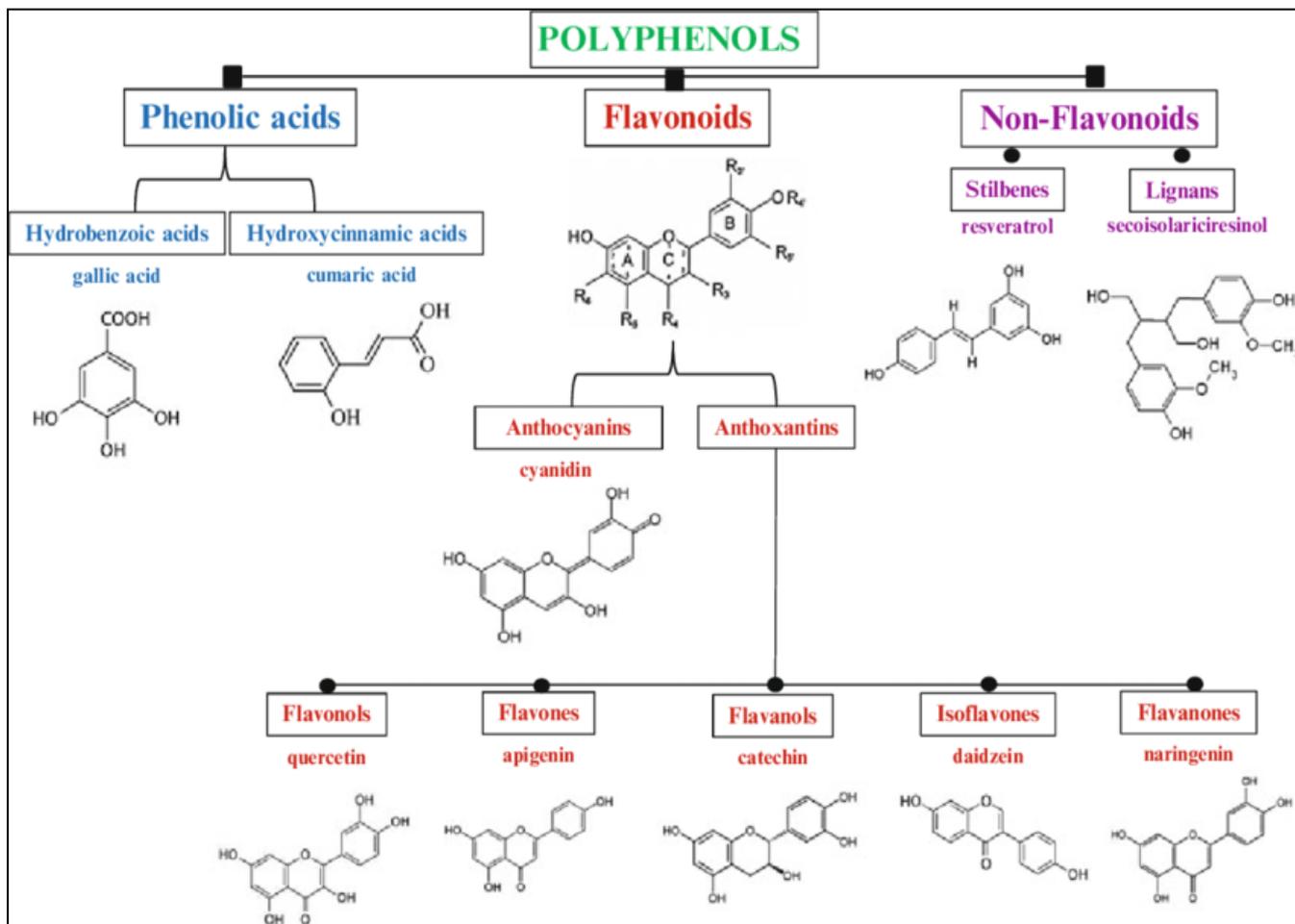
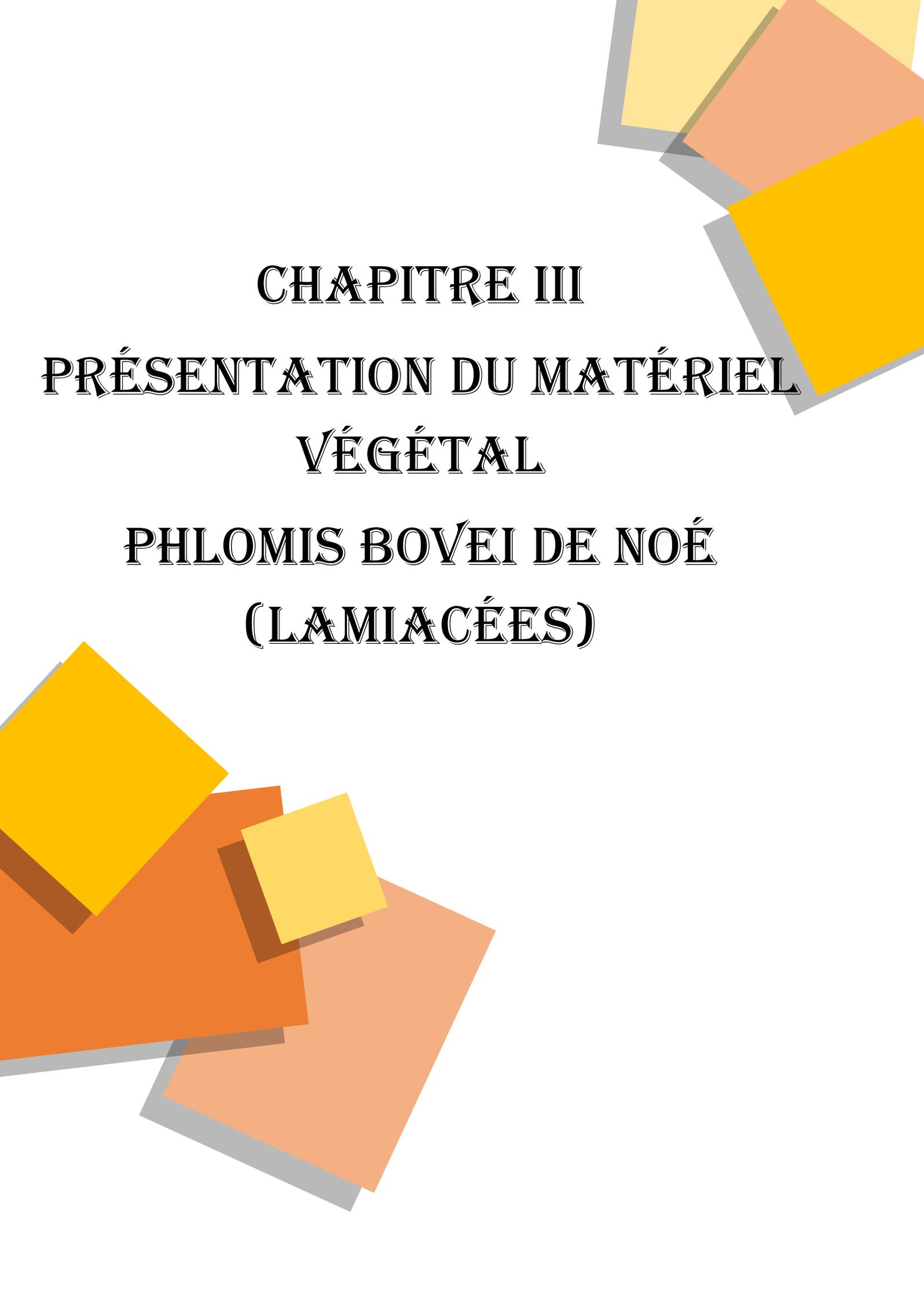


Figure 28 : Classification schématique des polyphénols

https://www.researchgate.net/figure/Schematic-classification-of-polyphenols_fig3_280557756.



CHAPITRE III
PRÉSENTATION DU MATÉRIEL
VÉGÉTAL
PHLOMIS BOVEI DE NOÉ
(LAMIACÉES)

1. La famille des Lamiacées

1.1. Généralités

La famille des Lamiacées connue également sous le nom des Labiées, Labiées dérive du nom latin "labium" qui signifie lèvre, en raison de la forme particulière des corolles.

Les Lamiacées constituent une importante famille de plantes angiospermes dicotylédones herbacées ou légèrement ligneuses et comprennent, cette famille comprend de 233 à 263 genres et de 6900 à 7200 espèces qui se répartissent sur tout le globe (Heywood et al., 2007).

De nombreuses lamiacées seront rencontrées en herborisation, lamier blanc, lierre terrestre, bugle, Ballote fétide, origan, sauge. Beaucoup de Lamiacées sont utilisées en pharmacie et en parfumerie pour leurs essences : Lavande, Menthe, Romarin, Basilic, Thym ; plusieurs sont cultivées et utilisés comme légume comme les sauges à fleurs (Guignard et Dupont, 2004).

C'est une famille très importante en Algérie, représentée par 28 genres et 146 espèces. La plupart des plantes de cette famille sont partiellement ligneuses, formant des arbustes (très rarement des arbres). C'est la famille des aromatiques utilisées tant en cuisine qu'en parfumerie ou en pharmacie également, comme par exemple la ballote, le basilic, la bugle, l'hysope, la lavande, la marjolaine, la mélisse, ...). Il s'agit d'une vaste famille, très typique du monde végétal, et qui possède une importance économique due à la production des huiles essentielles (Guignard et Pelt, 2001).



Figure 29 : Répartition géographique de la famille des Lamiacées dans le monde entier.

1.2. Description botanique

Les Lamiacées sont le plus souvent des plantes herbacées, annuelles ou vivaces aromatiques, des sous-arbrisseaux et rarement des arbres ou des lianes.

La section des tiges est carrée et les feuilles opposées parfois verticillées. Les fleurs sont généralement bilabiées, à corolle irrégulière, possédant quatre étamines dont deux sont longues et deux sont courtes.

De plus, les Lamiacées comptent beaucoup d'espèces cultivées comme condiments (ex. sauge, thym, basilic, menthe etc.). Par ailleurs, cette famille est une source importante d'huiles essentielles pour l'aromathérapie, la parfumerie et l'industrie des cosmétiques. Enfin, de nombreuses espèces sont utilisées en horticulture, notamment parmi les genres *Phlomis*, *Perovskia* et *Salvia*.

1.3. Classification

La classification de la famille des Lamiacées est comme suit :

Embranchement : spermaphyte

Sous embranchement : Angiosperme

Classe : Dicotylédone

Sous classe : Gamopétale

Ordre : Lamiales

Famille : Lamiaceae

2. Description botanique du genre *Phlomis*

Le nom *Phlomis* vient du grec « phlox » qui signifie flamme car les feuilles de ces plantes servaient à la fabrication de mèches de bougies. Ce genre est divisé en deux sections *Phlomis* et *Phlomoides*. La section *Phlomoides* est rencontrée principalement au centre de l'Asie et en Chine, alors que la section *Phlomis* se trouve principalement dans la région méditerranéenne (Zaabat, 2010).

Le genre *Phlomis* comprend une centaine d'espèces largement répandues en Afrique, en Asie et en Europe. 3 espèces algériennes sont endémiques à l'Afrique du nord (*P. bovei*, *P. Caballeroi* et *P. Crinita*), la quatrième (*P. Herba-venti*) étant méditerranéenne. Le genre *Phlomis* est largement utilisé en médecine traditionnelle dans de nombreux domaines. En Algérie, ce genre est traditionnellement utilisé pour traiter l'inflammation et le rhumatisme (Kabouche et al, 2004).

En Turquie, la plupart des espèces de ce genre sont utilisées comme toniques ou stimulant (Baytop, 1999).

En Chine, 43 autres espèces sont les herbes les plus populaires en Chine en raison de leurs propriétés aromatiques et médicinales (Zhang et Wang, 2008).

Tableau 5 : La distribution du genre *Phlomis* par pays ou région (Li et al., 2010).

Région ou pays	Espèces	Région ou pays	Espèces
Islandes (Egée)	3	Iran	31
Afghanistan	8	Israël et Jordanie	6
Albanie	2	Italie	4
Algérie	6	Kashmir	3
Islandes (Baléares)	1	Corée	1
Bulgarie	2	Liban et Syrie	26
Chine	72	Lybie	1
Crete et Karpathos	8	Maroc	8
Crimea	4	Pakistan	4
Chypre	7	Portugal	3
Egypte	2	Sardinia	1
France	2	Sinai	3
Grèce	6	Espagne	11
Inde	5	Tunisie	5
Iraque	15	Turquie	49
Ex-Yugoslavie	4	Ex-USSR	52

Ce sont soit des plantes herbacées soit des arbrisseaux, généralement très velues, à feuilles opposées simples et ridées. Chaque paire de feuilles forme un angle droit par rapport à la précédente persistante (chez les espèces ligneuses). Les fleurs, jaunes, roses, blanches, violacées ou pourprées, sont groupées en verticilles plus ou moins denses.

Tableau 6 : La distribution des espèces de *Phlomis* par pays.

Espèces	Pays	Noms communs	Références
<i>Phlomis angustissima</i>	Turquie	Yaylaçay	(Ertug, 2004)
<i>Phlomis aspera</i> Willd	Bangladesh	Choto halkusa, Dulfi, Kusa, Shetodrone	(Khanam et Abul Hassan, 2005)
<i>Phlomis bovei</i> De Noé	Algérie	Kayat El Adjarah	(Liolios et al., 2007)
<i>Phlomis caucasica</i>	Iran	Gush barreh gafgazi	(Lotfipour et al., 2008)
<i>Phlomis crinita</i> Cav. subsp. Crinita	Espagne	Orejicas de fraile, Oreja de liebre	(González-Tejero et al., 1995)
<i>Phlomis crinita</i> Cav. subsp. mauritanica Munby	Tunisie, Algérie	Khayatta, Khayatt el adjarah	(Boukef, 1986)
<i>Phlomis cephalotes</i> Roth	Bangladesh	Barahal-kusa	(Khanam et Abul Hassan, 2005)
<i>Phlomis fruticosa</i> L	Italie	Sucu cu a sarvia sarvaggia	(Lentini et Venza, 2007)
<i>Phlomis grandiflora</i>	Turquie	Ballikotu, Calba, çalba or Salba	(Demirci et al., 2008)
<i>Phlomis herba-venti</i> L	Espagne	Pujas, Matagallos	(Fernández-Ocana et al., 1996)
<i>Phlomis linifolia</i> Roth	Népal	Julfi jbar	(Manandhar, 2002)
<i>Phlomis lychnitis</i> L.	Portugal	Salvinha	(Novais et al., 2004)
<i>Phlomis nepetaefolia</i> L	Inde	Bara guma, Thanail	(Vardhana, 2008)
<i>Phlomis spinidens</i> Nevski	Japon	Kuz kulok	(Takeda et al., 2001)
<i>Phlomis syriaca</i> Boiss	Syrie	Zahraa	(Carmona et al., 2005)
<i>Phlomis umbrosa</i> Turcz. Bul	Chine	Paeng-Jo-Yeon-NyeonBaek-Ja-In-Hwan	(Liu et al., 2007)

3. L'espèce *Phlomis bovei* de Noé



Figure 30 : *Phlomis bovei* de Noé.

3.1. Description

Phlomis bovei de Noé, *syn. Phlomis samia* Desfontaines (Lamiaceae), est une plante endémique algérienne rare, communément appelée Kayat El Adjarah dans le dialecte algérien ou diversement appelé Farseouan, Tarseouan, Iniji, R'ilef et Azaref dans le nord de l'Afrique. C'est l'une des neuf plantes endémiques recensées dans le Rapport National sur la Diversité Biologique (Zaabat et al , 2010).

P. bovei est une plante herbacée vivace qui pousse jusqu'à 0,8 m et développe souvent une base ligneuse robuste. Toutes les parties sont collantes, en raison de ses poils glandulaires étoilés dendroïdes. Ses feuilles basales sont vertes, en forme de cœur, et elle à un pétiole de 4 à 18 cm de long (Liolios et al., 2007).

3.2. Classification

Tableau 7 : classification de l'Espèce *Phlomis bovei* De Noé (Zaabat, 2010)

Ancienne classification		Classification selon APG II	
Embranchement	Spermatophytes (Plantes a graines)	Règne	Plantae
Sous embranchement	Angiospermes (Plantes a ovaire	Angiospermes ou Magnoliophyta	Enangiosperme
Classe	Dicotylédone	Supérieures gamopétales	Astéridées
Sous classe	Gamopétales	/	/

Ordre	Lamiales	Ordre	Lamiales
Famille	Lamiacées (Lamiaceae)	Famille	Lamiaceae
Tribu	Stachrydees (selon Deyssam)	Sous famille	Lamoideae Harley
Genre	Phlomis	Genre	Phlomis L
Espèce	<i>Phlomis bovei</i>	Espèce	<i>Phlomis bovei</i> de Noé
Sous-espèce	<i>Phlomis bovei</i> <i>subsp. Bovei</i>	Sous-espèce	<i>Phlomis bovei</i> <i>subsp. Bovei</i>

3.3. Localisation géographique

P. bovei est une espèce rare et endémique algérienne. C'est l'une des 9 plantes endémiques enregistrées dans le rapport National sur la diversité biologique en Algérie. On trouve deux sous-espèces : *P. bovei De Noé subsp bovei* et *P. bovei De Noé subsp maroccana* Maire (Quezel et Santana, 1963).



Figure 31 : Zones de répartition de *P. bovei* (en vert).

3.4. Synonyme

Phlomis Samia Desfontaines

3.5. Nom vernaculaire

Kayat El Adjarah, Amezough guilef, Faseouan, Tarseouan, Iniji, R'ilef et Azaref

3.6. Usages traditionnels

En médecine traditionnelle algérienne, les espèces de *Phlomis* sont utilisées pour soigner les plaies et les ulcères (Khitri et al., 2020). Elles sont utilisées comme toniques, diurétiques et pour le traitement des ulcères (Gürbüz et al., 2003) et des hémorroïdes en médecine populaire anatolienne (Calis et Kirmizibekmez, 2004). En médecine traditionnelle asiatique, certaines espèces sont utilisées comme fortifiant général pour traiter la tuberculose, la polyarthrite rhumatoïde, les maladies pulmonaires et cardiovasculaires (Calis et al., 2005), les inflammations, les plaies et les douleurs. En médecine traditionnelle Iranienne, elles ont été utilisées comme stimulant, tonique et pour traiter les douleurs, les infections des voies respiratoires, le diabète et les plaies (Khitri et al., 2020). En Espagne, leurs parties florales sont utilisées pour préparer une tisane à des fins médicinales pour soulager le rhume et les troubles gastro-intestinaux (Limem-Ben Amoretal., 2009).

4. Les métabolites secondaires de *Phlomis*

Les espèces de *Phlomis* contiennent une gamme diversifiée de composés, y compris des glucosides iridoïdes, des glycosides phényl-éthanoïdes, des flavonoïdes glycosides, des lignans, des neolignan glycosides, des megastigmanes, des monoterpène glycosides, et des esters glycosyliques diterpéniques, qui ont été signalés comme étant responsables de diverses propriétés biologiques et pharmacologiques parmi lesquelles anti-nociceptives, anti-inflammatoires, antioxydant, antimicrobien, cicatrisant, antidiabétique, anti-plasmodial et anticancéreuses (Khitri et al., 2020).

Une étude phytochimique des feuilles et des racines de *Phlomis bovei* De Noë a mené à l'isolement de six composés, y compris les iridoïdes [lamalbide (lamiridoside), shanzhiside methyl ester, sesamoside], les mégastigmanes (phlomuroside, vajicoside), les phénylpropanoïdes (Verbascoside, leucosceptoside B, forsythoside B, diacetyl martynoside, angoroside C), les lignanes [liriodendrine (acanthoside D), 7,8 dihydrodehydrodiconiferyl alcool-9'-O-B-D glucopyranoside, alangilignoside C, lyoniresinol 9'- β -D- glucopyranoside], nortriterpène (phlomisentaol) et l'aphénylglucoside (leonurisode A) (Khitri et al., 2020).

4.1. Les composés phénoliques

Les polyphénols dénommés aussi composés phénoliques, sont des composés dont les molécules contiennent respectivement une, deux ou plusieurs fonctions phénoliques, qui dérivent de la biogénèse de l'acide chikimique et/ou l'acétate et qui ne contiennent pas de l'azote (Fleuriet et al., 2005).

Les composés phénoliques sont fort répandus dans le règne végétal ; on les rencontre dans les racines, les feuilles, les fruits et l'écorce. Ces composés représentent 2 à 3% de la matière organique des plantes et dans certains cas jusqu'à 10% et même d'avantage (Walton et Brown, 1999).

Parmi les composés phénoliques ; les flavonoïdes, les acides phénoliques, les lignanes, les xanthones, les tanins et d'autres classes existent en nombres considérables (Mann et al., 1994).

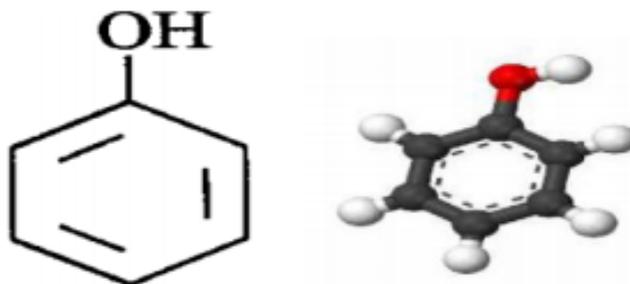


Figure 32 : Structure du noyau phénol.

4.1.1. Les phénylpropanoïdes

4.1.1.1. Définition

Les phénylpropanoïdes sont une classe de composés organiques, dérivés de plantes, biosynthétisés à partir d'un acide aminé, la phénylalanine.

Les dérivés phénylpropanes possèdent tous le même squelette carboné issu de la Phe : un noyau aromatique et une chaîne latérale de trois carbones (C6-C3). Les phénylpropanoïdes simples sont produits à partir de l'acide t-cinnamique par une succession d'étapes d'hydroxylation, de méthylation et de réduction (Figure. 5). Ces composés incluent les acides p-coumarique, caféïque, férulique et sinapique (en bleu, Figure 33), leurs dérivés et les coumarines simples telles que l'ombélliférone ou la scopolétine. Ces acides libres s'accumulent rarement à de fortes concentrations dans les cellules, mais sont généralement sous forme de conjugués. On trouve des esters de glucoses (glucosylation des précurseurs de l'aligine), des esters d'acides organiques (des acides hydroxycinnamiques estérifiés aux acides quinique, shikimique ou malique), des composés estérifiés aux polysaccharides pariétaux (esters d'acide férulique) ou encore des polymères structuraux, formés à partir de la polymérisation de phénylpropanoïdes simples et déposés au niveau de la paroi cellulaire (lignine, subérine) (Hoffmann, 2003).

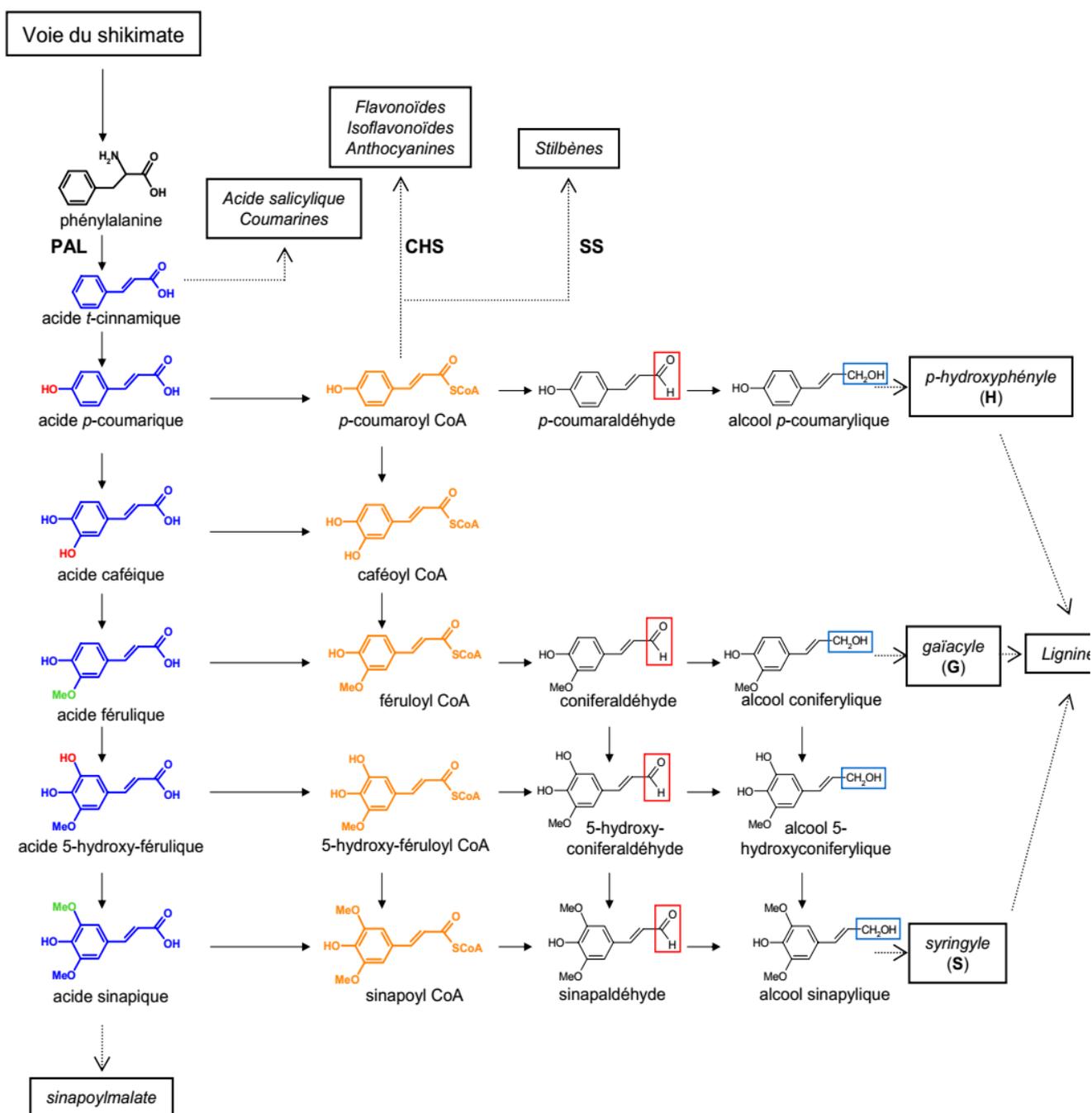


Figure 33 : Représentation simplifiée du métabolisme des phénylpropanoïdes (Hoffmann, 2003).

Les principaux intermédiaires métaboliques sont présentés; les étapes enzymatiques seront décrites ultérieurement. Le premier composé phénylpropane est l'acide *t*-cinnamique. Il va conduire à cinq autres **acides hydroxycinnamiques** (en bleu) qui diffèrent par leur degré d'**hydroxylation** (rouge) et de **méthoxylation** (vert). Les **esters de CoA** correspondants (en orange) représentent les intermédiaires activés du métabolisme des phénylpropanoïdes. Les fonctions carboxyles estérifiées peuvent subir deux étapes de réduction conduisant successivement aux fonctions aldéhydes () puis alcools (). Trois de ces composés alcools constituent des précurseurs de la lignine, les unités *p*-hydroxyphényle (**H**), gäiacyle (**G**) et syringyle (**S**).

PAL, phénylalanine ammoniac lyase; CHS, chalcone synthase; SS, stilbène synthase.

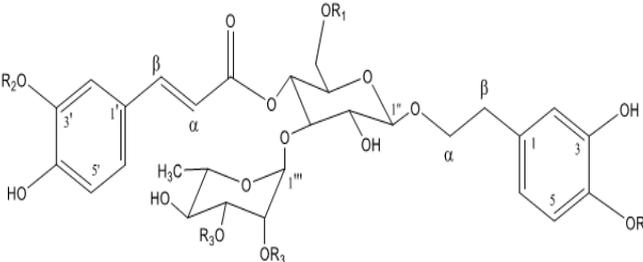
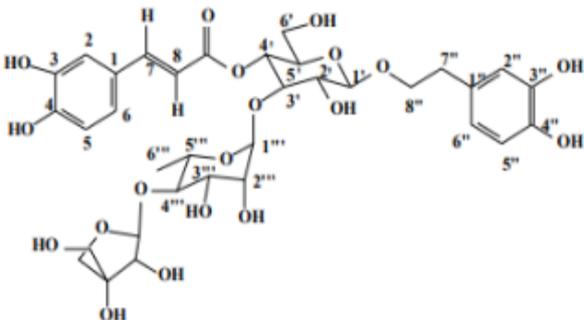
Un grand nombre de phénylpropanoïdes sont des dérivés d'un squelette carboné à 15 carbones dont la synthèse débute par la condensation du p-coumaroyl-CoA et de trois molécules de malonyl-CoA. Cette réaction est catalysée par la chalcone synthase (CHS). Le produit de cette réaction va conduire à toute une panoplie de molécules aux propriétés antioxydantes (les flavonoïdes), anti-microbiennes (les isoflavonoïdes comme la médicarpine) et toxiques pour les herbivores (les tannins condensés). Ces produits interviennent dans de nombreux processus physiologiques tels que la pigmentation des fleurs ou des fruits (Hoffmann, 2003)

Les phénylpropanoïdes servent de pigments floraux de faible poids moléculaire, d'antibiotiques (phytoalexines), de protecteurs UV, de répulsifs contre les insectes et de molécules de signalisation dans les interactions plante-microbe. Ils sont aussi composants des parois des cellules, servent de protection contre les ultraviolets, de pigments et de molécules de signal (Hahlbrock et Scheel, 1989).

4.1.1.2. Les phénylpropanoïdes de *Phlomis bovei* de Noé

L'étude phytochimique réalisé par Khitri et al., 2020 a montré que les feuilles et les racines de *Phlomis bovei* De Noë contiennent cinq composés de phénylpropanoïdes, y compris verbascoside, leucosceptoside B, forsythoside B, diacetyl martynoside et angoroside C (Tableau 4).

Tableau 8 : Les phénylpropanoïdes isolés de l'espèce *Phlomis bovei* de Noé.

Phénylpropanoïdes	Structures	Références
Verbascoside (6), Leucosceptoside B (7), Forsythoside B (8), Diacetyl martynoside (9), Angoroside C (10)	 <p> 6 R₁=H R₂=H R₃=H 7 R₁=Api R₂=CH₃ R₃=H 8 R₁=Api R₂=H R₃=H 9 R₁=H R₂=CH₃ R₃=Ac 10 R₁=Xyl R₂=CH₃ R₃=H </p>	(Khitri et al., 2020)
Samioside		(Kyriakopoulou et al., 2001)

4.1.2. Les flavonoïdes

4.1.2.1. Définition

Le nom flavonoïde proviendrait du terme flavedo, désignant la couche externe des écorces d'orange, cependant d'autres auteurs supposaient que le terme flavonoïde a été plutôt prêté du flavus ; (flavus = jaune). Les flavonoïdes constituent la plus vaste classe de composés phénoliques. A présent plus de 4000 composés ont été identifiés soit environ 50% des polyphénols. Ces composés ont une structure de base formé de 2 noyaux benzéniques A et B reliés par un noyau C qui est un hétérocycle pyranique (Lobstein, 2010).

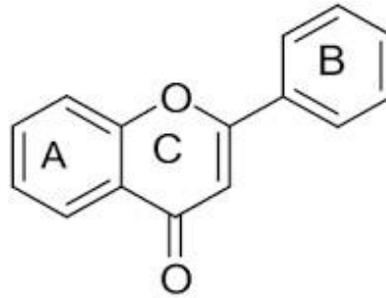
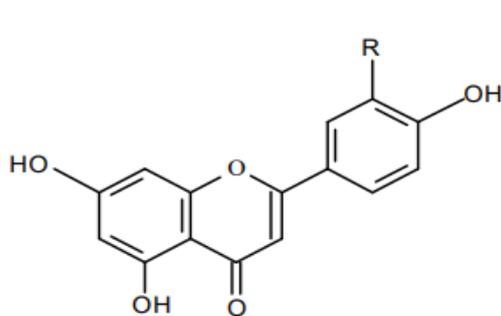


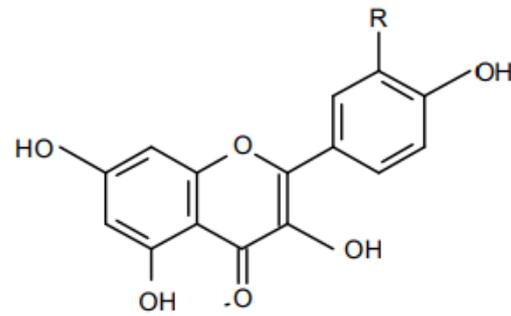
Figure 34 : Structure de base des flavonoïdes.

4.1.2.2. Classification

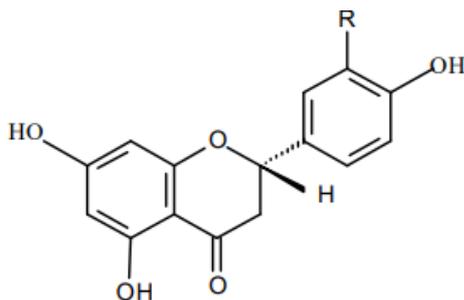
Comme le montre la **Figure 7**, les flavonoïdes sont divisés en plusieurs classes (flavones, flavanones, flavonols, anthocyanes, chalcones, aurones)



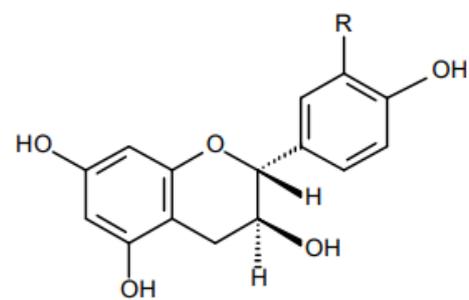
FLAVONES
R=H ; apigénine
R=OH ; lutéoline



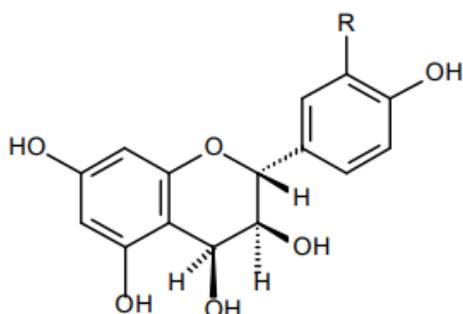
FLAVONOLS
R=H ; kaempférol
R=OH : quercétine



FLAVANONES
R=H ; naringénine
R=OH; ériodictyol

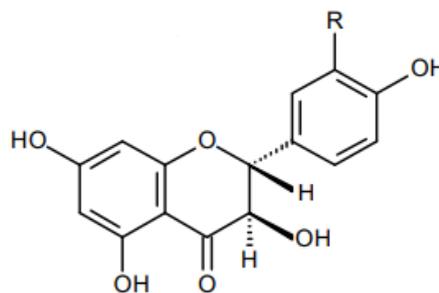


FLAVAN-3-OLS
R=H ; afzéléchol
R=OH; catéchol



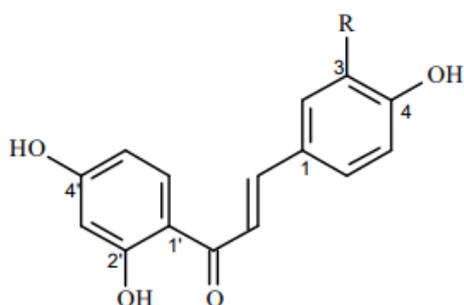
FLAVAN-3,4-DIOLS

R=H ; leucopélargonidol
R=OH; leucopéyanidol



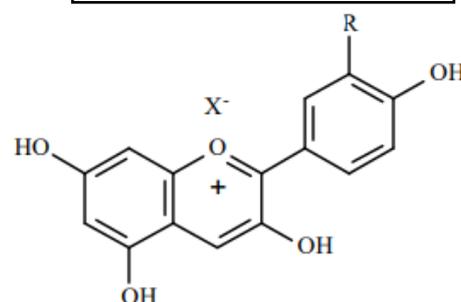
DIHYDROFLAVONOLS

R=H ; dihydrokaempférol
R=OH; dihydroquercétol



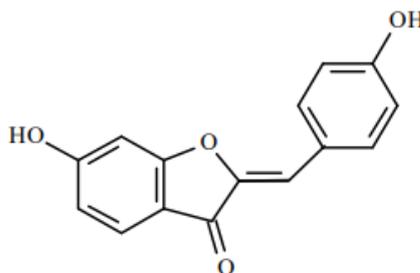
CHALCONES

R=H ; isoliquintigénine
R=OH ; butéine



ANTHOCYANIDOLS

R=H ; pélargonidol
R=OH; cyanidol



AURONES

Hiopidol

Figure 35 : Les différentes classes de flavonoïdes.

4.1.2.3. Les flavonoïdes du genre *Phlomis*

Les flavonoïdes sont les principaux constituants isolés du genre *Phlomis*. Ceux-ci incluent apigénine, lutéoline, naringénine, ériodictyol, chryseriol, kaempférol et leurs glycosides. La majorité des flavonoïdes identifiés dans le genre *Phlomis* sont des flavones, des flavonols et fréquemment 7- ou 3-glycosylés. Le lutéolin-7-glucoside, la lutéoline 7-O-glucopyranoside, le

chrysoeriol-7-*p*-coumaroylglucoside et le chrysoeriol-7-glucoside constituent les flavonoïdes les plus couramment glycosylés fondés dans le genre *Phlomis*.

• Les flavonoïdes et les dérivés d'acide cinnamique de *Phlomis bovei* de Noé

L'enquête chimique sur les parties aériennes de *Phlomis bovei* de Noé, une espèce endémique d'Algérie, a conduit à l'isolement et à l'identification de sept composés connus cinq flavones glycosides: Chrysoeriol 7-*O*- (3'' - (*E* et *Z*) -*p*-coumaroyl) - β -glucoside (1), terniflorine (apigénine-7-*O*- (6'' - *Ep*-coumaroyl) glucoside) (3), apigénine-7-*O*- (6'' - (5'' -méthoxy-coumaryl) glucoside (4), apigénine 7-*O*- (3'' - *p*-coumaryl) glucoside (5), hispiduline-7-*O*-glucuronide (6) et deux dérivés d'acide cinnamique: *p*- ester méthylique d'acide coumarique (*E* et *Z*) (2), acide chlorogénique (7).

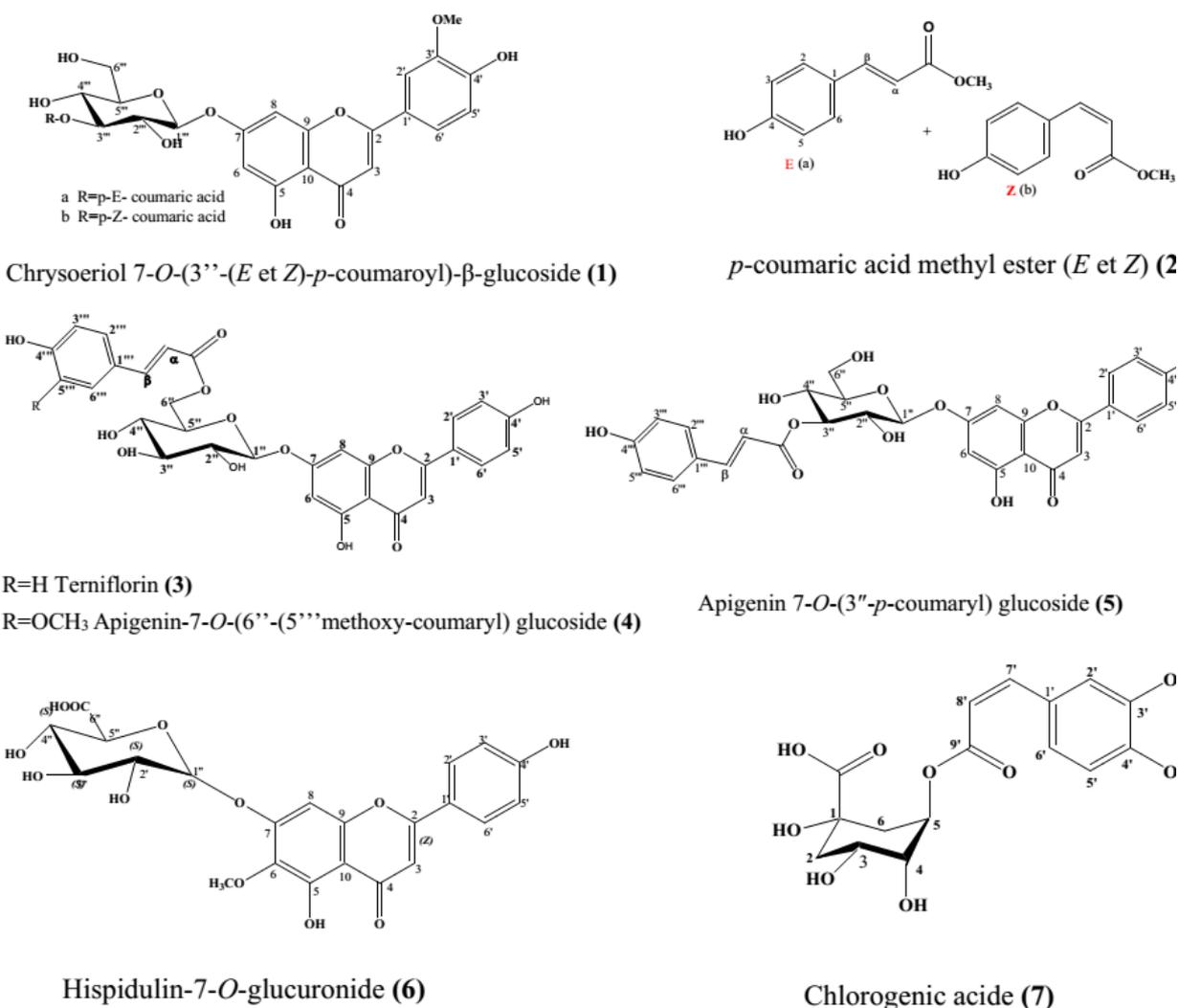
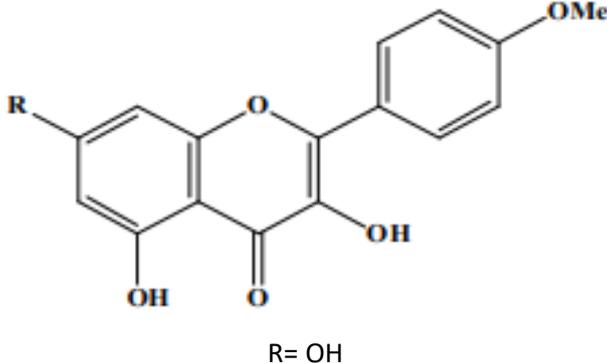
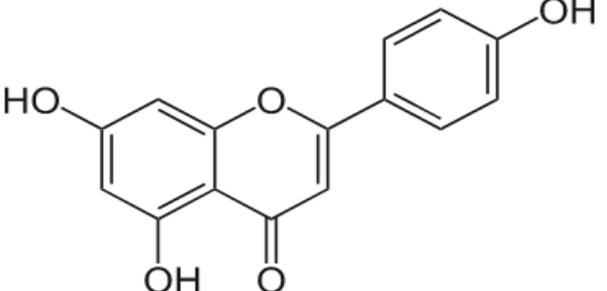


Figure 36 : Quelques flavonoïdes et dérivés d'acide cinnamique isolés de l'espèce *Phlomis bovei* De Noé (Zaabat et al., 2020).

Tableau 9 : Les flavonoïdes isolés de l'espèce *Phlomis bovei* De Noé.

Flavonoïdes	Structures	Références
Ermanine	 <p style="text-align: center;">R= OH</p>	(Kyriakopoulou et al., 2001)
Apigénine		(Limem-Ben Amor et al., 2009 ; Zaabat et al., 2010))

4.2. Les Iridoïdes

Les iridoïdes sont des monoterpènes servant souvent d'intermédiaires dans la biosynthèse d'alcaloïdes. Du point de vue chimique, ils sont constitués d'un cyclopentane fusionné à un cycle à 6 atomes dont un d'oxygène. L'ouverture du cyclopentane conduit à la famille des séco-iridoïdes, souvent liés à un résidu glucose. Les iridoïdes sont présents dans nombre de plantes médicinales auxquelles ils confèrent leurs propriétés pharmaceutiques. Isolés et purifiés, les iridoïdes présentent une large variété de propriétés : cardiovasculaire, antihépatotoxique, hypoglycémiant, analgésique, anti-inflammatoire, anti-mutagène, antispasmodique, antitumoral, antiviral et immunomodulateur.

Un certain nombre de glycosides iridoïdes ont été isolés de l'espèce *Phlomis*. Les iridoïdes les plus fréquents sont le shanzhiside méthyl ester, 8-O-acetylshanzhiside methyl ester et lamiide. Plusieurs nouvelles structures d'iridoïdes ont été isolées d'espèces de *Phlomis*. La 3-épiphlomurine, la phlomurine et le phlomiside ont été caractérisés à partir de *Phlomis aurea*. De plus, chez *Phlomis longifolia* var. *longifolia*, une nouvelle structure iridoïde a été identifiée comme étant du phlomiol (Limem-Ben Amor et al., 2009).

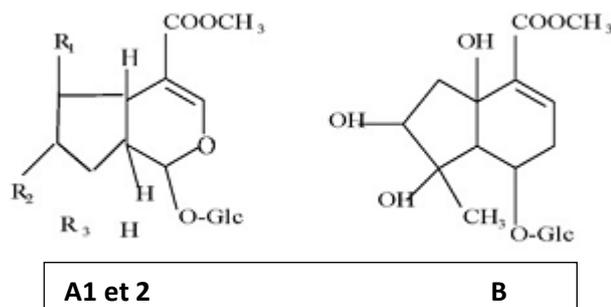


Figure 37 : Quelques iridoïdes isolés de l'espèce *Phlomis* (Limem-Ben Amor et al., 2009)

A1/ $R_1 = R_3 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$: shanzhiside méthyl ester

A2/ $R_1 = R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{C}_2\text{OCH}_3$: 8-O-acetylshanzhiside methyl ester

B : lamiide

4.3. Autres métabolites secondaires

Dans le genre *Phlomis*, de nombreux autres métabolites secondaires sont rencontrés tels que l'acétophénone glycoside, l'acridone alcaloïde, l'alcool aliphatique glycoside, l'alcool benzylique glycoside, les esters d'acide caféique, le diterpénoïde glycosyl ester, le lignane, le mégastigmane glucoside, le monoterpène glycoside, le néolitrogane glucoside, le nortrpène glucoside, le nortrpène glucoside de type triterpène glycoside, glycosides phénoliques et dérivés du pyrrolidinium. Katagiri et al. (1991) ont purifié et caractérisé quatre nouvelles structures d'ester glycosylique diterpénique (Phlomisoside I, II, III et IV) de *Phlomis younghusbandi* et *Phlomis medicalis* (Limem-Ben Amor et al., 2009).

5. Activité biologique du genre *Phlomis*

Les espèces de *Phlomis* ont des usages différents d'un pays à l'autre. Les parties fleuries de la plante sont souvent utilisées pour traiter les problèmes gastro-intestinaux et pour protéger le foie, les reins et le système cardiovasculaire. Les espèces de *Phlomis* sont utilisées pour traiter diverses maladies telles que le diabète, l'ulcère gastrique, les hémorroïdes, l'inflammation et les plaies (Taşkın et al., 2018).

L'étude biologique des extraits et des constituants chimiques du genre *Phlomis* a montré qu'ils possèdent diverses activités biologiques.

Les activités biologiques des espèces *Phlomis* étudiées sont résumées dans le Tableau suivant.

Tableau 10 : Activités biologiques des espèces *Phlomis*.

Espèces	Activité	Références
<i>P. anisodonta</i> Boiss. <i>P. persica</i> Boiss. <i>P. olivieri</i> Benth.	Antinociceptive (Analgésique)	(Sarkhail et al., 2003)
<i>P. armeniaca</i>	Cytotoxique Cytostatique	(Saracoglu et al., 1995)
<i>P. fruticosa</i>	Anti-mutagénique	(Sokovic et al., 2002)
<i>P. grandiflora</i> H.S. Thomson	Anti-ulcérogénique	(Gûrbuz et al., 2003)
<i>P. lanata</i>	Antioxydant	(Couladis et al., 2003)
<i>P. pungens</i> var. Pungens	Antioxydant	(Ismailoglu et al., 2002)
<i>P. aurea</i> , <i>P. ocymifolia</i> <i>P. anisodonta</i>	Antidiabétiques	(Limem-Ben Amor et al., 2009)
<i>P. purpurea</i> L. <i>P. lychnitis</i>	Anti-inflammatoires	(Algieri et al., 2013)
<i>P. russeliana</i>	Cicatrisation des plaies <i>in vivo</i> et activité anti-inflammatoire <i>in vitro</i>	(Okur et al., 2020)
<i>P. fruticosa</i> <i>P. herba - venti</i>	Activités antioxydantes, anti - inflammatoires et antimicrobiennes (Gérer les symptômes cliniques liés à la colite ulcéreuse).	(Ferrante et al., 2019)
<i>P. pungens</i>	Antioxydant et anti-inflammatoire	(Taşkın et al., 2018)
<i>P. samia</i>	Antimicrobienne Antibactérienne Antioxydant Anti-prolifératif et induction de l'apoptose	(Kyriakopoulou et al., 2001) (Aligiannis et al., 2004) (Zaabat et al., 2010 ; 2020) (Ihoual et al., 2017)

5.1. Activité gastro-protecteur

En Turquie, Espagne, Iran, Syrie, Grèce et Portugal, la tisane (décoction, infusion) préparée avec des espèces de *Phlomis* est couramment utilisée pour traiter les ulcères et les douleurs gastriques. Deux études différentes ont confirmé l'activité gastroprotectrice de *Phlomis grandiflora* et *Phlomis crinita* subsp. mauritanica (Gûrbüz et al., 2003, Limem-Ben Amor et al., 2009).

5.1.1. *Phlomis grandiflora*

La plante *Phlomis grandiflora* utilisée comme gastroprotecteur en Turquie a été évaluée pour l'activité anti-ulcérogène en utilisant le modèle d'ulcérogénèse induite par l'éthanol (EtOH) chez le rat (L'éthanol a induit des lésions d'ulcère longitudinal dans le glandulaire de l'estomac et stimule les leucotriènes, la voie de la lipoxigénase, la sécrétion des mastocytes et la production des espèces réactives de l'oxygène causant des dommages à la muqueuse gastrique). Les extraits bruts étudiés comprennent les extraits aqueux [préparés selon les indications traditionnelles d'utilisation, (2,67 g / kg)] et méthanolique (2,41 g / kg) des feuilles *P. grandiflora*. Les résultats expérimentaux, montre que tous les extraits ont présenté un effet gastroprotecteur statistiquement significatif avec de meilleurs résultats pour l'extrait aqueux et le composé de référence ; misoprostol à 0,4 mg / kg (100%). Même l'effet anti-ulcérogène le plus faible observé pour l'extrait méthanolique s'est révélé statistiquement puissant (99,2%). Les études histopathologiques ont confirmé les résultats du test *in vivo* (Gürbüz et al., 2003).

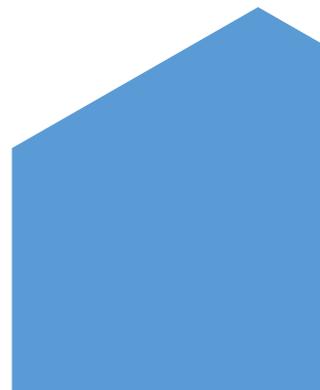
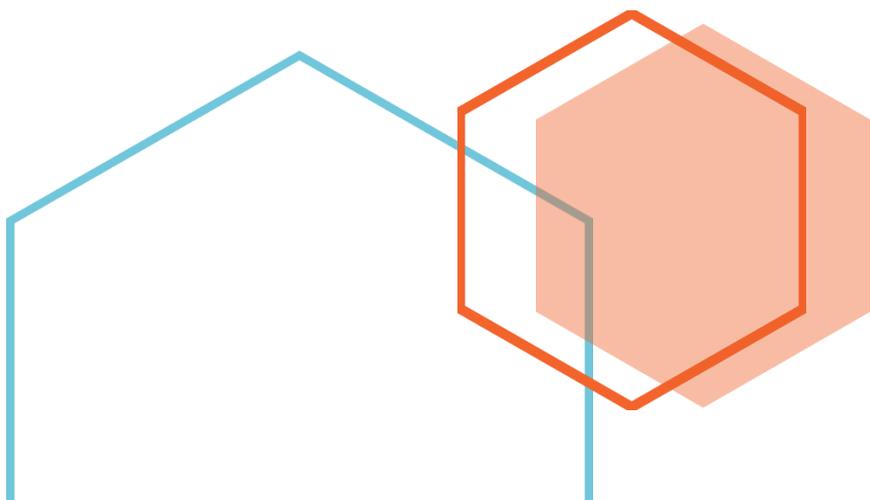
L'étude de Gürbüz et al. (2003) soutient l'utilisation ethnopharmacologique de *P. grandiflora*. Il démontre que cette espèce possède une activité gastroprotectrice élevée.

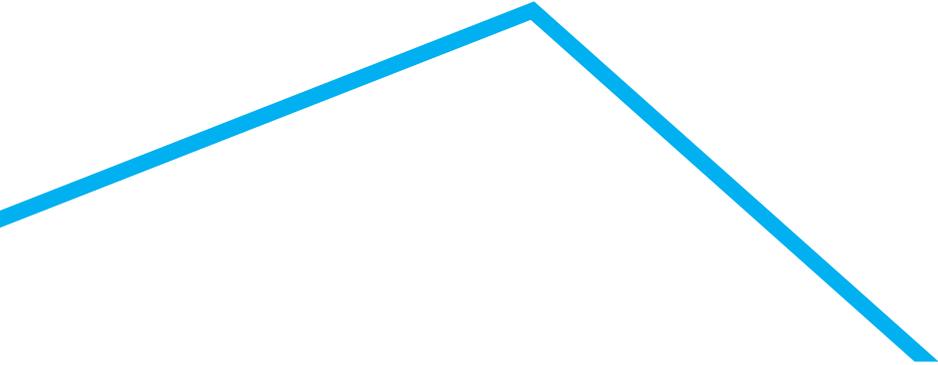
5.1.2. *Phlomis crinita* Subsp. mauritanica

Limem-Ben Amor et al. (2009) ont démontré que l'extrait aqueux (300 mg / kg) de *Phlomis crinita* subsp. Mauritanica a réduit l'ulcérogénèse induite par l'alcool 50°, chez la souris. Elle réduit l'ulcérogénèse de 91% par rapport à la cimétidine (le contrôle positif), qui inhibe elle-même l'ulcérogénèse de 71%. *Phlomis crinita* subsp. Mauritanica est utilisée en médecine populaire pour traiter les lésions et les brûlures, mais, dans les travaux réalisés par Limem-Ben Amor et al. (2009), il a été utilisé pour protéger les épithéliums de l'estomac contre les lésions induites par l'alcool. Ces résultats soutiennent les utilisations ethnopharmacologiques des espèces de *Phlomis* comme plantes gastroprotectrices (Limem-Ben Amor et al., 2009)



PARTIE EXPÉRIMENTALE





CHAPITRE IV
MATÉRIELS
ET
MÉTHODES

Notre travail a été réalisé au laboratoire de Biochimie Micromoléculaire et Phytochimie à l'université des frères Mentouri Constantine 1.

1. Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé dans notre étude est la plante de *Phlomis bovei* de Noé (feuilles et fleurs).

2. Extraction

2.1. Extraction solide-liquide

Le matériel végétal de poids de 30g a été nettoyé (on enlève les tiges) et broyé à l'aide d'un mortier. Il est macéré dans un mélange d'éthanol/eau (70% / 30%) à froid sous agitation manuelle (de temps en temps) pendant 24h.

Après 24h on récupère la phase limpide, elle est évaporée à l'aide d'un évaporateur rotatif à une température inférieure à 80°C presque à sec. L'extrait est repris dans 200 ml d'eau distillé (extrait global).



Figure 37 : les étapes de l'extraction solide-liquide.

2.2. Extraction liquide-liquide

L'extrait global subit un lavage par l'éther du pétrole pour solubiliser et éliminer tous les composés indésirable comme les lipides.

Afin de séparer les composés phénoliques, l'extrait global est successivement mélangé avec les solvants spécifiques suivants :

- **L'éther diéthylique** : est un solvant préférentiel des composés simples tels que les acides phénols et les flavonoïdes.

- **L'acétate d'éthyle** : pour attirer les flavonoïdes aglycones mais surtout les mono glycosides et partiellement les di-o-glycosides.
- **Le Butanone** : pour le reste des di-o-glycosides, les tri-o-glycosides et les c-glycosides.

Les différents affrontements sont faits dans l'ampoule à décanter. L'extrait brut et le solvant (v/v) sont mélangés énergétiquement en laissant sortir à chaque fois les gaz produits. On récupère séparément la phase eau et le solvant utilisé chargé de ses composés spécifiques, on entreprend ces démarches d'abord avec l'éther diéthylique. La séparation des deux phases nous permet d'obtenir une phase organique qui s'évapore à l'air libre (phase éther) et une phase aqueuse qui subit à son tour une nouvelle extraction avec l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse restante est affrontée avec le Butanone. Ces trois dernières phases récoltées sont concentrées par évaporation à basse pression à 70°C (Merghem, 2009).



Figure 38 : Ampoule à décanter contenant l'extrait global et l'éther de pétrole.

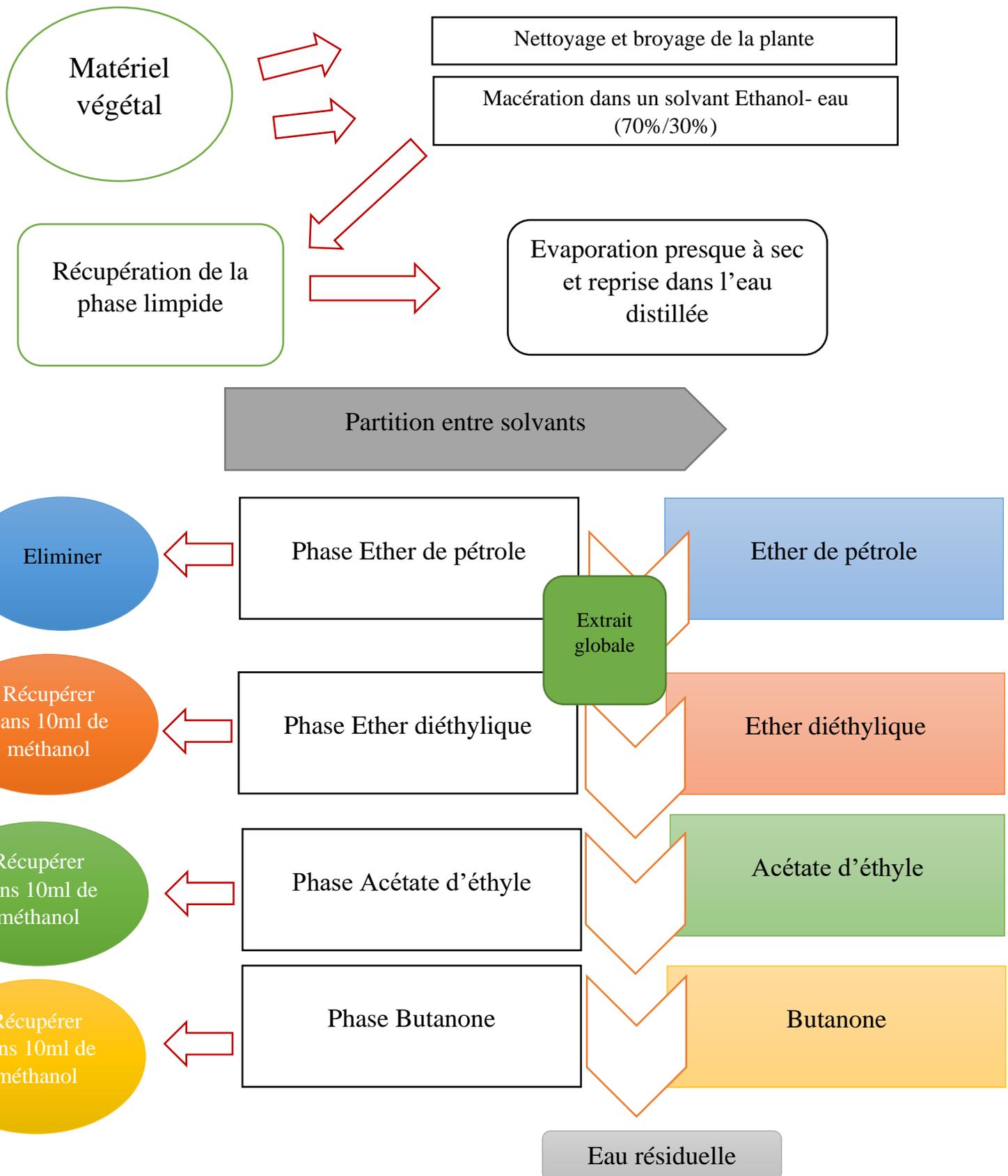


Schéma 1 : Récapitulatif du protocole expérimental.

3. Etude qualitative

3.1. Chromatographie couche mince (CCM)

3.1.1. Principe

La chromatographie est une méthode physique de séparation de mélanges de leurs constituants. Elle est basée sur les différences d'affinité des substances à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile. Elle permet d'avoir une idée globale des métabolites présents dans un extrait ou une fraction.

3.1.2. Méthode

Dans une plaque polyamide on met des dépôts de chaque tube (éther diéthylique, acétate d'éthyle, butanone, eau résiduelle) et on y ajoute un dépôt d'un témoin «le quercétine », puis on met la plaque dans un solvant qui se compose de 40 ml de toluène, 30 ml d'éthanol et 30 ml de méthanol et on laisse la plaque de 40-45 minutes dans le solvant.

Après presque 45 minutes on identifie les substances isolées sous une lampe UV (365 nm) (dans une chambre noire) pour révéler les molécules, puis on fait une vaporisation d'un réactif spécifique sur la plaque pour visualiser les molécules (réactif du Neu) et on met une autre fois la plaque sous la lampe UV.

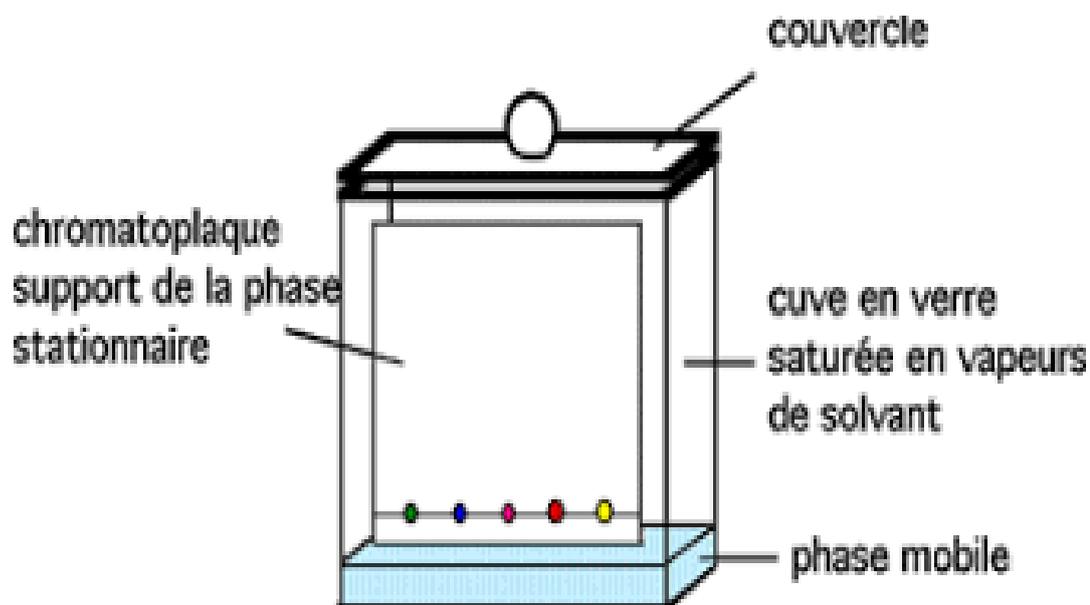


Figure 39 : Chromatographie couche mince, les points colorés sont les dépôts d'échantillons.

Tableau 11 : La relation entre la fluorescence et la structure des flavonoïdes (Markham, 1982).

Spot coloré		Types de flavonoïdes
Noir		Flavonols 5, 6, 7 tris-OH libres Flavonols 5, 7, 8 tris-OH libres
Brun- noir		3- OH absent ou 3-OH substitué
Violet		Flavones 5 –OH et 4'–OH Flavones 3– OR et 5 –OH, 4'–OH Flavones ou Flavonols 5 –OH avec 4'–OH absent ou substitué en 3. Flavones 6 –ou 8 –OH Chalcones isoflavones dihydroflavonols flavanones
Bleu- clair (fluorescent)		Flavones sans 5 –OH libres. Flavones sans 5 –OH libres avec 3 –OH substitué.
Jaune terne jaune fluorescence orangé		Flavonols 3- OH libres avec ou sans 5 –OH substitué.
Jaune vert brillant		5- Oh libres ou 5- OH substitué
Jaune Fluorescent		Flavonols avec 3- OH libre
Jaune pâle		Dihydroflavonols
Rouge		Anthocyanidine 3 glucoside
Rose		Anthocyanidine 3,5 di glucoside

Rapport frontal (Rf) :

Chaque constituant migre à certaine hauteur, caractéristique de la substance, que l'on appelle rapport frontal ou rétention frontale (RF) :

$$R_f = \frac{\text{Hauteur de la tache}}{\text{Hauteur du front du solvant}}$$

Chaque tache correspond à un constituant et on l'identifie par comparaison du Rf avec un témoin (une même substance migre à la même hauteur dans des conditions opératoires identiques ; même Rf).

3.2. Analyse spectrale

3.2.1. Principe

La spectroscopie UV-Visible : C'est une méthode très importante pour la détermination des composés flavoniques. Son importance réside dans : l'utilisation des faibles quantités de produit, la facilité d'analyse et l'obtention d'informations très importantes sur la position des hydroxyles sur le squelette flavonique.

Le principe de cette méthode est basé sur le fait que chaque produit à un spectre d'absorption dans le méthanol et l'addition des réactifs provoque un changement dans ce spectre donne des indications précises sur le squelette flavonique.

En général, une bonne exploitation des données de cette technique additionnée aux valeurs des Rf dans les systèmes de solvant appropriés conduit à une approche structurale qui pourrait être complète si l'on tient compte de la couleur de la fluorescence de ce type de composés une fois exposé à la lumière de Wood ($\lambda = 365 \text{ nm}$).

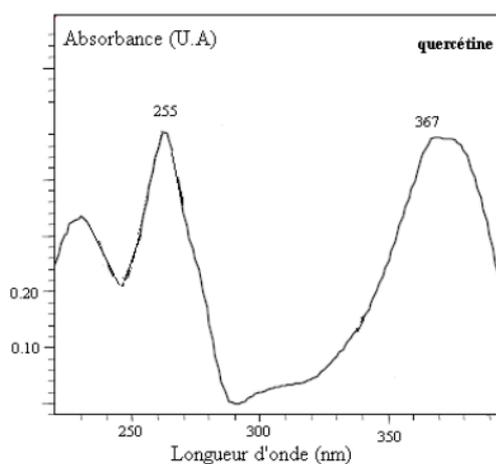


Figure 40 : Spectres UV/Visible de flavonol (Quercétine).

Tableau 12 : Gammes des longueurs d'onde d'absorption UV pour les différentes classes de flavonoïdes (Markham, 1989).

Bande II (nm)	Bande I (nm)	Types de flavonoïdes
250 – 280	310 – 350	Flavone
250 – 280	330 – 360	Flavonol (3-OH substitué)
250 – 280	350 – 385	Flavonol (3-OH libre)
245 – 275	310 – 330 (épaulement)	Isoflavone (5-deoxy-6,7-dioxygéné)
275 – 295	300 - 330 (épaulement)	Flavone et dihydroflavonol
230 - 270 intensité faible	340 - 490 380 – 430	Chalcone Aurone
270 – 280	465 – 560	Anthocyane et anthocyanidine

3.2.2. Méthode

Dans une cuve en quartz on met du méthanol (témoin) et dans l'autre cuve on met une goutte de chaque phase (éther diéthylique, acétate d'éthyle, Butanone, eau résiduelle) et on ajoute du méthanol. L'analyse de ces phases se fait par spectrophotomètre à défilement de longueur d'onde (longueur d'onde de 220-450 nm).

3.3. Activité antioxydante

3.3.1 Principe

En présence des piègeurs de radicaux libres, le DPPH (2,2-diphényl 1 picryl hydrazyl) de couleur violette se réduit en (2,2-diphényl 1 picryl hydrazine) de couleur jaune (Maataoui et al., 2006).

3.3.2. Méthode

La capacité antioxydante a été évaluée par la méthode de Shen et al. (2010). Le DPPH (2,2-diphényl 1 picryl hydrazyl) est préparé dans 100 ml d'éthanol.

Pour étudier l'effet dose deux essais ont été réalisés :

- A 3ml de solution de DPPH (0.4M) on ajoute 1 ml de chaque phase.
- A 3ml de solution de DPPH (0.4M) on ajoute 2 ml de chaque phase.

Les tubes sont incubés à une température de 30°C pendant 1 heure. La décoloration de DPPH a été observée à l'œil en fonction du temps (Shen et al., 2010).



Figure 41 : Les 5 tubes contenant 3 ml de DPPH (0,4 M) (temps 0).

3.4. Test des flavonoïdes

La quantification de contenu flavonoïque est estimée par la méthode colorimétrique au trichlorure d'aluminium (AlCl_3) et ce dernier forme un complexe avec les flavonoïdes.

3.4.1. Principe

L'addition de chlorure d'ammonium entraîne la formation d'un complexe organométallique (Flavonoïde- Al^{+3}). Dans ce complexe les ions d'aluminium vont réagir avec les fonctions alcools des 2 cycles aromatique et hétérocycle de la structure flavoïdique. Cette réaction va générer un changement de la charge et de la couleur du milieu réactionnel.

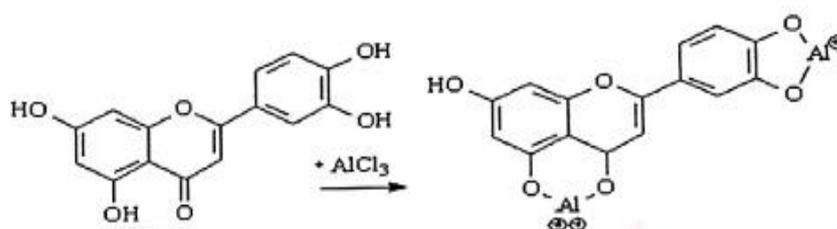


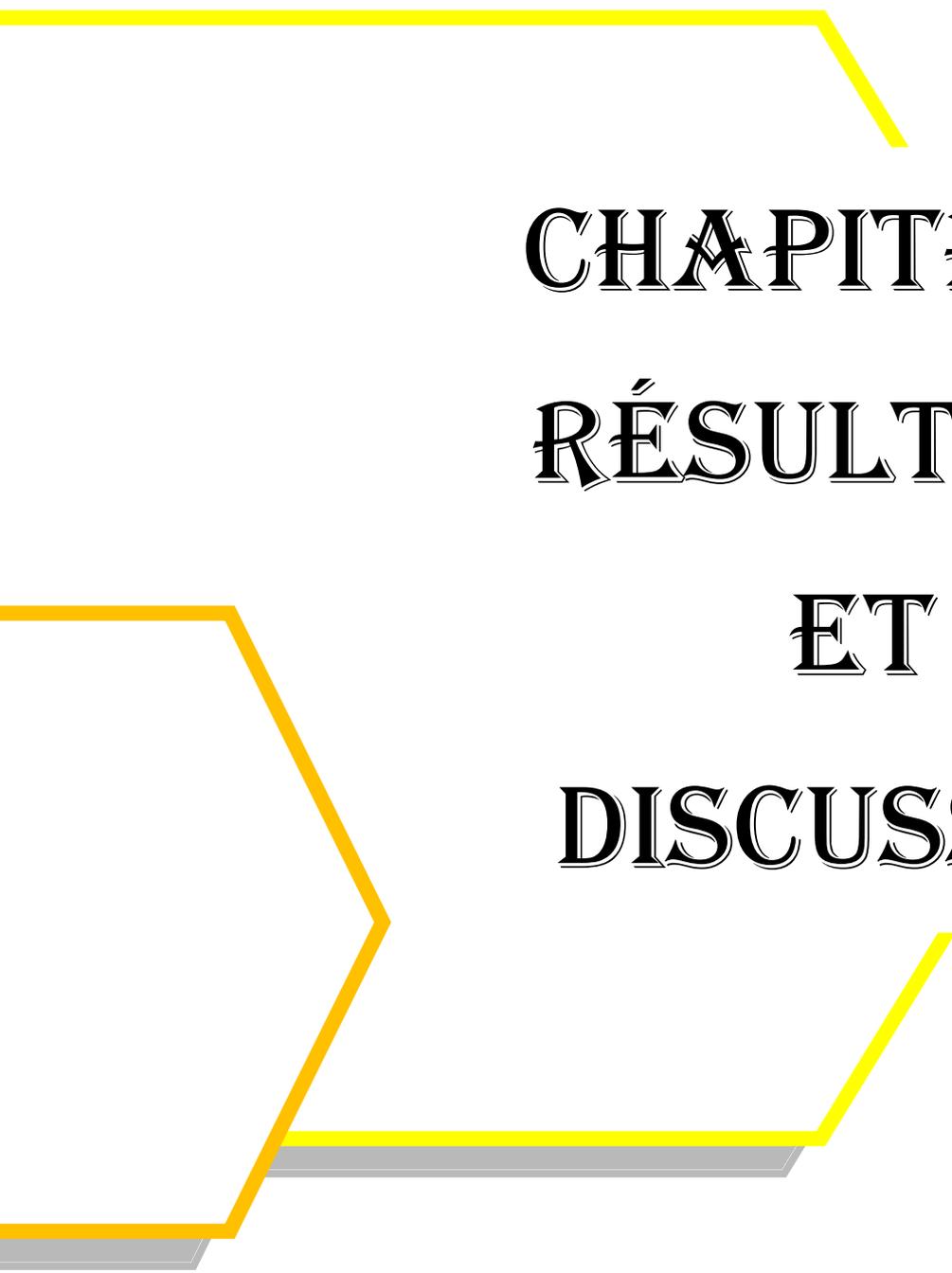
Figure 42 : Réaction entre les flavonoïdes et AlCl_3 (Molnàr et al., 2014).

3.4.2. Méthode

La méthode du trichlorure d'aluminium est utilisée pour quantifier les flavonoïdes dans les différents extraits. 1ml de chaque échantillon ou du standard (quercétine), dilués dans le méthanol, est ajouté à 1ml de la solution d' AlCl_3 (2% dans le méthanol) (Bahorun et al., 1996).

3.5. Test des tanins

La présence des tanins est mise en évidence en ajoutant 1 ml de l'extrait aqueux, 1ml d'eau et 1 à 2 gouttes de solution de FeCl_3 diluée. L'apparition d'une coloration vert foncée ou bleu-vert indique la présence des tanins (Trease et Evans, 1987).



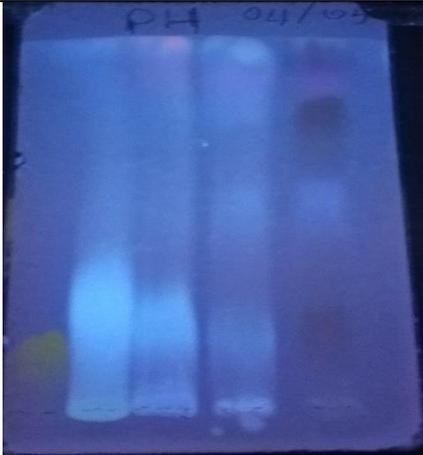
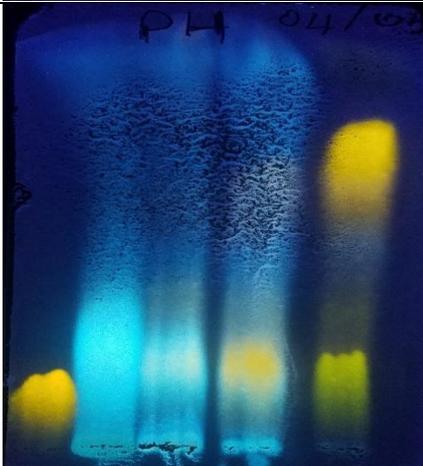
CHAPITRE V
RÉSULTATS
ET
DISCUSSION

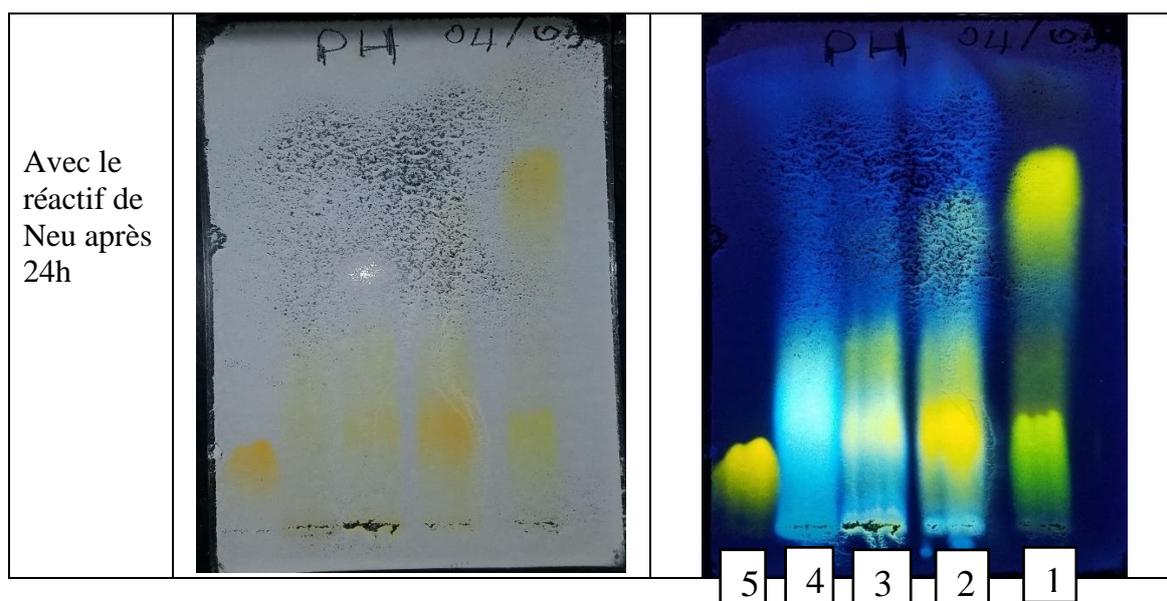
1. Etude qualitative

1.1. Chromatographie couche mince (CCM)

La CCM est réalisée sur le gel de polyamide (**Tableau 3**). Cette technique peut nous informer sur le contenu en composés phénoliques et en particulier en flavonoïdes des extraits analysés sous forme de spots flavonoïques.

Tableau 13 : Résultats de la chromatographie sur couche mince (1=Ether diéthylique, 2=Acétate d'éthyle, 3=Butanone, 4= Eau résiduelle, 5= Quercétine).

	A l'œil nu	Sous UV
Sans le réactif de Neu		
Avec le réactif de Neu		



Avec le réactif de Neu après 24h

- **Le calcul du Rapport frontal (Rf)**

Après la visualisation du chromatogramme sous la lampe UV a 365 nm dans une chambre noire, on remarque que :

Il y a plusieurs taches dans toutes les phases sauf dans le témoin (Quercétine). Les rapports frontaux (Rf) et les fluorescences des extraits phénoliques sont représentés dans le tableau 4 qui montre le comportement chromatographique de chaque phase (éther diéthylique, acétate d'éthyle, Butanone, eau résiduelle), sans le réactif de Neu et sous UV 365 nm, les spots obtenus montrent une richesse et une diversité des échantillons.

Tableau 14 : RF et fluorescences des molécules de chaque phase sans le réactif de Neu.

Spots Phases	Spot 1	Spot 2	Spot 3	Spot 4
Ether diéthylique	RF= 0,23 Marron	RF= 0,56 Bleu	RF= 0,79 Marron	RF= 0,92 Violet
Acétate d'éthyle	RF= 0,20 Bleu-clair	RF= 0,33 Violet	RF= 0,48 Bleu-clair	RF= 0,98 Bleu
Butanone	RF= 0,32 Bleu-clair	RF=0,40 Violet	RF= 0,98 Bleu	
Eau résiduelle	RF= 0,38 Bleu-clair	RF= 0,98 Bleu		
Quercétine	RF=0,18 Jaune			

L'utilisation de réactif de Neu a permis l'observation d'autres fluorescences, donc les nouveaux spots les plus remarquables sont résumés dans le tableau 5, qui montre le Rf et la fluorescence de chaque phase (éther diéthylique, acétate d'éthyle, Butanone, eau résiduelle), sous UV 365 nm.

Tableau 15 : Rf et fluorescences des molécules de chaque phase avec le réactif de Neu après 24h.

Phases \ Spots	Spot 1	Spot 2	Spot 3	Spot 4	Spot 5
Ether diéthylique	RF= 0,23 Jaune Fluorescent	RF= 0,40 Jaune vert brillant	RF= 0,52 Bleu	RF= 0,79 Jaune	RF=0,92 Violet
Acétate d'éthyle	RF= 0,28 Jaune	RF= 0,42 Jaune terne	RF=0,48 Bleu	RF= 0,70 Jaune	RF= 0,98 Bleu
Butanone	RF= 0,14 Bleu	RF= 0,26 Bleu-clair (fluorescent)	RF= 0,40 Jaune terne	RF= 0,98 Bleu	
Eau résiduelle	RF= 0,40 Bleu-clair (fluorescent)	RF= 0,98 Bleu			
Quercétine	RF=0,18 Jaune				

D'après ces résultats et après la pulvérisation par le réactif de Neu on remarque que :

- ❖ **La phase Ether diéthylique :** l'apparition de trois spots (Rf=0,23 et 0,40 et 0,79) de couleur (Jaune Fluorescent et Jaune vert brillant et Jaune).
- ❖ **La phase Acétate d'éthyle :** l'apparition de trois spots (Rf=0,28 et 0,42 et 0,70) de couleur (Jaune et Jaune terne et Jaune).
- ❖ **La Phase Butanone :** l'apparition de deux spots (Rf=0,26 et 0,40) de couleur (Bleu-clair (fluorescent) et Jaune terne).
- ❖ **La Phase Eau résiduelle :** il n'y a aucune modification.

Après l'observation de la fluorescence et en s'appuyant sur les données de la bibliographie (Markham, 1982 ; Lahouel, 2005) on peut éventuellement prédire les composés ou les familles de composés les plus probables qui peuvent entrer dans la composition des phases : éther diéthylique, acétate d'éthyle et MEC.

- ❖ Les résultats nous montrent que la majorité des polyphénols sont des flavonoïdes de type flavones et flavonols.

La chromatographie CCM d'analyse des phases de la plante de *Phlomis bovei* de Noé détermine que les deux phases Ether diéthylique et Acétate d'éthyle sont les plus riches en composés phénoliques suivis par la phase Butanone et Eau résiduelle.

1.2. Analyse spectrale

Selon l'analyse des spectres UV-Visible on a montré que toutes les phases de la plante *Phlomis bovei* de Noé ont des absorbances dans l'intervalle (220 nm-420 nm) qui est l'intervalle d'absorption des composés flavonoïques.

1.2.1. Quercétine

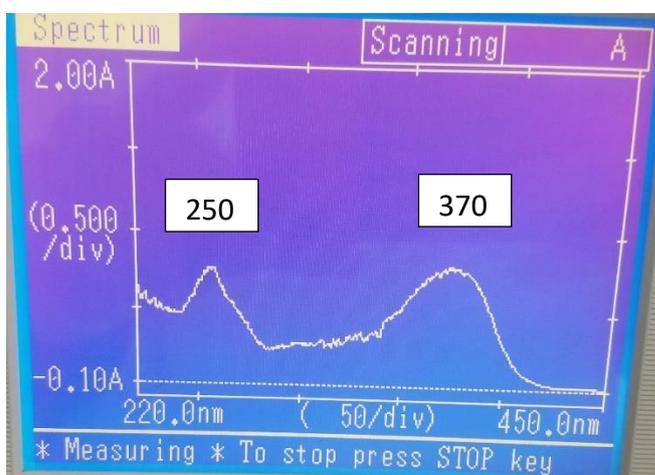


Figure 43 : Le spectre d'absorption de la molécule quercétine.

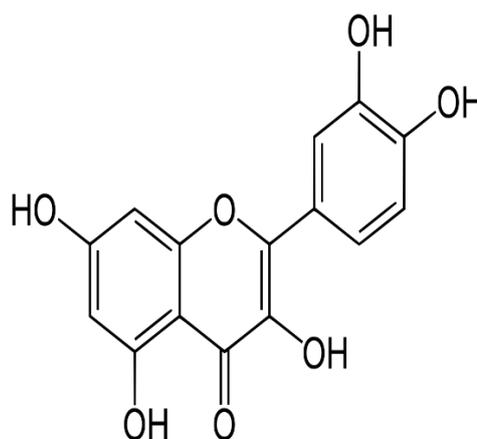


Figure 44 : la formule chimique du quercétine.

D'après le spectre d'absorption, on observe que la molécule Quercétine présente deux pics.

-La bande II : 250 nm.

-La bande I : 370 nm.

Ces résultats nous informent que la molécule Quercétine appartient à la classe des flavonols.

1.2.2. La Phase Ether diéthylique

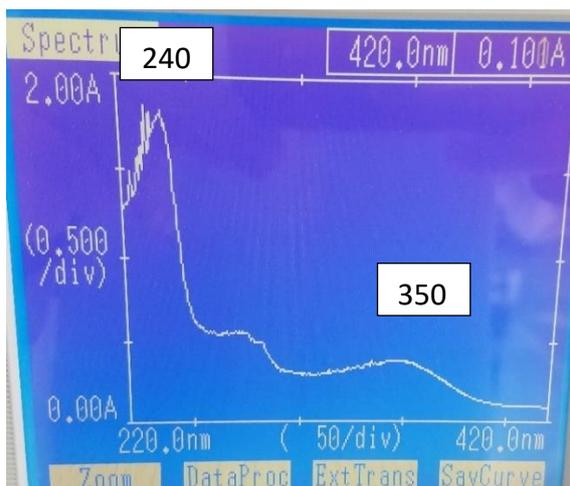


Figure 45 : Le spectre d'absorption de la phase Ether diéthylique.

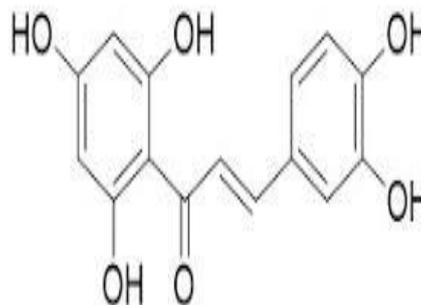


Figure 46 : la formule chimique du chalcone

D'après le spectre d'absorption, on observe que la phase Ether diéthylique présente deux pics.

-La bande II : 240 nm.

-La bande I : 350 nm.

Ces résultats nous informent que la phase cette phase contienne des chalcones.

1.2.3. La phase Acétate d'éthyle

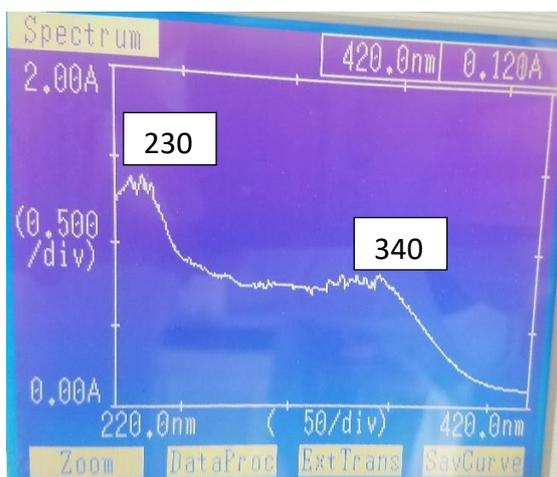


Figure 47 : Le spectre d'absorption de la phase Acétate d'éthyle.

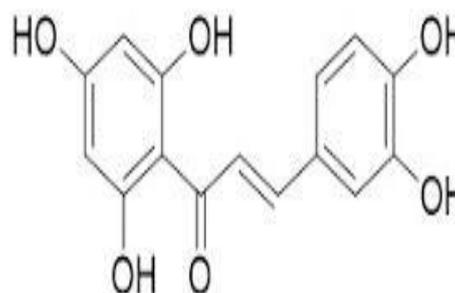


Figure 48 : la formule chimique du chalcone

D'après le spectre d'absorption, on observe que la phase Acétate d'éthyle présente deux pics.

-La bande II : 230 nm.

-La bande I : 340 nm.

Ces résultats nous informent que la phase cette phase contienne des chalcones.

1.2.4. La Phase Butanone

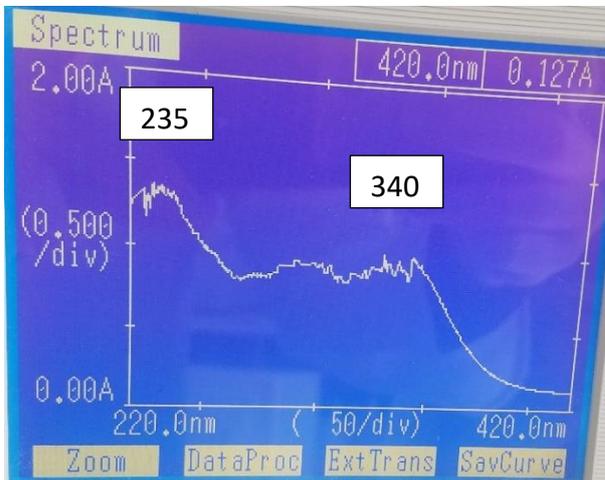


Figure 49 : Le spectre d'absorption de la phase Butanone.

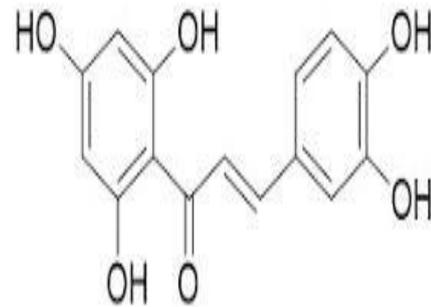


Figure 50 : la formule chimique du chalcone

D'après le spectre d'absorption, on observe que la phase Butanone présente deux pics.

-La bande II : 235 nm.

-La bande I : 340 nm.

Ces résultats nous informent que la phase cette phase contienne des chalcones.

1.2.5. La Phase Eau résiduelle

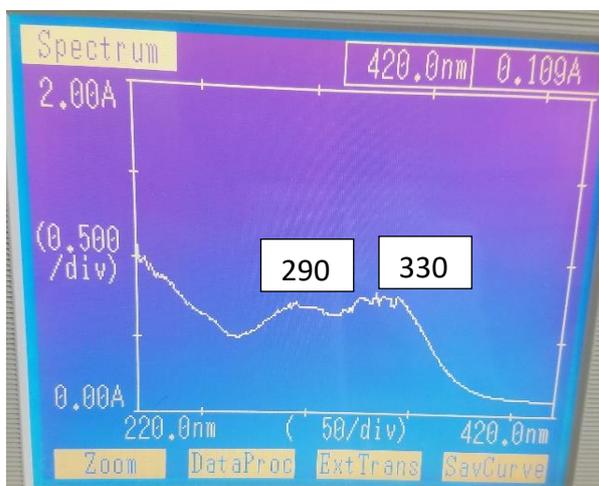


Figure 51 : Le spectre d'absorption de la phase Eau résiduelle.

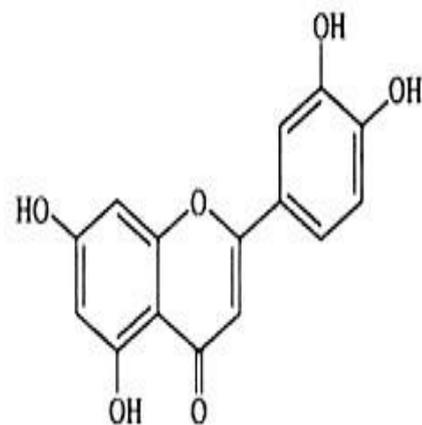


Figure 52 : la formule chimique du flavone

D'après le spectre d'absorption, on observe que la phase Eau résiduelle présente deux pics.

-La bande II : 290 nm.

-La bande I : 340 nm.

Ces résultats nous informent que cette phase contient des Flavones.

1.3. L'activité antioxydante

Le DPPH est un radical libre de couleur violette qui se réduit en couleur jaune. Ce changement de couleur est attribué à la présence de pouvoir antioxydant. Le pouvoir antioxydant de nos phases a été estimé par cette méthode.

Tableau 16 : montrant l'activité antioxydant dans l'extrait aqueux de *Phlomis bovei* de Noé.

Solution	volume	décoloration	Pouvoir antioxydant	temps
Extrait global	0.2ml	Jaune	+	2 min et 3s
	0.1ml			42 min et 6s
Éther diéthylique	0.2ml	Jaune	+	22 min et 19s
	0.1ml			57 min et 13s
Acétate d'éthyle	0.2ml	Une décoloration partielle	+	11 min et 3s
	0.1ml			1h
Butanone	0.2ml	Jaune	+	14 min et 1s
	0.1ml			44 min et 48s
Eau résiduelle	0.2ml	Jaune	+	8 min et 33s
	0.1ml			43 min et 23s

Les résultats obtenus montrent que les phases testées sont des antioxydantes puissantes ou l'extrait global et la phase eau résiduelle ont la plus forte activité antioxydante pour la plante *Phlomis bovei* de Noé. Le classement de la plus forte activité antioxydante et le suivant :

1. Extrait global
2. La phase Eau résiduelle
3. La phase Acétate d'éthyle
4. La phase Butanone
5. La phase Éther diéthylique



Figure 53 : Les 5 tubes contenant 3 ml de DPPH (0,4) et 2 ml des phases Après 1 min.

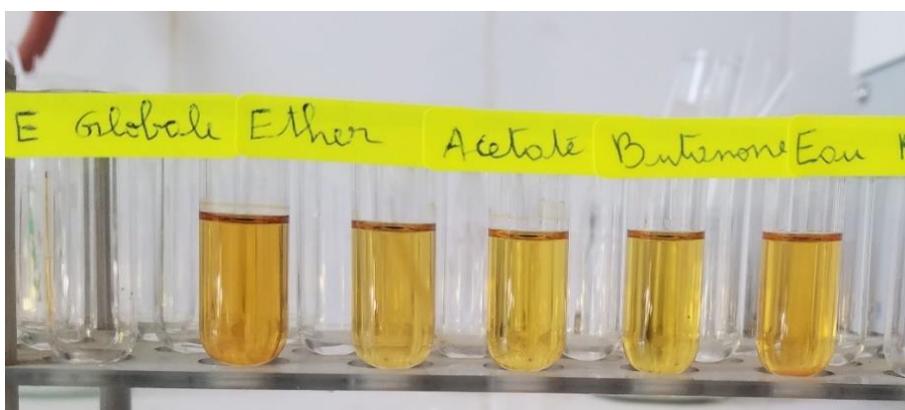


Figure 54 : Les 5 tubes contenant 3 ml de DPPH (0,4 M) et 2 ml des phases Après 1h.

1.4. Test flavonoïdes et tanins

Les tests phytochimiques réalisés sur *Phlomis bovei* De Noé indiquent la présence de plusieurs familles de composés.

Tableau 17 : Résultats des tests phytochimiques de la mise en évidence de quelques composés.

Composés	Résultats des tests ((+) : Résultat positif)
Tanins	Test de détection (+) : Apparition d'une coloration bleu-vert
Flavonoïdes	Test (+) : Apparition d'une couleur jaune

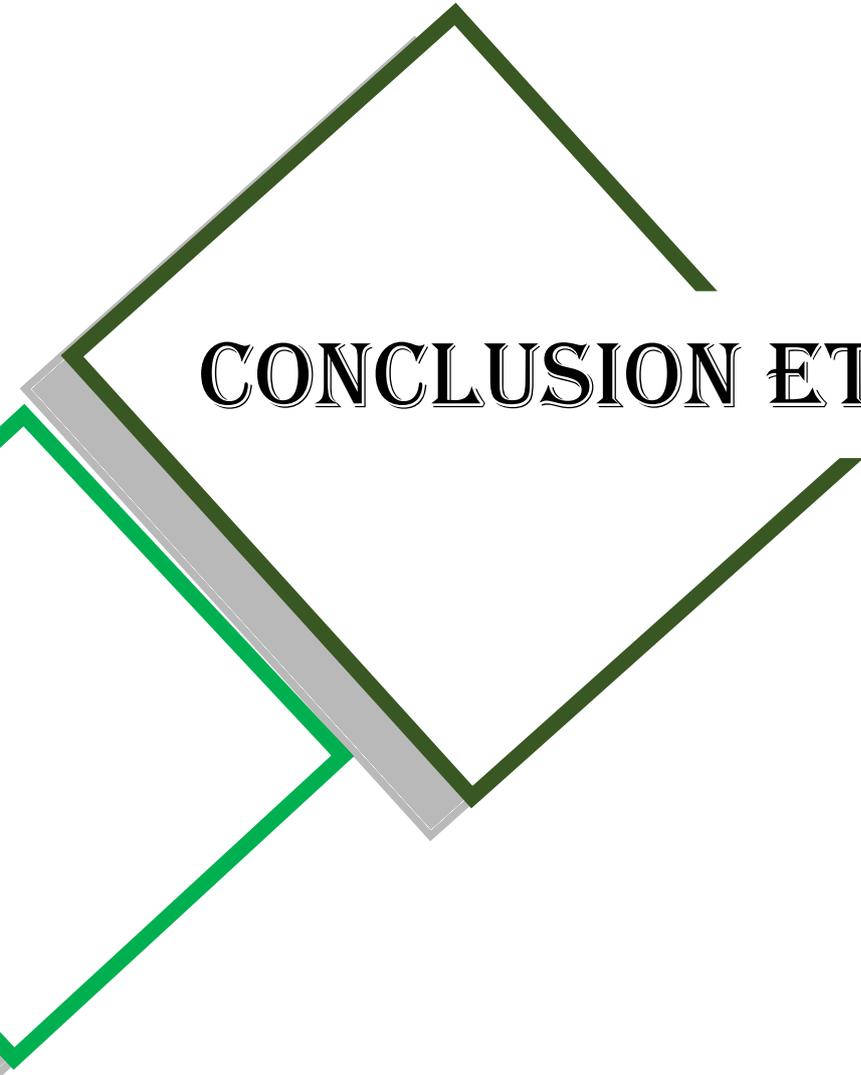
Ces résultats montrent que la plante est riche en flavonoïdes et tanins.



Figure 55 : Test flavonoides et l'apparition d'une couleur jaune.



Figure 56 : Test tanins et l'apparition d'une couleur bleu-vert.



CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

Les plantes médicinales restent toujours une source fiable des principes actifs connus pour leurs propriétés thérapeutiques. Ces propriétés sont recherchées dans l'industrie pharmaceutique.

L'ulcère, un trouble courant du système gastro-intestinal, se caractérise par des lésions enflammées ou des excavations de la muqueuse et des tissus en raison d'un déséquilibre entre des facteurs agressifs tels que l'acide, la pepsine, *H. pylori* et des facteurs défensifs tels que le mucus gastrique, les ions bicarbonate et les prostaglandines avec la résistance innée des cellules muqueuses. Une incidence plus élevée d'ulcère gastrique et de gastrite survient généralement chez les personnes qui fument, utilisent des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou consomment de l'alcool. Bien que les traitements conventionnels soient efficaces, les études cliniques et expérimentales ont démontré que les plantes médicinales traditionnelles présentent un bénéfice thérapeutique pour l'ulcère gastrique. L'Algérie a une longue histoire d'utilisation de la phytothérapie depuis l'Antiquité et la plupart de la population Algérienne a expérimenté la médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs maladies. *Phlomis sp*, *Matricaria recutita* L. et *Myrtus communis* L. sont des plantes médicinales bien connues en Algérie, utilisées pour traiter divers troubles, notamment la gastrite et l'ulcère.

Notre travail a concerné une espèce du genre *Phlomis* et qui appartient à la famille des Lamiacées. *Phlomis* est un genre très précieux pour la découverte et utilisation de médicaments naturels. Au fur et à mesure que les recherches futures se poursuivent, ce genre pourrait s'avérer être une riche source de nouveaux composés pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques. Tout au long de notre revue de la littérature, nous avons observé que l'espèce du genre *Phlomis* est reconnaissable à des teneurs flavonoïdes. L'apigénine, lutéoline, naringénine, ériodictyol et le chryseriol sont les flavonoïdes les plus courants dans les espèces *Phlomis*. Ils sont généralement 7 ou 3-glycosylés. *Phlomis* est riche en iridoïdes et en phénylpropanoïdes. Le reste des composés chimiques (monoterpène, sesquiterpène, nortriterpène, lignane, néolignan et dérivés l'acide caféique) ne sont pas bien étudiés.

Les études concernant l'activité pharmacologique de ces espèces se sont concentrées sur les effets antimicrobiens des extraits. Les activités antidiabétiques, antinociceptives, antiulcérogènes, anti-inflammatoires, et antioxydantes de certains extraits d'espèces de *Phlomis* ont également été rapportées. La plupart des études mentionnées ont été menées à l'aide de préparations brutes d'espèces *Phlomis*, et les profils chimiques n'étaient pas bien détaillés.

Conclusion et perspectives

Une étude phytochimique a été réalisée par l'extraction des composés phénoliques solide-liquide et une extraction liquide-liquide des feuilles et fleurs de l'espèce *Phlomis bovei de Noé* utilisée en médecine traditionnelle Algérienne comme cicatrisant et gastro protecteur.

L'étude qualitative basée sur la chromatographie sur couches minces et la spectrométrie UV-Visible des composés phénoliques nous permet de visualiser des empreintes flavonoïques, d'identifier les molécules et donner une approche sur la structure moléculaire qui fait ressortir que la majorité des composés phénoliques sont des flavonoïdes de type flavones et flavonols.

L'activité antioxydant des extraits obtenus de l'espèce étudiée (global, éther diéthylique, acétate d'éthyle, butanone, eau résiduelle) a été déterminée par la méthode de DPPH dont les résultats montrent une remarquable activité antioxydante. Le potentiel antioxydant varie en fonction de l'extrait testé et sa concentration. Parmi les extraits étudiés, l'extrait global (hydroéthanolique) présente le pouvoir antioxydant le plus élevé.

D'après cette étude, la plante *P. bovei de Noé* contient des molécules antioxydantes pouvant être employées pour des applications thérapeutiques, sachant que les antioxydants contribuent de manière très efficace à la prévention des maladies telle que l'ulcère gastrique, et comme perspective on propose de :

- ❖ Identifier les composés bioactifs de cette plante et atteindre la structure exacte par les méthodes physique et chimique les plus sophistiqués comme HPLC.
- ❖ Une étude *in vivo* sur un modèle animal (les rats), pour obtenir une vue plus approfondie sur les activités biologique de cette plante.



RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUE

A

Aidi, W., Saidani, T. Research advances in ulcer treatment using Tunisian medicinal plants. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2017; 7(3): 2035–2039.

Ait Benamar, N. Dr en service de chirurgie générale. Clinique Djillali Rahmouni .2009.<https://fr.scribd.com/doc/64733382/Anatomie-de-l-Estomac>

Algieri, F., Zorrilla, P., Rodriguez-Nogales, A., et al. Intestinal anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extracts of *Phlomis purpurea* L. and *Phlomis lychnitis* L. in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis. *J Ethnopharmacol*. 2013; 146 (3):750-759. doi:10.1016/j.jep.2013.01.041.

Aligiannis, N., Kalpoutzakis, E., Kyriakopoulou, I., Mitaku, S., Chinou, I.B., Essential oils of *Phlomis* species growing in Greece: chemical composition and antimicrobial activity. *Flavour and Fragrance Journal*. 2004; 19(4):320 - 324

Al-Snafi, A. Arabian Medicinal Plants Possessed Gastro protective Effects Plant Based Review (Part 1). *IOSR Journal f Pharmacy*. 2018 ; 8(7):77-95.

Arcagy, G. Info Cancer Magazine électronique.2018.
<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-estomac/maladie/un-peu-d-anatomie.html/>

Arnad, S. Rappel d’anatomie chirurgicale de l’estomac et du duodénum. Pathologie digestive médicale et chirurgicale – version 2005-2006. Université de Liège.

B

Bado, A., Sobhani, I. Physiologie de la sécrétion gastrique, *Gastroentérologie*. 2011 ; 10 :1-14 ; p114.

Bahorun T., Grinier B., Trotin F., Brunet G., Pin T., Luncky M., Vasseur J., Cazin M., Cazin C. and Pinkas M. Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arzneimittel-Forschung*. 1996; 46(11): 1086–1089.

Barouki, R. Stress oxydant et vieillissement. *Médecine/Sciences*. 2006; 22: 266-72.

Baytop, T. Therapy with medicinal plants in Turkey (past and present). 2nd ed. Nobel Tip Kitapevleri, Istanbul, 1999, p193.

Bderrahmani, M. Cancers gastriques resecables : La chirurgie est-elle améliorée par la chimiothérapie. Université d’Alger, Faculté de Médecine. 2015, p14.

Références bibliographique

Beaugerie, L., Sokol, H., Goirand, f., Roman, S. Les fondamentaux de la pathologie digestive. Paris : Masson. 2014, p288.

Belarbi, K., Cuvelier, E., Destée, A., Gressier, B., Chartier-Harlin, M.C. NADPH oxidases in Parkinson's disease : a systematic review. *Mol Neurodegeneration*. 2017; 12: 84 <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0225-5>

Belge, E.K. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress. *Nutrition Journal*. 2016 ; 15: 71. Doi : 10.1186 / s12937-016-0186-5.

Belon, J.P., Lacour, B. Physiologie du système digestif. Édition Elsevier Masson.2015, 229-235, p298.

Bensakhria, A. Le stress Oxydatif. *Toxicologie générale. Analytic toxicology*, 2015, p70-86.

Biasini, R. / droits 123RF. <http://www.gastroliege.be/infos-patients/fiche-par-pathologie/estomac/lulcere/>

Boukef, M.K. Les plantes dans la médecine traditionnelle tunisienne. Ed. Agence de Coopération Culturelle et Technique, Paris. 1986.

Boukhatmi, L. Maitre-assistante. Anatomie générale. Faculté de médecine d'Oran.

C

Calis, I., Kirmizibekmez, H. Glycosides from *Phlomis lunariifolia*. *Phytochemistry*, 2004; 65: 2619-2625.

Calis, I., Kirmizibekmez, H., Ersöz, T., Dönmez, A., Gotfredsen, C., Jensen, S. Iridoid glucosides from Turkish *Phlomis tuberosa*. *Z. Naturforsch. B*. 2005; 60b: 1295–1298.

Carmona, M.D., Lorach, R., Obon, Rivera, D. “Zahraa”, Unani multicomponent herbal tea widely consumed in Syria: components of drug mixtures and alleged medicinal properties. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005; 102: 344–350.

Chatelain. D, Attencourt .C, Flejou J.F. The classifications of gastritis: A review. *Revue francophone des laboratoires*. 2014 ; 458 : 31-40.

Cotelle, N. Role of flavonoids in oxidative stress. *Curr. Top. Med. Chem*. 2001; 1:569-590.

Couladis, M., Tzakou, O., Verykokidou, E., Harvala, C. Screening of Some Greek Aromatic Plants for Antioxidant Activity. *Phytother Res*. 2003; 17(2):194-195. doi:10.1002/ptr.1261p194-5.

D

Defraigne, J.O., Pincemail .J. Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités, Rev Med Liège. 2008; 63: 10-19.

Delchier, J-C. Gastrointestinal manifestations of Helicobacter pylori infection in adults: from gastritis to gastric cancer. Presse Med. 2008; 3:519-524.

Demirci, F., Guven, K., Demirci, B., Dadandi, M.Y., Baser, K.H.C. Antibacterial activity of two Phlomis essential oils against food pathogens. Food Control. 2008; 19: 1159–1164.

Dinosa, VP. Gastric secretion and gastric mucosal morphology in chronic alcoholics. Arch Int Med. 1972, 130: 715

E

Elain, N., Marieb. Biologies humaines principales d'anatomie et de physiologie. 2008.

Ertug, F. Wild edible plants of the Bodrum Area (Mugla, Turkey). Turkish ~ Journal of Botany. 2004 ; 28 : 161–174.

Etienne, C. Au cœur de l'anti-âge : protéger les mitochondries des radicaux libres. 2013. <https://clesdesante.com/au-coeur-de-lanti-age-protoger-les-mitochondries-des-radicaux-libres/>

F

Favier. A .Le stress oxydant, intérêt conceptuel et experimental dans la comprehension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité Chimique, 2003; 108-115.

Favier.A. Stress oxydant et pathologies humaines. Stress oxydant. Ann Pharm Fr. 2006 ; 64 (6): 390-396.

Fernández-Ocana, A.M, Ortuno-Moya, I., Martos-Gilabert, A.I., Fernández-López, C. Saber y utilizacion de plantas en la provicia de Jaén. Campana de 1993. 1996.

Ferrante, C., Recinella, L., Ronci, M., et al. Protective effects induced by alcoholic *Phlomis fruticosa* and *Phlomis herba-venti* extracts in isolated rat colon: Focus on antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial activities in vitro. Phytother Res. 2019; 33(9): 2387-2400. doi:10.1002/ptr.6429.

Fleuriet, A., Jay-Allemand, C., Macheix, J.J. Composés phénoliques des végétaux un exemple des métabolites secondaires d'importance économique. Presses polytechniques et universitaires romandes, 2005, p121-216.

Frank, S., Netter, H. Anatomie topographique du colon. Atlas d'anatomie humaine. Edition Masson.2001.

G

Gainant, A. Cancer de l'estomac : Aspects chirurgicaux du traitement .2004.

Gardès-Albert, M., Jore, D. Aspects physicochimiques des radicaux libres centrés sur l'oxygène." Radicaux libres et stress oxydant. Paris, Lavoisier : 2005. p1-23.

Gimenez, F., Brazier, M., Calop, J., Tchiakpé, L., Claerbout, J. F. Traitement de l'ulcère gastroduodénale. Pharmacie clinique et thérapeutique Edition Masson, Paris. 2000. P 1065.

Gisbert, J.P., Calvet.X. Review article : the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. Alimentary Pharmacology and Therapeutics .2011; 34: 1255-1268.

González-Tejero, M.R., Molero-Mesa, J., Casares-Porcel, M., Lirola, M.J.M. New contributions to the ethnopharmacology of Spain. Journal of Ethnopharmacology. 1995; 45: 157–165.

Griffin, M.R., Scheiman, J.M. Prospects for changing the burden of nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity. Am J Med. 2001 ; 110 :33S–37S.

Guignard J. L., Pelt J. M. Botanique Systématique moléculaire.12e édition. Masson, Paris, 2001.

Guignard, J.-L., Dupont, F. Botanique systématique moléculaire, 13ed MASSON, Belgique, 2004. p234-237.

Gürbüz I., Üstün O., Yesilada E., Sezik E., Kutsal O. Antiulcerogenic activity of some plants used as remedy in Turkey. Journal of Ethnopharmacology. 2003; 88: 93–97.

H

Hahlbrock, K., Scheel, D. Physiology and Molecular Biology of Phenylpropanoid Metabolism. Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology. 1989; 40: 347–69.

Halliwell. B., Gutteridge .J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. 4 th ed. 2007

Hawkins, C., Hanks, G.W. The gastroduodenal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A review of the literature. J Pain Symptom Manage. 2000; 20(2):140–151.

Helmut, Sies. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. Redox Biology. 2015; 4: 180-183.

Heywood, V. H., Brumitt, R.K., Culham, A., Seberg, O. Flowering plant families of the world. Royal botanic Gardens, Kew. 2007.

Références bibliographique

Hirokawa, M., Miura, S., Yoshida, H., Kurose, I., Shigematsu, T., Hokari, R et al. Oxidative stress and mitochondrial damage precedes gastric mucosal cell death induced by ethanol administration. *Alcoholism : Clinic Experim Res.* 1998; 22: 111-114.

Hoffmann, L. Etude du métabolisme des phénylpropanoïdes ; analyse de l'interaction de la caféoyl coenzyme A 3-O-méthyltransférase (CCoAOMT) avec son substrat et caractérisation fonctionnelle d'une nouvelle acyltransférase, l'HydroxyCinnamoyl-CoA : shikimate/quinate hydroxycinnamoyl Transférase (HCT). *Biologie cellulaire.* Université Louis Pasteur - Strasbourg I, 2003. Français.

Hong, J.H., Kim, M.J., Park, M.R., Kwag, O.G., Lee, I.S., Byun, B.H., Lee, S.C., Lee, K.B., Rhee, S.J. Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Chim Acta.* 2004; 340: 107-115.

https://www.lemieuxetre.ch/air/frame_air_histoires_radicaux_libres.htm.

https://www.researchgate.net/figure/Schematic-classification-of-polyphenols_fig3_280557756.

I

Ihoual, S., Karaali, W., Abidli, N. Antioxidant, anti-proliferative, and induction of apoptosis by *Phlomis samia* methanolic extract from Algeria. *Der Pharma Chemica*, 2017; 9(7):99-107

International Agency for Research on Cancer Working Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:2069.

Ismailoglu, U.B., Saracoglu, I., Harput, U.S and Sahin-Erdeli, I. Effects of phenylpropanoid and iridoid glycosides on free radicalinduced impairment of endothelium-dependent relaxation in rat aortic rings. *J. Ethnopharmacol.* 2002; 79 : 193–197.

J

Jérôme, K. 2016-2017.<https://www.memoireonline.com/05/17/9922/Anatomie-et-physiologie-du-tube-digestif.html>.

John, G., Forte., Lixin, Z. Apical Recycling of the Gastric Parietal cell H, K-ATPase. *Physiol.* 2010, 72: 273-296.

Jomova, K., Valko, M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease/*Toxicology.* 2011; 283:65–87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2011.03.001>.

Joseph, J.M., Sowndhararajan, K., Sellamuthu, M. Protective effects of methanolic extract of *Hedyotis puberula* (G. Don) R. Br. Exarn against experimentally induced gastric ulcers in rat. *Journal of Ethnopharmacology.* 2010; 131: 216–219.

K

Kabouche, A., Kabouche, Z., Seguin, E., Tillequin, F., Bruneau C. Comparative phytochemical study of the butanolic extracts of two Algerian *Phlomis* species. *Chem. Nat. Compd.* 2004; 40: 188-9.

Kausar, S., Wang, F., Cui, H. The Role of Mitochondria in Reactive Oxygen Species Generation and Its Implications for Neurodegenerative Diseases. *Cells.* 2018; 7 (12): 274; <https://doi.org/10.3390/cells7120274>

Khanam, M., Abul Hassan, M.D. A critical study of the genus *Leucas* R.Br. (Lamiaceae) from Bangladesh. *Bangladesh Journal of Plant Taxonomy.* 2005; 12: 1–10.

Khitria, W., Smatic, D., Mitaine-Offera, A.C., Paululatd, T., Lacaille-Dubois, M.A. Chemical constituents from *Phlomis bovei* de Noë and their chemotaxonomic significance. *Biochemical Systematics and Ecology.* 2020; 91: 104054.

Kohen, R., Nyska, A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, Antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology.* 2002 ; 30 :620-650.

Korwin, J-D., Lehours, P. *Helicobacter pylori* : notions fondamentales, épidémiologie méthode diagnostiques. *Gastro-entérologie.* 2010; 60: 1-16.

Kruidenier, L., Verspaget, H.W. Oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease - radicals or ridiculous? *Alimentatry Pharmacology and Therapeutics.* 2002; 16: 1997-2015.

Kyriakopoulo, I., Magiatis, P., Skaltounis, A., Aligiannis, N., Harvala, C., Samioside, R. A new phenylethanoid glycoside with freeradical scavenging and antimicrobial activities from *Phlomis samia*. *J. Nat. Prod.* 2001; 64 : 1095–1097.

L

Lechat, P., Lagier, G., Kouveix, B., Vincens, M., Weber, S. *Pharmacologie Medical* 4ème Edition Masson, Paris. 1982, p763.

Lee, M.C., Velayutham, M., Komatsu, T., Hille, R., Zweier, J. Measurement and Characterization of Superoxide Generation from Xanthine Dehydrogenase : A Redox-Regulated Pathway of Radical Generation in Ischemic Tissues. 2014; 53 (41): 6615–6623.

Lehucher-Michel, M.P., Lesgards, J.F., Delubac, O., Stocker, P., Durand, P., Prost, M. Stress oxydant et pathologies humaines. *La Presse médicale.* 2001; 30: 1076-1081.

Lentini, F., Venza, F. Wild food plants of popular use in Sicily. *Journal Ethnobiology Ethnomedicine.* 2007; 3: 15–27.

Références bibliographique

Li, M.X., Shang, X.F., Jia, Z.P., Zhang, R.X., Phytochemistry and biological studies of plants from the genus *Phlomis*. *Chemistry and Biodiversity*. 2010; 7: 283-301.

Li, P., Yadong, W., Xiaorong, C., Huangan, W., Mi, L., Fuqiang M., Hong, W., Jiaolong, C., Chao, W., Renfu, Q., Zongbao, Y. Effect of moxa-burning heat stimulating Liangmen (ST 21) and Zusanli (ST 36) on proliferation and apoptosis signaling proteins in rats with stress-induced gastric ulcer. *Journal of traditional Chinese Medicine*. 2016; 36:340-346.

Limem-Ben Amor, I., Boubaker, J., Ben Sgaier, M., Skandrani, I., Bhourri, W., Neffati, A., Kilani, S., Bouhlel, I., Ghediraa, K., Chekir-Ghediraa, L. Phytochemistry and biological activities of *Phlomis* species ; *Journal of Ethnopharmacology*. 2009; 125: 183–202.

Limem-Ben Amor, I., Skandrani, I., Boubaker, J., Ben Sghaïer, M., Neffati, A., Bhourri, W., Bouhlel, I., Chouchane, N., Kilani, S., Guedon, E., Ghoul, M., Ghedira, K., Chekir-Ghedira, L. Investigation of biological activity of polar extracts isolated from *Phlomis crinita* Cav ssp. *mauritanica* Munby, *Drug and Chemical Toxicology*. 2009 ; 32: 38-46, DOI: 10.1080/01480540802416265

Liolios, C., Laouer, H., Boulaacheb, N., Gortzi, O et Chinou, I. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of Algerian *Phlomis bovei* De Noé subsp. *Bovei* *Molecules*. 2007; 12(4):772-81

Liu, P., Takaishi, Y., Duan, H.Q. Two new phenylethanoid glycosides from the roots of *Phlomis umbrosa*. *Chinese Chemistry Letters*. 2007 ; 18 : 155–157.

Lobstein, A., 2010. Substances naturelles et pharmacognosie, les alcaloïdes, 2010. p3-25.

Lotfipour, F., Nazemiyeh, H., Fathi-Azad, F., Garaei, N., Arami, S., Talat, S., Sadegpour, F., Hasanpour, R. Evaluation of antibacterial activities of some medicinal plants form North-West Iran. *Iranian Journal of Basic Medicinal Sciences*. 2008; 11 : 80–85.

M

Maataoui, B.S., Hmyene, A., Hilali, S. Activités anti-radicalaires d'extraits de jus de Fruits du figuier de barbarie (*Opuntia ficus indica*). *Lebanese Science Journal*. 2006 ; 7(1) : 3-8.

Maillochaud.JH, Cortes. A. Cancer de l'estomac Service de Chirurgie Digestive – Hôpital Ambroise Paré – Boulogne. <http://www.france-cancer.org/netscope>.

Manandhar, S. *Plants and People of Nepal*. Timber Press, 2002, p291.

Manesri. Y, Pavillon 10 - CHU d'Oran. Anatomie de l'estoma.
<https://fr.scribd.com/document/335864748/Estomac-pdf>.

Mann, J., Daridson, R.S., Hobbs, J.B., Banthorope, D.V., Harborne, J.B. *Natural Product: Their chemistry and biological significance*". 1994, 1ere Edition.

Références bibliographique

Marieb, E.N., Hoehn, K. Anatomie et physiologie humaines. 8ème édition. Québec : Pearson. 2010, p985.

Marieb, N.E. Le système digestif et le métabolisme. Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie. Ed Pearson Education. 2008; pp 631.

Medicine Key. Fastest Medicine Insight Engine. 2017. <https://clemedicine.com/4-abdomen/>

Merghem, R. Elément de biochimie végétale. Edition Bahaeddine. 2009, p 118-132.

Markhaam, K.R. Techniques of flavonoids identification. Ed Academic Press, 1982, p6-58.

Markham, K.R. Flavone, flavonols, and their glycosides, Methods in plant biochemistry. Academic press. 1989, p197-232.

Michel, M. *Helicobacter pylori* et maladie ulcéreuse : cause absolue ou co-facteur physiopathologique majeur ? médecine/sciences .1995; 11: 1 13-8.

N

Novais, M.H., Santos, I., Mendes, S., Pinto-Gomes, C. Studies on pharmaceutical ethnobotany in Arrabida Natural Park (Portugal). Journal of Ethnopharmacology. 2004; 93: 183–195.

O

Okur, M.E., Karadağ, A.E., Üstündağ Okur, N., Özhan, Y., Sipahi, H., Ayla, Ş., Daylan, B., Demirci, B., Demirci, F. In Vivo Wound Healing and In Vitro Anti-Inflammatory Activity Evaluation of *Phlomis russeliana* Extract Gel Formulations. Molecules. 2020 ; 25 : 2695.

Onyango, A.N. Endogenous Generation of Singlet Oxygen and Ozone in Human and Animal Tissues : Mechanisms, Biological Significance, and Influence of Dietary Components. Oxid Med Cell Longev . 2016 : 2398573. Doi : 10.1155/2016/2398573

Oullai, L., Chamek, C. Thèse de doctorat, Contribution à l'étude ethnopharmacognosique des plantes médicinales utilisées pour le traitement des affections de l'appareil digestif en Kabylie. 2018.

P

Pathology, 2002; 30, 620-650.

Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. 2015. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. Indian journal of clinical biochemistry: IJCB, 30(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>.

Pincemail, J, Bonjean, K, Cayeux, K., Defraigne, JO. Physiological action of antioxidant defences. Nutrition Clinique et Métabolisme. 2002, 16: 233-239.

Q

Quezel, F., Santana, S. Nouvelle Flore de l'Algérie et des régions Desertiques Meridionales, 1.2, 801-802 Ed CNRS, Paris France 1962-1963.

R

Rác, M., Krupka, M., Binder, S., Sedlářová, M., Matušková, Z., Raška, M., Pospíšil, P. Oxidative Damage of U937 Human Leukemic Cells Caused by Hydroxyl Radical Results in Singlet Oxygen Formation . PLoS One. 2015 ; 10 (3) : e0116958. Doi : 10.1371/journal.pone.0116958

Raji, Y., Oyeyemi, W.A., Shittu, S.T., Bolarinwa, A.F. Gastro-protective effect of methanol extract of *Ficus asperifolia* bark on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. Nig J Physiol Sci. 2011 ; 26(1) :43–48.

Rouvière, H. Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. L'estomac ,11ème édition, Masson 1981.

Rtibi, K., Jabri, M.A., Selmi, S. et al. Gastroprotective effect of carob (*Ceratonia siliqua* L.) against ethanol-induced oxidative stress in rat. BMC Complement Altern Med 15, 292 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0819-9>

Ryan, M., Jackson, J., Hao, Y., Leonard, S., Alway, S. Inhibition of xanthine oxidase reduces oxidative stress and improves skeletal muscle function in response to electrically stimulated isometric contractions in aged mice. Biol Med. 2011; 51 (1): 38–52.

S

Sabiu, S., Garuba, T., Sunmonu, T., Ajani, E., Sulyman, A., Nurain, I., Balogun, A. Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Protective roles of *Spondias mombin* and *Ficus exasperata*. Toxicol Rep. 2015 Jan 8; 2: 261-267.

Santos-Sánchez N F, Salas-Coronado R, Villanueva-Cañongo C, Hernández-Carlos B. Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism, Antioxidants, Emad Shalaby, IntechOpen. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.85270.

Saracoglu, I., Inoue, M., Calis, I., Ogihara, Y., Biol. Studies on Constituents with Cytotoxic and Cytostatic Activity of Two Turkish Medicinal Plants *Phlomis armeniaca* and *Scutellaria salviifolia*. Biological & Pharmaceutical Bulletin. 1995 ; 18(10):1396-400

Sarkhail, P., M. Abdollahi and A. Shafiee. Antinociceptive effect of *Phlomis olivieri* Benth., *Phlomis anisodonta* Boiss. and *Phlomis persica* Boiss. Total extracts. Pharmacol. Res. 2003 ; 48 : 263–266.

Scoazec, J.Y. Pathologie œsophagienne et gastrique : lésions néoplasiques précoces. Cas no 8. Une tumeur endocrine de l'estomac. Annales de pathologie. 2011; 31: 390-395.

Références bibliographique

Sekli-Belaidi, F. Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly (3,4-éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin. Thèse de doctorat de l'université de Toulouse. 2011 ; p 36-45.

Shen, Q., Zhang, B., Xu, R., Wang, Y., Ding, X., Li, P. Antioxidant activity in vitro of the selenium-contained protein from the Se-enriched *Bifidobacterium animalis* 01. *Anaerobe*. 2010; 16(4): 380-386.

Snezhkina, A., Kudryavtseva, A., Kardymon, O., Savvateeva, M., Melnikova, N., Krasnov, G., Dmitriev, A. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; vol. 2019, Article ID 6175804, 17 pages.

Sorg, O. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality. *Comptes Rendus Biologies*. 2004; 327 : 649-662.

Steyer, E. Les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte, AFSSAPS. Novembre 2007.

Suzuki, H., Nishizawa, T., Tsugawa, H., Mogami, S., Hibi, T. Roles of oxidative stress in stomach disorders. *J Clin Biochem Nutr*. 2012; 50(1): 35-3.

T

Takeda, Y., Isai, N., Masuda, T., Honda, J., Takaishi, Y., Ito, M., Otsuka, H., Ashurmetov, A.O., Khodzhimatov, K.O. Phlomis flavosides A and B, new flavonol bisglycosides from *Phlomis spinidens*. *Chemical and Pharmaceutical Bulltein*. 2001; 49: 1039–1041.

Taşkın, T., Emin Çam, M., Bulut, G., Nur Hazar-Yavuz, A., Kabasakal, L., Bitiş, L. Antioxidant and anti-inflammatory activities of *Phlomis pungens* and *Coridothymus capitatus*. *Marmara Pharm J*. 2018; 22(1): 080-085.

Thieret, M. Anatomie et histologie de l'estomac.

<http://www-c.inria.fr/who/Marc.Thieret/Glosr/Bio/TubDigest/Oesof>

Trease, E., Evans, W.C. *Pharmacognosy Billiaire*. Editions Tindall London 13. 1987. p61-62.

V

Vardhana, R. *Direct Uses of Medicinal Plants and Their Identification*. Sarup& Sons Edition, 2008, p433.

W

Walker, C. L., Pomatto, L., Tripathi, D. N., & Davies, K. Redox Regulation of Homeostasis and Proteostasis in Peroxisomes. *Physiological reviews*, 2018 ; 98(1) : 89–115. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2016>

Références bibliographique

Walton, N.J., Brown, D.E. Chemical from Plants: Perspectives on plant secondary products. Ed: World Scientific.1999, p1-14.

Weisberge, M., JOSEPH, P., HALE, B., BEYERSMANN, D. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology*. 2003; 192: 95–117.

Wong, S.H., Cho, C.H., Ogle, C.W. Calcium and ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Pharmacol Res.* 1991; 23: 71-79.

World Health Organization. Infection with *Helicobacter pylori*: Shistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. In: IARC Monographs on Evaluation of carcinogenic risks to the humans. 61e vol. Lyon: IARC scientific publications. 1994, p.177-240.

Y

Yaghoobi, M., Bijarchi, R., Narod, S.A. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2010 ; 102 : 237-242.

Z

Zaabat, N. Détermination structurale et évaluation biologique de substances naturelles de deux espèces de la famille des lamiacées : *Marrubium deserti* de Noé et *Phlomis bovei* de Noé. Thèse de doctorat en science spécialité chimie organique option phytochimie. Université Mentouri, Constantine 2010.

Zaabat, N., Akkal, S., Darboure, N., Laouer, H., Dijoux Franca, MG., Duddeck, H. Secondary metabolites of an Algerian *Phlomis bovei* and their antioxidant activities .*Chemistry of Natural Compounds*, 2010, 46(3) : 454–455

Zaabat, N., Haya, A.E., Michaleta, S., Skandranic, I., Chekir-Ghedirac, L., Dijoux Franca, MG., Akkalb, S. Chemical Composition, Antioxidant, Genotoxic and Antigenotoxic Potentials of *Phlomis bovei* de Noé Aerial Parts. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2020; 19 (1): 282-291.

Zaghlool, SS., Abo-Seif, AA., Rabeh, MA., Abdelmohsen, UR., Messiha, BAS. Gastro-Protective and Anti-Oxidant Potential of *Althaea officinalis* and *Solanum nigrum* on Pyloric Ligation/Indomethacin-Induced Ulceration in Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8(11):512. doi: 10.3390/antiox8110512.

Zeitoun, J.P., Chyrssostalis, A., Lefever, J. Hépatologie Gastro-entérologie Chirurgie Digestive. Edition Vernazobres-Greggo. 2014.

Zhang, Y., Wang, Z.Z. Comparative analysis of essential oil components of three *Phlomis* species in Qinling Mountains of China. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008; 47: 213-7.

Abstact

Medicinal plants are still used for their therapeutic properties. This means that at least one of its parts (leaf, stem, root, etc.) can be beneficial for human and animal health. These plants are also rich in various health promoting components, these are often referred to as bioactive plant substances "phenolic compounds".

The genus *Phlomis* (Lamiaceae), with nearly 100 species, including 3 Algerian species are endemic to North Africa (*P. bovei* de Noé, *P. caballeroi* and *P. crinita*), the fourth (*P. Herba-venti*) being Mediterranean. *P. bovei* de Noé has been relatively little studied, never the less it is used in particular in traditional Algerian medicine as a healing and gastro-protective (it heals ulcers, it is also a gastric and intestinal dressing). Plants of the genus *Phlomis* are particularly rich in flavonoids, phenylethanoids, phenylpropanoids and glycosylated iridoides.

Our work on extracting the leaves and flowers of the endemic specie *Phlomis bovei* de Noé, followed by chromatographic separations (TLC), and spectrometric studies (UV-Visible) allowed us to identify flavonoids such as flavones and flavonols.

The 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) free radical scavenging test of the extracts obtained (hydroethanolic, diethyl ether, ethyl acetate, butanone, residual water) of the specie studied shows remarkable antioxidant activity. The antioxidant potential varies depending on the extract tested and its concentration. Among the extracts studied, the hydroethanolic extract has the highest antioxidant power.

It appears from this study that, *P. bovei* de Noé contains antioxidant molecules that can be used for therapeutic applications, knowing that antioxidants contribute very effectively to the prevention of diseases such as gastric ulcer.

Keywords : Lamiaceae ; *Phlomis bovei* de Noé ; phenolic compounds ; flavonoids ; antioxidant ; gastroprotector

ملخص

تستخدم النباتات الطبية لخصائصها العلاجية، هذا يعني أن أحد أجزائها على الأقل (الأوراق ، والساق ، والجذر، إلخ) يمكن أن يكون مفيداً لصحة الإنسان والحيوان. هذه النباتات غنية بالعديد من المكونات المفيدة للصحة ، وغالباً ما تعرف بالمواد النباتية النشطة بيولوجياً "المركبات الفينولية".

يضم جنس *Phlomis* (Lamiaceae) حوالي 100 نوع، منها 3 أنواع جزائرية مستوطنة في شمال إفريقيا (*P. bovei* de Noé و *P. crinita* و *P. caballeroi*), النوع الرابع (*P. Herba-venti*) يتمركز في البحر الأبيض المتوسط. بالرغم من أن دراسة *P. bovei* de Noé قليلة نسبياً فهو يستخدم بشكل خاص في الطب الجزائري التقليدي لعلاج ووقاية المعدة (يشفي القرحة، و أيضاً يستخدم كضمادة معدية ومعوية). النباتات من جنس *Phlomis* غنية بشكل خاص بالفلافونويد ، الفينيليثانويد ، فينيل بروبانويد والإيريديويد الغليكوزيلات.

سمحت لنا عملية استخلاص المركبات الفينولية من أوراق وأزهار *Phlomis bovei* de Noé ، المتبوعة بعمليات الفصل الكروماتوجرافي (CCM) ، والدراسات الطيفية (UV-Visible) بتحديد مركبات الفلافونويد نوع الفلافون والفلافونول.

يُظهر اختبار اقتناص الجذور الحرة (DPPH) للمستخلصات (الكلية ، ثنائي إيثيل الأيثر ، أسيتات الإيثيل ، البيوتانول ، الماء المتبقي) المدروسة نشاطاً مضاداً للأكسدة ملحوظاً. يعتمد النشاط المضاد للأكسدة على نوع المستخلص الذي تم اختباره وتركيزه، حيث اظهر المستخلص الكلبي (الهيدروإيثانول) أعلى نشاطاً مضاداً للأكسدة.

يتضح من خلال هذه الدراسة بأن نبات *Phlomis bovei* de Noé يحتوي على جزيئات مضادة للأكسدة يمكن استخدامها في علاج بعض الأمراض كقرحة المعدة.

الكلمات المفتاحية : *Phlomis bovei* de Noé ، Lamiaceae ، حامى المعدة ، المركبات الفينولية ، مضاد الأكسدة ، الفلافونويد

❖ **MERGHEM MOUNIR**
❖ **BENARAB RAIHANA**
❖ **ZEGHDANI SANDRA**

Date de soutenance : 17/09/2020

**Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en
Toxicologie**

**Titre : Contribution à l'étude phytochimique et activité biologique (antioxydant
et gastro-protectrice) de la plante médicinale *Phlomis bovei* de Noé**

Résumé

Les plantes médicinales sont toujours utilisées pour leurs propriétés thérapeutiques. Cela signifie qu'au moins une de ses parties (feuille, tige, racine etc.) peut être bénéfique pour la santé humaine et animale. Ces plantes sont également riches en divers composants favorisant la santé, ces derniers sont souvent appelés des substances bioactive végétales « composés phénoliques ».

Le genre *Phlomis* (Lamiaceae), comptant près de 100 espèces, dont 3 espèces algériennes sont endémiques à l'Afrique du nord (*P. bovei de Noé*, *P. caballeroi* et *P. crinita*), la quatrième (*P. herba-venti*) étant méditerranéenne. *P. bovei de Noé* a été relativement peu étudiée, néanmoins elle est utilisée notamment en médecine traditionnelle Algérienne comme cicatrisant et gastro protecteur (elle soigne les ulcères, c'est aussi un pansement gastrique et intestinal). Les plantes du genre *Phlomis* sont particulièrement riches en flavonoïdes, phényléthanoides, phénylpropanoides et en iridoïdes glycosylés.

Nos travaux d'extraction des feuilles et fleurs de l'espèce endémique *Phlomis bovei* de Noé, suivie de séparations chromatographiques (CCM), et des études spectrométriques (UV-Visible) nous ont permis d'identifier des flavonoïdes de type flavones et flavonols.

Le test de piégeage du radical libre 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) des extraits obtenus (global, éther diéthylique, acétate d'éthyle, butanone, eau résiduelle) de l'espèce étudiée montre une remarquable activité antioxydante. Le potentiel antioxydant varie en fonction de l'extrait testé et sa concentration. Parmi les extraits étudiés, l'extrait global (hydroéthanolique) présente le pouvoir antioxydant le plus élevé.

Il ressort de cette étude que, *P. bovei* de Noé contient des molécules antioxydantes peuvent être employées pour des applications thérapeutiques, sachant que les antioxydants contribuent de manière très efficace à la prévention des maladies telle que l'ulcère gastrique.

Mots clés : Lamiaceae ; *Phlomis bovei* de Noé ; composés phénoliques ; flavonoïdes ; antioxydant ; gastro protecteur

Président du jury : ZAMA. D
Encadreur : AMRANI. A
Examinateur : BELMAHI. M.H

Pr. Université des Frères Mentouri Constantine 1
MCA. Université des Frères Mentouri Constantine 1
Dr. Université Salah Boubnider Constantine 3