

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA
TERRE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Réf :/UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/2020

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biochimie appliquée

Présenté par :

MOUSSOUS Widad & ZEMIT Fatma zohra

Thème

Activité Antioxydante et Antiulcéreuse de *Carthamus caeruleus L*

Soutenu le : 30 / 09 / 2020

Devant le jury composé

de : 12h

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
<i>Mr. RAKAB Djabri Hamza</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Président</i>
<i>Mr. NOURI. A</i>	<i>MAA</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promoteur</i>
<i>Mme. IAZZOURENE. G</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examinatrice</i>

Année Universitaire : 2019/2020

Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette année universitaire. Ces remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de la Faculté Sciences de la Nature et de la Vie, Juridiques et sociales, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Nous tenant à remercier sincèrement Monsieur NOURI ALLAOUA Directeurs de mémoire, se sont toujours montrés à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire malgré la situation sanitaire de la pandémie covid-19, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'ils ont bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous tenons à saisir cette occasion et adresser nos profondes reconnaissances à tous nos éminents professeurs, en particulier le Docteur HAMZA, Monsieur RAKAB DJABRI Hamza, pour leur orientation et leurs sincères aides, Madame IAZZOURENE. G l'examinatrice de ce travail aussi nous tenant à remercier profondément madame BEN ZITOUN IMANE pour leur aide et encouragement au cours de la réalisation ce modeste travail.

Fatma zohra et Widad



Dédicaces



Louange à Dieu, le Tout Puissant, qui nous a permis de mener à bien ce modeste travail

C'est avec un très grand honneur que je dédie ce travail aux personnes les plus chères au monde :

À mes très chers parents

Vous vous êtes dépensés pour moi sans compter. En reconnaissance de tous les sacrifices consentis par tous et chacun pour me permettre d'atteindre cette étape de ma vie. Avec toute ma tendresse.

À mes chers sœurs Maroua et Khadidja avec son époux ZOUBIRI Moustapha et Son fils Imad dinne et mes cousine DJEDDI Sarah et Fadia,

Qui me font oublier tous mes soucis avec leurs douces a rôles et leur charmant sourire enfantin. Merci pour votre amour sans limite.

À toute la Famille MOUSSOUS et DJEDDI et surtout ma tante Zahiya.

Merci pour vos conseils, votre soutien, vos encouragements et surtout vos bénédictions et votre amour.

Spéciale dédicace à toutes mes chers amies surtout Asma, Amina, Racha, Soumia, et bien sur ma copine Fatma zahra.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

À tous ceux qui me sont chers.



WIDAD





Dédicaces



A l'aide d'Allah, le tout puissant, j'ai pu réaliser ce travail que j'ai le grand plaisir de dédier

A mon très chers père « OMAR », Mon plus haut exemple et mon modèle de persévérance pour aller toujours de l'avant, pour son soutien, ses encouragements, ses conseils, et son sacrifice afin que rien n'empêche le déroulement de mes études.

A ma très chère mère « NAIMA », qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier pour moi, que dieu vous garde Mama.

A ma très adorables sœurs « Yasmin », mes chers frère « Mohammad » « Ismail » et « Anes » Pour leur soutien et leur encouragements, que dieu vous Bénisse et vous protège.

A ma grand-mère, ainsi qu'à toute mes oncles, tantes, très chers cousins et cousines ; à AMEL, NABILA, HADJER et particulièrement à ROZA vous étaiet et vous restent toujours ma sourire ma Joie et ma deuxième famille. Que dieu vous porte un bel avenir.

Mes dédicaces vont à toute la famille « Zemit » et « Kerchouch ».

A tous mes chers amis et collègues : Samira, Noul, Hannan, Taous, Hasina, CHahinaz, Iman, Zahia...

A ma chère amie et ma binôme « Widad » et à toute la promotion de Biochimie Appliquée.

A tous ceux qui ont contribués, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail A tous ceux que j'aime et qui m'aiment.



Fatma zahra



Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

Synthèse bibliographique

Chapitre I : *Carthamus caeruleus L*

I.1. Généralité	3
I.2. Caractéristiques botaniques	3
I.3. Classification botanique et taxonomie	5
I.4. Nomenclature	5
I.5. Distribution géographique.....	6
I.6. Composition biochimique	6
I.7. Travaux scientifiques réalisés sur <i>Carthamuscaeruleus L</i>	7
I.8. propriétés médicinales du <i>Carthamuscaeruleus L</i>	8

Chapitre II : Le stress oxydant et les antioxydants

II.1. Généralités	10
II.2. Les radicaux libres	10
II.2.1. Définition	10
II.2.2. l'origine des radicaux libre	11
II.2.2.1. Radicaux libres externes	11
II.2.2.2.Radicaux libre internes	12
II.2.3. Principaux radicaux libres	13

II.2.3.1. Espèce réactives dérivées de l'oxygène	13
II.2.3.2. Espèce libre non oxygénées	16
II.2.3. Rôles physiologique des radicaux libres	16
II.2.4.Cible des radicaux libre	17
II.2.4.1. Acides nucléiques	17
II.2.4.2.Protéines et acides aminés	17
II.2.4.3. Lipides	18
II.3. Le stress oxydant	19
II.3.1. Définition	19
II.3.2.Origine du stress oxydant.....	20
II.3.3. Les conséquences du stress oxydant	20
II.4. Les antioxydants	21
II.4.1. Définition d'un antioxydant.....	21
II.4.2. Principaux antioxydants.....	21
A. Les antioxydants endogènes	21
B. Les antioxydants exogènes	21
II.4.3. Mécanismes d'actions des antioxydants	25
II.4.4. Evaluation de la capacité antioxydant par des tests in vitro	26
II.4.5.Utilisations des antioxydants	26

Chapitre III : Estomac et l'activité antiulcéreuse

I. Estomac	27
I.1. Anatomie de l'estomac.....	27
I.2. Histologie de l'estomac	27
I.3. Physiologie de la sécrétion gastrique	28
I.3.1.Mécanisme de la sécrétion acide.....	30
I.3.2. Mécanisme de régulation de la sécrétion acide.....	31
I.4. Mécanisme de défense de la muqueuse.....	33

II. Ulcères gastriques	35
II.1. Définition	35
II.2. Facteurs favorisant l'apparition de l'ulcère	36
II.2.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	36
II.2.2. <i>Helicobacterpylori</i>	37
II.2.3. L'éthanol	37
II.2.4. Le stress oxydatif	38
II.3. Thérapeutique de l'ulcère gastrique.....	38
II.3.1. Agents réduisant la physiologie des ulcères	38
II.3.1.1. Les antioxydants	38
II.3.2. Traitement chimique (médicament)	38
II.3.3. Phytothérapie de l'ulcère	40
II.4. Propriétés anti-ulcère des composés phénoliques.....	40
Conclusion	43
Références bibliographiques	

Liste des abréviations

- $^1\text{O}_2$** : Oxygène singulier
- 4-HNE** : 4-hydroxynonéal
- ABTS** : Acide 2,20-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-sulphoonique)
- ACh**: acétylcholine
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- AINS** : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- AMPc** : Adenosyl mono-phosphate
- ATP** : Adénosine triphosphate
- CAT** : Catalase
- CE** : Cellules endothéliales
- Cl^-** : Ion chlore
- CO_2** : Dioxyde de carbone.
- COX** : Inhibition des cyclo-oxygénase
- Cu^+** : Ion calcium
- DPPH** : 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl
- ECL** : Cellule enterochromaffine- like
- ERO** : Espèces réactives d'oxygène
- Fe^{2+}** : Ion ferreux
- Fe^{3+}** : Ion ferrique

GPx : Glutathionperoxydase

GRx : Glutathionréductase

H. Pylori : Helicobacter pylori.

H⁺ : Ion hydrogène

H⁺/ K⁺ ATPase: Hydrogène potassium ATPase (pompe à protons).

H₂ : Récepteurs à histamine.

H₂O₂ : Peroxyded'hydrogène

HAT : Transfertd'atomesd'hydrogène

HCl: Acidechlorhydrique

HCO₃⁻ : Ionbicarbonate

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton.

K⁺ : Ion potassium

L• : Radical lipidique

LH :Acidesgraspolyinsaturés

LOOH:Hydroperoxydeslipidiques

MDA : Malondialdéhyde

Na⁺ : Ion azote

NO° : Radical Monoxyded'azote

NOS : NO-synthase

OH° : Radical librehydroxyle

ORAC : Capacité d'absorption des radicauxlibres

PAF : Facteur d'activation des plaquettes

PG : Prostaglandine

PGE : Prostaglandine

Ph : Potentiel hydrogène

R• : Radicaux alkyles

RO• : Radicaux alkoxyles

ROO• : Radicaux peroxyles

SOD : Superoxydesdismutases

UG : Ulcère gastrique

UV : Ultraviolet

Liste des figures

Figure 1 : Aspects morphologiques du <i>Carthamus caeruleus L</i>	4
Figure 2 : La poudre de rhizome de <i>Carthamu scaeruleus L</i>	8
Figure 3 : La crème traditionnelle issue de rhizome de <i>carthamus caeruleus L</i>	9
Figure 4 : la formation des radicaux libres	10
Figure 5 : la stabilité des radicaux libre	11
Figure 6 : Origine extra- et intracellulaire des radicaux libres dérivés d l'oxygène	12
Figure 7 : Bilan de la synthèse biologique du NO [*]	14
Figure 8 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie	16
Figure 9 : Oxydation de protéine.....	18
Figure 10 : Mécanisme de la peroxydation des lipides	19
Figure 11 : l'origine etLes conséquences biologiques du stress oxydant	20
Figure 12 :Structure tridimensionnelle de la superoxydedismutase.....	22
Figure 13 : Structure tridimensionnelle de la catalase	23
Figure 14 : Anatomie de l'estomac	27
Figure 15 : Histologie de l'estomac. (a) coupe longitudinale de la tunique de la paroi de l'estomac. (b) schéma agrandi des types de cellules de l'estomac	28
Figure 16 : Sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales	31
Figure 17 : Régulation de la sécrétion gastrique	32

Figure 18 : Eléments de la barrière muqueuse gastrique (A : mucus, B bicarbonates, C : jonctions sériées, D : cellules épithéliales, E : espace sous épithélial, F : flux sanguin) 33

Figure 19 :Représentation schématique des deux mécanismes majeurs de régénération et restitution épithéliales biologie 35

Figure 20: Classification anatomo-pathologique des pertes de substance gastrique biologie 36

Liste des tableaux

Tableau I : la systématique de l'espèce <i>carthamus caeruleus</i> L.....	5
Tableau II : les différentes appellations de <i>Carthamus caeruleus</i> L	5
Tableau III : Les principales espèces oxygénées réactives générées dans les systèmes biologiques	13
Tableaux IV: Différents types des antioxydants	21
Tableau V : Muqueuse et glande de l'estomac	30
Tableau VI : les principaux médicaments antiulcéreux	39

A decorative, black, ornate border with a floral and scrollwork design, framing the central text. The border is composed of thick, flowing lines with small, dark, teardrop-shaped accents and delicate, swirling patterns.

Introduction

Introduction

L'histoire des plantes aromatiques et médicinales est associée à l'évolution des civilisations. Dans toutes les régions du monde, l'histoire des peuples montre que ces plantes ont toujours occupé une place importante en médecine, dans la composition des parfums et dans les préparations culinaires. Les effets bénéfiques des plantes aromatiques et médicinales sont connus depuis l'antiquité. Toutefois, il aura fallu attendre le début du 20^{ème} siècle pour que les scientifiques commencent à s'y intéresser (**Favier, 2003**).

En application pharmaceutique, cosmétique ou alimentaire, la valorisation et l'industrialisation des substances d'origine végétale sont en plein essor. Cet intérêt accru pour ces substances est lié surtout à leurs propriétés antioxydantes (**Baghiani et al., 2009**). En santé humaine, il est communément admis que de nombreuses pathologies telles que le vieillissement, les cancers et les maladies inflammatoires sont directement ou indirectement, dues à un déséquilibre de balance existant au niveau physiologique, entre les radicaux oxygénés et le système antioxydant (enzymatique ou non enzymatique) suite à un stress oxydatif (**Sarret et al., 2015**). Ce déséquilibre peut engendrer des dommages importants sur la structure et le métabolisme cellulaire en dégradant de nombreuses cibles, notamment : les protéines, les lipides et les acides nucléiques, qui se traduisent par des pathologies pouvant être létales (**Favier, 2003**).

D'autre part, l'ulcère gastrique considéré comme la maladie la plus fréquente des affections du tractus gastro-intestinal, touchant environ 10% de la population mondiale, il s'agit d'une lésion de la muqueuse gastrique, résultant d'un déséquilibre entre les facteurs de défense (barrière muqueuse) et les facteurs d'agression (acide, pepsine...) (**Mignon, 1995**), ce déséquilibre est souvent dû à des multitudes de facteurs exogènes qui incluent l'infection à *Helicobacter Pylori*, la consommation excessive d'alcool, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, et du tabagisme... (**Sobhani, 2006**). Plusieurs médicaments incluant les antiacides ou les inhibiteurs de la pompe à protons permettent de diminuer la sécrétion d'acide gastrique et favorisent aussi la cicatrisation de l'ulcère (**De Jesus, 2012**).

Par conséquent, le stress oxydatif un autre facteur impliqué dans la pathogénie de l'ulcère gastrique. La consommation excessive d'alcool induit la synthèse d'un nombre important d'espèces réactives de l'oxygène, en effet plusieurs études ont montré une corrélation entre l'augmentation des radicaux libres et l'ampleur de l'ulcération **(Bozkurtetal., 1997)**.

On outre certains médicaments synthétiques peuvent présenter une large gamme d'effets secondaires, aussi une faible efficacité dans le traitement de ces maladies **(Baghianietal., 2009)**. C'est pour cette raison que les plantes médicinales ont rapidement émergées comme un traitement alternatif présentant moins d'effet indésirables **(Jothiatal., 2012)**. En effet, plusieurs études ont montré l'immense potentiel des plantes médicinales et de leurs métabolites secondaires particulièrement les polyphénols; comme agents antioxydant grâce à leur pouvoir de piéger les radicaux libres **(Sarretal., 2015)**, ils possèdent aussi des propriétés anti-inflammatoire, anti-bactérien et cytoprotecteur, de plus les polyphénols sont impliqués dans le traitement de diverses pathologies, notamment, celle qui nous intéresse, les affections du tractus gastro-intestinal **(De souzae t al., 2018)**.

Parmi les plantes médicinales du bassin méditerranéen, la flore Algérienne *Carthamuscaeruleus*L appartient à la famille des *Asteraceae*, qui est largement utilisées en Algérie en médecine traditionnelle, comme un cicatrisant contribuées à guérir les brûlures, soit sous forme de poudre ou d'une crème **(Saffidine, 2015)**.

Voire la situation sanitaire de la pandémie covid-19 qui nous a empêché de faire la partie expérimentale sur notre plante dans l'intérêt de la préservation de la santé privée et publique, nous avons concentrés uniquement sur la partie théorique, l'objectif de ce travail est donc de faire une étude générale sur la *Carthamus caeruleus* L et de déterminer leur contenu racinaire en composés phénoliques responsable de l'effet antioxydant et antiulcéreux à partir de la littérature par une comparaison des résultats trouvés dans quelques études à divers régions de l'Algérie sur l'espèce *Carthamus caeruleus* L.



Chapitre I

Carthamus caeruleus L

I.1. Généralité

Depuis longtemps, les plantes médicinales avaient un grand intérêt dans la médecine traditionnelle, elles présentent une source naturelle efficace et moins coûteuse de la thérapie sous forme de préparations traditionnelles (jus, crème, poudre). Parmi les plantes utilisées dans la médecine traditionnelle en Algérie, on cite le genre *Carthamus*.

Le mot « carthame » découle du mot arabe « Kurthum » qui signifie « teinte », c'est un membre de la tribu des cynarées, sous-famille Tubuliflores, et de la famille des *Asteraceae*. Le genre botanique *Carthamus* regroupe 14 espèces annuelles et vivaces herbacées présentes dans presque toutes les régions méditerranéennes (Saffidine K, 2015).

Les espèces les plus communes que l'on retrouve en Algérie sont: *C. caeruleus*, *C. daumasianus*, *C. fauvei* et *C. doumerguei* (Belabbes, 2018). Elles se retrouvent en particulier dans le Tell oranais et dans les piémonts Sud Babors (Saffidine K, 2015).

I.2. Caractéristiques botaniques

L'espèce *Carthamus caeruleus* L, qui fait l'objet de notre étude est connue également sous le nom de cardoncelle bleue appartient à la famille des *Asteraceae* (Bowles, 2010). C'est une espèce peu commune rencontrée en Méditerranée dans les clairières humides des forêts, les plaines, les bords des ruisseaux, surtout dans les terrains argileux et argilo-siliceux.

La *Carthamus caeruleus* L est une herbe annuelle ou bisannuelle (fig 01) à tige ascendante simple ou très peu rameuse de 0,2m à 0,6m, glabre dressée et velue (Quezel et Santa, 1963).

Son Rhizome est composé de racine principale qui évolue horizontalement et des racines secondaires sortent de racine principale évoluent verticalement. La tige est simple mesure environ 30 à 60cm, non ramifiées, et n'ont pas des ailes. (Freire Fierro, 2004).

Les feuilles sont glabres ou pubescentes, fortement nervées, à contour ovale ou lancéolé. Les feuilles inférieures sont pétiolées et dentées. Alors que les supérieures sont sessiles amplexicaules ou dentées –épineuses.

Les fleurs sont bleues, en capitules terminaux solitaires, (Mioulane, 2004) et les fruits sont des akènes (Boullard, 2001).

Les grains sont exalbuminés qu'importe généralement vers fin mars début d'avril. Les racines participent aussi à la reproduction et la floraison à lieu en mai-juin (Qeuzel et Santa, 1963). La pollinisation peut être soit entomophile (par les insectes), soit anémophile (par le vent)(Mihoubetal., 2017).



Figure 01 : Aspects morphologiques du *Carthamus caeruleus* L(INRA, 2006).

I.3. Classification botanique et taxonomie

La position taxonomique de l'espèce *Carthamus caeruleus L* se présente dans le Tableau I.

Tableau I : la systématique de l'espèce *carthamus caeruleus L* (Quezel et Santa, 1993).

Taxonomie	Description
Règne	Végétale (Plantae)
Embranchement	Tracheophyta
Classe	Eudicotylédones (Magnoliopsida)
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Sous famille	Carduoideae
Genre	Carthamus
Espèce	<i>Carthamus caeruleus L</i>

I.4. Nomenclature

Plusieurs noms vernaculaires sont attribués au carthame.

Tableau II : les différentes appellations de *Carthamus caeruleus L* (Beniston N, 1984).

Langues	Noms vernaculaires
Arabe	Khorchofazraq
Arabe Algérie	Musgousse, Mortgousse, Emargosgos, Moghresghros
Berbère	Arvive'ntaga, Immerzezig
Français	Cardoncellebleue
Anglais	Blue thistle

I.5. Distribution géographique

C'est une espèce peu commune que l'on peut rencontrer dans les terrains maigres du bassin méditerranéen. Elle est originaire du Sud- Ouest de l'Asie (**Mioulane, 2004**), elle est répandue dans le reste de l'Asie, en Afrique du nord (Algérie, Maroc, Tunisie, Libye), en Australie, les deux Amériques ainsi qu'en Europe (Grèce, Italie, France, Portugal, Espagne) (**Boullard, 2001**).

En Algérie, elle se trouve dans les régions côtières méditerranéennes (Tipaza, Annaba, Bejaia, Boumerdes, Sidi bel- abbés et Bouira ainsi que dans les hauts plateaux Sétif) (**Baghiani et al., 2009**).

I.6. Composition biochimique

Cette espèce est très riche en différents métabolites secondaires, les résultats des tests screening phytochimiques réalisés sur l'infusés de la poudre de rhizome de *Carthamus caeruleus L* montre une présence élevée de saponines douées de propriétés tensioactives, et les coumarines ont des propriétés antipyrétiques, analgésiques, sédatives, antioedémateuses et anti-convulsivantes, ainsi qu'une capacité à favoriser l'expulsion des gaz intestinaux entraînant une diminution des ballonnements et des flatulences (**Mpondo et al., 2015**).

On trouve également une teneur élevée en acides phénoliques, les alcaloïdes et les flavonoïdes qui ont un important champ d'action et possèdent de nombreuses vertus médicinales : antioxydantes (**Granato et al., 2018**), anti-inflammatoires, inhibiteurs d'enzymes, antiallergiques et effets protecteurs (**Desouza et al., 2018**).

Elle contient aussi les anthocyanes et les leuco-anthocyanes qui sont des puissants antioxydants, (**Benhamou et Fazouane, 2013**), l'amidon (0.23 ± 0.01 g/g de masse humide), les stérols (à effet hypocholestérolémiant), et aussi les acides gras polyinsaturés et mucilages (pouvoir calmant sur les tissus irrités) (**Hamadi et al., 2014**).

Elle est riche en tanins (tanins totaux et tanins galliques) avec leurs propriétés de former des complexes avec les protéines, présentent des propriétés antidiarrhétiqes, antibactériennes et antifongiques (**Dahmani, 2018**).

En outre on trouve des glycosides et sennosides qui sont utilisés comme laxatif. La littérature existante rapporte que ces composants chimiques présentent plusieurs activités pharmacologiques (Dainget *et al.*, 2017).

I.7. Travaux scientifiques réalisés sur *Carthamus caeruleus L*

Peu d'études ont été réalisées sur cette plante, nous pouvons citer celle de **Baghiani et al.**, (2009), dans la wilaya de Sétif, cette étude a été démontrée que l'extrait de racines de *Carthamus caeruleus L* est un inhibiteur efficace de xanthine oxydase et possède des propriétés de piégeage de radicaux libres en raison de sa teneur élevée en polyphénols et flavonoïdes, où la teneur la plus élevée en polyphénols totaux est obtenue avec la fraction acétate d'éthyle qui est de l'ordre de 75.710 ± 4.878 mg EAG/g d'extrait, ce qui est en accord avec l'étude réalisée par **Arroudj et Zitoune**, (2009) à Bejaia avec une teneur de 101.46 ± 1.13 mg EAG/g d'extrait et celle réalisée à Sétif par **Saffidine**, (2015) qui ont trouvé une teneur de 99.94 ± 3.53 mg EAG/g d'extrait, les résultats obtenus par ces deux dernières études sont très proches et nettement supérieurs à celui de **Baghiani et al.**, (2009).

En ce qui concerne les teneurs en flavonoïdes, les teneurs les plus élevées obtenues par **Baghiani et al.**, (2009) étaient avec les fractions chloroforme et acétate d'éthyle de l'ordre de 9.984 ± 0.080 , 7.065 ± 0.336 mg EAG/g respectivement, qui sont en accord avec les résultats obtenus par **Belkhiri**, (2009) avec des teneurs de 9.542 ± 0.079 , 6.685 ± 0.329 mg EAG/g, ces résultats se différencient dans l'étude réalisée à Bejaia par **Arroudj et Zitoune**, (2009) qui ont trouvé la meilleure teneur avec la fraction acétate d'éthyle.

La variabilité des résultats du dosage des polyphénols et des flavonoïdes de *Carthamus caeruleus L* qui sont obtenus par les différentes études illustrent bien que la *Carthamus caeruleus L* est riche en composés phénoliques et en flavonoïdes.

La recherche bibliographique exhaustive effectuée sur cette espèce a montré que, jusqu'à ce jour, il semblerait qu'aucune étude n'ait été réalisée sur l'évaluation de l'effet des composés biochimiques de *C. caeruleus* sur l'ulcère gastrique.

I.8. Propriétés médicinales de *CarthamuscaeruleusL*

❖ Activité antioxydant

L'extrait de racine de *CarthamuscaeruleusL* a des propriétés antioxydants significative de piégeage de radicaux libres, a cause de sa richesse en acides phénoliques et des flavonoïdes (Baghianiet al., 2010).

❖ Propriété cicatrisante et anti-inflammatoire.

L'utilisation de *Carthamus caeruleus L* est répandue en Algérie, les études ethnobotaniques sur *Carthamus caeruleus L* ont montré que la majorité de la population locale (74,98%) utilisent les racines de cette plante pour la guérison des brûlures de divers degrés. (Benhamou et Fazouane,2013). La partie utilisable est le rhizome, sous forme de poudre ou de crème préparée dans l'eau, ou dans le lait (fig 02).

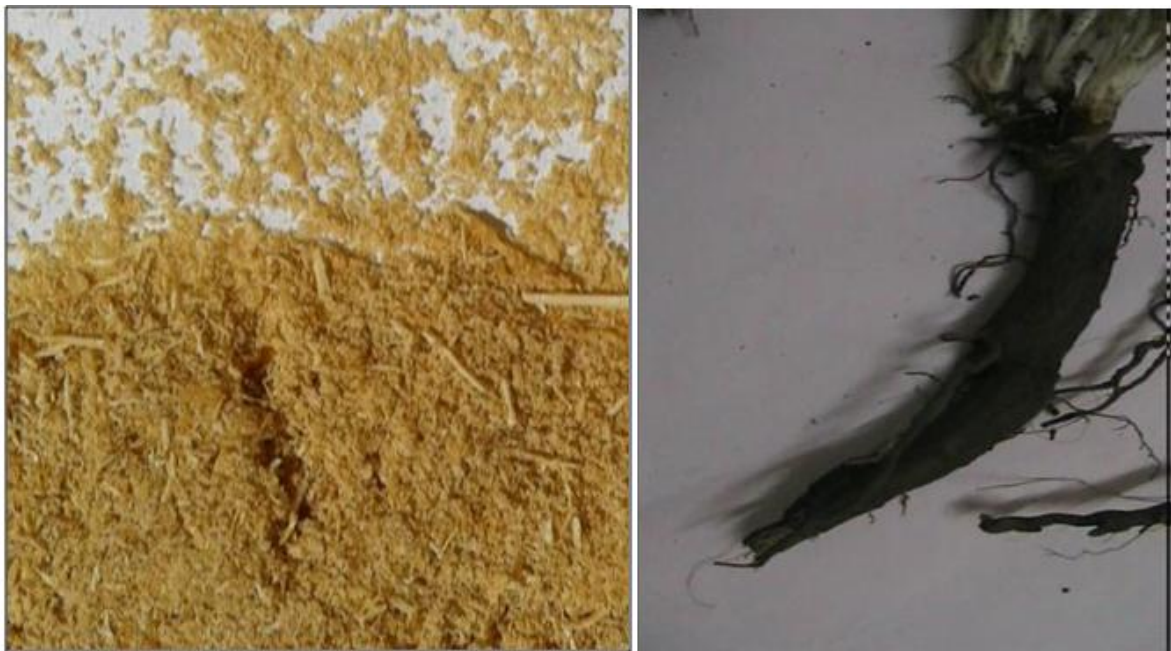
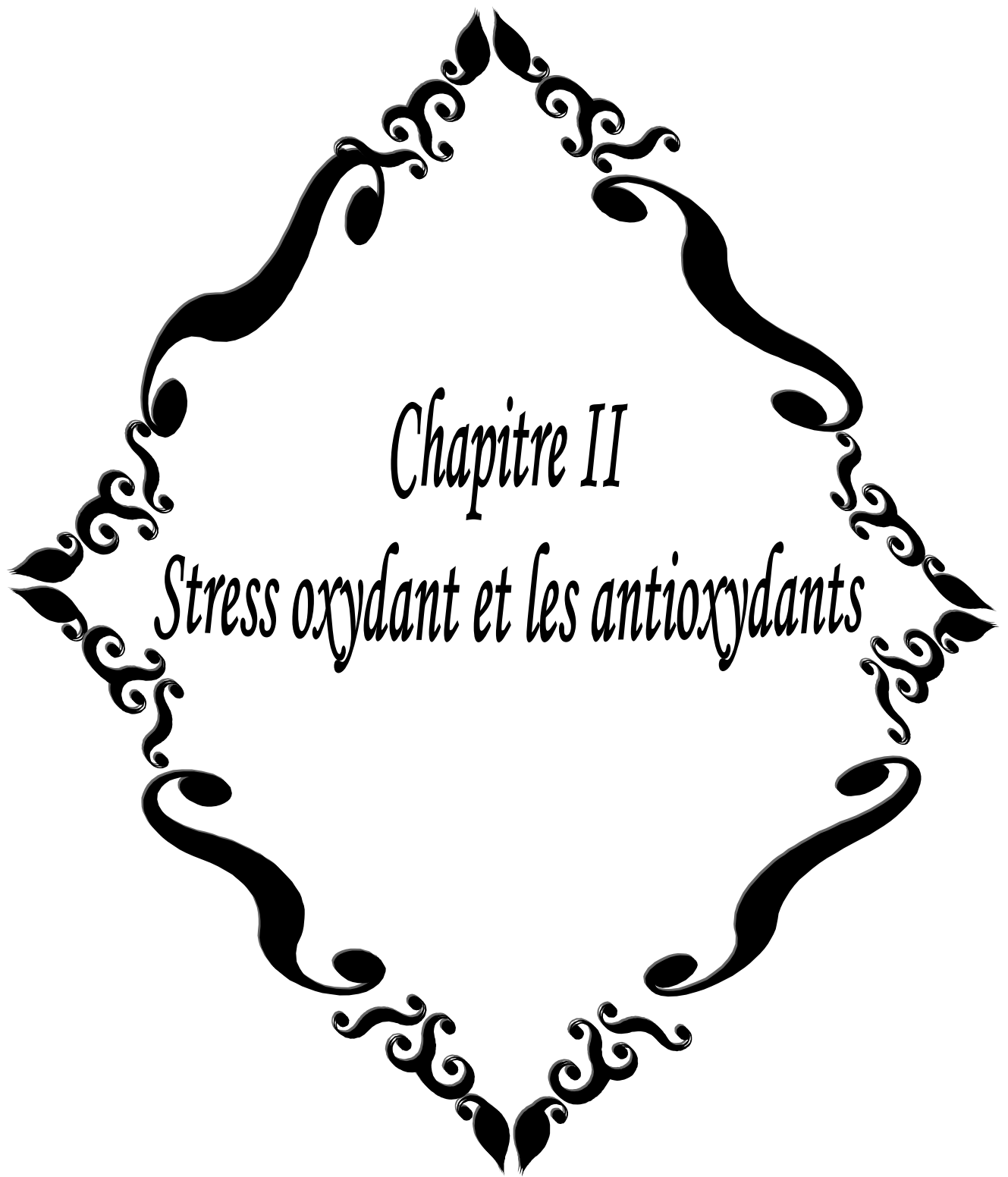


Figure 02 : La poudre de rhizome de *CarthamuscaeruleusL*(Benhamou et Fazouane, 2013).

Les racines sont d'abord nettoyées, épluchées, puis les faire bouillir dans l'eau, et la pommade obtenue après refroidissement destiné à être appliquée sur la partie brûlée(fig 03)(Saffidine, 2015).



Figure 03 : La crème traditionnelle issue de rhizome de *carthamuscaeruleus L*(Benhamou et Fazouane, 2013).



Chapitre II

Stress oxydant et les antioxydants

II.1. Généralités

Radicaux libres, les espèces réactives d'oxygène (ERO), le stress oxydant et antioxydants deviennent des termes de plus en plus familiers pour les professionnels de la santé et même pour le grand public.

Ces notions ne sont toutefois pas nouvelles puisqu'il faut rappeler que dans le milieu des années 50, **Gerschman** puis **Hartman** évoquaient déjà la toxicité de l'oxygène et la « free radical theory » pour expliquer le processus du vieillissement. En 1969, les Américains **Mccord** et **Fridovich** isolent à partir de globules rouges humains un système enzymatique antioxydant la superoxydedismutase (SOD), démontrant ainsi pour la première fois que notre organisme produit bel et bien des ERO dont il doit se protéger. Cette découverte sera le point de départ d'une intense recherche scientifique dans le monde entier sur le stress oxydant et les antioxydants (**Favier, 2003**).

II.2. Les radicaux libres

II.2.1. Définition

Un radical libre est une espèce chimique « libre », contenant un ou plusieurs électrons non appariés (célibataires) dans son orbitale atomique sur la couche électronique la plus externe. Les électrons sont des corpuscules chargés électriquement et qui par un mouvement de rotation sur eux-mêmes, induisent un champ magnétique appelé « SPIN », cet état leur confère une instabilité énergétique et cinétique (fig 04) (**Pillou, 2014**).

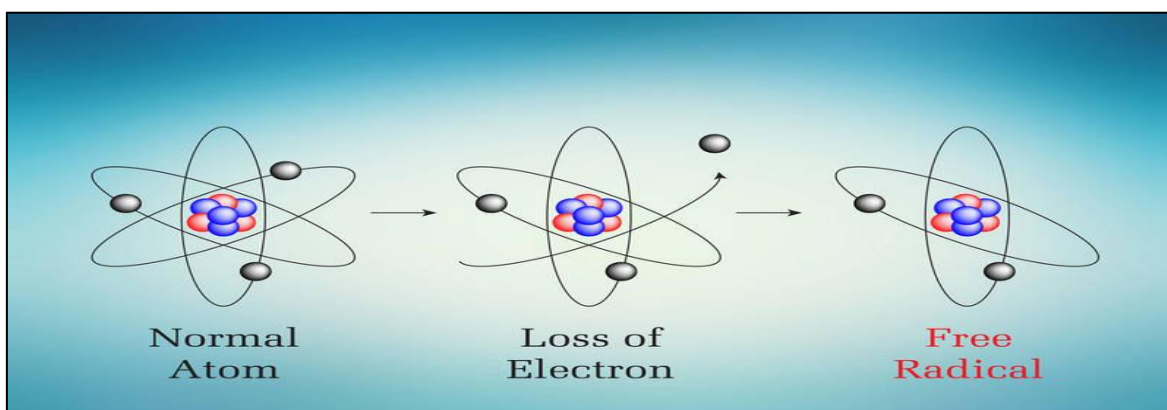


Figure 04 : la formation des radicaux libres (**Pillou, 2014**).

Du fait de leurs instabilités énergétiques, les radicaux libres ont tendance à revenir immédiatement à un état stable en donnant un électron ou en prenant un à une autre molécule ce qui induit l'apparition des réactions d'oxydation en chaîne (fig 05) (Asmus et Bonifacic, 2000).

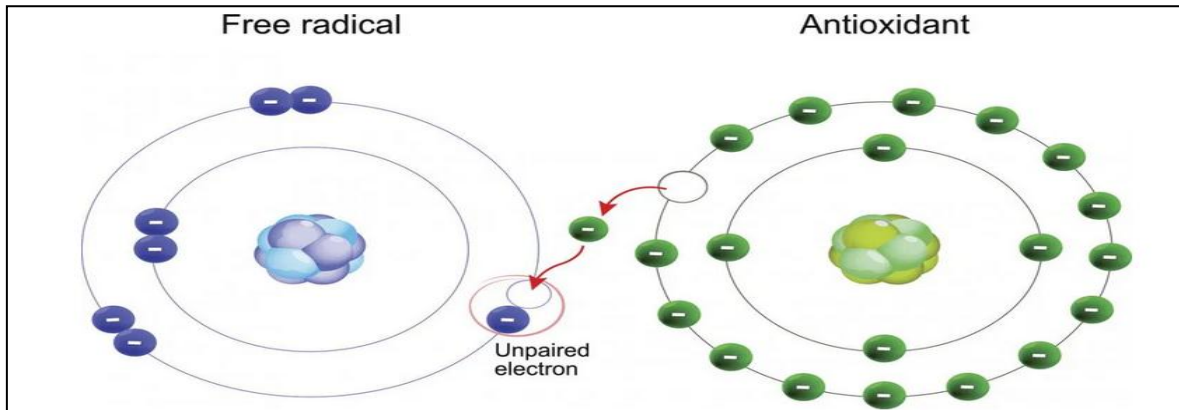
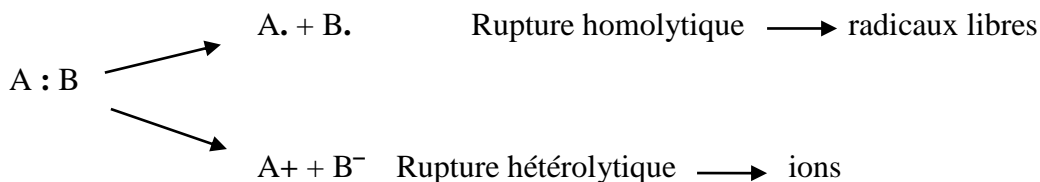


Figure 05: la stabilité des radicaux libre (Asmus et Bonifacic, 2000).

Ces radicaux peuvent se former par transferts mono-électroniques ou par scission homolytique de liaison covalente selon le schéma suivant :



Après une rupture homolytique (les deux électrons de la liaison A-B sont répartis équitablement), chacun des deux électrons intervenant dans la liaison entre les atomes A et B gagne l'orbitale externe de ces atomes, qui deviennent alors des radicaux libres (Bonfont-Rousselot *et al.*, 2003).

II.2.2. L'origine des radicaux libre

Les radicaux libres peuvent avoir des origines externes ou internes à l'organisme :

II.2.2.1. Radicaux libres externes (source exogène)

Il provient de : pollution, tabac, ozone, métaux lourds, polluants alimentaires (engrais, additifs), graisses saturées des aliments, excès de sucres, alcool, drogues, exposition prolongée au soleil et des ultras violet (Favier, 2003).

II.2.2.2. Radicaux libre internes (source interne)

Les radicaux libres sont formés le plus souvent à partir de l'oxygène d'où leur appellation : espèces réactives oxygénées (ERO). L'origine endogène des ERO est principalement les chaînes respiratoires mitochondriales des cellules des organismes aérobies (environ 2 % de l'oxygène consommé au niveau mitochondrial sont transformés en ERO particulièrement réactionnelle), le dysfonctionnement du système enzymatique ou par manque d'antioxydants dans l'organisme et la réaction inflammatoire qui est une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées, qui sont le siège d'un phénomène appelé « Explosion oxydative » consistant à l'activation du complexe NADPH oxydase (fig 06) (Puppo et Halliwell, 1988).

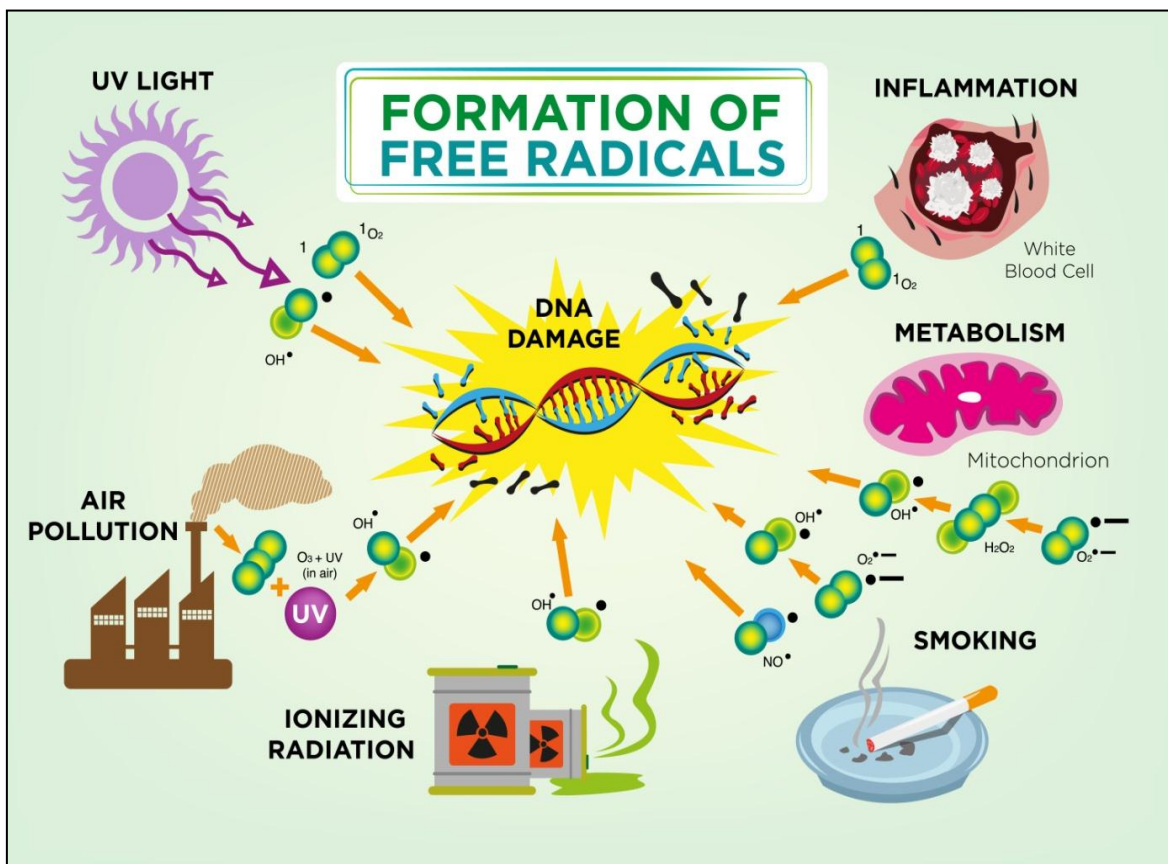


Figure 06: Origine extra- et intracellulaire des radicaux libres dérivés d'oxygène (Afonso *et al.*, 2007).

II.2.3. principaux radicaux libres

II.2.3.1. Espèce réactives dérivées de l'oxygène (ERO)

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des radicaux libres issus de l'oxygène moléculaire. Elles représentent la plus importante classe d'espèces réactives générées dans les organismes vivants à cause de l'importance du métabolisme aérobie (**Valkoet al., 2007**). L'appellation ERO inclut les radicaux libres de l'oxygène : anion super oxyde (O_2^\cdot), radical hydroxyle (OH^\cdot), mais aussi certains dérivés oxygénés non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (**Wuet al., 2003**).

Tableau III : Les principales espèces oxygénées réactives générées dans les systèmes biologiques (**Haton, 2005**).

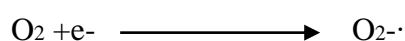
Espèce radicalaire		Espèce non radicalaire	
Nom	Symbole	Nom	Symbole
Anion superoxyde	O_2^\cdot	Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Radical hydroxyle	OH^\cdot	Acide hypochlorique	HOCL
Monoxyde d'azote	NO^\cdot	Oxygène singulier	1O_2

a) Espèce radicalaire

❖ anion super oxyde (O_2^\cdot)

L'anion superoxyde est généré par différents systèmes enzymatiques notamment des oxydases (ex. NADPH oxydase dans la membrane lipidique et cytochrome oxydase dans la chaîne respiratoire mitochondriale). Cette réaction se fait grâce au transfert d'un électron du cofacteur enzymatique à l'oxygène.

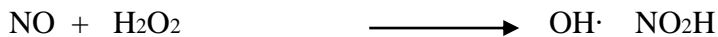
Oxydase



La durée de vie du radical O_2^\cdot ainsi créé est très courte du fait de sa forte réactivité, il va ainsi interagir rapidement avec son environnement direct (molécules de solvant). L'anion superoxyde est souvent désigné comme une des espèces permettant la production de nombreuses autres espèces réactives de l'oxygène (**Bergendiet al., 1999**).

❖ radical hydroxyle (OH•)

Le radical hydroxyle est le plus instable des radicaux libre de l'oxygène, car il est le plus réactif et le plus toxique, sa durée de vie étant extrêmement courte de l'ordre de 10⁻⁹s. Le radical hydroxyle réagit de manière non spécifique avec son environnement (comme l'ADN ou les protéines), il intervient donc comme un initiateur de la peroxydation lipidique ayant comme résultat la dégradation de la membrane lipidique. Il peut être formé à partir du peroxydes d'hydrogène, ou par des nombreux polluants comme la cigarette (Gutteridge *et al.*, 1993).



❖ radical monoxyde d'azote (NO•)

Le radical monoxyde d'azote NO est formé d'un atome d'oxygène et d'un atome d'azote, sa synthèse de NO s'effectue à partir de la L-arginine grâce à la NO-synthase (NOS), l'arginine est oxydé par une demi-molécule d'oxygène, l'autre formant une molécule de NO•. Dans des conditions physiologiques, l'oxyde d'azote est faiblement réactif. C'est l'action de l'anion superoxyde sur l'oxyde d'azote qui entraîne la formation de réactifs ayant une réactivité élevée (fig 07) (Pacher, 2007).

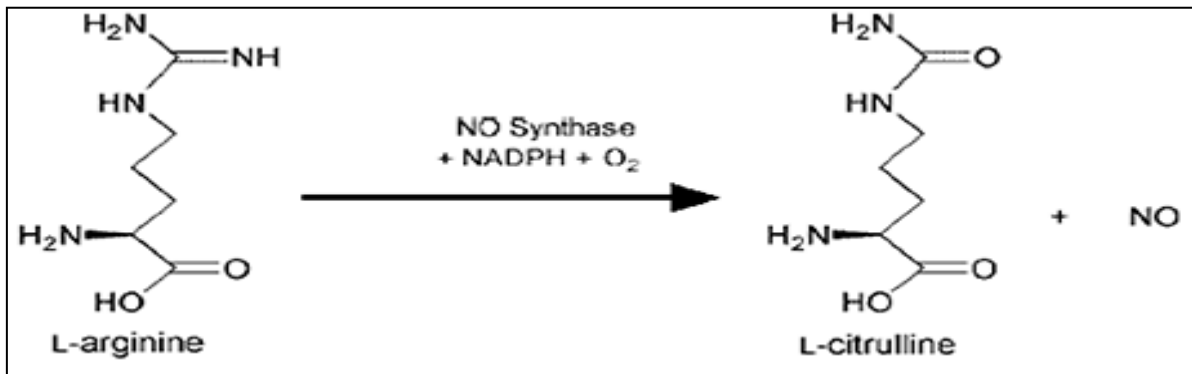
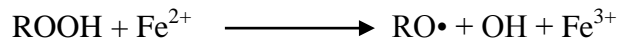


Figure 07: Bilan de la synthèse biologique du NO• (Pacher, 2007).

❖ Les radicaux alkyles R•, alkoxyes RO• et peroxyes ROO•

L'oxydation de la membrane cellulaire par le radical hydroxyle conduit à la formation de radicaux peroxyes ROO•. La dégradation de ces derniers suivant la réaction de Fenton conduit à la formation de radicaux alkoxyes hautement réactifs.



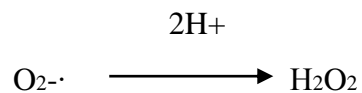
b) Espèce non radicalaire

❖ Oxygène singulier $^1\text{O}_2$

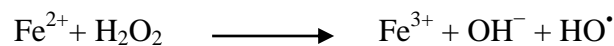
Oxygène singulier $^1\text{O}_2$ n'est pas un radical libre mais une molécule en état d'excitation se comportant comme un radical libre. Il peut réagir avec différents accepteur d'électrons pour produire des peroxydes et de nouveaux radicaux libre (**Pierre, 1991**).

❖ Peroxyde d'hydrogène H_2O_2

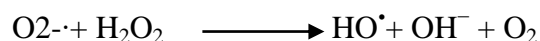
Le peroxyde d'hydrogène est formé secondairement par dismutation de l'anion superoxyde $\text{O}_2^{\cdot-}$ par réduction mono électrique et elle est catalysée par des ions métalliques, mais il peut être produit à partir de l'eau sous l'action de radiation ionisante qui vont fournir l'énergie nécessaire.



En présence d'ion ferreux Fe^{2+} , il se décompose selon la réaction de FENTON, pour donner un radical hydroxyle $\text{OH}\cdot$ très agressif et un ion hydroxyle OH^- inoffensif



De plus, le peroxyde d'hydrogène peut réagir lui même avec l'anion superoxyde, la réaction étant catalysée par le fer, pour aboutir au radical hydroxyl, selon la réaction d'ABER WEISS



En outre le peroxyde d'hydrogène peut réagir dans les milieux intracellulaires avec des anions de chlore aboutissant ainsi à la formation d'acide hypochloreux.



Cet acide peut réagir avec les groupements amines de certains composés biologiques (e.g., protéines, lipides, ADN), entraînant leur dénaturation (**Gutteridge *et al.*, 1993**).

II.2.3.2. Espèce libre non oxygénées

Les espèces libres non oxygénées sont les produits des réactions de certaines molécules avec les espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO). Ils peuvent à leur tour réagir avec d'autres molécules et être à l'origine de la multiplication des réactions d'oxydation et de la propagation de dommages oxydatifs (fig 08)(Favier, 2003).

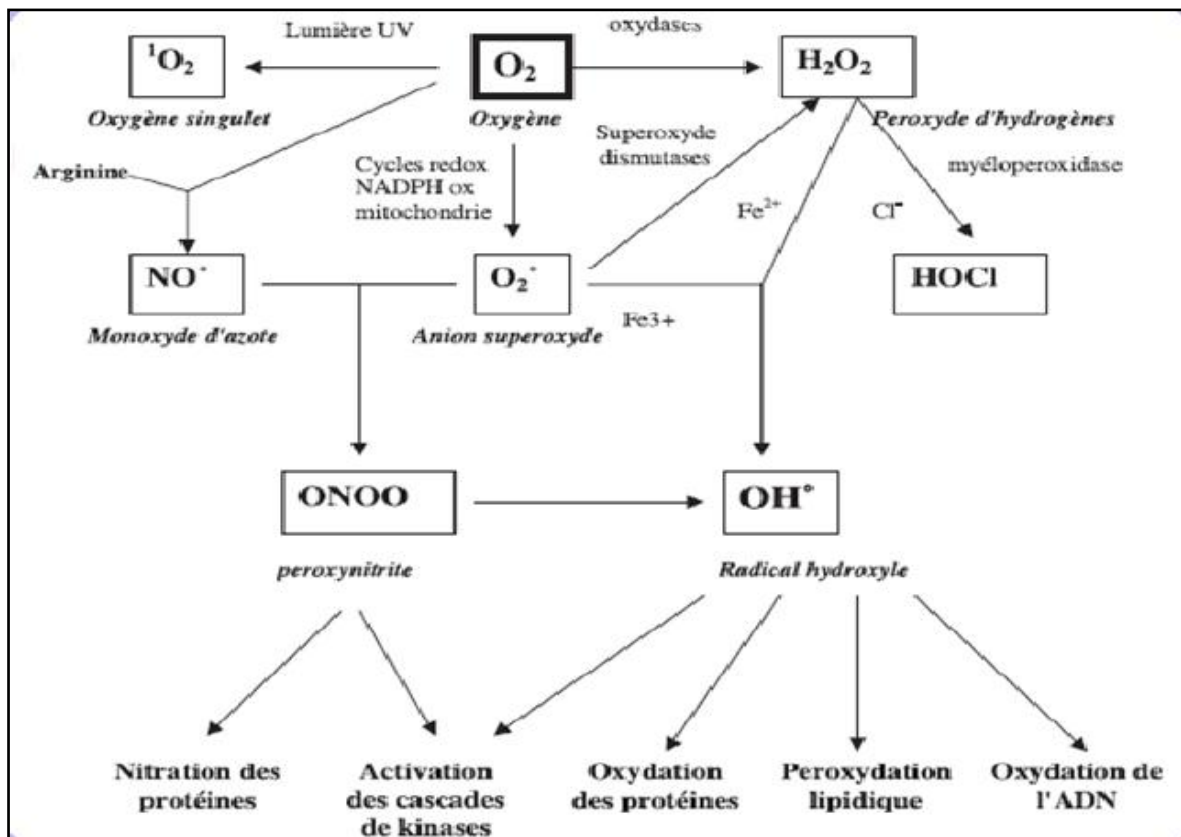


Figure 08: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de

L'oxygène impliqués en biologie (Favier, 2003).

II.2.3. Rôles physiologiques des radicaux libres

Les ERO jouent divers rôles physiologiques importants, elles constituent l'arsenal de défense contre les agents pathogènes comme dans la phagocytose des bactéries par les cellules polynucléaire et seraient impliquées dans la régulation des réponses de la croissance cellulaire comme seconds messagers (Deby *et al.*, 2002). Elles sont utiles aussi dans la régulation des gènes et participent au fonctionnement de certains enzymes (Favier, 2006). La vasodilatation capillaire, le fonctionnement de certains neurones, ou encore la

Fécondation de l'ovule et enfin, la destruction par apoptose des cellules tumorales qui sont des processus naturels nécessitant la présence de radicaux libres (Favier, 2003).

II.2.4. Cible des radicaux libres

Les ERO peuvent attaquer à de multiples cibles dans l'organisme comme l'ADN, les protéines et ou encore les lipides.

II.2.4.1. Acides nucléiques

Les dommages oxydatifs causés par les radicaux libres ou d'autres agents endommageant l'ADN ont des implications dans les phénomènes de mutagenèse, dans la mort des cellules (somatiques et reproductrices) et dans le vieillissement. Les mécanismes de génération de ces dommages sont de plusieurs types.

Rappelons ici que H_2O_2 et $O_2^{\bullet-}$ ne sont pas assez réactifs pour altérer directement l'ADN mais ils peuvent tous les deux générer le radical $\bullet OH$. Comme le radical $\bullet OH$ est l'espèce la plus réactive de l'oxygène, sa réaction avec l'ADN est susceptible de conduire à divers processus, tels que l'oxydation des bases et des résidus des sucres ou la formation de cassures de chaîne par arrachement d'un atome d'hydrogène du 2-désoxyribose. (Valko, 2007).

II.2.4.2. Protéines et acides aminés

Les protéines sont les constituants cellulaires les plus abondants et sont par conséquent des cibles importantes du stress. La modification structurale mineure d'une protéine peut induire une modification dans le fonctionnement de celle-ci. Comme pour les lipides, c'est le radical hydroxyle qui est le plus réactif responsable des altérations oxydatives des protéines introduisant de nouveaux groupes fonctionnels telles que les fonctions hydroxyles ou carbonyles qui contribuent aux altérations de la fonction des protéines, la modification de leur conformation et de leur fragmentation. L'oxydation des protéines peut également induire des réticulations inter- et intra-protéines par addition d'un groupement lysine sur le groupement carbonyle d'une protéine oxydée, peroxydation d'un groupement sulfhydryle des résidus cystéine formant ainsi des ponts disulfures ou par oxydation des résidus tyrosine formant des ponts Tyr-Tyr (Pearlet *al.*, 2007).

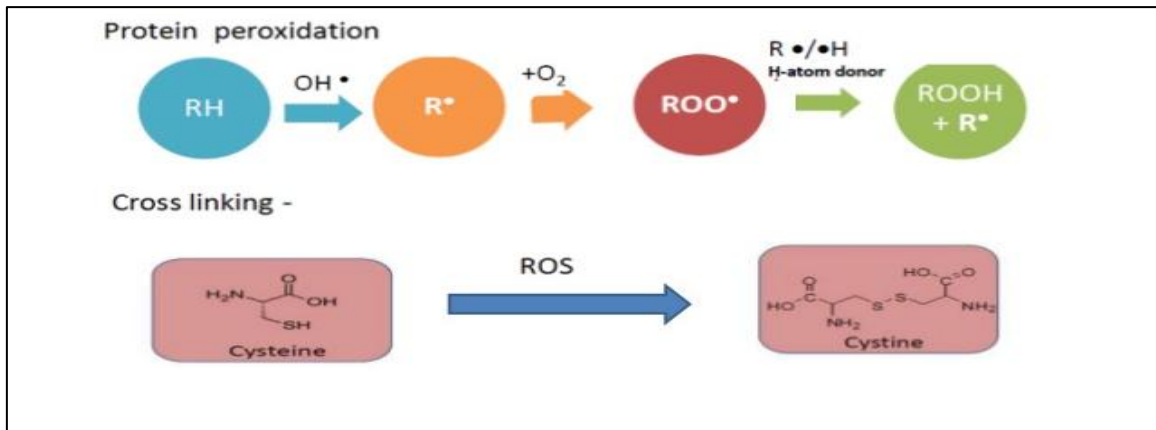


Figure 09: Oxydation des protéines (Pearl *et al.*, 2007).

II.2.4.3. Lipides

La peroxydation lipidique est une réaction en chaîne des lipides par des ERO. Cette réaction en chaîne est l'une des plus grandes sources de radicaux libres au sein de l'organisme et elle aboutit à l'altération irréversible de la membrane cellulaire entraînant la mort cellulaire (fig 10)(Valko, 2007).

La peroxydation lipidique se produit sur des acides gras polyinsaturés (LH) situés sur les membranes cellulaires, en présence d'oxygène (Cillard et Cillard, 2006), par une réaction radicalaire en chaîne, qui se décompose en trois étapes: l'initiation, la propagation et la terminaison. La phase d'initiation est due à l'attaque d'une espèce radicalaire (R•) suffisamment réactive pour arracher un hydrogène d'une double liaison afin de former un radical lipidique (L•) capable de réagir facilement avec l'oxygène pour donner un radical peroxyde (LOO•) (Cillard et Cillard, 2006).

Ce radical hautement réactif attaque d'autres acides gras (L'H) formant des hydroperoxydes lipidiques (LOOH), créant ainsi une réaction en chaîne (propagation), les LOOH sous l'action des métaux (Fe^{2+} ou Cu^{+}), formeront des radicaux alkoxydes (LO•) et hydroxyles (HO•) (Michel *et al.*, 2008).

Enfin, des phases terminales de dégradation conduiront à des aldéhydes, parmi lesquels on peut citer le malondialdéhyde (MDA), le 4-hydroxynonéal (4-HNE), ou aux isoprostanes (phase de terminaison), ces composés sont utilisés en tant que marqueurs dans les tests de la peroxydation lipidique. Le dosage de MDA est souvent développé sur la base de sa dérivation avec l'acide thiobarbiturique (ATB) (Michel *et al.*, 2008).

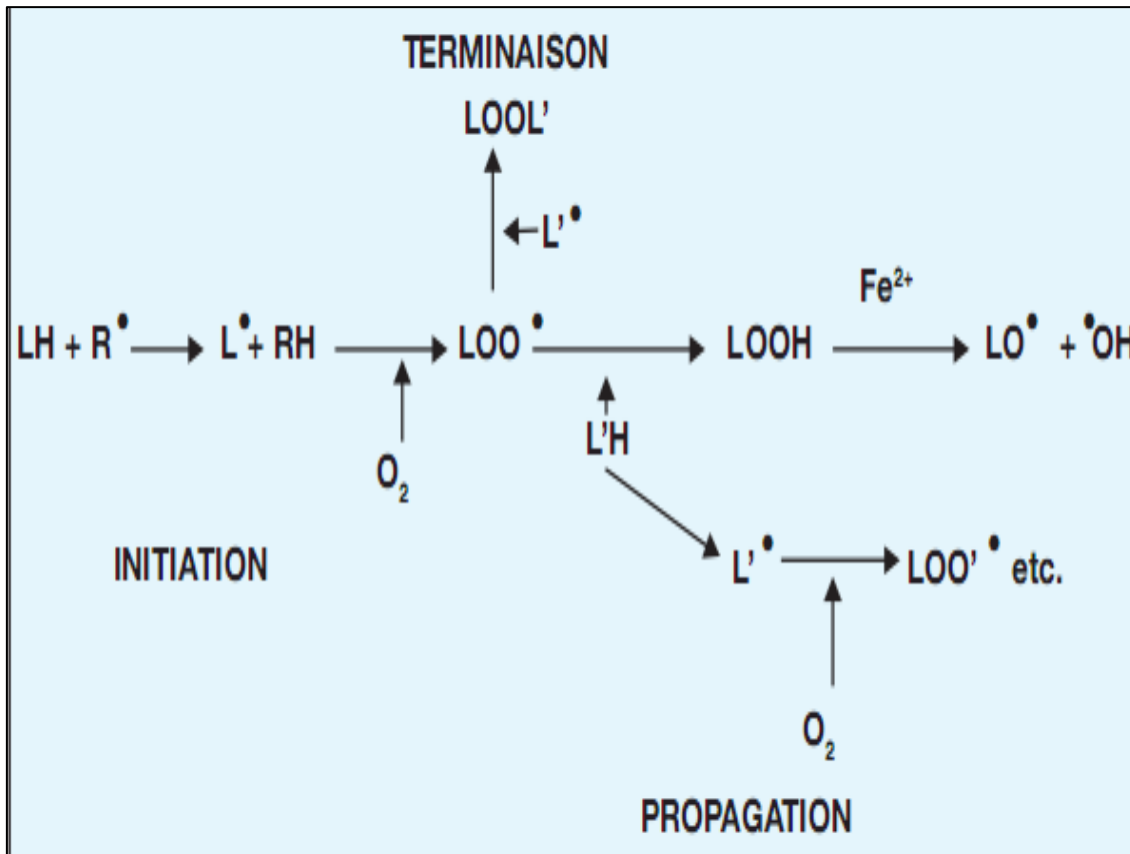


Figure 10: Mécanisme de la peroxydation des lipides (Michel *et al.*, 2008).

II.3. Le stress oxydant

II.3.1 Définition

Dans les circonstances quotidiennes normales, des radicaux libres sont produits en permanence et en faible quantité et cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense, d'ailleurs adaptatifs par rapport au niveau de radicaux présents. Dans ces circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé stress oxydant (Favier, 2003).

Chaque individu ne possède pas le même potentiel antioxydant selon ses habitudes alimentaires, son mode de vie, ses caractéristiques génétiques ou l'environnement dans lequel il vit (Diallo, 2005). L'importance des dommages du stress oxydant dépend de la cible moléculaire, de la sévérité de l'effort et du mécanisme par lequel l'effort oxydant est imposé (Aruoma, 1999).

II.3.2. Origine du stress oxydant

D'après Pincemail et *al* on peut résumer l'origine du stress oxydant par multiples éléments :

- ❖ Intoxications aux métaux lourds (mercure, plomb, cadmium).
- ❖ Irradiations (UV, rayons X...).
- ❖ Carences nutritionnelles (vitamines, oligo-éléments).
- ❖ Anomalies génétiques (mauvais codage pour une protéine) (**pincemail et al.,2002**).

II.3.3. Les conséquences du stress oxydant

Les conséquences biologiques du stress oxydant seront extrêmement variables selon la dose et le type cellulaire. De légers stress augmenteront la prolifération cellulaire et l'expression de protéines d'adhésion, des stress moyens faciliteront l'apoptose, alors que de forts stress provoqueront l'oxydation des protéines, l'ADN et les membranes des cellules, une nécrose et des stress violents désorganiseront la membrane cellulaire, entraînant des lyses immédiates.

De nombreuses autres anomalies biologiques sont induites par le stress oxydant: mutation, carcinogénèse, malformation des fœtus, dépôt de protéines anormales, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôt de lipides oxydés, immunosuppression, c'est une des théories actuelles du vieillissement (sénescence)(fig 11) (**Favier, 2003**).

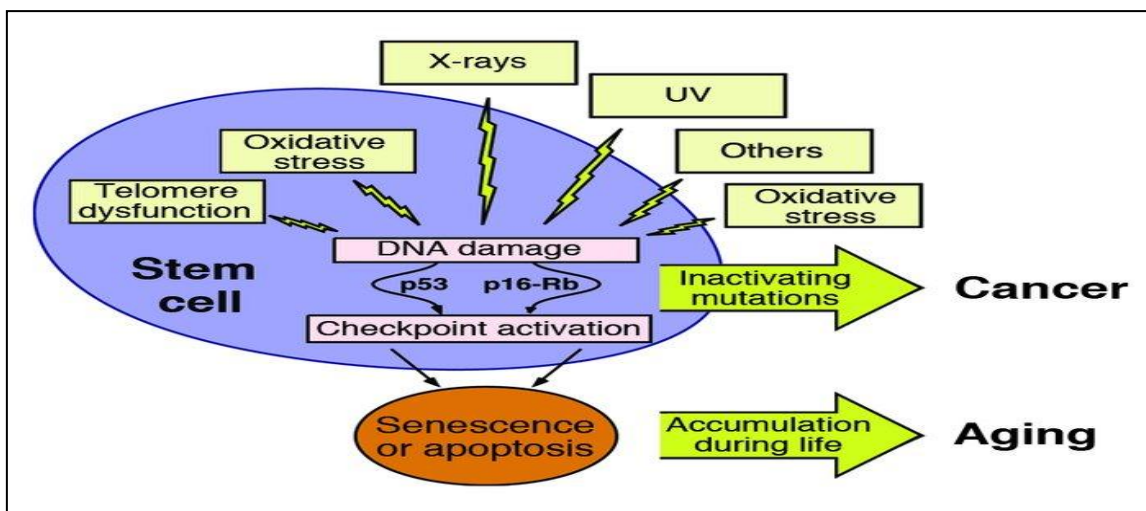


Figure 11 : l'origine etLes conséquences biologiques du stress oxydant (**Jclin, 2004**).

II.4. Les antioxydants

II.4.1. Définition d'un antioxydant

Un antioxydant est défini comme toute substance ou molécules capables de réduire les effets de l'oxygène, significativement retarde ou empêche l'oxydation (**Defraigne et Pincemail, 2008**). Les antioxydants sont capables de piéger les radicaux libres en captant l'électron célibataire, en les transformant en molécules ou en ions stables (**Favier, 2003**).

II.4.2. Principaux antioxydants

On distingue deux sources d'antioxydants: l'une est exogène apportée par l'alimentation essentiellement les fruits et les légumes (antioxydants non enzymatiques), et l'autre est endogène représentée par des enzymes fabriquées par l'organisme (antioxydants enzymatiques) (**Haleng et al., 2007**).

Tableau IV: Différents types des antioxydants (**Haleng et al., 2007**).

Les antioxydants endogènes (enzymatiques)	Les antioxydants exogènes (non enzymatiques)
la catalase (CAT)	vitamine C
Superoxyde dismutase (SOD)	vitamine E
la glutathione peroxydase (GPx)	Caroténoïdes
la glutathione réductase (GRx)	Composés phénoliques

A. Les antioxydants endogènes

La production physiologique d'ERO, est régulée par des systèmes de défense composés d'enzymes (superoxyde dismutase, la catalase, glutathione peroxydase, hème oxygénase, peroxyrédoxine...), de molécules antioxydantes de petite taille (glutathione, acide urique, bilirubine, ubiquinone, ...) et de protéines (transferrine, ferritine, ...). On cite quelques antioxydants enzymatiques :

❖ Les superoxydesdismutases (SOD)

Les superoxydesdismutases SOD est une protéine métallique possédant une activité enzymatique lui permettant de catalyser la dismutation de l'anion superoxyde O_2^- . Il existe plusieurs SOD, elles diffèrent par le ou les métaux présent(s) dans sa structure qui va (vont) permettre la liaison enzyme-ligand (fig 12). Il existe des SOD avec deux types de métaux qui pourront être du Cuivre, du Zinc, du Manganèse et/ou du Fer (**Russo-Marie, 1998**).

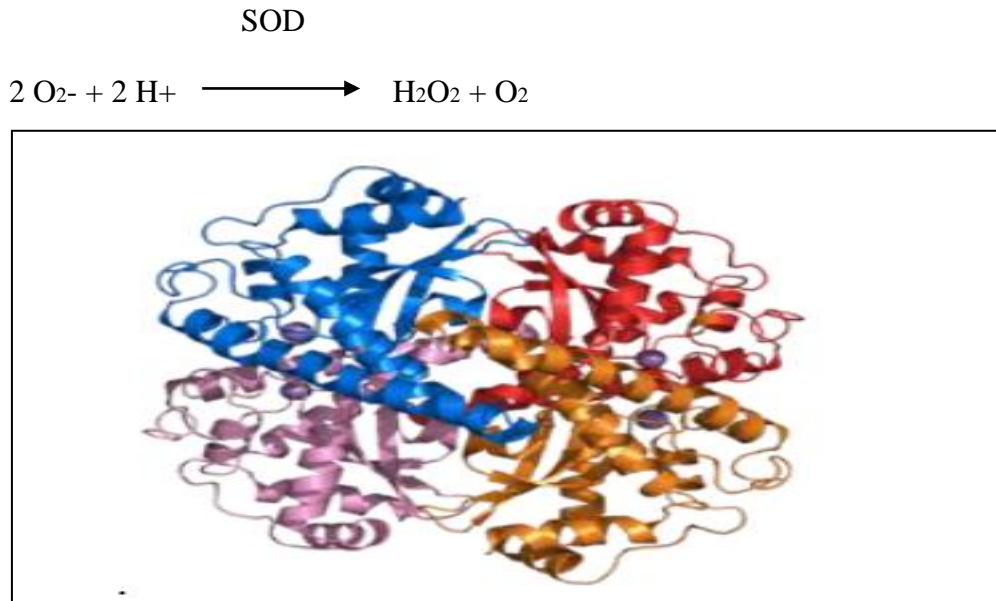


Figure 12: Structure tridimensionnelle de la superoxyde dismutase (**Russo-Marie, 1998**).

❖ Catalase (CAT)

C'est une enzyme que l'on retrouve principalement au sein des peroxysomes, dans les hépatocytes, les érythrocytes et les cellules rénales. Elle catalyse la dismutation de peroxyde d'hydrogène en oxygène et en eau.



Cette enzyme est constituée de quatre chaînes polypeptidiques, comportant chacune un atome de Fer sous forme ferrique (Fe^{3+}) (fig 13) (**Valko, 2007**).

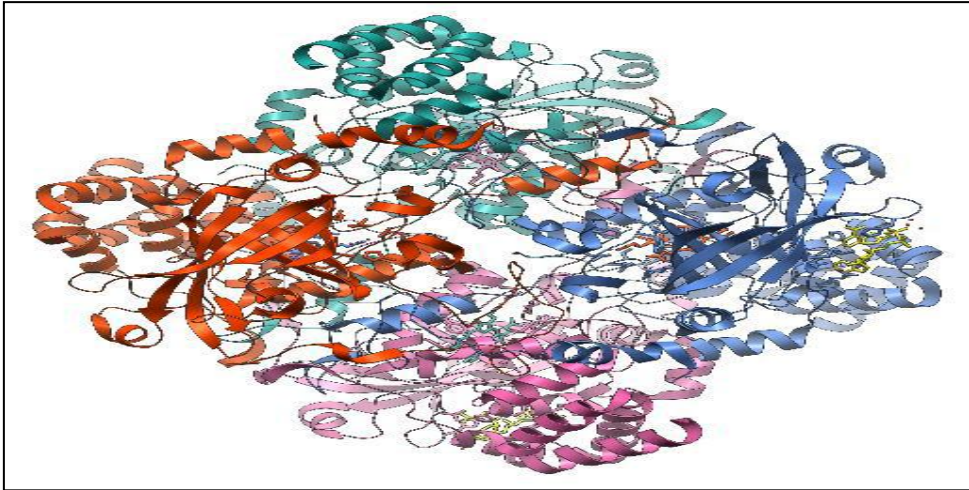


Figure 13 : Structure tridimensionnelle de la catalase (Valko, 2007).

❖ Glutathion peroxydase (GPx)

La glutathion peroxydase (GSH-Px) est une enzyme à sélénium ayant la propriété de pouvoir catalyser la réduction des hydroxyperoxydes. Elle se retrouve dans les liquides extracellulaires ainsi que dans les cellules, au sein du cytosol et des mitochondries.

Elle est constituée de 4 sous-unités contenant chacune un atome de sélénium. Il existe 5 isoformes de cette enzyme variant suivant leur localisation dans l'organisme (Frei, 1998).

❖ Glutathion réductase (GRx)

Le glutathion réduit (GSH), consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés (Halengat *al.*, 2007).

B. Les antioxydants exogènes

❖ Médicaments

Ils constituent une source importante d'antioxydants. Actuellement, les classes thérapeutiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antihyperlipoprotéïnémiques, les bêta-bloquants et autres antihypertenseurs ont été évalués pour leurs propriétés anti-oxydantes.

❖ Antioxydants naturels

✓ **Vitamine C** : est une molécule hydrophile que l'on retrouve dans de nombreux fruits comme les oranges, les citrons et les fraises. Son caractère hydrophile ne lui permet pas d'avoir une activité intracellulaire, elle est utilisée comme antioxydant de synthèse dans les industries alimentaire.

✓ **Vitamine E ou tocophérol** : La vitamine E est une vitamine liposoluble présente en grande quantité dans les huiles végétales (e.g., l'huile de palme, d'olive et de tournesol), elle va agir comme antioxydant contre les ERO (en parallèle de la vitamine C et du glutathion) et plus particulièrement dans l'inhibition de la peroxydation lipidique. La chaîne carbonée augmente en effet le caractère lipophile de la molécule et ainsi facilite la pénétration dans les bicouches lipidiques, et permet une action directe intracellulaire (**Fabre et al., 2015**).

✓ **Le sélénium** : Les effets bénéfiques de cet oligo-élément sur l'organisme ne sont connus que depuis un quart de siècle. Il neutralise les métaux toxiques (plomb, mercure). Il aurait aussi une action préventive sur certains cancers (**Jomova et Valko, 2011**).

✓ **Le β -carotène** : il a une activité pro vitaminique A, et antioxydante possédant la capacité de capter l'oxygène singulier (**Higdon, 2003**).

✓ Les composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires largement distribués dans le règne végétale, la structure chimique est commune pour tous les polyphénols par l'existence d'au moins un noyau phénolique à 6 carbones, auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle (OH) libre ou engagé dans une autre fonction, selon le nombre et la position du groupement OH se repose la classification qui est représenté par quatre classe majeur : les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tanins et les coumarines.

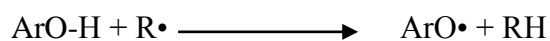
- **Les flavonoïdes**: Les flavonoïdes sont les composés les plus abondants des composés phénoliques responsables de coloration jaune, rouge et orange de plantes. Ils possèdent un squelette de base à quinze atomes de carbone, constitué de deux noyaux aromatiques et d'un hétérocycle central, sont largement étudiés en raison de leurs multiples propriétés biologiques exploitées dans l'industrie. Des études *in vitro* ont démontré de multiples vertus des flavonoïdes, en tant qu'anti-oxydant et anti-inflammatoire, protecteur hépatique. Il a été aussi démontré également qu'ils peuvent avoir un rôle d'inhibiteur enzymatique (**Xu et al., 2009**).

- **Les tanins:** Les tanins sont des composés polyphénoliques de poids moléculaires élevés, ayant la propriété de tanner la peau, c'est-à-dire de la rendre imputrescible. Ceci s'explique par la création de liaisons entre les molécules de tanin et les fibres de collagène de la peau, ils sont subdivisés en deux groupes : tanins hydrolysables qui sont des polyesters de glucides et d'acides phénols, ils sont facilement scindés par les enzymes de tannases en oses et en acide phénol, selon la nature de celui-ci on distingue: les tanins galliques, et les tanins ellagiques. Tanins condensés ou proanthocyanidine, sont des polymères d'unités flavoniques, liées souvent par des liaisons C4-C8.

Ces molécules présentent de nombreuses fonctions hydroxyles et phénoliques qui vont leur permettre de se complexer avec de nombreuses macromolécules telles que les protéines. Ils ont également le pouvoir antioxydant en donnant de protons aux radicaux libres lipidiques produits au cours de la peroxydation (**Bravo, 1998**).

- **Les coumarines:** Les coumarines sont des 2H-1-benzopyran-2-ones appartenant à la famille des benzopyrones, ils ont des propriétés photodynamisantes et caractérisée par une structure cristalline et incolore dans son état normal, Ils sont capables de prévenir la peroxydation des lipides membranaires et de capter les radicaux hydroxyles, superoxydes et peroxydes (**Jean, 2009**).

- **Les phénols:** Les acides phénoliques sont des composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique, comme l'acide rosmarinique, sont fortement antioxydants et anti-inflammatoires et peuvent avoir propriétés des antivirales. Le mécanisme de piégeage des radicaux libres par les polyphénols se fait par le transfert de l'atome d'hydrogène (H-atomtransfer ou HAT). Le radical libre est réduit par transfert de l'atome d'hydrogène de l'antioxydant (ArO-H) vers le radical (R•) (**Diallo, 2005**).



II.4.3. Mécanismes d'actions des antioxydants

L'activité antioxydant des polyphénols se résume en trois actions principales :

❖ **Piégeage des radicaux libres :** Les polyphénols, sont capables de réduire rapidement les radicaux libres oxydants en capturant directement les électrons non appariés, générant ainsi des espèces moins réactifs. Les flavonoïdes piègent les radicaux libres pour générer la radicale flavine, qui est beaucoup moins réactif (**Ibrahim, 2013**).

❖ **Chélation des métaux de transition:** Les polyphénols contribuent à l'inhibition de la formation des radicaux libres par la chélation des métaux de transition tels que le fer

(Fe³⁺) et le cuivre (Cu⁺). Les flavonoïdes présentent une capacité antioxydante très élevée dans la peroxydation induite par les ions métalliques que dans la peroxydation induite par le radical peroxyde (**Ibrahim, 2013**).

❖ **Modulation des enzymes** : Les polyphénols peuvent stimuler les enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase, la catalase et la superoxydedismutase, et inhiber l'expression des enzymes impliquées dans la génération des radicaux libres telle que la xanthine oxydase (**Xu et al., 2009**).

II.4.4. Evaluation de la capacité antioxydant par des tests in vitro

Les antioxydants peuvent réduire les radicaux primaires par deux mécanismes : par transfert d'électron singulier ou par transfert d'atome d'hydrogène. Les méthodes ABTS et DPPH jouent sur le transfert l'électron singulier, alors que la méthode ORAC joue sur le transfert d'atome d'hydrogène.

II.4.5. Utilisations des antioxydants

On peut utiliser les antioxydants dans plusieurs domaines comme suivants :

- Dans le domaine médicale : pour minimiser les dommages oxydatifs dues à certaines maladies et réduire les effets secondaires dans le traitement du cancer notamment par la chimiothérapie ; en effet les antioxydants sont connus pour être efficaces dans le nettoyage des radicaux libres du sang et d'autres cellules (**Uzmaet al., 2017**).
- Dans l'industrie chimique : pour éviter le durcissement du caoutchouc ou en métallurgie pour protéger les métaux de l'oxydation.
- Dans l'industrie agro-alimentaire : pour éviter le rancissement des corps gras.
- Dans l'industrie teinturerie : pour éviter l'oxydation des colorants au soufre ou des colorants de cuve lourde lors de la teinture (**Ibrahim, 2013**).

A decorative, black, ornate border with a floral and scrollwork design, framing the text. It features symmetrical, flowing lines with small leaf-like motifs and intricate scrollwork.

Chapitre III

Estomac et l'activité antiulcéreuse

I. Estomac

De nos jours, l'ulcère gastrique est considéré comme l'une des affections les plus fréquentes du tractus gastro-intestinal causé par différents facteurs, incluant les médicaments (De Souza Almeida *et al.*, 2011), d'où l'intérêt de trouver une alternative thérapeutique naturelle issue de plantes (Ngo Nyobe *et al.*, 2017).

I.1. Anatomie de l'estomac

L'estomac est un organe extensible en forme de J, situé dans la zone supérieure gauche de l'abdomen, (Marieb, 2008) entre l'œsophage et l'intestin grêle (Sherwood, 2015), l'estomac est subdivisé en quatre régions (fig 14).

❖ **le cardia:** nommé cardia en raison de sa proximité avec le cœur. Il constitue un orifice d'abouchement de l'œsophage dans l'estomac, il s'ouvre lors de passage des aliments et se referme ensuite (Marieb, 2008).

❖ **Le fundus :** c'est la partie située au-dessus de l'orifice du cardia (Sherwood, 2015).

❖ **Le corps:** est la partie moyenne qui va étroitement vers le bas et se prolonge par l'antra pylorique, lui-même débouchant sur le pylore en forme d'entonnoir (Marieb, 2008).

❖ **Le pylore :** il communique avec l'intestin grêle par l'orifice pylorique, qui est fermé par le muscle sphincter pylorique. Il est divisé en antra pylorique et canal pylorique (Marieb et Hoehn, 2010).

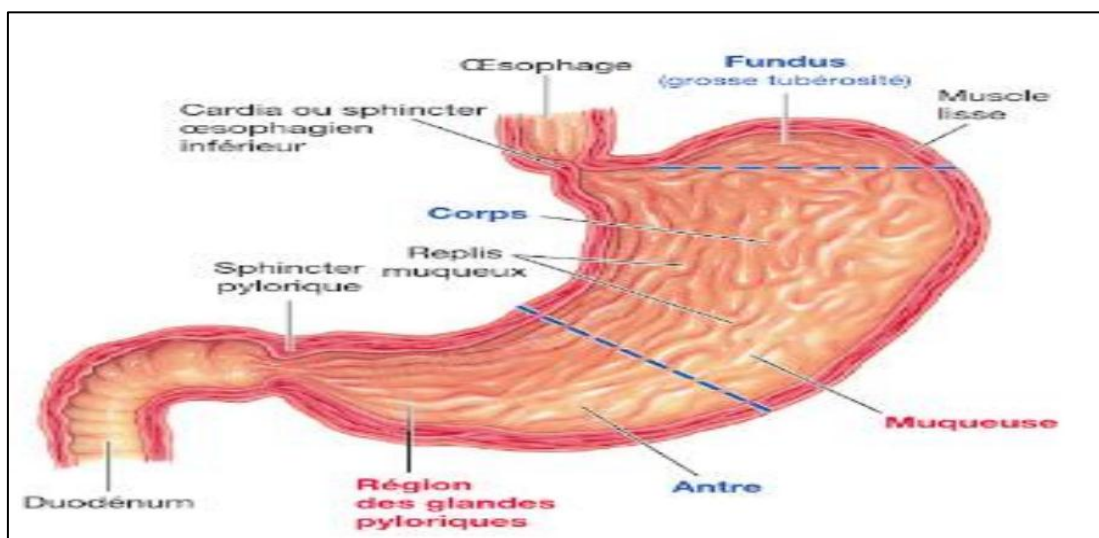


Figure 14 : Anatomie de l'estomac (Sherwood, 2015).

I.2. Histologie de l'estomac

La paroi interne de l'estomac est constituée de quatre tuniques (de l'intérieur vers l'extérieur): la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse (fig 15a).

❖ **La muqueuse** : correspond à la couche la plus profonde tapissant la lumière gastrique.

❖ **La sous muqueuse** : elle est constituée d'une couche de tissu conjonctif lâche contenant des vaisseaux sanguins, des neurofibres et de nombreuses cellules libres (lymphocytes, plasmocytes...).

❖ **La musculuse** : la musculuse gastrique est répartie en trois couches ; externe longitudinale, intermédiaire circulaire et interne oblique, cette couche brasse les aliments.

❖ **La séreuse** : est la couche de protection la plus externe, permet le glissement de l'organe (Oberdiac et Mineur, 2010).

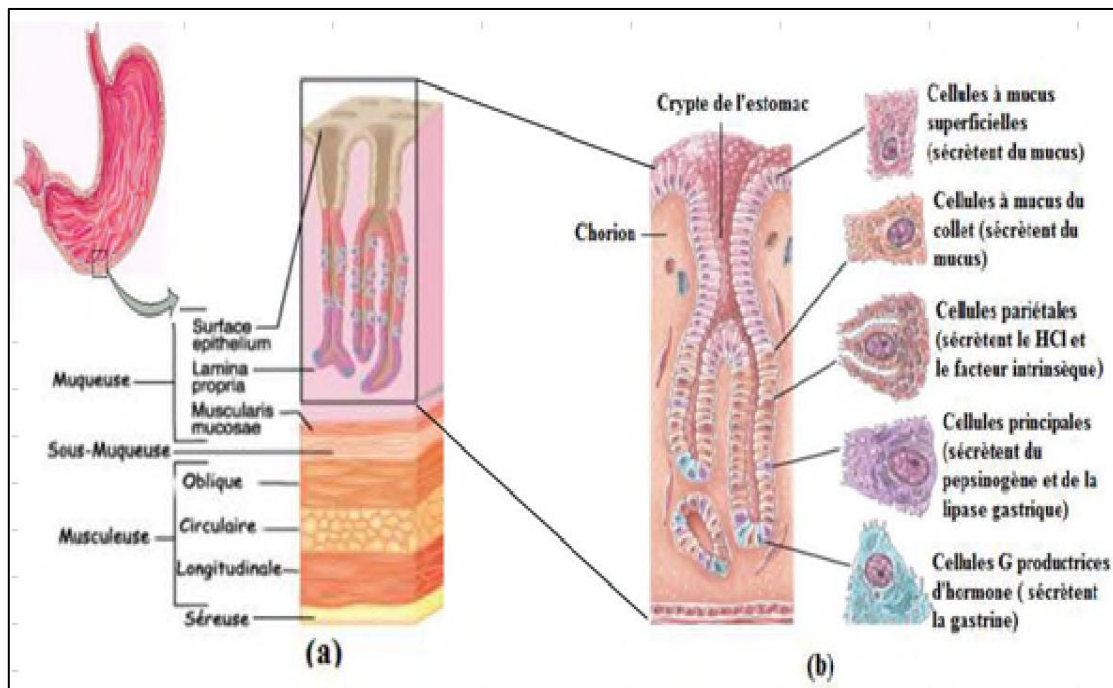


Figure 15: Histologie de l'estomac. (a) coupe longitudinale de la tunique de la paroi de l'estomac. (b) schéma agrandi des types de cellules de l'estomac (Marieb et Hoehn, 2010).

I.3. Physiologie de la sécrétion gastrique

Le principal rôle de l'estomac est de transformer les aliments à l'état de chyme semi-liquide afin de les rendre absorbable par l'intestin. L'agent de cette transformation est le suc gastrique qui est un liquide incolore limpide inodore et acide (pH compris entre 1,5 et 2,5), produit particulièrement par une fonction exocrine des glandes fundus et du corps gastrique sous la dépendance de prise d'aliment (Sherwood, 2015), comportant principalement trois types cellulaires présentes au niveau de la couche muqueuse (fig 15b).

❖ **Les cellules principales (zymogénique)** : appelées aussi cellules à pepsine, elles se localisent près de la base des glandes gastriques et se reconnaissent par leur noyau condensé qui reflète le contenu important en ribosomes et la production de pepsinogène en se convertissant en pepsine (qui hydrolyse les protéines alimentaires sous l'effet de l'acide chlorhydrique(HCl))(Banga-Mbokoet *al.*, 2002).

❖ **Cellules pariétales** : aussi appelées les cellules bourdantes ou oxyntiques, situées au niveau du corps et du fundus, elles sécrètent le HCl(Lewin, 1995), et des facteurs intrinsèques nécessaires pour l'absorption de la vitamine B12 (Marieb et Hoehn, 2010).

❖ **Cellules à mucus** : les cellules à mucus sécrètent le mucus et forment un revêtement qui protège l'épithélium gastrique (Sherwood, 2015 ; Banga-Mbokoet *al.*, 2002).

Les glandes endocrines en contact avec la lumière gastrique riches en cellules G (secrétant de la gastrine) et en cellules D (secrétant la somatostatine), présentes uniquement dans les glandes pyloriques ainsi que des cellules neuroendocrines produisant de l'histamine (appelées cellules entérochromaffin-like [ECL] présentes au niveau de la muqueuse fongue (Ader et Carré, 2006).

Tableau V: Muqueuse et glande de l'estomac (Ader et Carré, 2006).

	Type de cellule sécrétrice	Produit de sécrétion	Stimulants de la sécrétion	Roles de produits de sécrétion	Référence
Cellules exocrine	Cellules pariétales	HCl, facteur intrinsèque	Acétylcholine (ACh), gastrine, Histamine	Activation de pepsinogène	(Marieb et Hoehn, 2014).
	Cellules principales	Pepsinogène	Acétylcholine, gastrine	Une fois activée commence la digestion des protéines	(Sherwood, 2015).
	Cellules à mucus	Mucus alcalin	Stimulation mécanique par le contenu	Protéction de la muqueuse contre les agressions	(Sherwood, 2015).

I.3.1. Mécanisme de la sécrétion acide

Les cellules pariétales sont responsables de la sécrétion d'acide chlorhydrique, par une enzyme spécifique appelée pompe à protons ou H^+ / K^+ ATPase exprimée sur la face liminale et sous l'influence de la gastrine et l'histamine en réponse au repas (**Sobhani, 2006**), cela pour assurer la digestion protéolytique en transformant le pepsinogène gastrique en pepsine et en maintenant un pH favorable pour l'activité de cette enzyme.

La sécrétion acide commence avec l'insertion des canalicules (réservoir de H^+ / K^+ ATPase au repos) dans la membrane apicale des cellules pariétales et l'ouverture des

canaux Cl^- et celles de K^+ active la H^+/K^+ ATPase qui permet de sécréter les protons (Lewin, 1995).

Les ions H^+ sécréter par les cellules pariétales proviennent de la dissociation de l'ion bicarbonate (HCO_3^-) formé à partir du CO_2 et de H_2O sous l'action de l'anhydrase carbonique. Les ions bicarbonate sont éliminés dans le sang en échange d'ions Cl^- au pôle basolatérale de la cellule. L'arrêt de la sécrétion acide sera lié au repli dans la cellule des canalicules sécrétoires (fig 16) (Lewin, 1995).

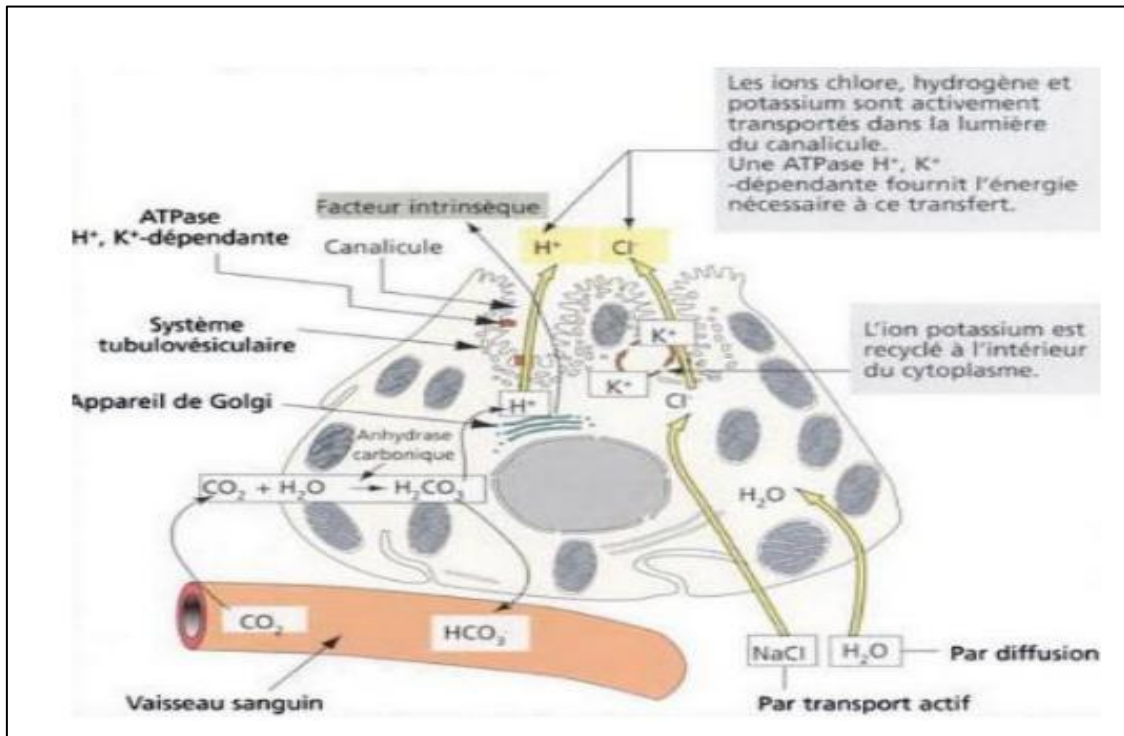


Figure 16 : Sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales (Abraham, 2006).

I.3.2. Mécanisme de régulation de la sécrétion acide

La régulation de la sécrétion acide est assurée par un contrôle via trois voies principales, la voie neurocrines, paracrine et endocrine, en agissant sur la cellule pariétale, cette dernière est stimulée par l'histamine, la gastrine et l'acétylcholine afin de sécréter les ions H^+ dans la lumière gastrique et en réponse au repas (Ader *et al.*, 2003) (fig 17).

❖ **L'histamine:** est produite par les histaminocytes ou cellules ECL. Elle agit par voie paracrine, en se fixant sur les récepteurs à histamine (H_2) des cellules pariétales, ce qui provoque une augmentation de l'adénosyl mono-phosphate cyclique intracellulaire (AMPC) et une sécrétion de HCL (Ader *et al.*, 2003).

❖ **La gastrine:** est produite par les cellules G. Elle agit par voie endocrine sur les cellules pariétales en induisant la sécrétion gastrique de pepsine, et sur les histaminocytes en stimulant la libération de l'histamine. Les récepteurs à gastrine sont couplés à une protéine G qui active la phospholipase C et aboutit à une augmentation de Ca^{2+} (**Lacour et Belon, 2015**).

❖ **L'acétylcholine:** cette hormone est sécrétée à partir de la stimulation du nerf vague. Elle influence d'une manière directe sur les cellules pariétales (récepteurs M3) et d'une manière indirecte en stimulant les histaminocytes et les cellules à gastrine (**Lacour et Belon, 2015**).

Les inhibiteurs de la sécrétion acide des cellules pariétales sont les Somatostatines, la Sécrétine et les Prostaglandines.

❖ **La somatostatine :** elle est élaborée par les cellules D, qui agit par voie paracrine, inhibe la sécrétion gastrique de toutes les substances (**Ader et al., 2003**).

❖ **La sécrétine :** cette hormone digestive est libérée par la muqueuse duodénale, agit par voie endocrine en inhibant la sécrétion et la motilité gastrique (**Ader et al., 2003**).

❖ **Les prostaglandines (PGS):** agit par voie paracrine, ils sont retrouvés dans la muqueuse gastrique, ils ont un rôle cytoprotecteur en stimulant la sécrétion du mucus gastrique et de bicarbonate, et en inhibant la sécrétion acide (**Lacour et Belon, 2015**).

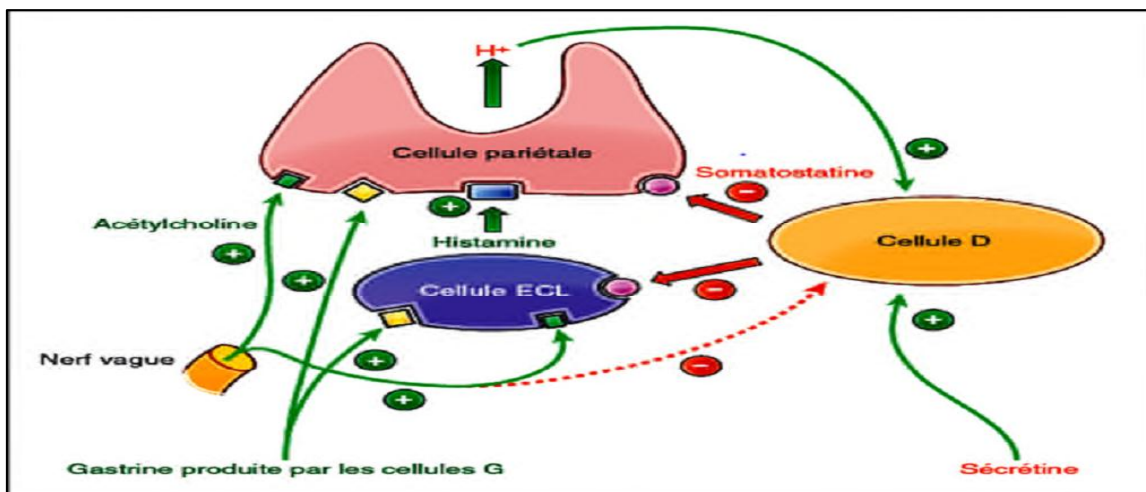


Figure 17: Régulation de la sécrétion gastrique (**Beaugeriet al., 2014**).

Pour mettre en évidence le mécanisme général de la régulation de la sécrétion gastrique acide, trois phases peuvent résumer le processus :

a) **Phase céphalique :** Cette première phase est contrôlée par le nerf vague de manière réflexe par la pensée, la vue, l'odeur, le goût et le contact des aliments dans la

bouche ou même l'idée de la nourriture, ces informations agissent sur l'hypothalamus qui stimule alors les noyaux des nerfs vagues et provoque par la suite la libération d'acétylcholine en augmentant ainsi la production d'acide et de gastrine (Ader *et al.*, 2003).

b) **Phase gastrique:** Cette phase est déclenchée une fois la nourriture atteint l'estomac, elle se caractérise par une forte stimulation de la sécrétion acide. Les protéines partiellement digérées activent les cellules sécrétrices de gastrine, qui stimule la libération de suc et d'enzymes, l'augmentation des ions H^+ engendre une stimulation de la sécrétion de somatostatine qui inhibe la sécrétion de gastrine et celle d'histamine conduisant à une diminution de la sécrétion d'acide, d'où l'intérêt de l'utilisation des médicaments antihistaminiques (Lacour et Belon, 2015).

c) **Phase intestinale :** Au cours de cette phase l'inhibition de la sécrétion acide effectuée précédemment par la somatostatine sera achevée après l'évacuation du contenu gastrique vers le duodénum, aboutissant par la suite à une sécrétion pancréatique de sécrétine qui inhibe la sécrétion d'acide gastrique (Ader *et al.*, 2003).

I.4. Mécanisme de défense de la muqueuse

Dans un état physiologique sain, la muqueuse gastrique doit avoir un équilibre entre le fonctionnement des facteurs d'agression (HCl, pepsine, gastrine...), et celle des facteurs de défense, cela pour assurer l'intégrité de la muqueuse gastrique (fig 18) (De Souza Almeida *et al.*, 2011; Ngo Nyobe *et al.*, 2017).

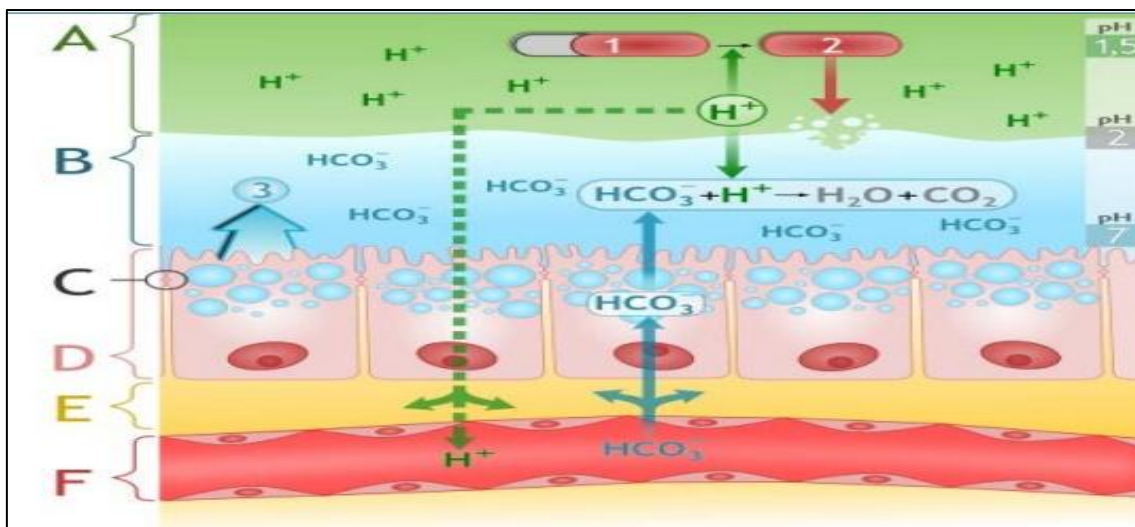


Figure 18: Eléments de la barrière muqueuse gastrique (A : mucus, B bicarbonates, C : jonctions serrées, D : cellules épithéliales, E : espace sous épithélial, F : flux sanguin) (Hansen *et al.*, 2011).

I.4.1. La Couche de mucus

La Couche de mucus est un film continu, sous forme d'un gel viscoélastique recouvrant la totalité de la paroi stomacale et joue le rôle de première ligne de défense de la muqueuse gastrique, elle assure une protection chimique et physique contre l'acidité gastrique en neutralisant les ions H^+ qui sont en contact, grâce à sa richesse en HCO_3^- . Le mucus aussi peut prévenir l'estomac contre l'autodigestion par les enzymes du suc gastrique notamment la pepsine (**Gimenez *et al.*, 2000**).

I.4.2. Les prostaglandines

Les prostaglandines sécrétées par la muqueuse gastrique jouent le potentiel rôle dans la stimulation de la sécrétion bicarbonates, elles favorisent aussi le flux sanguin et peuvent inhiber la sécrétion d'acide gastrique (**Gimenez *et al.*, 2000**).

I.4.3. Le flux sanguin

Le flux sanguin assure la protection de la muqueuse en fournissant les différents nutriments, notamment l'oxygène et les bicarbonates pour le fonctionnement des cellules gastriques, il est nécessaire aussi pour l'évacuation rapide des ions H^+ résiduels par l'augmentation du débit sanguin (**Loren *et al.*, 2008**).

I.4.4. La barrière épithéliale

Les propriétés de défense de la barrière épithéliale sont assurées d'une part grâce à la présence des jonctions serrées qui relient les cellules épithéliales (CE) (**Gimenez *et al.*, 2000**), ce qui empêche fortement l'entrée des ions H^+ , d'autre part les CE peuvent se régénérer rapidement par deux mécanismes :

- **La régénération continue** : Consiste à la prolifération et la différenciation des cellules souches de la muqueuse gastrique (**Alison *et al.*, 2006**).
- **La restitution** : Ce fait par la migration de cellules adjacentes vers le site de lésion pour la réparation, il aura lieu après quelques minutes de l'apparition d'une lésion

Superficielle (Hoffmann, 2005).

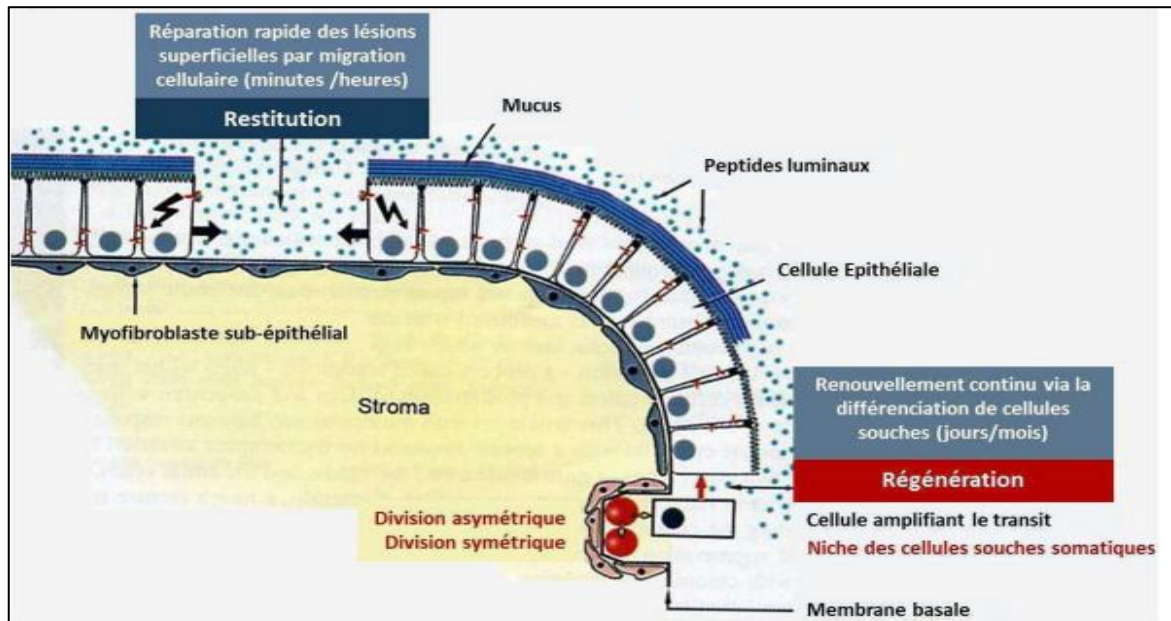


Figure 19: Représentation schématique des deux mécanismes majeurs de régénération et restitution épithéliales (Hoffmann, 2005).

II. Ulcères Gastriques

II.1. Définition

Les ulcères gastriques (UG) est défini comme étant une perturbation de l'intégrité de la muqueuse gastrique. Ils résultent d'un déséquilibre entre les facteurs de protection (barrière muqueuse) et les facteurs d'agression (acide) de l'estomac (Mignon, 1995).

Il est caractérisé sur le plan anatomo-pathologique par une perte de substance de la muqueuse gastrique atteignant la musculature en formant un socle scléro-inflammatoire (fig 20), ceci est s'exprimé par l'ulcère des pertes de substance plus superficielles (ulcération, érosion, abrasion) (Sobhani, 2006), pouvant aussi être chronique conduisant à une perforation de l'estomac (Banga-Mbokoet *al.*, 2002).

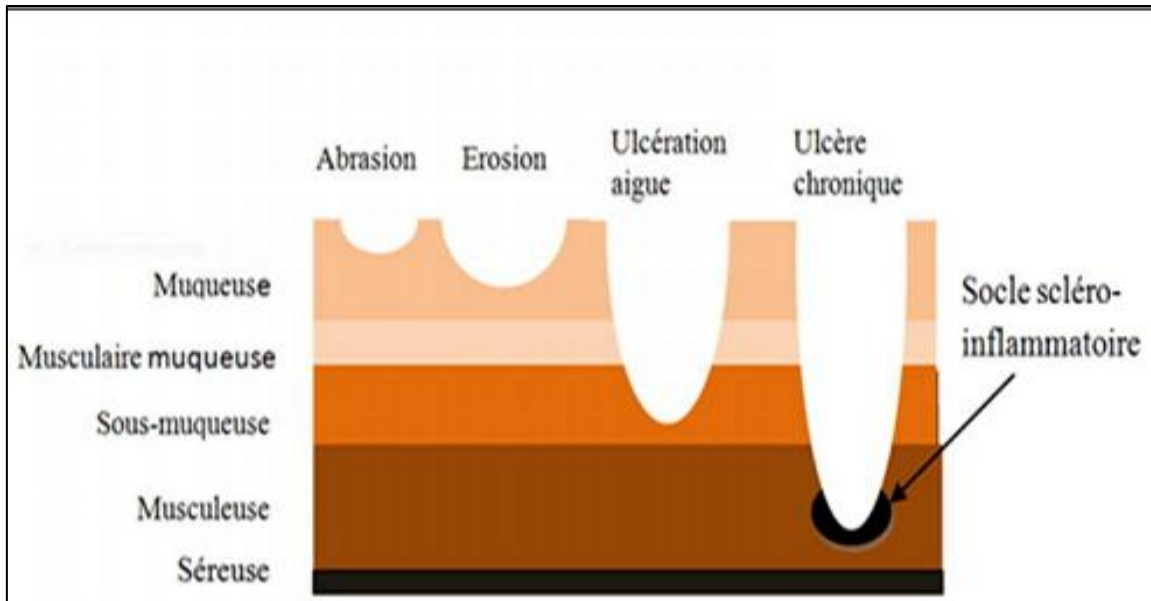


Figure 20: Classification anatomo-pathologique des pertes de substance gastrique (Aziz *et al.*, 2012).

II.2. Facteurs favorisant l'apparition de l'ulcère

Par convention des recherches, les UG surviennent en raison d'un déséquilibre net de facteurs offensifs et défensifs de la muqueuse gastrique, le facteur principal d'agression est la sécrétion acide de l'estomac d'où l'adage de Scharz : « pas d'acide, pas d'ulcère » (Lewin, 1995 ; De Jesus *et al.*, 2012) l'ion acide agit par une action nécrosante directe sur la muqueuse en cas d'hypersécrétion (Banga-Mboko *et al.*, 2002), aussi le pepsine par une attaque protéolytique qui peut conduire à la formation d'ulcères (Ngo Nyobe *et al.*, 2017). Il existe plusieurs facteurs favorisant ce déséquilibre tel que :

II.2.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques largement utilisés dans le monde, pour leurs propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, cependant ils sont connus par des effets secondaires délétères de la muqueuse gastrique lors d'une administration chronique (Wallace, 2008).

L'action anti-inflammatoire des AINS résulte principalement d'une inhibition des cyclo-oxygénase (COX), une enzyme clé dans la biosynthèse des PGs et de la thromboxane A₂ à partir de l'acide arachidonique. Leur toxicité gastroduodénale est due principalement à la diminution de synthèse des PGs (Sobhani, 2006 ; De Jesus., 2012), qui jouent un rôle

important dans le maintien de la barrière muqueuse, provoquera d'un côté la diminution locale de la sécrétion de HCO_3^- (affaiblissement de la défense de la muqueuse), et de l'autre côté l'inhibition de la sécrétion acide (**Kontureket *et al.*, 2005**), une augmentation de la perméabilisation membranaire par un effet cytotoxique direct, sur les cellules de la muqueuse gastrique causant des lésions et des blessures, conduisant à une rupture de la barrière épithéliale et provoquent à la fois la nécrose et l'apoptose des cellulaires, elles provoquent aussi une production de médiateurs pro-inflammatoires. En fait l'inhibition de la synthèse des PG par les AINS conduit à l'activation simultanée de la lipooxygénase et la production de médiateurs pro-inflammatoires tels que les facteurs de nécrose tumorale et les leucotriènes, tous ces événements peuvent conduire à la production des radicaux libres, provoquant un stress oxydatif (**Sobhani, 2006**).

II.2.2. *Helicobacter pylori*

H. Pylori C'est une bactérie bacille à Gram-négatif spiralé, mobile et microaérophile, qui colonise la muqueuse gastrique (**Fauchère, 1991**), Elle est capable de survivre dans l'acide gastrique car elle sécrète des enzymes appelée uréase qui transforme l'urée de l'estomac en ammoniac NH_2 (toxique) et en CO_2 , l'ammoniac va partiellement neutraliser l'acidité gastrique, cela crée un nuage neutralisant autour de *H. pylori*, la protégeant contre l'acidité de l'estomac. Grâce à sa forme hélicoïdale et à ses flagelles, la bactérie se glisse à travers la muqueuse gastrique et s'ancre aux cellules épithéliales, entraînant pour cela une gastrite chronique évoluant vers l'atrophie (**Mignon, 1995**).

II.2.3. L'éthanol

La consommation excessive d'alcool est à l'origine de l'ulcère gastrique (**De Souza Almeida *et al.*, 2011**), en effet il a été rapporté que l'alcool induit un stress oxydatif par augmentation de la synthèse des espèces réactives d'oxygène (EROs) résultant principalement à partir d'une stimulation de mécanismes inflammatoires (**Bozkurt *et al.*, 1997**).

L'éthanol est largement utilisé pour induire l'LG expérimental à cause de sa reproductibilité facile et sa capacité à pénétrer rapidement dans la muqueuse gastrique. Il agit également en réduisant la sécrétion de HCO_3^- et la production de mucus, ce qui entraîne un débit accru de Na^+ et K^+ , une augmentation de la sécrétion de la pepsine et

une perte d'ions H⁺ dans la lumière conduisant alors à une nécrose cellulaire et formation d'ulcère (De Souza Almeida *et al.*, 2011).

II.2.4. Le stress oxydatif

Au cours du stress oxydatif gastrique, le déséquilibre des facteurs agressifs et protecteurs de l'estomac joue un rôle essentiel dans l'hémorragie gastrique et la formation d'ulcère. La surproduction des EROs dues principalement à la consommation excessif d'alcool a été considérée comme l'un des principaux facteurs pathogènes qui entraîne directement des dommages oxydatifs, y compris la peroxydation des lipides, l'oxydation des protéines et des lésions de l'ADN, qui peuvent conduire à la mort cellulaire (Bozkurt *et al.*, 1997). Pour cela la peroxydation lipidique peut être utilisée comme teste d'évaluation de l'effet antiulcéreux des composés phénoliques, basée sur le dosage du taux de MDA (Michel *et al.*, 2008).

II.3. Thérapeutique de l'ulcère gastrique

II.3.1. Agents réduisant la physiologie des ulcères

II.3.1.1. Les antioxydants

Pour stabiliser les radicaux libres et inhiber leur effet oxydant, l'organisme possède des systèmes de défense antioxydants faisant intervenir des espèces endogènes telles que les enzymes antioxydants: la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GSHPx) et la catalase (CAT), exprimés par les cellules gastriques, aussi des espèces exogènes apportés par l'alimentation comme les caroténoïdes, vitamines C et E et les polyphénols (De Jesus, 2012).

II.3.2. Traitement chimique (médicament)

Une large gamme de médicaments est disponible pour le traitement de l'LG gastrique, qui vise à calmer les douleurs, à cicatriser l'ulcération en agissant sur la réduction du pouvoir agressif de la sécrétion acide et le renforcement de la défense de la muqueuse, à savoir : les antagonistes des prostaglandines, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), antagonistes des récepteurs H₂, antiacides, pansement gastrique et éradication d'*H. pylori* (De Jesus, 2012).

Le mécanisme d'action est résumé dans le (tableau VI), Cependant la thérapie médicamenteuse présente des effets indésirable, par exemple (hypersensibilité, gynécomastie, impuissance, arythmie et les changements hématopoïétiques) (Santin *et al.*, 2010). Cette situation a poussé la recherche de manière continue afin de trouver de nouvelles alternatives thérapeutiques d'origine naturelle à savoir les extraits des plantes.

Tableau VI: les principaux médicaments antiulcéreux.

Catégorie de médicament	Action	Référence
Analogues des Prostaglandines (Misoprostol)	Sont des muco-protecteurs, ils assurent l'augmentation de la production de mucus, diminution de la production d'HCl et augmentation de la libération de HCO ₃ .	(De Jesus, 2012).
Inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole)	Agissent en inhibant de manière spécifique et prolongée l'enzyme H ⁺ /K ⁺ ATPase qui produit le HCL au niveau des cellules pariétales	(De Jesus, 2012).
Antagonistes des récepteurs H₂ à l'histamine (anti-H₂) (cimétidine)	Agissent en inhibant les récepteurs H ₂ , en réduisant alors la libération d'acide.	(Dine <i>et al.</i> , 2008)
Anti-acides	Agissent en neutralisant les ions H ⁺ sécrétés par l'estomac.	(Dine <i>et al.</i> , 2008).

Pansement gastrique	Ils sont nombreux et variés. Certains vont annuler ou réduire l'acidité de la sécrétion, d'autres par leur pouvoir couvrant vont tapisser la paroi de l'estomac et empêcher l'action des sécrétions acides.	(Dine et al., 2008).
Eradication d'H pylori	S'effectue en associant des anti-sécrétoire aux antibiotiques.	(Mignon, 1995).

II.3.3. Phytothérapie de l'ulcère

De nos jours, les plantes médicinales revêtissent une importance thérapeutique et constituent une véritable pharmacie naturelles afin d'entretenir notre santé, cela grâce à leur richesse en métabolites secondaires à savoir les composés phénoliques (**Muhammad et al., 2013**), qui sont caractérisés par une large gamme d'effets biochimiques et pharmacologiques y compris les propriétés antioxydant et anti-inflammatoire (**Yang et al., 2001**).

De plus, quelques composés tels que les flavonoïdes et les tannins ont montré des activités gastroprotective et anti-ulcère (**Kelly samara et al., 2009**), en effet ceux-ci peut être utilisé comme une alternative ou un agent additif à la thérapie actuelle. Par conséquent, ces composés peuvent avoir un potentiel thérapeutique plus efficace et moins toxique pour le traitement des ulcères gastroduodénaux (**Sumbulet et al., 2011**).

II.4. Propriétés anti-ulcère des composés phénoliques

Les polyphénols agissent au niveau du tractus gastro-intestinal soit comme agent antiulcéreux, anti-sécrétoire ou agents antioxydants notamment les flavonoïdes et les tannins (**Kelly Samara et al., 2009**).

Le mécanisme le plus important de l'action responsable de l'activité anti-ulcère des flavonoïdes est leurs propriétés antioxydants, qui implique la réduction des radicaux libres, la chélation des ions et des métaux de transition, l'inhibition des enzymes d'oxydation, l'augmentation des antioxydants protéiques et non protéiques et la réduction de la peroxydation lipidique (**Cillard et Cillard, 2006**).

La quercétine et la naringénine qui sont des flavonoïdes exercent un effet important dans la diminution de degré de LGet la protection des cellules gastriques, cette activité a été démontrée dans des expériences chez les rats, pour cela il a été proposé que la quercétine exerce son activité en améliorant la production du mucus et en diminuant la libération de leucotriènes comme elle peut inhiber les radicaux libres (**Di Carlo et al., 1999**).

Autres études ont permis d'établir une relation étroites entre les propriétés anti-ulcère de la quercétine, la naringénine, la rutine et le kempférol, et la production de PAF (PlateletActivating Factor) qui est un potentiel agent ulcérogène, en effet la réduction des dommages gastriques est dû à l'effet inhibiteur de ces flavonoïdes pour les PAF (**Izzo, 1996**), en démontrant pour cela l'effet de la naringénine d'une autre étude par l'augmentation de l'expression de la biosynthèse des PGs et la mucus gastrique (**Zayachkivska et al., 2015**).

La quercétine et la catéchine sont les potentiels polyphénols ayant des effets protectrices de la muqueuse gastrique contre les lésions induites par divers facteurs d'agression, tels que les AINS et l'éthanol, ils interviennent en favorisant la production du mucus, aussi ils ont des propriétés anti-sécrétoire, en inhibant la pompe à protons et en diminuant le taux d'histamine sécrété par inhibition de l'histidine décarboxylase (**Kelly Samara et al., 2009**).

L'activité inhibitrice de la pompe à protons par la catéchine dépend de nombre de groupement hydroxyle par une relation proportionnelle, l'épigallocatechinegallate, possédant 8 hydroxyles, exerce une activité inhibitrice meilleure que celle de la catéchine, ayant 5 hydroxyles, en démontrant pour cela l'importance de l'interaction de ces groupements hydroxyles et la H⁺/K⁺ATPase. La structure minimale d'un polyphenol pour inhiber la pompe à protons doit comprendre plus de quatre hydroxyles par molécule dont 2 ou 3 groupements hydroxyles sont adjacents ou en C3, C5, et C7 (**Murakami et al., 1991**).

Les chalcones qui sont aussi des flavonoides, présentent plusieurs effets cytoprotecteurs notamment dans l'augmentation du flux sanguin, aussi dans la production de PG au niveau de la muqueuse gastrique (**Zayachkivska et al., 2005**). Il a aussi été rapporté que les chalcones possèdent une activité anti-uréase, ce qui contribue dans l'éradication de *H.*

pylori, de plus ils réduisent l'adhésion de ces microorganismes aux cellules épithéliales de la muqueuse gastrique (Kelly Samara *et al.*, 2009).

Les tanins sont utilisés en médecine principalement en raison de leurs propriétés astringentes; ils réagissent avec les protéines des couches tissulaires en y précipitant au site de l'ulcère, formant une couche protectrice (complexe tanin-protéine / tanin-polysaccharide) qui empêche l'absorption des substances toxiques et favorise la résistance à l'action des enzymes protéolytiques, de ce fait les tanins ont la propriété d'inhiber les protéases de l'estomac telle que la pepsine (Kelly Samara *et al.*, 2009).

Des études portés sur l'effet des tanins a été réalisé sur les rats, les résultats ont démontré que les proanthocyanidines exercent une puissante activité protectrice, via la diminution de la peroxydation lipidique et l'augmentation de l'activité antioxydant de la muqueuse gastrique (Zayachkivska *et al.*, 2006).

L'acide ellagique et l'acide tannique possèdent un potentiel effet inhibiteur de H⁺/K⁺ + ATPase par une action compétitif avec l'ATP au site d'hydrolyse (Murakami *et al.*, 1991). Une étude portant sur la purification des tannins à partir de *Quercus suber* et *Quercus coccifera* (pédonculagine, phillyraéolidine A, castalagine et acutissimin B), démontre qu'ils assurent une forte protection de la muqueuse gastrique par l'inhibition de la sécrétion acide (Khennouf *et al.*, 2003).

Des tanins hydrolysables purifiés ont été testés contre *H. pylori*, cette étude a démontré une activité antibactérienne contre *H. pylori* (Funatogawa *et al.*, 2004).



Conclusion

Conclusion

De nos jours, un grand nombre de plantes aromatiques et médicinales possède des propriétés biologiques très importantes qui trouvent de nombreuses applications dans divers domaines à savoir la médecine, la pharmacie, la cosmétologie et l'agriculture. Ce regain d'intérêt vient d'une part du fait que les plantes médicinales représentent une source inépuisable de substances bioactives, et d'autre part les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs qui se retournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme.

La présente étude avait pour objectif principal la détermination de l'activité antioxydante et antiulcéreuse à partir des travaux scientifiques publiés, en quantifiant les composés phénoliques (polyphénols totaux, flavonoïdes et tannins) responsables de l'effet thérapeutique des extraits racinaires de *Carthamus caeruleus L.*, qu'est une plante très utilisée en médecine traditionnelle algérienne principalement dans le traitement des brûlures.

Les essais phytochimiques ont révélé la présence de nombreux métabolites secondaires: acides phénoliques, flavonoïdes et tanins, responsables de l'effet antioxydant, et leurs teneurs varient d'un extrait à l'autre et d'une région à l'autre qui peut être due aux conditions climatiques de la région de récolte (la température, la nature biologique du sol, la pluviosité...), comme elle peut s'expliquer par la méthode d'extraction et le solvant utilisé lors de dosage. Les racines de *Carthamus caeruleusL* sont très riches en tanins totaux, tanins galliques, flavonoïdes, anthocyanes, leucoanthocyanes et coumarines.

La littérature démontre que les flavonoïdes (la quercétine, la naringénine, catéchine, les chalcones...) et les tannins (proanthocyanidines, l'acide ellagique, l'acide tannique...) sont les polyphénols ayant le potentiel effet antiulcéreux notamment dans la réduction de sécrétion acide de l'estomac en inhibant la pompe à protons qui dépend de nombre de groupement hydroxyle en favorisant aussi l'expression des facteurs de défense de la muqueuse, effet antibactérienne contre *Helicobacterpylori*, ainsi que l'inhibition de l'action protéolytique des protéases contribué au tannins grâce à leurs propriété astringente.

D'autre part, les extraits de *Carthamus caeruleus L* montrent leur richesse en polyphénols notamment les flavonoïdes et les tanins qui lui attribuent un pouvoir d'une importante activité gastroprotectrice et anti ulcère, qui sont des résultats encourageants et prédisants, toutefois ces données théoriques quantitatives de flavonoïdes et des tannins ne permettent pas de certifier l'effet anti ulcère de notre plante. Pour cela des études plus approfondies *in vivo* par des tests histopathologiques, des tests sur l'activité des enzymes de défense antioxydantes (la catalase, la superoxydedismutase...), ainsi que le niveau de peroxydation lipidique (MDA), doté par des tests qualitatifs seraient nécessaires dans les années à venir pour mieux comprendre le mécanisme d'action des molécules bioactives, leur dose thérapeutique ainsi que leur site d'action au niveau de la cellule. Cela permettrait de préparer des produits pharmaceutiques de grand intérêt thérapeutique.

A la fin de ce travail et comme perspectives, nous proposons de :

1. Réaliser des analyses fines afin de connaître la composition exacte en composés phénoliques, par des techniques et des méthodes tel que HPLC /MS, MRN..., puis de poursuivre l'investigation de leur activité biologique *in vivo* (modèle animal) pour mieux cerner les interactions moléculaires de ces composés vis-à-vis de leurs cibles.
2. Réaliser des tests de toxicité pour vérifier l'existence d'éventuels effets secondaires.
3. Fabrication d'une pommade à base de *CarthamuscaeruleusL* pour le traitement des brûlures cutanées, cancer de peau...



Références bibliographiques

Références Bibliographiques

- Abraham, L (2006). *Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique*, Bruxelles : Edition De Boeck supérieur, 412 p.
- Ader, J et Carre, L (2006). *Physiologie générale*, Elsevier Masson, 270 p.
- Ader, J.L, et al. (2003). *Physiologie*. Paris : Masson. 254p.
- Afonso, V et al. (2007). « Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydesdismutases : Rôle dans les maladies rhumatismales », *Revue du Rhumatisme*, n°74, p. 636-643.
- Alison, M. R, et al. (2006). « Markers of adult tissue-based », *HandbExpPharmacol*, n°174, p. 185-227.
- Arroudj, L et Zitoune, C.(2017). « Evaluation des activités biologiques d'une plante médicinale locale *Carthamuscaeruleus*L ».Memoirmester : Université de béjaia : Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie département de Biologie Phisico-chimique, 40p.
- Aruoma, O. (1999). « Free radicals, antioxidants and international nutrition », *Asia Pacificjournal of clinical nutrition*, n°8.
- Asmus, K.D etBonifacic, M (2000). « Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise », *Free radicchemIn*, p. 3-53.
- Baghiani,A,et al. (2009). « Antioxidant and radical scavengingpropertiesof*Carthamuscaeruleus* L. extractsgrowwild in Algeriaflora », *ComunicataScientiaerevista*, vol. 1, n°2, p.128-136.
- Banga-Mboko, H, et al. (2002). « Evaluation de l'utilisation du pepsinogène sanguin comme biomarqueur de l'intégrité de la muqueuse gastrique chez le porc », *AnnMédVét*, n° 146. p. 339-346.
- Beaugerie, L, et al. (2014).*Les fondamentaux de la pathologie digestive*, Paris: Masson, 288p.
- Belabbes, R (2018). « Recherche de nouveaux principes actifs présents dans cinq plantes de la famille des astraceas ». Thesede doctorat : univertsité ABOUBEKR BELKAID TLEMCEN: faculté de science département de biochimie, 118p.

- Belkhiri, F(2009). « *Activité antimicrobienne et antioxydante des extraits du *Tamuscomminus* et *Carthamuscaeruleus L.**».Memoiemerser: univertsité : FARHAT ABES SETIF: faculté de science département de biologie, 86p.
- Benhamou, A et Fazouane, F (2013). « *technologie alimentaire* ».Memoirmaster : Université m'hmed BOUGARA–BOUMERDES : Faculté des sciences département de Biologie, 54p.
- Beniston, N. W (1984). *Fleurs d'Algérie. Entreprise national du livre*, Algérie.
- Bergendi, L, *et al.* (1999). «Chemistry, physiology and pathology of free radicals»,*Life Sci*, vol. 65, n° 18, p. 1865-74.
- Bonnefont-Rousselot, D et Thérond, P (2003). « Radicaux libres et anti-oxydants», *Médecine-Sciences, Flammarion*.
- Boullard (2001).*Physiologie végétale de Boeck Supérieur*.
- Bowles, VG.A (2010). « Phylogenetic investigation of *Carthamus* combining sequence and microsatellite data », *Plant Systematics and Evolution*, n°287, p. 85–97.
- Bozkurt, B.S, *et al.* (1997). «The rôle of free radicals in experimentally induced indomethacin ulcer », *GaziMedical Journal*, n° 8, p. 165-167.
- Bravo, L (1998). « Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance », *Nutr Rev Nov*, vol.56, n° 11, p. 317-33.
- Cillard, O et Cillard, P (2006). « Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations»,*OCL*,vol. 13 n° 1, p.24-29.
- Dahmani, M (2018). «*Evaluation de l'activitébiologique des polyphénols de *Carthamuscaeruleus L (Asteraceae)**». These de doctorat : univertsité UNIVERSITE DE M'HAMED BOUGUERA-BOUMERDES : Faculté des Sciences département de Biochimie et Microbiologie appliquées, 93p.
- Daing, M.I, *et al.* (2017).« In vitro Antioxidant and Antibacterial Efficacy of Condensed Tannins Containing Tree Leaves Extract of Jammu Province », *Journal of Animal Research*, n°7, p. 165.
- De Jesus, N.Z.T (2012). « Tannins, Peptic Ulcers and Related Mechanisms »,*InternationalJournalofMolecular Sciences*, n°13, p. 3203-3228.
- De Souza Almeida, E.S (2011).«Pharmacological mechanisms underlying the anti-ulcer activity of methanol extract and canthin-6-one of *Simabaferruginea A. St-Hil.* in animal models », *Journal of Ethnopharmacology*, n°134, p. 630-636.

- De Souza, R (2012). Wound healing and anti-inflammatory effect in animal models of *Calendula officinalis* L. growing in Brazil, *Evidence-based complementary and alternative medicine*.
- Deby-Dupont, G, Deby, C et Lamy, M (2002). « Données actuelles sur la toxicité de l'oxygène », *Réanimation ditions scientifiques et médicales*, n°11, pp 28-39.
- Defraigne, J.O et Pincemail, J (2008). « Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités », *Rev Med Liège*, n°6, p. 10-19.
- Diallo, A. (2005). « Etude de la phytochimie et des activités biologiques de *Syzygium guineense* Willd. (Myrtaceae) », Thèse. Université de Bamako, Mali: Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odoto-Stomatologie
- Dicarlo, G (1999). « Flavonoïdes: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs », *Life Science*, n°65, p. 337–353.
- Dine, T, Claerbouti, J.F et Rave, M (2008). *Traitement de l'ulcère gastro-Duodénale. Pharmacie clinique et thérapeutique*. Paris : Masson, 2008, 221p.
- Fabre, G, et al. (2015). « Synergism of antioxidant action of vitamins E, C and quercetin is related to formation of molecular associations in biomembranes », *ChemCommun*, vol. 51, n° 36, p. 7713-6.
- Fauchere, J. L (1999). « Campylobacter et Helicobacter en pathologie digestive humaine », *médecine/ sciences*, n°7, p. 138-52.
- Favier, A (2003). *Le stress oxydant. L'actualité chimique*, 108p.
- Favier, A (2006). « Stress oxydant et pathologies humaines », *Annales Pharmaceutiques Françaises*, n°64, p. 390-396.
- Frei, B, Stocker, R et Ames, BN (1988). « Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 85, n° 25, pp. 9748-52.
- Freire Fierro, A. (2004). « Radicaux libres oxygénés et antioxydants ». *Nutrition Clinique*.
- Funatogawa, K, et al. (2004). « Antibacterial activity of hydrolysable tannins derived from medicinal plants against *Helicobacter pylori* », *Microbiol. Immunol*, n° 48, p. 251–261.
- Gutteridge, J.M.C et Halliwell, P.B. (1993). « Invited Review Free Radicals in Disease Processes: A Compilation of Cause and Consequence », *Free Radic Res Commun*, n°193, p.141-58.
- Haleng, J et al. (2007). « Les stressoxydant ». *Rev Med Liege*, n°62, p. 628-638.

- Hamadi, K, *et al.* (2014). « Phytothérapie clinique : Caractérisation d'une préparation semi- solide traditionnelleantibrulure»,*Phytothérapie*, France, p.1-7.
- Hansen, J. T etKoeppen, B. M (2011). *Netter's Atlas of Human Physiology*. Elsevier, 2011, p. 269.
- Haton, C (2005).« *Effets des rayonnements ionisants sur la structure de la fonction de la cellule épithéliale intestinale*». Thèse de doctorat de l'université de Paris VI, France, 2005, pp. 43.
- Higdon, J (2003).«Antioxidant Vitamins and Health: Cardiovascular Disease, Cancer», Cataracts, and Aging by Claude FernandBourgeois,vol. 80, n° 1, p. 239-239.
- Hoffmann, W (2005). « Trefoil factors TFF (trefoil factor family) peptide-triggered signals promoting mucosal restitution », *Cell Mol Life Sci*, n° 62, p. 2932-2938.
- Ibrahim (2013). « Antioxydant activity and phenolic content of Steblusasper», *Antioxydant (Basel)*, vol.2, n° 3, p. 2156_66.
- Inra (2006).*Deuxième rapport national sur l'état des ressources phylogénétiques*. [en ligne], Disponible sur : « www.fao.org/docrep/013/i1500e/Algeria.pdf ». (Consulté en 2020).
- Izzo, A, *et al.* (1996). «Relationship between nitricoxide and platelet-activating factor in castor-oil induced mucosal injury in the rat duodenum », *Rev J PharmPharmacol*, n°48, p. 1103-1111.
- Jclin, I (2004). « Do tumor-suppressive mechanisms contribute to organism aging by inducing stem cell senescence», vol.13, p.4-7.
- Jean, B (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales* .Lavoisier, 2009. 1289 p.
- Pillou (2014). « Radicaux libres – Définition», *Journal des Femmes*.
- Jomova, K etValko, M (2011). «Advances in metal-induced oxidative stress and human disease», *Toxicology*, vol.283, n° 2, p. 65-87.
- Joty, O.T, *et al.* (2012).« Anti-ulcer activity of different leaf extracts of TecomariaCapensis », *InternationalJournal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, n°4(3), p.709-713.
- Kelly Samara, L.M, *et al.* (2009).« Flavonoids with gastroprotective activity »,*Molecules*, n° 14, p. 979-1012.

- Khennouf, S, *et al.* (2003). « Effect of tannins from *Quercussuber* and *Quercuscoccifera* leaves on ethanol-induced gastric lesions in mice », *J Agric Food Chem*, n°51, p. 1469–1473.
- Konturek, S.J, Konturek, P.C et Brozowski, T (2005). « Prostaglandins and ulcer healing », *Journal of physiology and pharmacology*, n° 56, p. 5-31.
- Lacour, B et Belon, J.P (2015). *Physiologie*, Paris : Elsevier, 235p.
- Lewin, M et Miguel, J (1995). « Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique », *Medicine/sciences*, n°11, p. 62-71.
- Loren, L, Takeuchi, K et Tamawski, A (2008). « Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside », *Gastroenterology*, n°135, p. 41-6.
- Marieb, E et Hoehn, K (2014). *Anatomie et physiologie humaine*, France : Pearson Education, 1020 p.
- Marieb, E.N (2008). *Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie. Editions du Renouveau pédagogique*, Paris, 506
- Michel, F, *et al.* (2008). « Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques », *Ann Biol Clin*, n° 66, p. 605-620.
- Mignon, M (1995). « *Helicobacter pylori* et maladie ulcéreuse : cause absolue ou cofacteur physiopathologique majeur », *médecine/sciences*, n° 11, p. 113-118.
- Mihoub, Z.M, Karima, S et Farida, S (2017). « Antimicrobial activity of an Algerian medicinal plant: *Carthamus caeruleus L.* », *Pharmacognosy Communications*, p. 3.
- Mioulane (2004). *Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique, Phytotherapie caeruleus L. et de Plantago major L.* Thèse doctorat, Université de Tlemcen, p. 59-60.
- Mpondo, E.M, Yinyang, J et Dibong, S (2015). « Valorisation des plantes médicinales à coumarines des marchés de Douala Est (Cameroun) », *Journal of Applied Biosciences*, n°85, p. 7804–7823.
- Muhammad, A, *et al.* (2013). « Anti-*Helicobacter pylori* and urease inhibition Activities of some traditional medicinal plants », *Molecules*, n°18, p. 2135-21490.
- Murakami, S, Muramatsu, M et Otomo, S (1991). « Gastric H⁺, K⁺-ATPase inhibition by catechins », *J Pharm Pharmacol*, n° 44, p. 926-928.
- Oberdiac, P et Mineur, L (2010). « Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'estomac », *Cancer/Radiothérapie*, n°14, p. 336–339.

- Pacher, P (2007). « Nitric and perxynitrite in Health and disease », *Inphysiologie review*, vol. 87, n°13, p. 15_424.
- Pearl, P.L, *et al.* (2007). «The pediatric neurotransmitter disorders », *J Child Neurol*, vol. 22, n° 5, p. 606-16.
- Pierre, J.L (1991). « chimie de l'oxygène », *club d'étude des radicaux libre en biologie*, p. 1_8.
- Pillou, F (2014). « Radicaux libres – Définition », *Journal des Femmes*.
- Pincemail, J et Bonjean, K (2002). « Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante », *Nutrition clinique et métabolisme*, vol. 16, n° 4, p.233-239.
- Puppo, A et Halliwell, B (1988). « formation for hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron. Is haemoglobin a biological fentonreagent? », *J Biochemistry*, n°249, p. 185-90
- Qeuzel, P et Santa, S (1963). *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions Désertiques méridionales, Tomes 2. ED : Centre nationale de la recherche scientifique, Paris, 1963.*
- Russo-Marie, F (1998). « L'inflammation », *JohnLibbeyEurotext*, 1998, 580 p.
- Saffidine, K (2015). « Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de *Carthamus* ». Thèse de doctorat : université : FARHAT ABES SETIF : faculté de science département de microbiologie, 101p.
- Santin, J.R, *et al.* (2010). « Antiulcer effects of *Achyroclinesatureoides* (Lam.) DC (Asteraceae) (Marcela), a folk medicine plant, in different experimental models », *Journal of Ethnopharmacology*, n°30, p. 334–339.
- Sarr, S.O, *et al.* (2015). « Etude de l'activité antioxydante des extraits des feuilles de *Vitex doniana* (Verbenacea) », *Int J BiolChemSci*, n°9, p.1263-1269.
- Sherwood, L. (2015). *Physiologie humaine*, Bruxelles : Edition De Boeck supérieur, 455 p.
- Sobhani, I (2006). « Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite », *La revue du praticien*, n°56, p. 795-801.
- Sumbul, S, *et al.* (2011). « Rôle of phenolic compound in peptic ulcer », *Journal of pharmacy and bioallied sciences*, n°3, p. 361-367.
- Tomaino, A, *et al.* (2005). « Influence of heating on antioxidant activity and the chemical composition of some spice essential oils », *FoodChem*, vol. 89, no 4, p. 549-554.

- Uzma, F, Fatema, A et Magda, M (2017). «Protective role of tocopherol and ascorbic acid in taxol-treated human erythrocytes in vitro», *Toxicology Research and Application*, p. 1-7.
- Valko, M, *et al.* (2006). « Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer », *Chem Biol Interact*, vol.160, n°1, p. 1-40.
- Valko, M, *et al.* (2007). « Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease », *In Biochem Cell Biol*, n°39, p. 44-84
- Wallace, L.J (2008). « Prostaglandins, NSAIDs and gastric mucosal Protection: Why doesn't the stomach digest itself? », *Physiological Reviews Article*, n°88, p. 1547-1565.
- Wu, Z, *et al.* (2003). «Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Yu BP*». Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction, n°98, p. 115-124. Xu, G.H (2009). « Free radical scavenging and anti-elastase activities of flavonoids from the fruits of *Thuja orientalis* », *Arch Pharm Res*, vol. 32, n°2, p. 275-82.
- Yang, C.S, *et al.* (2001). « Inhibition of Carcinogenesis by Dietary Polyphenolic Compounds », *Annu Rev Nutr*, n° 21, p. 381-406.
- Zayachkivska, O.S (2005). « Gas-protective effect of flavonoids in plant extracts ». *Journal of physiology and pharmacology*, n°56, p. 219-231.
- Zayachkivska, O.S (2006). «Influence of *Viburnum opulus* proanthocyanidins on stress-induced gastrointestinal mucosal damage », *J Physiol Pharmacol*, n° 57, p. 155–167.

Résumé.....

Durant ces dernières décennies, un intérêt majeur est accordé aux plantes médicinales en vue de leurs propriétés thérapeutiques démontrées, attribués notamment aux métabolites secondaires. Une étude théorique sur l'espèce *Carthamus caeruleus L* a été réalisée pour déterminer l'effet antioxydant et antiulcéreux des composés phénoliques de la fraction racinaire en comparant les teneurs en polyphénols trouvés dans quelques études scientifiques. Les essais photochimiques de nombreux travaux ont révélé la richesse des racines de cette plante en composés phénoliques notamment les tanins totaux, tanins galliques, flavonoïdes, anthocyanes, leucoanthocyanes et coumarines, qui sont responsables de l'effet antioxydant implique la réduction des radicaux libres. Les tannins et les flavonoïdes présentent le potentiel effet antiulcéreux en intervenant dans la réduction de la sécrétion acide de l'estomac et en favorisant aussi l'expression des facteurs de défense de la muqueuse. Les tanins sont utilisés en médecine principalement en raison de leurs propriétés astringentes en réagissant avec les protéines tissulaires. Cette couche "complexe tannin-protéine" protège l'estomac en favorisant une grande résistance d'irritation chimique et mécanique. La présence des acides phénoliques, flavonoïdes et tanins explique l'effet antioxydant et peut être la présence d'une activité antiulcéreuse et gastroprotectrice de l'espèce *Carthamus caeruleus L*.

Mots clés : *Carthamus caeruleus L*, stress oxydatif, ulcère gastrique, polyphénols, activité antioxydante, activité antiulcéreuse.

Abstract.....

During the last decades, a major interest is granted to medicinal plants for their demonstrated therapeutic properties, attributed in particular to secondary metabolites. A theoretical study on the species *Carthamus caeruleus L* was carried out to determine the antioxidant and antiulcerative effect of the phenolic compounds of the root fraction by comparing the contents of polyphenols found in some scientific studies. The photochemical tests of numerous works have revealed the richness of the roots of this plant in phenolic compounds including total tannins, gallic tannins, flavonoids, anthocyanins, leucoanthocyanins and coumarins, which are responsible for the antioxidant effect involving the reduction of free radicals. Tannins and flavonoids present the potential antiulcer effect by intervening in the reduction of the acid secretion of the stomach and also by promoting the expression of defense factors of the mucous membrane. Tannins are used medicinally mainly because of their astringent properties by reacting with tissue proteins. This "tannin-protein complex" layer protects the stomach by promoting greater resistance to chemical and mechanical irritation. The presence of phenolic acids, flavonoids and tannins explains the antioxidant effect and may be the presence of an antiulcer and gastroprotective activity of the species *Carthamus caeruleus L*.

Key words : *Carthamus caeruleus L*, oxidative stress, gastric ulcer, polyphenols, antioxidant activity, antiulcer activity.

ملخص.....

في الآونة الأخيرة تم إيلاء اهتمام كبير للنباتات الطبية لخصائصها العلاجية المؤكدة، والتي تُعزى بشكل خاص إلى المستقلبات الثانوية. تم إجراء دراسة نظرية حول نبتة *Carthamus caeruleus L* لتحديد التأثير المضاد للأكسدة والمضاد للقرحة المعدية للمركبات الفينولية للجزء الجذري بمقارنة المحتوى من مادة البوليفينول المتحصل عليها من طرف بعض الدراسات. كشفت الاختبارات الكيميائية الضوئية للعديد من الأعمال عن ثراء جذور هذا النبات بالمركبات الفينولية خاصة التانينات الكلية، التانينات الغاليدية، الفلافونويدات، الأنثوسيانين، الليوكوانثوسيانين والكومارين، المسؤولة عن التأثير المضاد للأكسدة الذي ينطوي على تقليل الجذور الحرة. يوجد للتانينات والفلافونيدات على وجه الخصوص التأثير المحتمل المضاد للقرحة عن طريق التدخل في تقليل إفراز الحمض في المعدة وكذلك تعزيز التعبير عن عوامل الدفاع في الغشاء المخاطي. تستخدم التانينات في الطب بشكل أساسي بسبب خصائصها في التفاعل مع بروتينات الأنسجة. تحمي هذه الطبقة "معقد بروتين-تانين" المعدة من خلال تعزيز مقاومة أكبر للتهيج الكيميائي والميكانيكي. يفسر وجود الأحماض الفينولية، الفلافونويد و التانينات التأثير المضاد للأكسدة وربما وجود نشاط مضاد للقرحة وحامي للجهاز الهضمي للنوع *Carthamus caeruleus L*.

الكلمات المفتاحية: *Carthamus caeruleus L*، الإجهاد التأكسدي، قرحة المعدة، البوليفينول، النشاط المضاد للأكسدة،

النشاط المضاد للقرحة