

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

Par :

GUENADI SAMIR

KADIRI CHAIMA

AZZOUZ KHOULOU

Intitulé

**Etude bibliographique des activités biologiques de
« *Helianthemum lippii* (L.) Pers »**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Bouhadda Amina	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. Harrar Abdel Nassar	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. Kherbache Abdallah	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2023 /2024



Dédicace

Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux, Louange à Allah, par Sa grâce s'accomplissent les bonnes œuvres, louange à Allah qui nous a accordé la réussite et l'aide, louange à Allah qui nous a comblés de la grâce du savoir et nous a guidés sur le chemin de la connaissance. À nos chers parents, À ceux qui ont cultivé en nous l'amour du savoir et de la connaissance, à ceux qui veillaient tard dans la nuit et supportaient les difficultés pour nous, nous vous remercions pour votre soutien inconditionnel et votre foi en nous et en nos capacités. Les mots de gratitude ne suffisent pas à exprimer notre reconnaissance et notre amour pour vous. À nos honorables professeurs, À ceux qui nous ont enseigné que la science est lumière et que la quête de connaissance est sans fin, nous vous sommes reconnaissants pour tout ce que vous nous avez apporté en termes de savoir et de direction, ainsi que pour votre patience et votre dévouement dans l'enseignement.

Vos efforts et votre dévouement ont grandement contribué à façonner notre personnalité académique. À nos amis, À ceux qui ont partagé ce voyage avec nous, avec toutes ses difficultés et ses défis, à ceux qui ont été un soutien et une aide pour nous, nous vous remercions pour votre soutien et vos encouragements qui ont eu un grand impact sur notre parcours académique. Votre amitié et votre soutien n'ont pas de prix.

Remerciement

Au début de ce travail, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à toutes les personnes qui nous ont apporté leur aide et contribué à la réalisation de cette recherche. Nous commençons par remercier chaleureusement notre superviseur, Madame Bouhadda Amina, pour ses conseils avisés et son orientation tout au long de ce projet. Son inspiration et son soutien ont été une source essentielle de motivation pour nous, et son expertise dans ce domaine a été déterminante dans la réussite de cette recherche.

Nous adressons également nos remerciements à Monsieur Kherbache Abdallah et à Monsieur Abdel Nasser Harrar pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Leur intérêt et leur contribution ont grandement contribué à l'amélioration de ce travail de recherche.

Enfin, nous ne pouvons oublier le rôle crucial joué par notre famille et nos amis, qui ont été présents à nos côtés tout au long de ce parcours. Grâce à leur soutien et à leurs encouragements, nous avons pu surmonter les obstacles et atteindre nos objectifs. Nous demandons à Dieu de rendre ce travail accompli sincèrement pour Sa noble face, et de le compter parmi nos bonnes actions le Jour du Jugement.

Sommaire

Résumé	vii
Liste des abréviations.....	ix
Liste des figures.....	xii
Liste des tableaux	xiii
Introduction.....	2
chapitre I. Généralités sur plantes médicinales et phytothérapie	2
I.1. Le plantes médicinales	2
I.2. La phytothérapie.....	2
I.2.1 Types de la phytothérapie	3
I.3. Principes actifs des plantes	3
I.3.1 Les principaux éléments actifs dans les plantes	3
I.4. La famille Cistacées	5
I.4.1 Généralité.....	5
I.5. Généralités sur <i>l'Helianthemum Lippii (L.) pers</i>	5
I.5.1 Genre <i>Helianthemum</i>	5
I.5.2 Types de <i>Helianthemum</i>	6
I.5.3 Description botanique.....	6
I.5.4 Répartition géographique d' <i>Helianthemum Lippii (L.) pers</i>	7
I.6. Etude biologique d' <i>Helianthemum Lippii (L.) pers</i>	7
I.7. La composition chimique d' <i>Helianthemum lippii (L.) pers</i>	7
I.8. Intérêts de <i>l'Helianthemum Lippii (L.) pers</i>	8
I.8.1 Intérêts écologiques	8
I.8.2 Intérêt pharmacopée	9
I.8.3 Intérêt pastoral.....	9
chapitre II. Les activités biologiques d' <i>Helianthemum lippii (L.) pers</i>	10
II.1. Activité antioxydante.....	10
II.1.1 Radicaux libres	10

II.1.2 Stress oxydatif.....	16
II.1.3 Les effets des radicaux libres.....	16
II.1.4 Antioxydant	17
II.1.5 Méthodes d'évaluation des propriétés antioxydants <i>in vitro</i>	22
II.1.6 Activité antioxydante du genre <i>Helianthemum lippii (L.) Pers</i>	23
II.2. L'activité antibactérienne de <i>H. Lippi (L.) pers</i>	27
II.2.1 Les antimicrobiens	27
II.2.2 Les bactéries	27
II.2.3 Classification des agents antimicrobiens.....	29
II.2.4 Les différentes méthodes d'évaluation de l'activité antibactérienne	31
II.2.5 L'activité antibactérienne de <i>H. Lippi (L.) pers</i>	31
II.3. Activité anti inflammatoire	34
II.3.1 L'inflammation	34
II.3.2 Les symptômes d'inflammation comprennent	35
II.3.3 Les types d'inflammation	35
II.3.4 Les anti-inflammatoires.....	36
II.3.5 Evaluation d'activité anti inflammatoire d' <i>Helianthemum lippii (L.) pers</i>	37
Conclusion	42
Références bibliographiques	68

استخدمت النباتات الطبية في مختلف القطاعات مثل الطب، الصيدلة، مستحضرات التجميل والصناعات الغذائية نظرًا لفوائدها الصحية على الإنسان. تُرست المركبات المضادة للأكسدة، المضادة للميكروبات والمضادة للالتهابات في هذه النباتات. من بين هذه النباتات، نبتة "*Helianthemum lippii* (L.) Pers" من عائلة "*Cistaceae*"، التي استُخدمت في الطب التقليدي لعلاج أمراض الجهاز التنفسي، أمراض الجلد، العدوى البولية وآلام الدورة الشهرية. تناولت دراسة سابقة الأنشطة المضادة للأكسدة، المضادة للبكتيريا والمضادة للالتهاب لنبتة "*Helianthemum lippii* (L.) Pers". قُيِّم النشاط المضاد للأكسدة للمستخلص الخام والمواد النشطة بيولوجيًا (الدباغ والأنثوسيانين) باستخدام اختبارات DPPH، القدرة الراجعة (RP) والقدرة الكلية المضادة للأكسدة (TAC)، بالإضافة إلى اختبار تبييض حمض اللينوليك/بيتا-كاروتين (BCB). كما قُيِّم النشاط المضاد للبكتيريا ضد "*Bacillus subtilis*"، "*Escherichia coli*"، "*Staphylococcus aureus*" و"*Klebsiella pneumoniae*" باستخدام طريقة الانتشار على الغار. بينما قُيِّم النشاط المضاد للالتهاب باستخدام نموذج تورم قدم الفأر المحفز بواسطة الكاربينين. أظهرت النتائج القدرة المضادة للأكسدة الكبيرة لنبتة "*Helianthemum lippii* (L.) Pers" حيث كانت قيمة IC50 بقيمة 58.1 ميكروغرام/مل وEC50 بقيمة 404.2 ميكروغرام/مل. كما أظهرت الدباغ المستخلصة أعلى نشاط مضاد للأكسدة، حيث كانت قيم TAC وRP تساوي 592.0 ملغ مكافئ حمض الأسكوربيك لكل غرام من المستخلص. أبدى المستخلص الميثانولي نشاطًا مضادًا للبكتيريا قويًا، خاصة ضد "*Staphylococcus aureus*" و"*Escherichia coli*"، في حين كانت النشاطية المضادة للالتهاب بجرعات 250 و500 ملغ/كغ مشابهة للنموذج القياسي للأسبرين. في الختام، أظهرت نبتة "*Helianthemum lippii* (L.) Pers" نشاطية معتبرة مضادة للأكسدة، مضادة للبكتيريا ومضادة للالتهاب، مما أشار إلى إمكانية استخدامها لعلاج الإجهاد التأكسدي والعدوى البكتيرية والالتهابات.

الكلمات المفتاحية: النشاطية المضادة للأكسدة، النشاطية المضادة للبكتيريا، النشاطية المضادة للالتهاب، "*Helianthemum lippii* (L.) Pers"، الدباغ، الأنثوسيانين.

Abstract

Medicinal plants have been used in various sectors such as medicine, pharmacy, cosmetics and the food industry for their benefits to human health. The antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory compounds of these plants have been studied. Among these plants, "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." from the "*Cistaceae*"

family has been used in traditional medicine to treat respiratory diseases, skin ailments, urinary tract infections and menstrual pain. A previous study examined the antioxidant, antibacterial and anti-inflammatory activities of "*Helianthemum lippii* (L.) Pers.". The antioxidant activity of the crude extract and bioactive compounds (tannins and anthocyanins) was assessed using DPPH, reducing capacity (RP) and total antioxidant capacity (TAC) assays, in addition to the linoleic acid/beta-carotene (BCB) bleach test. Antibacterial activity was assessed against "*Staphylococcus aureus*", "*Escherichia coli*", "*Bacillus subtilis*" and "*Klebsiella pneumoniae*" using the agar diffusion method. Anti-inflammatory activity was assessed using the carrageenan-induced mouse paw edema model. Results showed a high antioxidant capacity of "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." with an IC₅₀ value of 58.1 µg/ml and an EC₅₀ of 404.2 µg/ml. Extracted tannins showed the highest antioxidant activity, with TAC and RP values of 592.0 mg ascorbic acid equivalent per gram extract. The methanolic extract showed potent antibacterial activity, notably against "*Staphylococcus aureus*" and "*Escherichia coli*", while anti-inflammatory activity at doses of 250 and 500 mg/kg was similar to the standard aspirin model. In conclusion, "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." showed significant antioxidant, antibacterial and anti-inflammatory activities, indicating its potential for treating oxidative stress, bacterial infections and inflammation.

Key words: antioxidant activity, antibacterial activity, anti-inflammatory activity, *Helianthemum lippii* (L.) Pers., tannins, anthocyanins.

Résumé

Les plantes médicinales ont été utilisées dans divers secteurs tels que la médecine, la pharmacie, les cosmétiques et les industries alimentaires en raison de leurs bienfaits pour la santé humaine. Les composés antioxydants, antimicrobiens et anti-inflammatoires de ces plantes ont été étudiés. Parmi ces plantes, "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." de la famille "*Cistaceae*" a été utilisée en médecine traditionnelle pour traiter les maladies respiratoires, les affections cutanées, les infections urinaires et les douleurs menstruelles. Une étude précédente a examiné les activités antioxydantes, antibactériennes et anti-inflammatoires de "*Helianthemum*

lippii (L.) Pers.". L'activité antioxydante de l'extrait brut et des composés bioactifs (tannins et anthocyanines) a été évaluée en utilisant les tests DPPH, la capacité réductrice (RP) et la capacité antioxydante totale (TAC), en plus du test de blanchiment de l'acide linoléique/bêta-carotène (BCB). L'activité antibactérienne a été évaluée contre "Staphylococcus aureus", "Escherichia coli", "Bacillus subtilis" et "Klebsiella pneumoniae" en utilisant la méthode de diffusion sur gélose. L'activité anti-inflammatoire a été évaluée en utilisant le modèle de l'œdème de la patte de souris induit par le carraghénane. Les résultats ont montré une grande capacité antioxydante de "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." avec une valeur IC50 de 58,1 µg/ml et une EC50 de 404,2 µg/ml. Les tannins extraits ont montré la plus haute activité antioxydante, avec des valeurs TAC et RP de 592,0 mg équivalent acide ascorbique par gramme d'extrait. L'extrait méthanolique a montré une activité antibactérienne puissante, notamment contre "Staphylococcus aureus" et "Escherichia coli", tandis que l'activité anti-inflammatoire à des doses de 250 et 500 mg/kg était similaire au modèle standard de l'aspirine.

En conclusion, "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." a montré des activités antioxydantes, antibactériennes et anti-inflammatoires significatives, indiquant son potentiel pour traiter le stress oxydatif, les infections bactériennes et les inflammations.

Mots-clés : activité antioxydante, activité antibactérienne, activité anti-inflammatoire, *Helianthemum lippii* (L.) Pers., tannins, anthocyanines.

Liste des abréviations

- (**ABTS**) : (2,2-azinobis (3-éthyle-benzothiazoline-6-sulphonate)
- (**AGPI**) : allélique des acides gras polyinsaturés
- (**AGPI**) : allélique des acides gras polyinsaturés
- (**AINS**) : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- (**AIS**) : Les anti-inflammatoires stéroïdiens
- (**AND**) : Acide Désoxyribonucléique
- (**ATP**) : adénosine triphosphate
- (**BCB**) : Blanchiment de l'acide linoléique/ β -carotène
- (**BHE**) : barrière hémato-encéphalique
- (**CI50**) : Concentration d'Inhibition 50
- (**CIO**) : l'hypochlorite
- (**CMI**) : Concentration Minimale Inhibitrice
- (**CMI**) : Concentration Minimale Inhibitrice
- (**DMPD**) : (Balayage du radical cation N, N- dimethyl-p-phenylenediamine)
- (**DPPH**) : diphenyle-1-é, é picrylhydrazyl
- (**EAE**) : Enseignement par ordinateur
- (**EC50**) : concentration efficace à 50
- (**ERO**) : espèces réactives de l'oxygène
- (**Fe**) : le fer
- (**FRAP**) : Capacités réductrices ferriques d'antioxydants)
- (**GPx**) : la glutathion peroxydase
- (**GSH**) : Le glutathion réduit
- (**GSSG**): glutathion Oxyde
- (**H. Lippii**): *Helianthemum Lippii*
- (**H₂O₂**) : peroxyde d'hydrogéné
- (**HCIO**) : l'anion hypochlorite

(ICU) : lésions d'ischémie-reperfusion,

(IKB) : Inhibiteur de la protéine kinase B

(LDL) : lipoprotéine de basse densité

(LOO) : radical peroxyde lipidique

(LOOH) : Hydroperoxyde lipidique

(MAPK) : Mitogen_Activated Protéine

(MEHL) : Méthanol Extrait de Helianthemum Lippii

(MPOC) : maladie pulmonaire obstructive chronique

(N₂O₃) : Dioxyde de diazote

(NADPH) : Nicotinamide Adénine Dinucléotide phosphate Réduit

(NF-κB) : Facteur Nucléaire Kappa –light-Chain –enhancer des cellules

(No): oxide d'azote

(No₂): dioxyde d'azote

(NOS) : la nitrique synthase

(O₂) : oxygène

(OH) : hydroxide

(OMS) : Organisation Mondiale de la Santé

(ONOO) : peroxydinitrite

(ONOOH) : peroxydinitrous acide

(ORAC) : Capacité d'absorbance du radical de l'oxygène

(RL) : Les radicaux libres

(ROO) : radical peroxyde

(ROS): Espèces réactive de l'oxygène

(SEP) : sclérose en plaques

(SNC) : système nerveux central

(SOD) : superoxyde dismutase\

(SOD) : superoxydes dismutases

(TAC) : Capacité antioxydante totale

(TOSC) : (Capacité du piégeage des oxy-radicaux totaux)

(TRAP) : (Paramètre du piégeage du radical total)

Liste des figures

Figure I-1: Structure de base des alcaloïdes	4
Figure I-2: Structure de base des Coumarines.....	4
Figure I-3: Structure de base des flavonoïdes	5
Figure I-4: L'image montre la plante d'Helianthemum Lippii (L.) pers	6
Figure II-1: Les radicaux libres oxygénés « ROS » représentant les différents états de réduction du dioxygène)10	
Figure II-2 : Principales sources endogènes d'espèces réactives oxygénées	14
Figure II-3: Action des antioxydants au cours du métabolisme des dérivés réactifs de l'oxygène Benabed.....	22
Figure II-4: Capacités antioxydantes d'Helianthemum lippii (L.) pers et de ses fractions.....	25
Figure II-5 : Schéma structure d'une cellule bactérienne	28
Figure II-6 : Comparaison de l'enveloppe cellulaire des bactéries de type Gram ⁺ et Gram ⁻	29
Figure II-7: Schéma présente la réaction inflammatoire	35

Liste des tableaux

Tableau I-1: Quelques composés phénoliques et flavonoïdes de la plante *Helianthemum lippii* (L) pers ... **Error! Bookmark not defined.**

Tableau II-1 espèces réactives de l'oxygène (ROS) et espèces non radicalaires 11

Tableau II-2: Sources externes de stress oxydatif 15

Tableau II-3 : activité antibactérienne de différentes concentrations d'extraits méthanolique d'*H. lippii* (L.) Pers à différentes phases de croissance (somatique, floraison et fructification) 33

Tableau II-4: Activité anti-inflammatoire de différentes doses de MHL et d'aspirine sur l'œdème de la patte induit par la carraghénane 38

Introduction

Introduction

Depuis l'Antiquité, les plantes médicinales ont été appréciées pour leurs capacités curatives attribuées aux métabolites secondaires, des composés bioactifs présents dans divers organes et cellules spécifiques des plantes (Boudjouref, 2018). Leur diversité biochimique confère à ces plantes des propriétés thérapeutiques variées, notamment des effets antioxydants, antimicrobiens et antifongiques, qui sont bénéfiques pour la santé humaine, notamment dans le traitement des affections cutanées et comme agents protecteurs pour la peau. En Algérie, les plantes médicinales jouent un rôle crucial dans des domaines variés tels que la médecine, la pharmacie, la cosmétique et l'agroalimentaire.

Ce mémoire se concentre sur une plante de la famille des Cistacées, largement utilisée dans la médecine traditionnelle pour ses effets bénéfiques sur les affections respiratoires, dermatologiques, urinaires et menstruelles. Des études biologiques ont mis en lumière ses propriétés antioxydants et antibactériennes significatives. Malgré leur utilisation ancestrale, peu d'études ont précisément identifié les composés responsables de ces effets bénéfiques, bien que certaines recherches animales pointent vers les alcaloïdes, terpènes, stéroïdes et polyphénols comme candidats potentiels (Bahorun, 1997).

Les composés photochimiques d'intérêt thérapeutique varient selon les parties de la plante utilisées, telles que l'écorce, les feuilles, les fleurs, les racines et les graines. Traditionnellement extraits par des méthodes comme la macération, la décoction et l'infusion, ces composés peuvent également être isolés par des techniques modernes de physicochimie et de biologie (Ouedraogo et *al.* 2021).

L'objectif de ce mémoire est de recueillir, interpréter et évaluer les recherches existantes sur les activités antioxydants, antibactériennes et anti-inflammatoires spécifiques à une espèce végétale médicinale particulière

Chapitre I : Généralités sur Plantes médicinales et phytothérapie

chapitre I. Généralités sur plantes médicinales et phytothérapie

I.1. Les plantes médicinales

Il s'agit des plantes couramment employées dans la médecine traditionnelle, et au moins certaines d'entre elles. Elles ont une vertu thérapeutique. Selon (Sanago., 2006), leur impact découle de leurs composés (métabolites primaires ou secondaires) ou de la synergie entre les divers composés déjà présents. Les plantes médicinales sont employées pour leurs caractéristiques particulières, telles qu'avantages pour la santé des individus. En réalité, ils sont employés de diverses façons, telles que la décoction, l'infusion et la macération. On peut utiliser une ou plusieurs parties d'entre elles, telles que les racines, les feuilles et les fleurs (Dutertre., 2011). D'après les données de l'OMS, il existe plus de 20 000 plantes utilisées à travers le monde pour leurs vertus médicinales. Cependant, seulement 2000 à 3000 plantes ont été observées scientifiquement.

I.2. La phytothérapie

Le terme phytothérapie est dérivé de deux origines grecques : « photon » et « thérapie » pour « plante » et « traitement » (Mansour., 2015). Selon l'OMS (2000) la phytothérapie se réfère à la combinaison des connaissances, compétences et pratiques basées sur les théories, croyances et expériences propres à une culture, qui sont employées afin de préserver la santé des individus, de diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques, mentales ou des déséquilibres sociaux. Elle a un lien avec une expérience concrète et des observations transmises de génération en génération, que ce soit de manière orale ou écrite, Deux concepts distincts.

1) La phytothérapie moderne

Il se basera sur des connaissances en biochimie et tentera de soulager les symptômes. Les symptômes sont obtenus grâce à des composés actifs identifiés, des examens cliniques et des composants présents dans les plantes en thérapie. Elle utilisera principalement des produits d'origine végétale obtenus par extraction des plantes. (Moreau B., 2003).

2) La phytothérapie dite (traditionnelle)

Il s'agit d'une thérapie de substitution visant à soulager les symptômes d'une maladie. Elle a des origines très anciennes et repose sur l'emploi des plantes selon les vertus empiriquement découvertes. Elles s'appliquent principalement aux maladies saisonnières, allant des troubles psychosomatiques légers aux symptômes hépatobiliaires, en passant par les problèmes digestifs ou dermatologiques (Prescrire., 2007).

I.2.1 Types de la phytothérapie

I.2.1.1 Aromathérapie

Il s'agit d'une méthode qui exploite les composés aromatiques (essences) produites par des plantes. Beaucoup de plantes. Ces huiles sont des substances complexes et sont fréquemment employées sur la peau. (Strang, 2006)

I.2.1.2 Gemmothérapie

Son principe repose sur l'emploi d'un extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux comme les fleurs et les racines (Strang, 2006).

I.2.1.3 Herboristerie

Il s'agit de la thérapie la plus traditionnelle et antique. En herboristerie, on utilise des plantes fraîches. Ou bien séchée. Elle exploite l'ensemble de la plante ou une partie de celle-ci, l'écorce, les fruits et les fleurs. La préparation est basée sur des techniques simples, généralement basées sur l'eau : décoction, Essence, macération. Il existe également des préparations plus contemporaines sous la forme de gélules de poudre de plante sèche. (Strang., 2006)

I.2.1.4 Homéopathie

Les plantes sont principalement utilisées, mais pas exclusivement, (75 %) de l'ingrédient actif provient des plantes. Le reste provient d'animaux et de minéraux. (Strang., 2006).

I.3. Principes actifs des plantes

Les principes actifs sont des composés présents dans des plantes ou des produits. À partir de plantes utilisées pour la production de médicaments, ils possèdent une activité thérapeutique. Technique de guérison ou de prévention sur l'être humain ou l'animal. La quantité de ces substances En général, il est très faible dans les plantes, mais il s'agit d'ingrédients indispensables. Ainsi, une extraction est parfois nécessaire pour isoler la seule partie de la plante d'intérêt (Pelt. 1980).

I.3.1 Les principaux éléments actifs dans les plantes

I.3.1.1 Alcaloïdes

Ils sont des composés naturels azotés à réaction basique couramment obtenus à partir d'acides aminés (Fig I-1). En règle générale, ils sont nommés en fonction de la végétation qui les renferme (Kunkele *et al*, 2007). Chaque alcaloïde possède un effet physiologique intense, qu'il soit médicamenteux ou toxique. Très bien, les alcaloïdes sont actifs et ont engendré de nombreux médicaments (Ali-Delille, 2013).

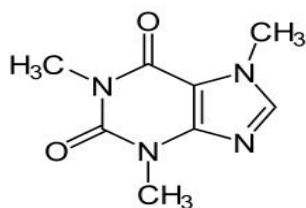


Figure I-1: Structure de base des alcaloïdes (Le Men et Taylor., 1965)

I.3.1.2 Coumarines

Les coumarines sont des composés d'esters internes des acides. Il s'agit des lactones phénoliques présents dans plusieurs espèces végétales voir Figure I-2. Par exemple, les coumarines présentes dans le marronnier d'Inde ont un effet anti hémorroïdaire, tandis que les chromons présents dans *Angelica archangelica* ont une action apéritive. (Grunwald J et al, 2006).

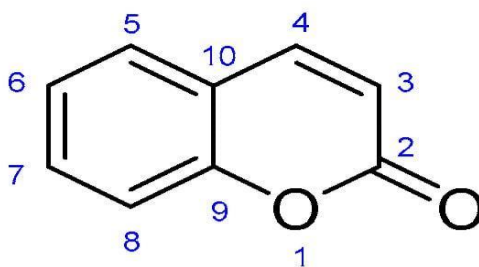


Figure I-2: Structure de base des Coumarines (Murray et al. 1982).

I.3.1.3 Flavonoïdes

Les pigments poly phénoliques sont une réponse efficace dans le domaine végétal voir Fig I-3, car ils contribuent à la coloration des fleurs et des fruits. Ils possèdent un champ d'action considérable. Ils jouent un rôle essentiel dans le maintien d'une circulation fluide et le contrôle du processus de développement. Le chardon, par exemple, possède également des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antivirales, antifongiques, antispasmodiques et protectrices du foie (Iserin. 2001).

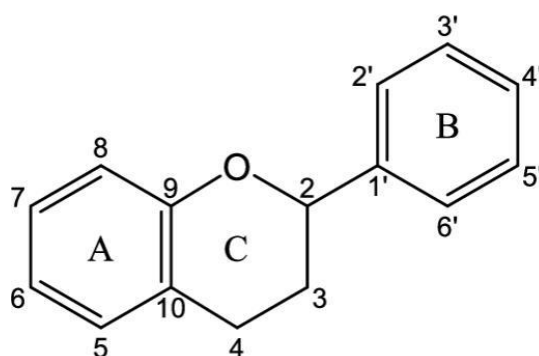


Figure I-3: Structure de base des flavonoïdes (Dacosta., 2003).

I.4. La famille Cistacées

I.4.1 Généralité

Joseph Pitton de Tournefort a donné le nom des Cistes (famille des cistes) à ces plantes en utilisant le mot grec « *kisthos* » qui signifie « *capsule* ». (Achille *et al*, 1876), (Baillon., 1872).

La famille des cistacées est une famille des plantes dicotylédones qui regroupe 200 espèces réparties en 7 genres (*Cistus*, *Fumana*, *Halimium*, *Helianthemum*, *Hudsonia*, *Lechea* et *Tuberaria*), dont deux principaux sont *Helianthemum* (110 espèces) et *Cistus* (20 espèces). Originaire du bassin méditerranéen, d'Asie occidentale, d'Afrique du Nord et plus tard des Amériques (Mabberly., 1997, Judd *et al*, 2002).

De nombreuses espèces du genre *Cistus* ont été étudiées chimiquement et de nombreux métabolites secondaires ont été identifiés et caractérisés jusqu'à présent. L'étude phytochimique de ce genre a révélé la prédominance des composés *flavonoïdiques* (*myricétine*, *apigénine*, *lutéoline*, *gossypétine*, *herbacétine* et *isorhamnétine*) et diterpéniques dont les labdanes et clérodanes constituent le plus grand groupe de diterpènes isolés des Cistes. (Papaefthimiou *et al.*, 2014).

I.5. Généralités sur l'*Helianthemum Lippii* (L.) pers

I.5.1 Genre *Helianthemum*

Helianthemum est un genre composé d'environ 110 espèces réparties en : Au niveau du bassin méditerranéen. Cependant, certaines d'entre elles possèdent une répartition plus étrange, les unes en Asie centrale et les autres dans le Nord de l'Europe (Kilidhar *et al.*, 1982).

Les espèces vivaces, ligneuses et chaméphytes à feuilles stipulées font partie de ce genre. Les fleurs pentamères se regroupent généralement toutes du même côté. Les corolles qu'ils utilisent grandes, jaunâtres, rarement blanches ou roses, elles se rassemblent en inflorescences du genre cyme scorpioïde est unipare voir Fig I-4. Ils produisent des fruits en forme de capsule à trois valves. Traditionnel parmi les cistacées (Eldahshan., 2011) ;(Tomás-Barberán *et al*, 1989).



Figure I-4: L'image montre la plante d'*Helianthemum Lippii* (L.) pers (Benhamou.,2012)

I.5.2 Types de *Helianthemum*

Selon (Sanmartín, J et al.,2014) :

- *Helianthemum apenninum*,
- *Helianthemum cinereum*,
- *Helianthemum. kahiricum*,
- *Helianthemum ledifolium*,
- *Helianthemum. lippii*
- *Helianthemum nummularium*
- *Helianthemum. oelandicum*,
- *Helianthemum salicifolium* ou (*Helianthemum stipulatum*)

I.5.3 Description botanique

C'est un arbuste floconneux et résistant, à nombreuses branches dont la taille et la forme sont différentes selon l'environnement dans lequel il se développe. Elles s'étendent en une masse compacte des branches ligneuses qui se superposent étroitement. Le samaritain a des fleurs un peu jaunes, des feuilles fines et petites, des tiges lisses qui sont les vieilles (sèches), des tiges rouges qui sont les jeunes. Elles n'atteignent que rarement plus de 50 centimètres de hauteur (vert) dans ces régions. (Quezel et Santa., 1963).

I.5.4 Répartition géographique d'*Helianthemum Lippii* (L.) pers

Le genre *Helianthemum* de la famille (*Cistaceae*) offre un modèle biologique très intéressant pour analyser l'influence des évolutions géoclimatiques et des modifications de niche environnementale sur les origines de la diversité des espèces dans les plantes méditerranéennes. La famille des *Helianthemum* (*Cistaceae*) offre un modèle biologique très intéressant pour analyser l'influence des évolutions géoclimatiques et des modifications de niche environnementale sur les origines de la diversité des espèces dans les plantes méditerranéennes. (Ben Abdelaziz SI et al, 2015).

Helianthemum est un genre monophylétique paléarctique, principalement présente dans le bassin méditerranéen, mais avec plusieurs espèces présentes dans des régions voisines non méditerranéennes comme la Macaronésie, l'Europe centrale et septentrionale, la corne de l'Afrique et l'Asie centrale. Les espèces d'*Helianthemum* sont remarquablement développées

Dans des milieux environnementaux assez variés, allant des broussailles arides et semi-arides à la végétation subalpine, sur différents substrats rocheux (calcaire, dolomite, schiste, gypse, sols salins, volcaniques Et sablonneux). (Aparicio., Martín-Hernanz., 2017).

I.6. Etude biologique d'*Helianthemum Lippii* (L.) pers

Ces plantes sont menacées et font partie de la flore caractéristique du bassin occidental de la mer Méditerranée, Dans ces régions l'*Helianthemum Lippii* (L.) pers est couramment employé en médecine traditionnelle pour soigner les éruptions cutanées (Chouikh et al, 2015)

Cette plante a également été employée en tant qu'antimicrobien pour lutter contre les moisissures et prévenir les maladies, et dans la région marocaine, elle a été employée pour traiter la boiterie du chameau (une forme d'arthrite). Elle était employée au Maroc pour soigner la boiterie du chameau (une forme d'arthrite) (Chouikh et al., 2015) C'est une plante qui soulage les douleurs menstruelles par rapport à d'autres espèces. Son efficacité s'est révélée contre les bactéries, les parasites et les affections du système digestif telles que la diarrhée, les ulcères et l'estomac. (Alsabri1 et al, 2013).

En ce qui concerne l'activité antioxydant, de nombreux chercheurs dans ce domaine ont démontré cette caractéristique (Tawaha et al, 2007).

I.7. La composition chimique d'*Helianthemum lippii* (L.) pers

La particularité des plantes réside dans leur capacité à reproduire une grande diversité de composés naturels. En réalité, en plus des métabolites, elles recueillent souvent des métabolites secondaires. Les principaux éléments nutritifs, comme les hydrates de carbone, les protéines et les matières grasses. Ces derniers représentent une importante réserve de composés qui peuvent être exploités et éliminés dans divers secteurs, tels que la médecine et l'agroalimentaire voir (Tableau I-1). (Macheix et al., 2005)

Table I-1 Quelques composés phénoliques et flavonoïdes de la plante *Helianthemum lippii* (L) pers (Djemam, N et al 2020)

composé chimique	Formule chimique	EtOAc (%)	BuOH(%)
Acide Gallique	C7H6O5	17.02	0.13
Acide Fumarique	C4H4O4	0.05	Tr
Acide Gentérique	C7H6O4	41.38	13.74
Acide Chirogénique	C16H18O9	0.21	0.41
Catechine	C15H14O6	6.93	0.35
Acid 4-hydroxybenzoïque	C7H6O3	3.09	13.6
Acide Protocatechuique	C7H6O4	0.53	0.87
Acide Caffeique	C9H8O4	0.13	7.82
Acide Vanillique	C8H8O4	11.04	37.23
Acide Syringique	C9H10O5	1.01	4.06
Rutine	C27H30O16	0.85	0.04
4-hydroxybenzaldehyde	C7H6O2	Tr	2.51
Polydatine	C20H22O8	0.25	0.01
Scutellarine	C21H18O12	4.09	0.11
Quercétine-3-β-D-glucoside	C21H20O12	0.48	0.28
Acide Sinapique	C11H12O5	8.25	0.39
Acide Ferulique	C10H10O4	0.04	9.84
Hespéridine	C28H34O15	5.4	Tr
Apigétrine	C21H20O10	0.5	Tr
Neohespéridine	C28H34O15	0.02	Tr
Acide Rosmarinique	C18H16O8	0.37	0.03
Resvératrol	C14H12O3	0.05	Tr
Acide Salicylique	C7H6O3	1.08	1.11
Quercétine	C15H10O7	0.37	Tr
Acide Cinamique	C19H18O8	0.11	0.34
Kaempférol	C15H10O6	0.21	0.11
Diosmétine	C16H12O6	Tr	3.92

I.8. Intérêts de l'*Helianthemum Lippii* (L.) pers

I.8.1 Intérêts écologiques

On trouve l'*Helianthemum Lippii* (L.) pers dans les sols sablonneux. On la retrouve presque partout dans le Sahara, dans les Hamada et les roches calcaires, ainsi que sur les dunes vives et les Ergs, ainsi que sur les sommets des montagnes sahariennes. Cette plante fait face à des conditions climatiques extrêmement fluctuantes. (Quezel et Santa., 1963) Cela lui confère une réelle capacité à stabiliser des sites vulnérables et à

atténuer les conséquences de la sécheresse, ce qui contribue à la lutte contre la désertification et la détérioration des sols (Hamza et *al.*, 2012).

Cette espèce présente également un intérêt écologique majeur en créant des associations symbiotiques mycorhiziennes avec des truffes de désert du genre *Terfezia*, qui est appelé en Arabe dialectale « *terfes* » (T. Turgeman et *al.*, 2011), Cette *mycorhisation* présente de nombreux bénéfices tant pour les truffes que pour la plante. Les mycorhizes offrent à la plante la possibilité d'obtenir davantage d'eau et des nutriments, ce qui améliore ses fonctions physiologiques. (Turgeman et *al.*, 2011) protégeant aussi la plante contre les métaux lourds (C. Drénou., 2006) et augmentant son adaptation au stress abiotique comme la sécheresse et la salinité (A. Navarro-Rodenas et *al.*, 2011)

I.8.2 Intérêt pharmacopée

Traditionnellement, on utilise l'*Helianthemum Lippii (L.) Pers* pour traiter les problèmes dermatologiques, que ce soit sous forme de poudre ou en compresse appliquée sur la zone affectée (Herranz et *al.*, 2006).

I.8.3 Intérêt pastoral

Cette espèce est une plante de pâturage captivante qui joue un rôle essentiel dans l'alimentation du bétail. Les pousses de l'*Helianthemum Lippii (L.) Pers* sont utilisées par les bergers des steppes sablonneuses pour nourrir les chevreaux pendant leur croissance. (Kazi et Tani., 2014)

**Chapitre II : Etude
bibliographique des activités
biologiques d'*Helianthemum lippii*
(L.) pers**

chapitre II. Les activités biologiques d'*Helianthemum lippii* (L.) pers

II.1. Activité antioxydante

II.1.1 Radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique contenant un électron non apparié, transitoire et comblé soit par l'acceptation d'un autre électron, soit par son transfert sur une autre molécule (Fig II-1). La probabilité de ces deux possibilités dépend de l'instabilité du radical libre. S'il est modéré, il représente une étape transitoire dans une réaction d'oxydoréduction classique. En revanche, une grande instabilité conduit à un transfert rapide de l'électron sur une autre molécule, rendant la réaction moins spécifique. Cette réactivité peut entraîner une oxydation définitive, et l'électron libre peut propager des phénomènes d'oxydation en chaîne (Pryor., 1986).

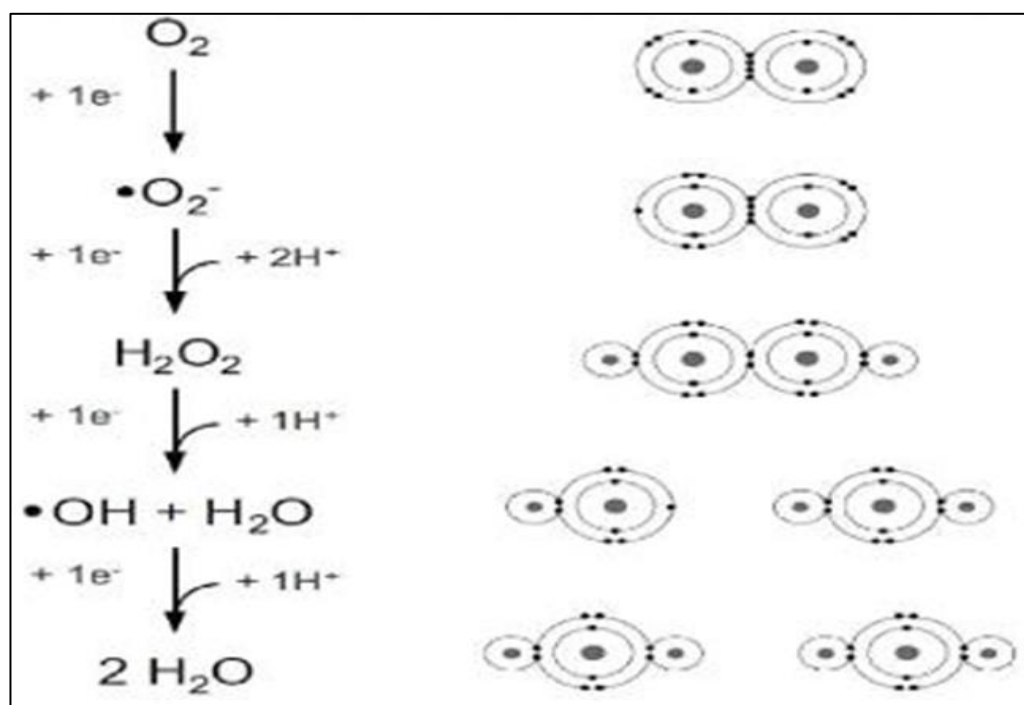


Figure II-1: Les radicaux libres oxygénés « ROS » représentant les différents états de réduction du dioxygène (Farr et Kogoma., 1991).

II.1.1.1 Types des radicaux libres

Le terme "oxygène réactif dérivé" n'implique aucune restriction. Elle inclut les radicaux dits libres d'oxygène, tels que le superoxyde radicalaire (O_2), l'hydroxyle radicalaire (OH) et le monoxyde d'azote (NO), mais aussi les radicaux réactifs non radicalaires dérivés de l'oxygène dont la toxicité est importante, tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le *peroxynitrite* (ONOO-) (Oldham et Bowen., 1998), (Novelli., 1997).

- Les espèces ROS et non radicalaires présumées sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau II-1 espèces réactives de l'oxygène (ROS) et espèces non radicalaires (Shahidi et Zhong., 2015)

Les espèces réactives de l'oxygène	La formule chimique	Espèces non radicalaires	La formule chimique
-Radical hydroxyle	HO•	-Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
-Radical superoxide	O_2 •	-l'oxygène singulet	$1O_2$
-Radical hydroperoxyde	HOO•	-Ozone	O_3
-Radical lipidique	L•	-Hydroperoxyde lipidique	LOOH
-Radical peroxyde lipidique	LOO•	-Acide hypochloreux	HOCl
-Radical peroxyde	ROO•	-Peroxynitrite	Onoo-
-Radical de dioxyde d'azote	LO•	-Trioxyde de diazote	N_2O_3
Radical d'oxyde nitritique	NO_2 •	Chlorure de nitrile	N_2OCl
Radical thiyle	Rs•	Anion nitroxyle	No-

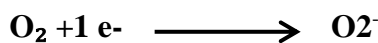
➤ **Principaux radicaux libres**

• **L'hydroxyle**

Le radical hydroxyle (OH) est hautement réactif et endommage rapidement l'ADN, les lipides membranaires et les glucides. A cause de son temps de demi-vie très court, Il réagit avec les métaux comme le fer (Fe) ou le cuivre (Cu) liés aux molécules proches de l'ADN, et est également produit lors de la stimulation neuronale par des neurotransmetteurs excitateurs, induisant des lésions de l'ADN. De plus, il déclenche la peroxydation des lipides en enlevant l'hydrogène (H) allélique des acides gras polyinsaturés (AGPI), amorçant ainsi une réaction en chaîne (Halliwell et Gutteridge., 1990).

• **Le radical anion superoxyde O₂⁻.**

Est produit in vivo de diverses manières, la principale source étant la chaîne d'électrons dans les mitochondries (Nohl et Hegner., 1978 ; Sohal., 1997). O₂⁻ n'est pas très réactif avec les substrats biologiques dans un environnement aqueux. Une fois formé, O₂⁻ subit rapidement une dismutation pour générer H₂O. Cette réaction est nettement accélérée par une famille d'enzymes, la SOD (Fridovich., 1989). Ainsi, la SOD est généralement considérée comme une importante enzyme antioxydante (Touati., 1989). Outre la SOD, plusieurs autres enzymes générant de le H₂O existent également dans les tissus humains.et créer l'anion superoxyde comme suit:



• **Peroxyde d'hydrogène**

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) n'est pas particulièrement toxique en soi, sauf s'il est présent en fortes concentrations dans les cellules. Le H₂O₂ se diffuse facilement à travers les membranes cellulaires et peut ainsi atteindre des sites éloignés de l'endroit où il a été généré. En outre, en présence de métaux de transition, principalement le Fe mais aussi le Cu, H₂O₂ est réduit en radical hydroxyle (OH) via les réactions de Haber Weiss ou de Fenton (Imlay *et al.*, 1988 ; Yamazaki et Piette., 1991). Dans la plupart des cellules, H₂O₂ est converti en produits inoffensifs par l'action de deux enzymes antioxydantes importantes, à savoir la catalase et la glutathion peroxydase (GPx) dépendante du sélénium. La GPx utilise le H₂O₂, les hydroperoxydes comme substrats lors de la conversion du glutathion réduit (GSH) en son sulfure (GSSG) (Jain *et al.*, 1991).

• **Oxygène singulet (¹O₂)**

L'oxygène singulet (¹O₂) se forme dans des conditions où il y a beaucoup de lumière, lorsque l'énergie est transférée à l'oxygène moléculaire par des molécules appelées sensibilisateurs photoexcités. Contrairement à l'oxygène moléculaire, l'oxygène singulet n'est pas un diradical et est très réactif, surtout avec les oléfines. Il peut arracher un atome d'hydrogène d'un acide gras polyinsaturé (AGPI), ce qui déclenche la peroxydation des

lipides, un processus où les lipides sont oxydés et peuvent endommager les cellules (Halliwell et Gutteridge, 2007).

II.1.1.2 Origine des espèces réactives d'oxygène *in vivo*

II.1.1.2.1 La génération endogène des radicaux libres

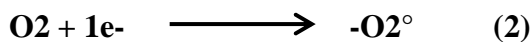
Les processus physiologiques de l'organisme génèrent un certain taux de ces substances oxydantes. Les dérivés réactifs d'oxygène peuvent apparaître au cours des six types de réaction biochimique (Fig II-2)

- **Respiration Mitochondriale**

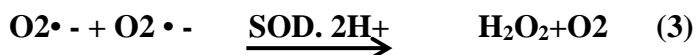
La majeure de l'oxygène que nous respirons subit une réduction tétravalente (addition de quatre, réaction (1)), qui le conduit à la formation d'eau. Le cytochrome oxydase, accepteur terminal d'électrons présent dans le complexe IV de la chaîne de transport d'électrons situé dans la membrane interne des mitochondries, catalyse cette réaction (Halliwell et Gutteridge., 1999).



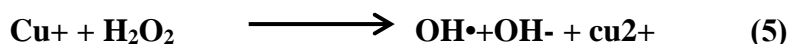
-Au niveau de l'ubiquinone (ou coenzyme Q), environ 2% de l'oxygène subit une réduction monoélectronique (ajout d'un seul électron, réaction (2)) qui aboutit à la création du radical superoxyde O_2° (Cadenas et Davies., 2000).



-L'enzyme superoxyde dismutase (SOD) catalyse une réaction de dismutation du radical superoxyde qui aboutit à la formation de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (réaction 3).



Par la réaction de Fenton, H_2O_2 peut traverser les membranes biologiques et réagir avec les métaux de transition comme Cu^+ (réaction 5) et Fe^{2+} (réaction 4) agissent comme catalyseurs pour générer l'espèce réactive la plus puissante, l'hydroxyle radicalaire (OH). Par la réaction dite de Haber et Weiss (Valko *et al.*, 2006)., le H_2O_3 et O_2 donnent également naissance au radical hydroxyle (réaction 6) .



- **Systèmes De Défense : Cellules phagocytaires**

Les cellules phagocytaires du système immunitaire (polynucléaires et macrophages), Possèdent une enzyme membranaire appelée NADPH oxydase, spécialisée dans la production de radicaux superoxydes (O_2). Normalement dormante, cette enzyme devient active lors de la stimulation de la cellule phagocytaire. Dans la

littérature internationale, la forte consommation d'oxygène qui en résulte et appelée "salve respiratoire". La formation de molécules telles que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ou l'hypochlorite (ClO), qui sont essentielles à la décomposition du matériel phagocyté, provient de cette production de superoxyde. Cette voie de production de produits réactifs dérivés de l'oxygène est particulièrement stimulée au cours des processus infectieux et peut contribuer au stress oxydatif susceptible d'aggraver ces conditions (McKechnie *et al.*, 1986).

De nombreuses cellules produisent du monoxyde d'azote (NO) via la NO-synthase (Ahsan *et al.*, 2003), crucial pour le tonus vasomoteur. Une autre NO-synthase, induite par les cytokines et les endotoxines, génère des quantités élevées de NO. Des concentrations élevées de NO peuvent être nocives car elles réagissent avec les radicaux superoxydes pour former le peroxynitrite, un puissant oxydant qui peut se décomposer en autres oxydants.

- **La xanthine-déshydrogénase**

L'enzyme ubiquitaire xanthine-déshydrogénase est impliquée dans la catabolisation de l'ATP. En raison des phénomènes d'ischémie-reperfusion, cette enzyme est transformée en xanthine-oxydase. En bref, cette altération empêche le catabolisme de l'ATP en l'absence d'oxygène. En revanche, cette enzyme produit du superoxyde lorsqu'elle est en présence d'oxygène, de xanthine ou de xanthine hybride. Cette voie de synthèse des dérivés de l'oxygène contribue en partie au stress oxydatif associé aux phénomènes d'ischémie-reperfusion (lésions d'ischémie-reperfusion, ou ICU, ou hémorragies régionales sévères). Cependant, l'évolution du stress oxydatif du septique de rat n'est pas significativement affectée par l'inhibition de cette enzyme par l'allopurinol (McKechnie *et al.*, 1986).

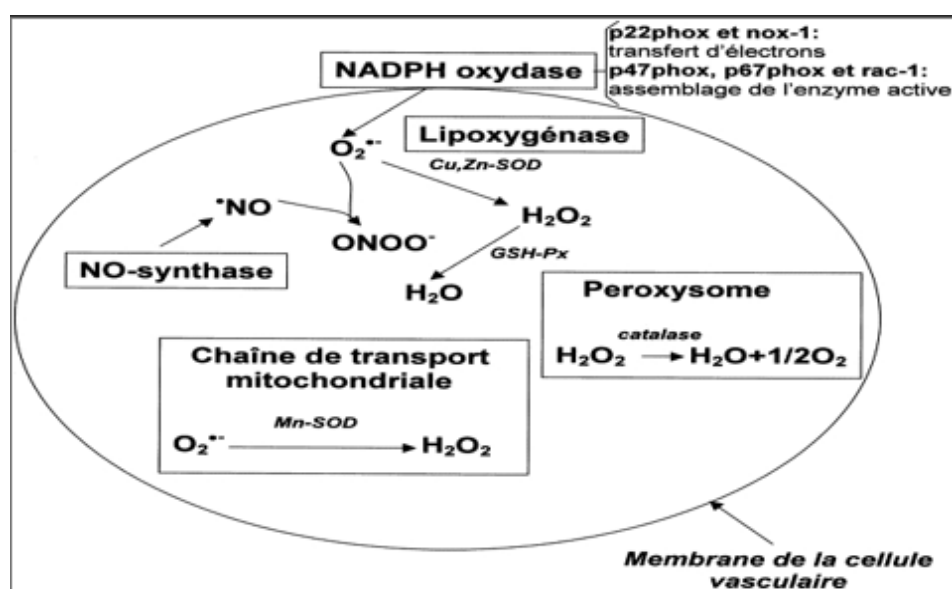


Figure II-2 : Principales sources endogènes d'espèces réactives oxygénées. (Bonnefont *et al.*, 2002)

II.1.1.2.2 Génération exogène des radicaux libres

Les radicaux libres peuvent également être engendrés par des sources externes, notamment la respiration de l'air contaminé. Ces sources sont détaillées dans le (tableau II-2) Des études épidémiologiques signalent que les particules fines de moins de 10 μm présentes dans l'atmosphère polluée augmentent le risque de crises d'asthme et de broncho-pneumopathie chronique obstructive. Ces minuscules particules dans l'atmosphère contaminée génèrent des radicaux libres, déclenchant une inflammation pulmonaire et endommageant les cellules (Niki *et al.*, 1984).

Les composés organiques et les ions métalliques, principaux constituants de ces particules, peuvent provenir de sources industrielles. Les gaz d'échappement des véhicules renferment également des hydrocarbures aromatiques polycycliques nocifs, non seulement producteurs de radicaux libres, mais aussi cancérigènes. Il est conseillé de limiter l'exposition à cette pollution en portant des masques, notamment pour les patients vulnérables, comme ceux souffrant de maladies cardiaques coronariennes (Bors *et al.*, 1984).

Tableau II-2:Sources externes de stress oxydatif (Dasgupta et Klein., 2014).

Source externe	Comment
Pollution de l'air	-L'exposition aux particules présentes dans l'air pollué peut produire un stress oxydatif important, augmentant le risque d'asthme, de maladies cardiovasculaires, de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et de cancer du poumon.
Particules inorganiques dans l'air	-L'Ingestion de particules minérales provenant de la poussière chez les personnes travaillant dans l'industrie peut provoquer un stress oxydatif, en particulier si l'air contient des poussières minérales fines (quartz, silice et amiante).
Tabagisme	-Les oxydants présents dans la fumée de tabac peuvent endommager les poumons, provoquant une BPCO et augmentant même le risque de cancer du poumon.
Certains médicaments	-Des médicaments tels que la bléomycine, l'adriamycine et la sulfasalazine peuvent produire un stress oxydatif.

Solvants industriels	-Certains solvants industriels, tels que le chloroforme et le tétrachlorure de carbone, peuvent provoquer des lésions oxydatives en cas d'inhalation.
Exposition aux radiations	-L'exposition à une lumière ultraviolette excessive, l'exposition

II.1.2 Stress oxydatif

II.1.2.1 Stress oxydatif : physiologie et implications dans les maladies courantes

Le stress oxydatif est un concept relativement nouveau, largement utilisé dans les sciences médicales au cours des trois dernières décennies. Il joue un rôle important dans la physiologie des maladies courantes telles que le diabète, l'hypertension, la pré-éclampsie, l'athérosclérose et l'insuffisance rénale aiguë.

Les cellules, par le biais du métabolisme de l'oxygène, génèrent des espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui peuvent être potentiellement nocives. Dans des circonstances normales, un équilibre est maintenu entre le taux et l'intensité de la formation d'oxydants et leur élimination. Toutefois, un déséquilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants entraîne un stress oxydatif. Des niveaux élevés de ROS dans les cellules biologiques ont un impact profond sur leur fonctionnalité, entraînant une altération de la fonction cellulaire, un vieillissement accéléré ou l'apparition de maladies (Rodrigo., 2009).

II.1.3 Les effets des radicaux libres

II.1.3.1 Les effets bénéfiques

Bien qu'elles soient le plus souvent associées à leurs effets délétères, les radicaux libres sont également essentiels au bon fonctionnement de notre organisme. Cependant, les bénéfices des radicaux libres nécessitent de faibles concentrations dans l'environnement cellulaire. Voici quelques exemples physiologiques qui démontrent la nécessité d'avoir des radicaux libres (RL) (Close et *al.*, 2005 ; Babior., 2000).

II.1.3.2 Rôle dans la contraction musculaire

Le mécanisme de la contraction musculaire fait intervenir les radicaux libres. Plusieurs études scientifiques ont démontré que les radicaux libres influencent sur le couplage excitation-contraction au niveau des fibres musculaires (Close et *al.*, 2005). À cet égard, Favero et *al* (1995) ont démontré que le radical H₂O stimule l'ouverture des canaux calciques et favorise la libération de Ca²⁺ au niveau du réticulum sarcoplasmique.

II.1.3.3 Rôle immunitaire

Les radicaux libres ont un rôle dans la réponse immunitaire. Ils sont produits par les cellules phagocytaires et sont employés dans la lutte contre les bactéries. La phagocytose des bactéries et des parasites par les macrophages ou les polynucléaires s'accompagne de la création violente et intensive d'espèces réactives de l'oxygène appelées oxydants d'éclatement, ou oxydants d'explosion. Au sein du phagosome, l'activation de la NADPH oxydase, ainsi que l'action des superoxydes dismutases (SOD) et de la nitrique synthase (NOS), aboutissent à un mélange hautement corrosif de O_2 , OH, H_2O , et ONOOH. Ce mélange réactionnel oxyde tous les composants bactériens (Favier et *al.*, 2003).

II.1.3.4 L'intervention dans l'expression des gènes

Les radicaux libres (RL) interviennent dans l'expression des gènes en influençant directement des facteurs de transcription tels qu'AP-1 et NF-kB, ainsi que les voies de signalisation impliquant les MAPK (Uchida et *al.*, 1999 ; Moeller et *al.*, 2004 ; Cyrne et *al.*, 2013).

Les RL induisent l'expression de nombreux gènes en accélérant la dégradation de l'inhibiteur de NF-kB (IKB), libérant ainsi NF-kB pour activer la transcription génique (Stomek., 2012). De plus, les RL régulent l'activité d'AP-1 en réduisant les résidus cystéine de la protéine Jun, permettant la liaison d'AP-1 à sa séquence-cible d'ADN et stimulant la transcription de gènes impliqués dans la production d'antioxydants cellulaires) Abate et *al.*, 1990).

II.1.4 Antioxydant

II.1.4.1 Définition

Un antioxydant peut être défini comme une substance qui, à des concentrations relativement faibles par rapport à celles de l'oxydable, ralentit ou empêche l'oxydation d'une substance oxydable (Halliwell et Gutteridge., 2015).

II.1.4.2 Classification des antioxydants

Les molécules ayant des propriétés antioxydantes peuvent être produites de manière endogène ou ingérées de manière exogène par le biais d'un régime alimentaire ou de compléments alimentaires.

II.1.4.2.1 Les mécanismes de défense endogènes

Les antioxydants produits naturellement par le corps se divisent en deux catégories : les enzymatiques, comprenant la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase..., et les non enzymatiques, tels que l'acide urique, la bilirubine les oligoéléments, etc

➤ **Antioxydants enzymatiques**

• **Superoxyde dismutase**

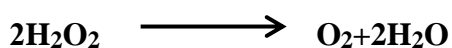
La superoxyde dismutase (SOD) : est une enzyme clé dans la neutralisation du radical libre superoxyde, avec trois formes identifiées : la SOD1 cytosolique, la SOD2 mitochondriale et la SOD3 extracellulaire (McCord., 1976 ; Marklund, 1982). Ces enzymes sont abondamment exprimées dans le cerveau, avec une présence principalement dans les astrocytes pour la SOD1 et dans les neurones pour la SOD2 (Maier et Chan., 2002) Implications dans les troubles neurodégénératifs : augmentation de l'expression de la SOD dans la maladie d'Alzheimer et les accidents vasculaires cérébraux (Liu *et al.*, 1993 ; Matsuyama *et al.*, 1993). Dans la sclérose en plaques, augmentation de l'expression génétique de la SOD1 dans les lésions actives de démyélinisation (Tajouri *et al.*, 2003).

Dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale augmentation de l'immunomarquage de la SOD2 (Qi *et al.*, 1997) Les composés mimétiques de la SOD montrent des effets bénéfiques dans les modèles animaux d'ischémie et de maladie de Parkinson, suggérant leur potentiel protecteur dans les modèles d'EAE (Shimizu *et al.*, 2003 ; Pong., 2003).



• **La catalase**

La catalase, enzyme présente dans les peroxysomes, joue un rôle crucial dans l'élimination du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire. Dans les cas des troubles neuroinflammatoires comme l'EAE, une diminution de l'expression et de l'activité de la catalase est observée, entraînant des altérations peroxysomales (Singh *et al.*, 2004). Des études sur des cobayes atteints d'EAE ont montré que le traitement à la catalase réduit la démyélinisation, renforce l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), et améliore les symptômes neurologiques (Guy *et al.*, 2004). De plus, l'administration de catalase a également réduit la sévérité des signes cliniques dans un modèle d'EAE chez le rat. Des études utilisant des vecteurs viraux ont démontré que la régulation de l'expression de la catalase améliore également l'EAE (Guy et Qi., 1998) suggérant ainsi son potentiel thérapeutique dans les troubles neuroinflammatoires.



• **Glutathion peroxydases**

Les glutathion peroxydases, une famille d'enzymes contenant du sélénium, sont cruciales dans la détoxification des peroxydes cellulaires, notamment le peroxyde d'hydrogène. Dans le système nerveux central (SNC), l'activité de la glutathion peroxydase-1 semble même surpasser celle de la catalase (Marklund., 1982). Des études ont montré une augmentation significative de l'expression du gène de la glutathion peroxydase dans les lésions inflammatoires de la SEP (Tajouri *et al.*, 2003), et le traitement par le *glutathion peroxydase* a été

associé à une réduction de la perte d'intégrité de la barrière hémato-encéphalique dans l'EAE chronique (Guy *et al.*, 1989), soulignant ainsi son rôle protecteur potentiel dans la neuroinflammation.



➤ **Antioxydants non enzymatiques**

• **Le glutathion réduit (GSH)**

Le glutathion réduit (GSH) joue un rôle très important dans la neutralisation des radicaux libres en agissant directement sur eux et en servant de substrat principal à l'enzyme glutathion peroxydase (GPX) pour éliminer les peroxydes d'hydrogène. En période de stress oxydant, le niveau de GSH tend à baisser, justifiant ainsi l'importance d'évaluer le glutathion oxydé (GSSG) et le rapport GSH/GSSG pour mieux comprendre son fonctionnement. Une diminution de ce ratio indique une activation des défenses antioxydantes pour contrer les effets néfastes des radicaux libres (Hellsten *et al.*, 2001).

• **L'acide urique**

L'acide urique est un produit métabolique dérivé du catabolisme des bases puriques. Il contribue de manière significative à la capacité antioxydante du plasma, représentant environ 60% de son activité antioxydante totale et plus de 80% en combinant les concentrations de l'acide ascorbique et de l'acide urique (Whitehead *et al.*, 1992). En situation de stress oxydant, notamment lors de phénomènes d'ischémie-reperfusion, la concentration d'acide urique augmente. Cela est dû à l'action des xanthine oxydases formées pendant ces phénomènes, qui produisent des radicaux libres et convertissent les hypoxanthines en xanthine et en acide urique (Glantzounis *et al.*, 2005 ; Johnson *et al.*, 2009).

• **La bilirubine**

La bilirubine est un sous-produit de la dégradation de l'hémoglobine, principalement formée par la catabolisation de cette dernière par les cellules réticulo-endothéliales. En raison de sa nature non hydrosoluble, la bilirubine se lie à l'albumine. Cette liaison empêche la bilirubine de pénétrer dans les tissus riches en lipides, tels que le cerveau. De plus, la bilirubine peut oxyder les molécules d'oxygène simples et les radicaux peroxydes, offrant ainsi une protection à l'albumine et aux acides gras qui lui sont liés contre les attaques radicalaires (Haleng *et al.*, 2007 ; Grochot-Przeczek *et al.*, 2012).

II.1.4.2.2 Les mécanismes de défense exogène

Les antioxydants exogènes proviennent de notre alimentation, qui se compose de fruits et de légumes riches en vitamines C et E, en caroténoïdes et en flavonoïdes, ainsi que d'oligoéléments tels que le zinc, le cuivre et le sélénium, qui sont des cofacteurs des enzymes antioxydantes (Defraigne *et Pincemail.*, 2008).

➤ **Les vitamines**

• **La vitamine A**

Cette expression fait référence à la combinaison de la provitamine A et des rétinoïdes, également connus sous le nom de caroténoïdes. Ces derniers sont principalement reconnus comme des précurseurs de la vitamine A, comme le B-carotène. Les ténioïdes sont des agents anti-radicalaires puissants. De plus, ils jouent un rôle protecteur contre les réactions de photosensibilisation. Leurs effets varient en fonction de la concentration en caroténoïdes ; à faible concentration, ils agissent comme des antioxydants, tandis qu'à plus forte concentration, ils se comportent comme des pro-oxydants (Valko *et al.*, 2006 ; Hozawa *et al.*, 2007).

• **La vitamine C**

La vitamine C, ou acide ascorbique, est essentielle pour la plupart des mammifères, à l'exception des mâles qui doivent obtenir environ 100 mg par jour via une alimentation riche en fruits. Elle agit comme un puissant oxydant contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et prévient la peroxydation des lipides. La formation d'un radical intermédiaire, le radical ascorbyle est cruciale pour régénérer la vitamine E oxydée. Cependant, lorsqu'elle se lie à des ions métalliques comme le fer, elle peut devenir oxydante, catalysant ainsi des réactions telles que celle de Fenton, conduisant à la formation de nouveaux ERO. Ses rôles incluent le soutien du système immunitaire, la synthèse du collagène et des globules rouges, ainsi que son implication dans le métabolisme du fer (Singh *et al.*, 2005).

• **La vitamine E**

Ce nom fait référence à un groupe d'isomères, qui comprend les tocophérols et les tocotriénols. Deux isomères particulièrement intéressants d'un point de vue biologique sont l'a- et le y-tocopherol. Leur nature hydrophobe leur permet de s'infiltrer dans les riches membranes AGPI, où ils agissent comme un facteur de protection en réagissant avec les radicaux peroxydes (ROO) pour produire un tocophéryle radicalaire, favorisant ainsi la peroxydation des lipides. Il semble que l'y-tocophérol soit le plus efficace à ce niveau si l'a-tocophérol est le plus abondant (Singh *et al.*, 2005 ; Haleng *et al.*, 2007).

➤ **Caroténoïde**

Les caroténoïdes, présents dans les fruits, légumes et produits laitiers, sont des composés phytochimiques qui protègent contre les dommages oxydatifs. Ils agissent en améliorant le métabolisme de désintoxication, en inhibant l'expression des oncogènes et en augmentant l'activité des jonctions lacunaires. Des exemples incluent l'alpha et le bêta-carotène, le lycopène, la lutéine, etc. Leur structure polymérique leur permet d'absorber la lumière et de neutraliser l'oxygène singulet, agissant ainsi contre les espèces réactives ou radicalement libres, prévenant ainsi diverses formes de cancer (Hale., 2003).

II.1.4.3 Autres antioxydants

II.1.4.3.1 Les oligoéléments

Les oligoéléments jouent un rôle crucial en tant que cofacteurs des enzymes antioxydantes, mais ce ne sont pas des antioxydants au sens traditionnel du terme puisqu'ils ne peuvent pas percer le RE.

- **Le cuivre**

En raison de sa facilité à passer de sa forme réduite (Cu^2) à sa forme oxydée (Cu), le cuivre est un cofacteur pour de nombreuses enzymes à des concentrations physiologiques, don't la SOD, le cytochrome C oxydase et la dopamine -hydroxylase (Laliberte *et* Labbe, 2008 ; Jomova *et* Valko., 2011). Il possède notamment des propriétés antioxydantes. Ainsi, il catalysera la transformation du ER par la réaction de Haber-Weiss. Cependant, il joue un rôle important dans l'initiation des réactions de génération de ER (fenton) en tant que métal de transition et peut devenir pro-oxydant à des concentrations élevées (Haleng *et al.*, 2007 ; Laliberte *et* Labbe, 2008).

- **Le sélénium**

En tant que cofacteur de la GPx, le sélénium joue un rôle crucial dans la défense antioxydante. Dans l'alimentation, on trouvera surtout du sélénium organique, associé à l'acide aminé cystéine. Le sélénium organique est mieux absorbé ; il subit un métabolisme hépatique qui produit les intermédiaires nécessaires à la synthèse de dérivés physiologiquement actifs tels que la GPx (Haleng *et al.*, 2007).

- ✓ **Le zinc**

Le zinc est l'un des cofacteurs clés de la SOD, avec le cuivre. Il inhibe le développement des réactions ER causées par le fer ou le cuivre et protège les groupes thiols des protéines de l'oxydation causée par le fer (Parma *et al.*, 2004). Le rapport Cu/Zn, qui est souvent inférieur à 1,5, est un bon indicateur du niveau de stress oxygénique d'un individu. Une carence en zinc peut provoquer un stress oxygénique susceptible d'entraîner des maladies chroniques (Jomova *et* Valko., 2011). En outre, le zinc fonctionne comme cofacteur pour plusieurs enzymes, ce qui lui permet de participer à une variété de processus tels que le métabolisme des nucléotides, la synthèse des prostaglandines, l'activité de l'anhydrase carbonique, et plus encore.

II.1.4.4 Flavonoïdes

Ils appartiennent à la famille des polyphénols. Les flavonoïdes ont la capacité d'inhiber la lipoperoxydation in vitro, en particulier dans les LDL, ET de précipiter les RIs tels que OH, NO, ET l'anion hypochlorite (HClO) (Rice-Evans *et al.*, 1996 ; Halliwell *et al.*, 2007). Leur activité antioxydante in vivo n'est pas encore bien établie. Cependant, certaines recherches ont montré que les flavonoïdes ont un effet économisant sur la vitamine E, et le bêta-carotène. (Halliwell *et al.*, 2007).

II.1.4.1 Mécanismes d'action des antioxydants

Selon les recherches de Halliwell (1996), les antioxydants peuvent agir de plusieurs manières : en capturant directement les radicaux libres, en inhibant les enzymes responsables de leur production et en renforçant les mécanismes de défense antioxydants du corps (Fig II-3).

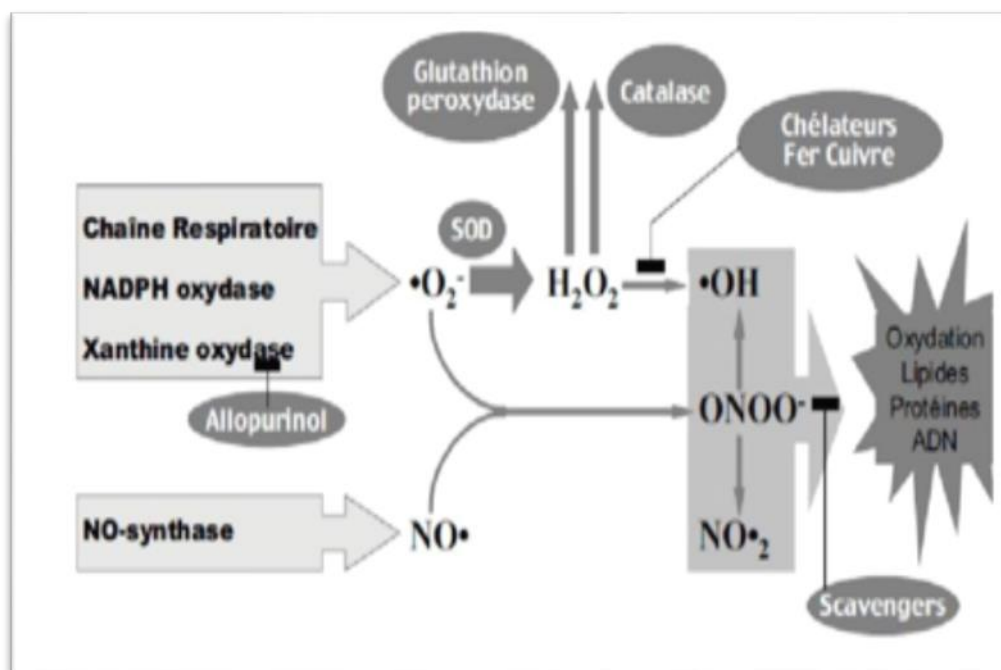


Figure II-3: Action des antioxydants au cours du métabolisme des dérivés réactifs de l'oxygène Benabed., 2018).

II.1.5 Méthodes d'évaluation des propriétés antioxydants *in vitro*

Diverses approches sont disponibles pour évaluer l'activité antioxydante des aliments et des systèmes biologiques (Ali *et al.*, 2008 ; Scherer *et* Godoy., 2009). Ces méthodes peuvent être divisées en deux catégories en fonction de deux mécanismes : le transfert d'atome d'hydrogène ou le transfert d'un simple électron (Sanchez-Moreno., 2002 ; Huang *et al.*, 2005).

II.1.5.1 Les techniques du premier groupe

Sont utilisées pour évaluer la peroxydation lipidique en utilisant un substrat lipidique ou lipoprotéique, et la mesure de cette propriété est exprimée par le degré d'inhibition de l'oxydation (Sanchez-Moreno *et* Larrauri, 1998).

II.1.5.2 Les méthodes du deuxième groupe

Sont utilisées pour mesurer la capacité de piégeage des radicaux libres, comprenant le balayage de différentes substances telles que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), l'acide hypochloreux (HOCl), l'hydroxyle (OH), les *anions superoxyde* (O₂⁻), le *peroxyde* (ROO), et l'*oxyde nitrique* (NO) (Sanchez-Moreno., 2002).

- Parmi ces techniques, on trouve :

La méthode ORAC (Capacité d'absorbance du radical de l'oxygène) (Cao *et al.*, 1993).

La méthode ABTS (2,2-azinobis (3-éthyle-benzothiazoline-6-sulphonate)) ou TEAC (Capacité antioxydante équivalente de Trolox) (Miller *et al.*, 1993).

La méthode FRAP (Capacités réductrices ferriques d'antioxydants) (Benzie *et Strain.*, 1996).

La méthode du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) (Brand-Williams *et al.*, 1995).

La méthode DMPD (Balayage du radical cation N. N- *dimethyl-p-phenylenediamine*) (Li *et al.*, 1994).

La méthode TOSC (Capacité du piégeage des oxy-radicaux totaux) (Winston *et al.*, 1998).

La méthode TRAP (Paramètre du piégeage du radical total) (Wayner *et al.*, 1985).

La méthode de photochimiluminescence (PCL) (Popov *et al.*, 1987).

La méthode d'hémolyse (Charfi., 1995).

II.1.6 Activité antioxydante du genre l'*Helianthemum lippii* (L.) Pers

La mise en évidence de l'activité antioxydante in vitro d'*Helianthemum lippii* (L.) Pers. Est effectuée par des tests, à savoir le piégeage du radical libre DPPH et essai de pouvoir réducteur capacité antioxydante totale (TAC) ,essai de blanchiment de l'acide *linoléique*/β-carotène (BCB).

II.1.6.1 Activité de piégeage des radicaux libres DPPH

La solution de 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl est préparée en dissolvant 2,4 mg de DPPH dans 100 ml de méthanol. Le même volume de chaque extrait phénolique (ou d'acide ascorbique comme contrôle) et de la solution de DPPH préparée est mélangé. Le mélange réactionnel est brièvement agité, puis laissé refroidir à température ambiante pendant 30 minutes à l'abri de la lumière. À 517 nm, l'absorbance du milieu réactionnel est mesurée et comparée à celle du contrôle (méthanol-eau distillée) (Mansouri *et al.*, 2005).

II.1.6.2 Essai de pouvoir réducteur

Le pouvoir réducteur de l'extrait a été déterminé en utilisant la méthodologie d'Oyaizu (*Oraiza.*, 1986). Ils ont préparé le tout dans de l'eau distillée et ont combiné un tampon phosphate (2,5 ml, 0,2 M, pH 6,6) avec différentes concentrations d'extrait (mg/ml) d'eau et 2,5 ml de ferricyanure de potassium à 1 %. Le mélange a

été incubé à 50 °C pendant 20 minutes. Des ajouts d'acide trichloracétique (2,5 mL, solution aqueuse à 10 %) ont été effectués dans des aliquotes et le mélange a ensuite été centrifugé à 3000 rpm pendant 10 minutes. Après séparation, 2,5 ml de surnageant, 2,5 ml d'eau purifiée et 0,5 ml de solution fraîche de FeCl₃ ont été combinés. L'absorbance a ensuite été calculée à 700 nm. L'acide ascorbique a été utilisé comme contrôle positif. Dans cette procédure, plus l'absorbance est élevée, plus le pouvoir réducteur est important.

II.1.6.3 Capacité antioxydante totale (TAC)

L'activité antioxydante totale des fractions a été évaluée par la technique du phosphomolybdate en utilisant l'acide ascorbique AA comme étalon. Une aliquote d'un extrait a été mélangée avec 0,3 ml de l'extrait et 3 ml de la solution réactive (acide sulfurique 0,6 M, phosphate de sodium 28 mM et molybdate d'ammonium 4 mM). Le mélange réactionnel a été incubé dans un tube pendant 90 minutes à 95 °C. À l'aide d'un spectrophotomètre, l'absorbance de la solution à 695 nm par rapport à un blanc a été calculée. Les équivalents d'acide ascorbique en mg par gramme d'extrait ont été calculés à l'aide du graphique standard de l'AA (Islam *et al.*, 2013).

II.1.6.4 Essai de blanchiment de l'acide linoléique/ β -carotène (BCB)

Les propriétés anti-péroxydation lipidique des échantillons ont été évaluées à l'aide de la technique de l'acide linoléique/ β -carotène. Un spectrophotomètre a été utilisé pour mesurer l'absorbance au temps zéro à 470 nm dès que l'échantillon a été ajouté à chaque tube. Les tubes ont ensuite été incubés à 50 degrés Celsius dans un bain d'eau chaude. Après deux heures, les lectures d'absorbance ont été évaluées une nouvelle fois à 470 nm. L'acide gallique a été utilisé comme contrôle positif. Un blanc sans β -carotène a été réalisé pour permettre la soustraction du bruit de fond (Islam *et al.*, 2013).

Le pourcentage d'inhibition du blanchiment (I bleaching percent) a été calculé à l'aide de la formule ci-dessous :

$$\text{I bleaching (\%)} = [(\text{Absorbance après 2h d'essai}) / (\text{Absorbance initiale})] \times 100.$$

✓ Les principes de dosage et les paramètres expérimentaux utilisés dans les méthodes de détermination de l'activité antioxydante varient et, par conséquent, les contributions des différents antioxydants au potentiel antioxydant global varient. Pour examiner les propriétés antioxydantes de l'extrait brut et des composants bioactifs, les tests DPPH, pouvoir réducteur, TAC et BCB ont été utilisés. Les résultats sont présentés dans la (Fig II-4), (Laib *et* Djahra., 2023).

❖ Activité de piégeage du radical DPPH

Dans le test DPPH, l'activité de piégeage de DPPH la plus élevée est celle des tanins avec une IC₅₀ de 2,404± 0,24 µg/mL, Suivie par la fraction anthocyanique IC₅₀ = 2,868± 1,67 µg/mL, puis par l'extrait aqueux d'*Helianthemum lippii* (L.) pers avec une IC₅₀ de 3,085±1,28 µg/mL. D'autre part, la fraction. En revanche, la

fraction d'acétate d'éthyle et la fraction butanolique ont une faible activité anti-radicalaire avec une CI_{50} de $4,546 \pm 0,041$ et $5,061 \pm 0,033$ $\mu\text{g/mL}$ respectivement (Laib et Djahra., 2023).

❖ Pouvoir réducteur

L'utilisation des paramètres EC_{50} est un indice permettant de comparer et d'évaluer l'importance du pouvoir réducteur d'*Helianthemum lippii* (L.) pers et des substances bioactives. Le pouvoir réducteur le plus élevé a été observé dans les tanins, la fraction d'acétate d'éthyle et la fraction butanolique ($0,592 \pm 0,054$, $1,058 \pm 0,031$ et $1,172 \pm 0,04$ $\mu\text{g/mL}$ respectivement). La concentration EC_{50} variait entre $1,633 \pm 0,076$ pour l'anthocyanine et $1,724 \pm 0,021$ $\mu\text{g/mL}$ pour d'*Helianthemum lippii* (L.) pers. Ces capacités de tous nos échantillons étaient inférieures à celle de l'acide ascorbique $0,225 \pm 0,032$ $\mu\text{g/mL}$ (Laib et Djahra., 2023).

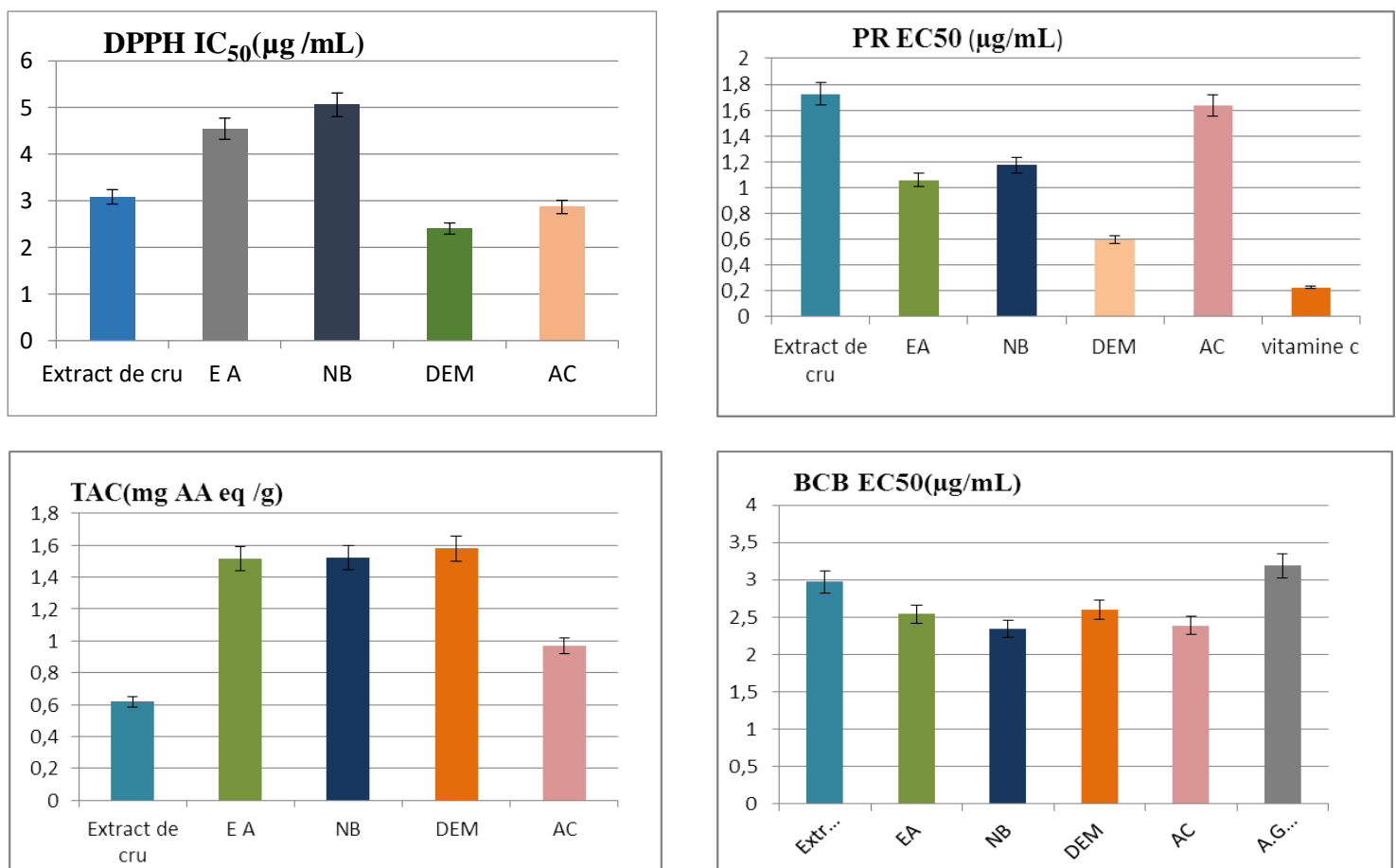


Figure II-4: Capacités antioxydantes d'*Helianthemum lippii* (L.) pers et de ses fractions (toutes les résultats sont de laib et djahra., 2023).

❖ Capacité antioxydante totale

L'activité antioxydante la plus élevée correspond aux tannins avec 1,58 mg AA eq/g, à la fraction d'acétate d'éthyle et la fraction butanolique (1,518 mg AA eq/mg et 1,522 mg AA eq/g), puis l'anthocyane 0,97 mg/g et enfin l'extrait de crud avec 0,618 mg AA eq/g d'équivalents d'acide ascorbique (Laib et Djahra., 2023).

❖ Essai de blanchiment de l'acide linoléique et du b-carotène (BCB)

Enfin, la capacité d'une substance à empêcher l'oxydation du b-carotène par les radicaux libres produits lors de la peroxydation de l'acide linoléique a été évaluée à l'aide du test BCB. Lors de la peroxydation de l'acide linoléique a été évaluée à l'aide de la méthode BCB. Les résultats étaient similaires et excellents dans tous les échantillons et étaient meilleurs que l'acide gallique standard ($EC_{50} = 3,19 \pm 0,37 \mu\text{g/mL}$). La fraction n-Butanol a enregistré l'activité maximale avec une valeur ($EC_{50} = 2,34 \pm 0,06 \mu\text{g/mL}$), suivie de la fraction anthocyanine $EC_{50} = 2,39 \pm 0,26 \mu\text{g/mL}$, puis de la fraction acétate d'éthyle $EC_{50} = 2,54 \pm 0,50 \mu\text{g/mL}$. D'autre part, la fraction dichlorométhane et la fraction d'*Helianthemum lippii* (L.) pers a une activité moindre par rapport à l'activité des autres échantillons avec une EC_{50} de $2,60 \pm 1,18 \mu\text{g/mL}$ et de $2,9715 \pm 0,012 \mu\text{g/mL}$ Respectivement (Laib et Djahra., 2023).

-Les résultats précédents ont montré ce qui suit :

- ❖ Les plantes médicinales possèdent une grande variété d'activités pharmacologiques, largement dues à leurs composants phytochimiques (David., 1998). Des études ont également montré que les contraintes biotiques (telles que les espèces, les organes et les stades physiologiques) et abiotiques (comme la salinité, la luminosité, le manque d'eau et les facteurs du sol) courantes dans les zones désertiques peuvent stimuler le métabolisme phénolique en réponse au stress oxydatif (Ksouri et al., 2008). Cette conclusion est étayée par les résultats de Benhamou et al. 2009.
- ❖ Les parties aériennes d'*Helianthemum lippii* (L.) pers ont été soumises à une évaluation de leur extrait aqueux et de leurs éléments bioactifs à travers trois tests distincts : DPPH, pouvoir réducteur, capacité antioxydante totale et BCB. Nos résultats ont démontré une activité antioxydante élevée dans tous les échantillons. Les tanins et les anthocyanes se sont avérés plus efficaces dans la neutralisation des radicaux libres DPPH que l'extrait brut et les autres fractions, probablement en raison de l'activité antioxydante supérieure des composants bioactifs extraits, par rapport à l'extrait aqueux dû à l'ajout d'additifs. De plus, tous les antioxydants ne sont pas inclus dans la teneur phénolique totale de l'extrait brut (Özkan et al., 2004).
- ❖ Les tests DPPH et de pouvoir réducteur ont confirmé que les tanins affichent une activité antioxydante remarquable, en accord avec des études antérieures qui ont établi une corrélation inverse entre l'activité antioxydante et le nombre de groupes hydroxyles présents dans une substance (Al-Jaber et al., 1991). La

fraction de dichlorométhane a également présenté une activité réductrice significative, ce qui est cohérent avec la présence de divers réducteurs connus pour leurs propriétés antioxydantes (Duh., 1998). Par exemple, le complexe Fe^{3+} /ferricyanure peut être réduit à sa forme ferreuse par des réducteurs, tels que les antioxydants, présents dans la solution (Elzaawely et Tawata., 2012 ; Liu et *al.*, 2011). Ces réducteurs agissent en rompant la chaîne des radicaux libres, ce qui les rend efficaces comme agents antioxydants. De plus, la présence de composés phénoliques dans certains réducteurs inhibe la génération de peroxyde en réagissant avec les précurseurs de peroxyde, renforçant ainsi leur action antioxydante.

- ❖ La capacité antioxydante de l'extrait d'*Helianthemum lippii* (L.) pers différentes fractions ont été classée dans l'ordre suivant : fraction anthocyanique > fraction butanolique > fraction d'acétate d'éthyle > extrait aqueux.
- ❖ Le test repose sur la théorie selon laquelle une substance antioxydante, comme un extrait, convertit le Mo (VI) en Mo (V), produisant ainsi du phosphate de Mo (V) vert. Les tanins contenus dans cette fraction sont associés à des substances phénoliques, et les mécanismes biologiques des effets antioxydants des tanins ne sont que partiellement compris (Chung et *al.*, 1998). Les activités antioxydantes peuvent varier selon les recherches antérieures, et il existe des différences qualitatives et quantitatives entre les extraits et les fractions, qui peuvent contenir divers métabolites secondaires.
- ❖ Cette étude a mis en évidence l'activité antibactérienne et antioxydante prometteuse d'*Helianthemum lippii* (L.) pers et de ses composants bioactifs. Comme démontré dans cette étude, la fraction dichlorométhane d'*Helianthemum lippii* (L.) pers exhibe une activité antioxydante particulièrement élevée, mesurée à travers des tests tels que le DPPH, le pouvoir de réduction et le TAC (capacité antioxydante totale). (Laib et Djahra., 2023).

II.2. L'activité antibactérienne de *H. Lippi* (L.) pers

II.2.1 Les antimicrobiens

Englobe toute substance qui tue ou inhibe la croissance de microorganismes tels que les bactéries, les champignons et les parasites. Cependant, certains documents restreignent ce terme aux médicaments qui ciblent spécifiquement les bactéries, donc des antibiotiques. (Chevalier P., 2012)

II.2.2 Les bactéries

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires vivants qui sont procaryotes (Fig II-6). Elles ont une longueur de quelques micromètres (0,5 à 5 μ m) et peuvent prendre formes diverses formes : Les formes sont sphériques (coques), allongées ou en bâtonnets (bacille) et des spiralées plus ou moins allongées (spirilles).

Les bactéries sont omniprésentes et se retrouvent dans tous les milieux : sol, air, eau, sur les plantes et les animaux... etc. Toutefois, ces multiples espèces bactériennes sont pathogènes et sont à l'origine de maladies infectieuses telles que le choléra, la syphilis et la tuberculose (Hahn et *al.*, 2003).

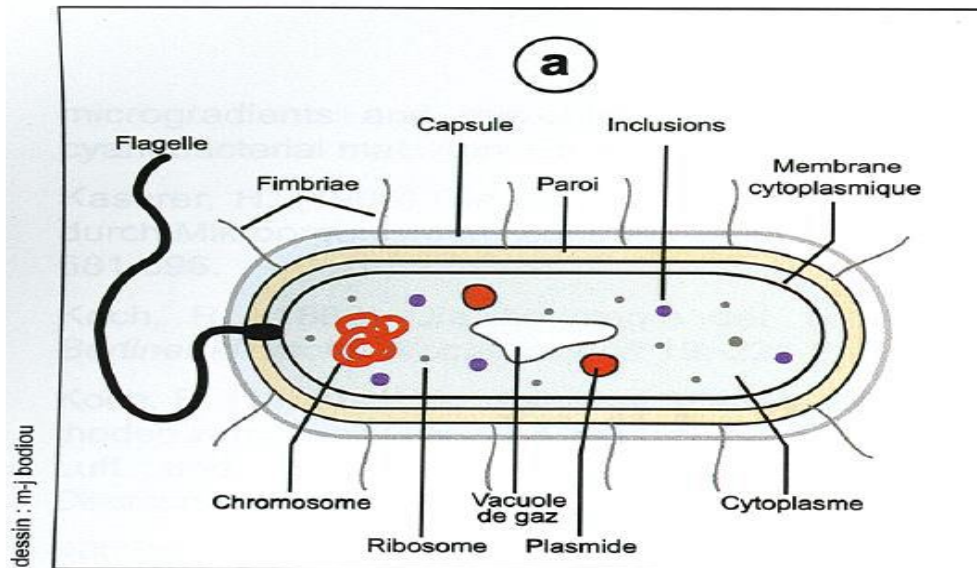


Figure II-5 : Schéma structure d'une cellule bactérienne (Bertrand et *al.*, 2011)

Les bactéries peuvent être classées en fonction de la coloration de Gram, qui distingue deux catégories de bactéries :

- **Les bactéries présentant un gram positif** : Les bactéries à Gram positif sont visibles sous une teinte mauve (Fig II-6)
- **Les bactéries à gram négatif** : Les bactéries à gramme négatif se distinguent par leur couleur rose au microscope. (Hahn et *al.*, 2003).

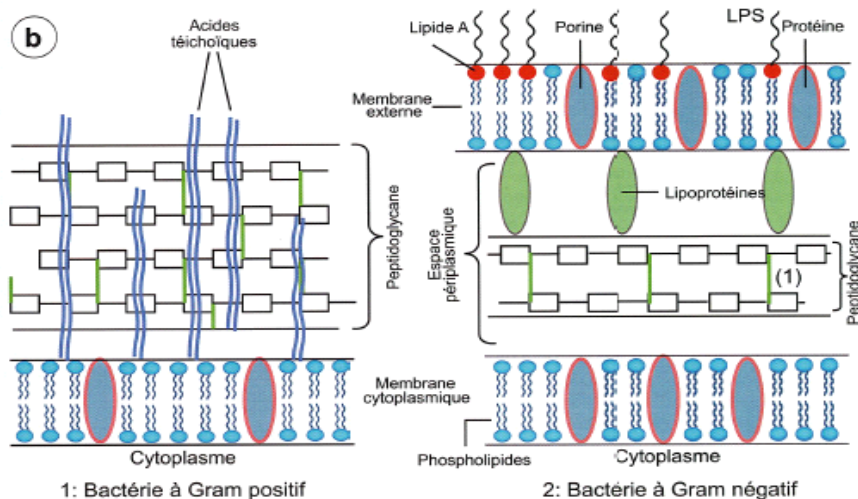


Figure II-6 : Comparaison de l'enveloppe cellulaire des bactéries de type Gram⁺ et Gram⁻ (Bertrand et al., 2011)

II.2.3 Classification des agents antimicrobiens

II.2.3.1 Les Antibiotiques

Le terme "antibiotique" vient des mots grecs "anti" signifiant "contre" et "bios" signifiant "vie", et a été introduit à la fin du 19^{ème} siècle. À l'origine, il désignait toute substance qui manifestait un "antagonisme" envers les organismes vivants en général, à faible concentration. Au milieu du 20^{ème} siècle, sa définition a été réduite pour englober toute substance d'origine naturelle produite par un microorganisme (généralement une bactérie ou une moisissure) capable d'inhiber la croissance ou de détruire d'autres microorganismes. Depuis lors, de nombreuses molécules antibiotiques ont été synthétisées ou modifiées en laboratoire (Chevalier P., 2012).

II.2.3.1.1 Origine des antibiotiques

La pénicilline, premier antibiotique utilisé en clinique, est produite par *Penicillium notatum*. sa découverte fortuite est due à l'observation par Fleming du pouvoir inhibiteur d'une colonie de ce champignon vis-à-vis de *S. aureus* lors d'une contamination accidentelle d'une boîte de Pétri.

Pendant longtemps, on a cru que les champignons produisaient des antibiotiques pour se protéger contre les infections bactériennes. Bien que cela soit vrai dans certains cas, on sait maintenant que les microorganismes produisent un large éventail de molécules à activité pharmacologique. Cette production de molécules peut résulter de leur capacité à essayer différentes voies métaboliques (métabolites secondaires) jusqu'à ce qu'une molécule confère un avantage dans leur environnement.

Bien que de nombreux antibiotiques proviennent initialement de sources naturelles, des modifications chimiques sont souvent apportées pour améliorer leur efficacité ou modifier leurs paramètres

pharmacocinétiques. Ainsi, la plupart des antibiotiques utilisés en clinique sont obtenus par semi-synthèse. Cependant, grâce aux progrès de la chimie, la synthèse totale de certains antibiotiques est maintenant réalisable de manière économique (Françoise et Tulkens., 2007).

II.2.3.1.2 Le mode d'action des antibiotiques

Est diversifié et complexe, ce qui nécessite leur classification en fonction de leur effet sur les agents infectieux ou de leurs structures chimiques. Les familles d'antibiotiques incluent les aminoglycosides, les bêta-lactamines, les céphalosporines, entre autres. Pour être utilisables en pratique clinique, les antibiotiques doivent être sélectifs dans leur action sur les germes cibles, sans perturber les cellules de l'hôte. Leur mode d'action varie selon leur classe. (Smaoui S., 2010).

- **Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne**

De nombreux antibiotiques agissent en inhibant la synthèse du peptidoglycane, un composant crucial de la paroi des bactéries Gram-positives et Gram-négatives. Ce processus se déroule en trois étapes : la formation des unités de base à l'intérieur de la bactérie, leur transport à travers la membrane cytoplasmique, et leur intégration dans le peptidoglycane préexistant. Deux enzymes essentielles interviennent dans cette dernière étape : une transglycosylase et une transpeptidase. Les antibiotiques peuvent perturber chacune de ces étapes, par exemple, les β -lactames inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane. (Smaoui S., 2010).

- **Inhibiteurs de la synthèse protéique**

Certains antibiotiques ciblent la production de protéines chez les microorganismes, perturbant leur cycle de vie. Parmi eux :

- Les phénicolés et les tétracyclines agissent en se liant aux ribosomes, bloquant ainsi l'élongation des chaînes peptidiques et arrêtant la synthèse des protéines. (Smaoui S., 2010).

- L'acide fusidique empêche l'ajout de nouveaux acides aminés à la chaîne peptidique en formation en bloquant la translocation. (Smaoui S., 2010).

- Les aminosides induisent des erreurs de lecture dans le message génétique, entraînant des dysfonctionnements cellulaires tels que des altérations de la membrane cytoplasmique et le blocage des systèmes de sécrétion et de respiration. (Smaoui S., 2010).

- **Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques et de leurs précurseurs**

Certains antibiotiques agissent en bloquant directement la synthèse des acides nucléiques, comme les quinolones, qui inhibent les enzymes responsables de la conformation de l'ADN, tandis que d'autres, comme les nitroimidazoles et les nitrofuranes, nécessitent une réduction pour devenir actifs, provoquant des coupures et des mutations de l'ADN. Un autre groupe d'antibiotiques cible les précurseurs de synthèse des acides nucléiques, tels que les folates, essentiels à la formation des bases puriques et pyrimidiques. Les sulfamides et

les 2-4-diaminopyrimidines appartiennent à cette catégorie. Ces différents antibiotiques offrent une diversité de modes d'action, permettant ainsi un large éventail de choix pour le traitement des infections. (Smaoui S., 2010).

II.2.4 Les différentes méthodes d'évaluation de l'activité antibactérienne

II.2.4.1 La méthode de diffusion

Plusieurs méthodes sont utilisées pour l'évaluation du pouvoir antibactérien d'extraits de plantes, parmi Elles :

II.2.4.1.1 La méthode de diffusion à partir de disques imprégnés, également connue sous le nom de méthode de Kirby-Bauer

Cette approche implique l'imprégnation de disques de papier avec une quantité définie d'agent antibactérien, suivie de leur placement sur un milieu de gélose uniformément ensemencé avec l'organisme cible. À partir du disque, un gradient de concentration des agents antibactériens se forme par diffusion, entraînant une inhibition de la croissance de l'organisme cible à une distance spécifique du disque, corrélée à sa sensibilité.

II.2.4.1.2 La méthode de diffusion à partir des puits

Repose sur un principe similaire à celui de la méthode des disques. Elle consiste à créer des puits dans la gélose d'une profondeur de 2,5 mm, dans lesquels sont ensuite ajoutés les extraits ou les antibiotiques à tester (Carbonnelle., 1988).

II.2.4.2 La méthode de dilution

Est employée tant en milieu solide que liquide. Elle repose sur le principe de mettre en contact un inoculum bactérien standardisé avec des concentrations progressives de la substance antibactérienne testée, suivant une progression bien définie, dans le but de déterminer sa Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) (Burnichon *et* Texier., 2003).

II.2.5 L'activité antibactérienne de *H. Lippi* (L.) pers

Les organismes testés dans le cadre de la recherche sur l'activité antibactérienne d'*H. Lippi* (L.)pers *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* *Bacillus subtilis* et *Klebsiella pneumoniae* ont été utilisés dans l'étude suivante a été déterminée l'activité antimicrobienne des extraits de méthanol d'*H. Lippi* (L.) Pers par la méthode de diffusion sur gélose citée par (Trek *et al.*, 2012) Des disques stériles (6 mm de diamètre) imprégnés de 100 µl de méthanol d'*H. Lippi* (L.) Pers. extraites à trois concentrations (250 µg / ml ; 500 µg / ml et 1000 µg / ml) sont ensuite déposées sur la surface d'agar préalablement ensemencée avec une suspension bactérienne (106 UFC / ml) en phase de croissance exponentielle. Les boîtes de pétri ont été incubées à 37° C pendant 24 h. L'inhibition de la croissance microbienne est déterminée en mesurant le diamètre d'inhibition (mm) de chaque bactérie (Malabadi R B *et al.*, 2012)

II.2.5.1 Description des bactéries étudiées

➤ *Escherichia coli*

Est une bactérie à Gram négatif. Sa forme anaérobie facultative, non sporulée, le rend généralement mobile grâce à ses flagelles. Sa longueur varie de 2 à 6 µm, tandis que sa largeur est comprise entre 1,1 et 1,5 µm. (Steven *et al.*, 2004)

• **Staphylococcus aureus**

Sont des bactéries à Gram positif, ayant une forme sphérique appelée cocci, avec un diamètre compris entre 0,8 et 1 micron. Ils se présentent souvent en diplocoques ou en petits amas ressemblant à une grappe de raisin. Ces bactéries sont généralement immobiles, sans spores, et la plupart du temps, elles ne possèdent pas de capsule. De nombreuses souches de *Staphylococcus aureus* produisent un pigment jaune doré. (Patrick *et al.*, 1988).

• **L'espèce Pseudomonas aeruginosa**

Se présente sous forme de bactéries en forme de bâtonnets, ayant un caractère Gram négatif. Leur taille fine varie entre 1,5 et 3 µm de longueur et de 0,5 à 0,8 µm de largeur. Dotées de flagelles polaires de type monotriche, elles ont une apparence rappelant un "nuage de moucheron". Contrairement à d'autres, *P. aeruginosa* ne produit ni spores ni sphéropastes. Elle est responsable d'environ 10 % des infections nosocomiales, occupant ainsi la troisième place après *E. coli* et *S. aureus*, mais arrivant en tête pour les infections pulmonaires basses et en troisième position pour les infections urinaires (Richard *et al.*, 1995).

• **Les bactéries appartenant à l'espèce Klebsiella pneumoniae**

Sont des anaérobies facultatifs à Gram négatif, immobiles, diplobacilles généralement capsulées et non sporulées. En aéro-anaérobiose, *K. pneumoniae* se développe. Après une incubation de 18 à 24 heures à 30 ou à 37 °C, les colonies sont de 3 à 4 mm de diamètre, rondes, lisses, lactose positives, bombées, brillantes, muqueuses, et parfois filantes à l'anse de platine sur les milieux classiques d'isolement pour entérobactérie (Drigalski, Hektoen, Mac Conkey, EMB). (Freney *et al.*, 2007). (Le Minor *et al.*, 1989)

II.2.5.2 L'activité anti microbienne d'*Helianthemum lippii* (L.) pers

- ✓ Les résultats de l'activité anti microbienne des extraits de méthanol de *H. lippii* (L.) Pers sont résumés dans le (tableau II-3)

Tableau II-3 : activité antibactérienne de différentes concentrations d'extraits méthanolique d'*H. lippii* (L.) Pers à différentes phases de croissance (somatique, floraison et fructification). (Atef et al., 2015)

Phases de croissances	Somatique			Floraison			Fructification		
	C1 (250 µg/ml)	C2 (500 µg/ml)	C3 (1000 µg/ml)	C1 (250 µg/ml)	C2 (500 µg/ml)	C3 (1000 µg/ml)	C1 (250 µg/ml)	C2 (500 µg/ml)	C3 (1000 µg/ml)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	15	24	7	17	29	7	7	7
<i>Escherichia coli</i>	7	7	7	17	20	20	17	18	25
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	18	21	7	12	17	13	14	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	20	20	16	17	20	7	7	16

- La comparaison des activités des extraits méthanolique de *H. lippii* (L.) Pers en trois étapes

Révèle une grande sensibilité des germes testés à l'exception d'*E. Coli* qui a montré une résistance avec les différentes concentrations de l'extrait méthanolique de la phase somatique.

- Le germe de *P. aeruginosa* est très sensible aux concentrations élevées des deux premiers stades de deux phases développement de la plante (floraison et fructification), ce qui est probablement dû à la production d'une substance bactéricide par la plante pendant la floraison et la fructification. (atef et al, 2015).

Les *S. aureus* sont sensibles à toutes les concentrations à part la dose (250 µg / ml d'extrait méthanolique obtenue lors de la phase de floraison. (Atef et al., 2015).

Les *K. pneumoniae* ont montré une résistance vis à vis de la concentration 250µg / ml de la phase somatique et des deux premiers niveaux de l'extrait méthanolique obtenu à partir de la phase de floraison et aux deux premiers niveaux de la phase de fructification. Mais elle est sensible à toutes les concentrations de différentes phases de croissance de la plante.

On peut en déduire que l'extrait méthanolique du stade floraison est très efficace (valeurs élevées des zones d'inhibition), suivi par l'extrait de la période de fructification, tandis que l'extrait du stade somatique n'est pas presque immobile. L'extrait du stade somatique n'est pas presque immobile sur *E. coli*. (Atef et al., 2015).

- Les résultats d'activité antimicrobienne sont cohérents avec ceux obtenus par (Alsabri et *al.*, 2013) qui ont pu montrer que l'extrait méthanolique de la même plante dans leur pays (Libye) a une bonne activité antimicrobienne. Ont pu montrer que l'extrait méthanolique de la même plante dans leur pays (Libye) a une bonne activité antimicrobienne contre les bactéries gram- positives (*S. aureus* avec une zone d'inhibition d'activité antimicrobienne contre les bactéries gram-positives (*S. aureus* avec une zone d'inhibition de 21 mm).

II.3. Activité anti inflammatoire

II.3.1 L'inflammation

C'est un processus de défense immunitaire de l'organisme qui se déclenche en réaction à divers stimuli nocifs tels que des dommages physiques, des brûlures, des infections bactériennes, des substances chimiques toxiques, des allergènes, et d'autres agents agressifs (Masresha et *al.*, 2012).

Le processus inflammatoire implique la participation de diverses cellules immunitaires telles que les phagocytes, les lymphocytes, les neutrophiles, les basophiles, etc., ainsi que de molécules telles que les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires (Fig II-8), Il se manifeste par quatre signes macroscopiques principaux observables au niveau des tissus affectés : augmentation de la température, rougeur, gonflement et douleur. (Yougbare et *al.*, 2015)

Il s'agit d'un processus biologique hautement régulé par le système immunitaire, permettant la neutralisation des stimuli nuisibles et l'initiation du processus de guérison (Masresha et *al.*, 2012).

II.3.1.1 Les déclencheurs de la réaction inflammatoire peuvent inclure

1. . **Des micro-organismes** tels que des bactéries, des virus, des champignons ou des parasites.
2. . **Des corps étrangers** tels que des protéines étrangères, comme les pollens, des cristaux de silice ou d'amiante.
3. . **Des lésions tissulaires avec formation de débris de tissus**, résultant de blessures mécaniques (coupures, piqûres, frottements, ou présence de corps étrangers), chimiques (exposition à des acides et des bases) ou physiques (exposition à la chaleur, au froid ou à des rayonnements tels que les UV, les rayons X ou radioactifs). Cette réponse peut également être déclenchée par des inducteurs endogènes tels que des cellules tumorales détruites, des hémorragies, des réactions auto-immunes, ou la formation de cristaux dans l'organisme (tels que l'urée, l'oxalate ou le phosphate de calcium, le cholestérol) (Charles et *al.*, 2003).

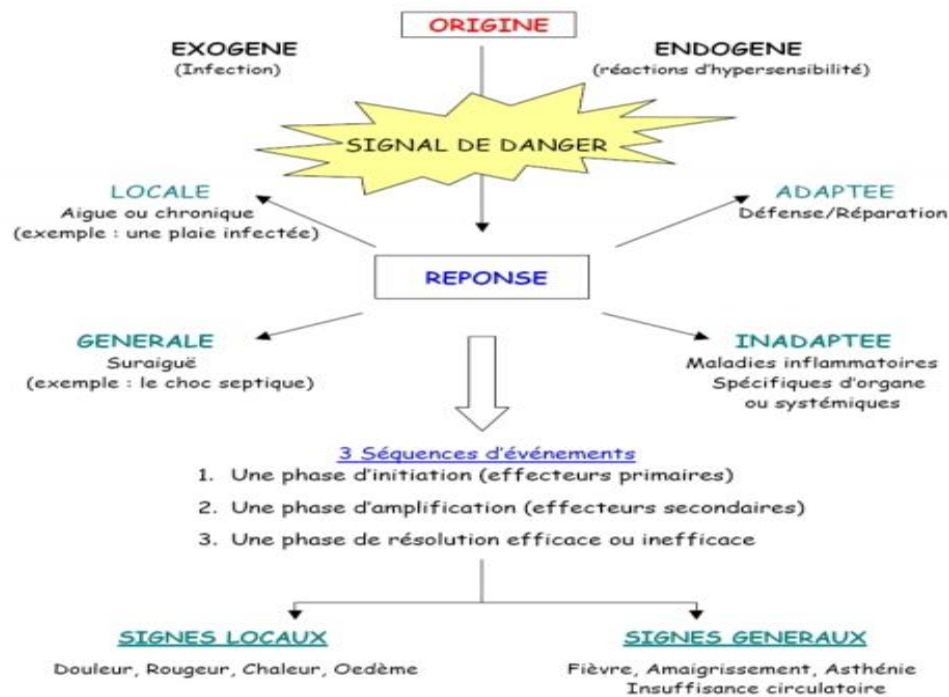


Figure II-7: Schéma présente la réaction inflammatoire (Prin et *al.*, 2009).

II.3.2 Les symptômes d'inflammation comprennent

- **Symptômes locaux :** rougeur, chaleur, gonflement, douleur.
- **Symptômes généraux :** fièvre, fatigue, perte d'appétit, douleurs musculaires, léthargie (Muster, 2005).

II.3.3 Les types d'inflammation

II.3.3.1 L'inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est la réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur. Sa durée peut varier de quelques jours à quelques semaines en fonction de la gravité de la blessure. Elle se caractérise principalement par l'exsudation de liquides et de protéines plasmatiques (formation d'œdème) et par la migration des leucocytes, principalement des neutrophiles, des vaisseaux sanguins vers le site inflammatoire (le tissu blessé) (Ragavendra et *al.*, 2015). L'immunité innée joue un rôle dans l'élimination directe du pathogène, mais elle déclenche également la réponse adaptative qui contribue à éradiquer la menace (Noack et *al.*, 2018).

II.3.3.2 L'inflammation chronique

L'inflammation chronique résulte d'un échec de l'inflammation aiguë et peut être associée à de nombreuses pathologies (Noack et *al.*, 2018). Elle se caractérise par une évolution prolongée pouvant durer des mois voire des années, définie par une durée supérieure à six semaines (Heymonet, 2013).

Les causes d'inflammation chronique peuvent inclure :

- L'incapacité à éliminer un agent déclenchant l'inflammation aiguë, comme des organismes infectieux persistant dans les tissus de l'hôte pendant une période prolongée
- L'exposition à de faibles niveaux de matériaux irritants ou étrangers spécifiques, qui ne peuvent pas être éliminés par dégradation enzymatique ou phagocytose dans le corps, comme la poussière de silice
- Les maladies auto-immunes, dans lesquelles le système immunitaire reconnaît les composants normaux du corps comme des antigènes étrangers et attaque les tissus sains, conduisant à des maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde (Pahwa et *al.*, 2020).

Contrairement à l'inflammation aiguë, les phases vasculaire et cellulaires de l'inflammation chronique ne se succèdent pas mais coexistent tout au long de son évolution (Kada, 2018). L'infiltration cellulaire persiste sur le site inflammatoire, contribuant à l'hyperplasie et à la destruction des tissus. Le microenvironnement joue un rôle crucial dans ce processus, car la production de cytokines et de chimio kinés favorise la survie et le maintien des cellules sur le site inflammatoire (Noack et *al.*, 2018).

II.3.4 Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui s'opposent aux processus inflammatoires. En plus des analgésiques antipyrétiques tels que l'acide acétylsalicylique (Aspirine), qui possèdent à forte dose ou en doses continues des propriétés anti-inflammatoires (Mohr et *al.*, 2001).

Ces médicaments sont classés en deux grands groupes :

II.3.4.1 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Ils ont été utilisés avec succès depuis plus de 3000 ans pour le soulagement de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation, et ils sont toujours largement utilisés quotidiennement par des millions de patients dans le monde. Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Bien qu'ils présentent une grande diversité chimique, ils ont en commun l'inhibition non sélective de l'enzyme cyclooxygénase voir (Bidaut-Russel, 2001).

II.3.4.2 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Ou glucocorticoïdes, sont une large famille des médicaments dérivés du cortisol. Ils sont considérés comme le traitement le plus efficace pour les maladies inflammatoires chroniques telles que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immunes (Payne et Adcock, 2001).

II.3.5 Evaluation d'activité anti inflammatoire d'*Helianthemum lippii* (L.) pers

- Le modèle d'œdème de la patte de souris induit par le carraghénane a été utilisé dans cette étude. Vingt-quatre souris albinos mâles à jeun (25 - 40 g) ont été utilisées et réparties en quatre groupes (6 dans chaque). Tous les groupes ont été injectés par voie intra péritonéale. Le premier groupe a été soumis à 0,5 ml de solution saline normale (témoin négatif), le deuxième groupe a été traité avec de l'aspirine standard à 100 mg/kg (témoin positif), tandis que les troisième et quatrième groupe ont été traités avec du Méthanol Extrait de *Helianthemum Lippii* (250, 500 mg/kg). L'inflammation aiguë a été induite par l'administration sous-plantaire de 0,1 ml de carraghénane à 1% dans la patte droite. Le volume de la patte a été mesuré à 0 et 3 heures après l'administration du carraghénane à l'aide d'un pléthysmomètre (Ugo Basile, Italie). L'effet anti-inflammatoire du MeHL (Méthanol Extrait d'*Helianthemum Lippii* (L.) pers a été calculé selon l'équation suivante :
- $\text{Activité anti-inflammatoire (\%)} = (1-D/C) \times 100$, Où D représente la différence en pourcentage du volume de la patte après l'administration des médicaments et C représente la différence en pourcentage du volume dans les groupes témoins. (Alsabri et al.,2013).
- L'activité anti inflammatoire de l'extrait méthanolique d'*Helianthemum Lippii* (L.) pers aux doses de 250 et 500 mg/kg a produit une activité anti-inflammatoire statistiquement significative ($P < 0,05$) (23,6 %, 50 %) en par rapport aux témoins. Le résultat obtenu à la dose de 500 mg/kg était comparable à celui de l'aspirine (60 %), médicament anti-inflammatoire standard, sans différence pas de différence significative (tablau II-4) (Alsabri et al.,2013)

Tableau II-4: Activité anti-inflammatoire de différentes doses de MHL et d'aspirine sur l'œdème de la patte induit par la carraghénane (Alsabri et al., 2013).

Traitement	Volume de l'œdème (μ l)	% L'activité anti-inflammatoire
Saline normal (control négative)	94.0 \pm 3.54	-----
Aspirine 100 mg/kg (control positive)	37.3 \pm 2.27	60
MHL500 mg/kg	47.5 \pm 2.09	50
MHL 250 mg/kg	71.8 \pm 5.05	23.6

- ❖ Les piègeurs de radicaux libres peuvent inhiber le processus de la réponse inflammatoire (Kim et al., 2013). Dans un récent, les mécanismes cellulaires de l'activité anti-inflammatoire des flavonoïdes ont été examinés en détail (Kim et al., 2013). Les flavonoïdes possèdent des activités antioxydantes et de piégeage des radicaux et régulent les activités cellulaires des cellules liées à l'inflammation : mastocytes, macrophages, lymphocytes et neutrophiles, lymphocytes et les neutrophiles. Par exemple, certains flavonoïdes inhibent la libération d'histamine par les mastocytes et mastocytes et d'autres inhibent la prolifération des lymphocytes T. En outre, certains flavonoïdes modifient les enzymes métaboliques telles que la phospholipase comme la phospholipase A2, la cyclooxygénase, la lipooxygénase et l'enzyme productrice d'oxyde nitrique (NO). L'enzyme productrice d'oxyde nitrique (NO), l'oxyde nitrique synthase. L'inhibition de ces enzymes par les flavonoïdes réduit la production de prostaglandines, de leucotriènes et de NO, des médiateurs cruciaux de l'inflammation. Par conséquent, l'inhibition de ces enzymes par les flavonoïdes L'inhibition de ces enzymes par les flavonoïdes peut être considérée comme l'un des mécanismes cellulaires importants de l'anti-inflammation. (Kim et al., 2013).

Conclusion

Conclusion

Cette étude a révélé que les parties aériennes de *Helianthemum lippii* (L.) pers montrent des propriétés significatives en tant qu'antioxydants et agents antibactériens, sur la base de recherches antérieures menées sur ce sujet. Les tests ont montré que la fraction dichlorométhane de la plante présente une activité antioxydante efficace (Laib et Djahra, 2023, Atef et al, 2015), et selon d'autres études, les extraits végétaux sont également riches en polyphénols et flavonoïdes connus pour leurs effets bénéfiques contre l'oxydation et l'inflammation. Les résultats des tests antibactériens suggèrent que *Helianthemum lippii* (L.) pers pourrait offrir une solution prometteuse pour traiter le stress oxydatif et les infections bactériennes, en se basant sur des recherches publiées dans ce domaine. Dans l'ensemble, cette étude met en lumière le potentiel d'utilisation de cette plante dans le développement de nouvelles thérapies grâce à ses propriétés antioxydantes et antibactériennes, tel que démontré dans les études précédentes (Laib et Djahra, 2023, Atef et al, 2015).

Référence bibliographique

Références bibliographiques

- ❖ Abate, C., & Curran, T. (1990). *Encounters with Fos and Jun on the road to AP-1*. *Seminars in Cancer Biology, 1*(1), 19-26.
- ❖ Ahsan, H., Ali, A., & Ali, R. (2003). *Oxygen free radicals and systemic autoimmunity*. *Clinical & Experimental Immunology, 131*(3), 398-404.
- ❖ Ali, S. S., Kasoju, N., Luthra, A., Singh, A., Sharanabasava, H., Sahu, A., & Bora, U. (2008). *Indian medicinal herbs as sources of antioxidants*. *Food Research International, 41*(1), 1-15.
- ❖ Al-Jaber, A. A., Mujahid, T. G., & Al-Hazmi, H. M. (1991). *Flavonoids from Atriplex farinosa**. *Journal of King Saud University - Science, 3*, 163-167.
- ❖ Alsabri, S. G., Rmeli, N. B., Zetrini, A. A., Mohamed, S. B., Meshri, M. I., Aburas, K. M., Bensaber, S.
- ❖ Arrington, J. M., & Kubitzki, K. (2003). *Cistaceae*. In K. Kubitzki & C. Bayer (Eds.), *The families and genera of vascular plants: Malvales, Capparales and non-betelain Caryophyllales* (Vol. 5, p. 68). Springer.
- ❖ Atef, C., Anouar, F., El-Hadda, A., & Azzedine, C. (2015). *Phytochemical's study, antioxidant and antimicrobial activities of Helianthemum lippii* (L.) pers. in different stages of growth (somatic, flowering and fruiting)*. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 4*, 338-349.
- ❖ Babior, B. M. (2000). "Phagocytes and oxidative stress." *American Journal of Medicine, 109(1), 33-44*
- ❖ Bahorun, T. (1997). *Substances naturelles actives : la flore mauricienne, une source*.
- ❖ Benabed, K. H. (2018). *Composition chimique et activité antioxydante des huiles essentielles et extraits phénoliques de deux espèces de la famille des Lamiaceae* (Doctoral dissertation).
- ❖ Benhammou, N., Bekkara, F. A., & Panovska, T. K. (2009). *Antioxidant activity of methanolic extracts and some bioactive compounds of Atriplex halimus**. *Comptes Rendus Chimie, 12*(12), 1259-1266.
- ❖ Benzie, I. F., & Strain, J. J. (1996). *The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay*. *Analytical Biochemistry, 239*(1), 70-76.
- ❖ Bertrand, J. C., Caumette, P., Lebaron, P., Matheron, R., & Normand, P. (2011). *Écologie microbienne, Microbiologie des milieux naturels et anthropisés*. PUPPA (Presses Universitaires de Pau et des Pays de l'Adour).
- ❖ Benhammou N. *Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du Sud-Ouest Algérien. Thèse doctorat. Université Aboubakr Belkaïd.Tlemcen. 2012. p.174.*
- ❖ Bidaut-Russell, M. (2001). *Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: consequences and costs*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 15*, 739-753.
- ❖ Bonnefont-Rousselot, D., Peynet, J., Beaudeau, J. L., Théron, P., Legrand, A., & Delattre, J. (2002). *Stress oxydant, fonctions vasculaires et athérosclérose*. *Nutrition Clinique et Métabolisme, 16*(4), 260-267.

- ❖ Bors, W., Michel, C., & Saran, M. (1984). *Inhibition of the bleaching of the carotenoid crocin: a rapid test for quantifying antioxidant activity*. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 796*(3), 312-319.
- ❖ Boudjouref, M. (2018). **Etude de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits d'Artemisia campestris L.* (Thèse de doctorat)*.
- ❖ Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., & Berset, C. L. W. T. (1995). *Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity*. **LWT-Food Science and Technology*, 28*(1), 25-30.
- ❖ Bruneton, J. (1999). **Pharmacognosie-Phytochimie, Plantes médicinales* (3rd ed.)*. Techniques et Documentation, Lavoisier.
- ❖ Burnichon, N., & Texier, A. (2003). *L'antibiogramme : la détermination de la sensibilité aux antibiotiques*. **DES bactériologie**.
- ❖ Benhammou N. *Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du Sud-Ouest Algérien*. Thèse doctorat. Université Aboubakr Belkaïd. Tlemcen. 2012. p.174.
- ❖ Cadenas, E., & Davies, K. J. (2000). *Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging*. **Free Radical Biology and Medicine*, 29*(3-4), 222-230.
- ❖ Cao, G., Alessio, H. M., & Cutler, R. G. (1993). *Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants*. **Free Radical Biology and Medicine*, 14*(3), 303-310.
- ❖ Carbonnelle, B. (1988). **Bactériologie médicale, techniques usuelles**. Paris.
- ❖ Charfi, D. (1995). **Effet des eaux usées traitées sur les caractéristiques physico-chimiques du sol et sur la physiologie de quelques espèces végétales cultivées au périmètre d'ElHajeb (Sfax)* (Doctoral dissertation, Thèse en écologie végétale, Fac. Sci. De Sfax)*.
- ❖ Chevalier, P. (2012). *L'usage des substances antimicrobiennes en production animale : position des experts et des gouvernements*.
- ❖ Chouikh, A., Feriani, A., Adjal, E. H., & Chefrour, A. (2015). *Phytochemical's study: antioxidant and antimicrobial activities of *Helianthemum lippii* (L.) pers. in different stages of growth (somatic, flowering, and fruiting)*. Department of Biology, Faculty of Natural Science and Life, University of El Oued.
- ❖ Chung, K. T., Wei, C. I., & Johnson, M. G. (1998). *Are tannins a double-edged sword in biology and health?* **Trends in Food Science & Technology*, 9*(4), 168-175.
- ❖ Cyrne, L., Oliveira-Marques, V., Marinho, H. S., & Antunes, F. (2013). *H₂O₂ in the induction of NF-κB-dependent selective gene expression*. **Methods in Enzymology*, 528*, 173-188.
- ❖ Close, G. L., Ashton, T., McArdle, A., & Maclaren, D. P. (2005). *The emerging role of free radicals in delayed onset muscle soreness and contraction-induced muscle injury*. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 142*(3), 257-266.
- ❖ Collins, C. R., & Lynes, P. M. (1976). **Microbiology Method* (4th ed., pp. 271-275)*. Butterworth Press.
- ❖ Daniel, M. (2006). **Medicinal plants: Chemistry and properties**. Science Publishers.

- ❖ Dasgupta, A., & Klein, K. (2014). **Antioxidants in food, vitamins and supplements: Prevention and treatment of disease**. Academic Press
- ❖ David, S. S. (1998). **Plant secondary metabolism** (pp. 354-355). Kluwer Academic Publishers
- ❖ De Bruyne, T., Pieters, L., Deelstra, H., & Vlietinck, A. (1999). Condensed vegetable tannins: Biodiversity in structure and biological activities. **Biochemical Systematics and Ecology*, 27*(4), 445-459.
- ❖ Decaisne, J., & Le Maout, E. (1873). **A general system of botany** (Translated by Mrs. Hooker).
- ❖ Defraigne, J., & Pincemail, C. (2008). Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités. **Revue Médicale de Liège*, 63*, 10-19.
- ❖ Duyckaerts, C., Pièrrefourret, P., & Hauw, J. J. (2003). **Anatomie pathologique, niveau PCEM2*
- ❖ Dutertre, J. M. (2011). **Enquête prospective au sein de la population consultant dans les Cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, Utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste** (Thèse de doctorat d'état, Université Bordeaux 2-Victor Segalen U.F.R des sciences médicales, France).
- ❖ Djemama N, Lassed S, Guld F, Altun M, Monteiro M, Menezes-Pinto D, Benayache S, Benayache F, Zama D, Demirtas I, Morato M. Characterization of ethyl acetate and n-butanol extract of *Cymbopogon schoenanthus* and *Helianthemum lipii* and their effect on the smooth muscle of the rat distal colon. [Journal information missing].
- ❖ Djemam, N., Lassed, S., Gül, F., Altun, M., Monteiro, M., Menezes-Pinto, D., ... & Morato, M. (2020). Characterization of ethyl acetate and n-butanol extracts of *Cymbopogon schoenanthus* and *Helianthemum lippii* and their effect on the smooth muscle of the rat distal colon. *Journal of ethnopharmacology*, 252, 112613
- ❖ Eldahshan OA. Isolation and structure elucidation of phenolic compounds of carob leaves grown in Egypt. *Curr Res J Biol Sci*. 2011 Jan ;3(1):52-55.
- ❖ Elzaawely, A. A., & Tawata, S. (2012). Antioxidant activity of phenolic rich fraction obtained from *Convolvulus arvensis** L. leaves grown in Egypt. **Asian Journal of Crop Science*, 4*(1), 32-40.
- ❖ Eldahshan OA. Isolation and structure elucidation of phenolic compounds of carob leaves grown in Egypt. *Curr Res J Biol Sci*. 2011 Jan ;3(1) :52-55.
- ❖ Farnsworth, N. R., Akerele, O., Bingel, A. S., Soejarto, D. D., & Guo, Z. (1986). Place des plantes médicinales dans la thérapeutique. **Bulletin of the World Health Organization*, 64*(2), 159.
- ❖ Farr, S. B., & Kogoma, T. (1991). Oxidative stress responses in **Escherichia coli** and **Salmonella typhimurium**. **Microbiological Reviews*, 55*(4), 561-585.
- ❖ Favier, A. (2003). Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. **Actualité Chimique**, 108-115.
- ❖ Françoise, V. B., & Tulkens, P. (2007). **Syllabus national belge de pharmacologie et pharmacothérapie anti-infectieuse : Section 1 : Pharmacologie générale des antibiotiques** (pp. 1-178). Ed ULB.

- ❖ Freney, J., Leclercq, R., Renaud, F., & Riegel, P. (2007). **Précis de bactériologie clinique**. *Précis de bactériologie clinique*.
- ❖ Fridovich, I. (1989). *Superoxide dismutases: An adaptation to a paramagnetic gas*. **Journal of Biological Chemistry*, 264*, 7761-7764.
- ❖ Glantzounis, G. K., Tsunoyiannis, E. C., Kappas, A. M., & Galaris, D. A. (2005). *Uric acid and oxidative stress*. **Current Pharmaceutical Design*, 11*, 4145-4151.
- ❖ Goode, H. F., & Webster, N. R. (1993). *Free radicals and antioxidants in sepsis*. **Critical Care Medicine*, 21*, 1770-1776.
- ❖ Goode, H. F., & Webster, N. R. (1993). *Free radicals and antioxidants in sepsis*. **Critical Care Medicine*, 21*, 1770-1776.
- ❖ Grochot-Przeczek, A., Dulak, J., & Jozkowicz, A. (2012). *Haem oxygenase-1: non-canonical roles in physiology and pathology*. **Clinical Science (London)*, 122*(3), 93-103.
- ❖ Gueye, O. (2007). *Utilisation des méthodes biométrique dans l'identification de quelques bacilles à Gram négatif*. **22**, 24-28.
- ❖ Gurib-Fakim, A. (2006). *Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow*. **Molecular Aspects of Medicine*, 27*(1), 1-93.
- ❖ Guy, J., Qi, X., & Hauswirth, W. W. (1998). *Adeno-associated viral-mediated catalase expression suppresses optic neuritis in experimental allergic encephalomyelitis*. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 95*(23), 13847-13852.
- ❖ Guy, J., Ellis, E. A., Hope, G. M., & Rao, N. A. (1989). *Antioxidant enzyme suppression of demyelination in experimental optic neuritis*. **Current Eye Research*, 8*(5), 467-477.
- ❖ Glantzounis, G. K., Tsunoyiannis, E. C., Kappas, A. M., & Galaris, D. A. (2005). *Uric acid and oxidative stress*. **Current Pharmaceutical Design*, 11*, 4145-4151.
- ❖ Grochot-Przeczek, A., Dulak, J., & Jozkowicz, A. (2012). *Haem oxygenase-1: non-canonical roles in physiology and pathology*. **Clinical Science (London)*, 122*(3), 93-103.
- ❖ Gueye, O. (2007). *Utilisation des méthodes biométrique dans l'identification de quelques bacilles à Gram négatif*. **22**, 24-28.
- ❖ Gurib-Fakim, A. (2006). *Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow*. **Molecular Aspects of Medicine*, 27*(1), 1-93.
- ❖ Guy, J., Qi, X., & Hauswirth, W. W. (1998). *Adeno-associated viral-mediated catalase expression suppresses optic neuritis in experimental allergic encephalomyelitis*. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 95*(23), 13847-13852.
- ❖ Guy, J., Ellis, E. A., Hope, G. M., & Rao, N. A. (1989). *Antioxidant enzyme suppression of demyelination in experimental optic neuritis*. **Current Eye Research*, 8*(5), 467-477.

- ❖ Guzmán, B., & Vargas, P. (2009). Long-distance colonization of the Western Mediterranean by *Cistus ladanifer* (Cistaceae) despite the absence of special dispersal mechanisms. *Journal of Biogeography*, 36, 954-968.
- ❖ Hahn, M. W., Lünsdorf, H., Wu, Q., Schauer, M., Höfle, M. G., Boenigk, J., & Stadler, P. (2003). Isolation of novel ultramicrobacteria classified as Actinobacteria from five freshwater habitats in Europe and Asia. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(3), 1442-1451.
- ❖ Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007). Le stress oxydant. *Rev Med Liege*, 62, 628-638.
- ❖ Halliwell, B. (2007). Flavonoids: a re-run of the carotenoids story? *Novartis Found Symp*, 282, 93-101; discussion 101-4, 212-8.
- ❖ Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (2007). *Free Radicals in Biology and Medicine (4th ed.)*. Oxford University Press, Oxford.
- ❖ Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine (3rd ed.)*. Oxford University Press.
- ❖ Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press.
- ❖ Hellsten, Y., Svensson, M., Sjödin, B., Smith, S., Christensen, A., Richter, E. A., & Bangsbo, J. (2001). Allantoin formation and urate and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise. *Free Radic Biol Med*, 31, 1313-1322.
- ❖ Herrera, J. (2004). Lifetime fecundity and floral variation in *Tuberaria guttata* (Cistaceae), a Mediterranean annual. *Plant Ecology*, 172, 219-225.
- ❖ Heymonet, C. (2013). *Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lorraine, France.*
- ❖ Hozawa, A., Jacobs, D. R., Steffes, M. W., Gross, M. D., Steffen, L. M., & Lee, D-H. (2007). Relationships of circulating carotenoid concentrations with several markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)/Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) Study. *Clin Chem*, 53(3), 447-455.
- ❖ Hofer O, Wurz G. Lanthanide shifts of aromatic 1,2,3-trimethoxy compounds: conformational analysis of tetrahydrofurofuran-lignans in solution. *Monatsh Chemie*. 1992 Jan;123(1):105-120.
- ❖ Hofer O, Wurz G. Lanthanide induced shifts of aromatic 1,2,3-trimethoxy compounds: conformational analysis of tetrahydrofurofuran-lignans in solution. *Monatsh Chemie*. 1992 Jan;123(1):105-120.
- ❖ Huang, D., Ou, B., & Prior, R. I. (2005). The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 1841-1856.
- ❖ Imlay, J. A., Chin, S. M., & Linn, S. (1988). Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction in vivo and in vitro. *Science*, 240, 1302-1309.

- ❖ Islam, E., Islam, R., Rahman, A. A., Alam, A., Khondkar, P., Rashid, M., & Parvin, S. (2013). Estimation of total phenol and in vitro antioxidant activity of **Albizia procera** leaves. **BMC Research Notes*, 6*(1), 1-7.
- ❖ Jain, A., Martensson, J., Stole, E., et al. (1991). Glutathione deficiency leads to mitochondrial damage in brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 88*, 1913-1917.
- ❖ Johnson, R. J., Sautin, Y. Y., Oliver, W. J., Roncal, C., Mu, W., Gabriela Sanchez-Lozada, L., Rodriguez-Iturbe, B., & Nakagawa, T., Benner, S. A. (2009). Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? **Journal of Comparative Physiology B*, 179*, 67-76.
- ❖ Jomova, K., & Valko, M. (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. **Toxicology*, 283*(2-3), 65-87.
- ❖ Judd WS, Campbell CS, Kellogg EA, Stevens PF. *Botanique systématique: Une perspective phylogénétique. Edition 1. Boeck Université, Paris, France. 2002.*
- ❖ Kada, S. (2018). *Recherche d'extraits de plantes médicinales doués d'activités biologiques [Doctoral dissertation, Université Ferhat Abbas Setif 1, Sciences Spécialité : Biochimie]. 6-11.*
- ❖ Kim, H. P., Son, K. H., Chang, H. W., & Kang, S. S. (2004). Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. **Journal of Pharmacological Sciences*, 96*(3), 229-245
- ❖ Kilidhar SB, Parthasarathy MR, Sharma P. *Prinsepiol, a lignan from stems of Prinsepia utilis. Phytochemistry. 1982 Apr ;21(3):796-797.*
- ❖ Laliberte, J., & Labbe, S. (2008). *Les bases moléculaires de l'approvisionnement en cuivre. *Med Sci (Paris)*, 24*(3), 277-283.
- ❖ Laib, I., & Djahra, A. B. (2023). *Phenolic Compound Profile and Evaluation of Biological Activities of the Crude Extract and Some Bioactive Compounds of *Helianthemum Lippii* Aerial Parts. *Annals of Oradea University, Biology Fascicle/Analele Universității Din Oradea, Fascicular Biology*, 30*(2).
- ❖ Liu, X. H., Kato, H., Nakata, N., Kogure, K., & Kato, K. (1993). An immunohistochemical study of copper/zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase in rat hippocampus after transient cerebral ischemia. **Brain Research*, 625*(1), 29-37.
- ❖ Liu, J., Wang, C., Wang, Z., Zhang, C., Lu, S., & Liu, J. (2011). The antioxidant and free-radical scavenging activities of extract and fractions from corn silk (**Zea mays** L.) and related flavone glycosides. **Food Chemistry*, 126*(1), 261-269.
- ❖ Li, C., Oldham, C. D., & May, S. W. N. (1994). N-Dimethyl-1,4-phenylenediamine as an alternative reductant for peptidylglycine. Alpha-amidating mono-oxygenase catalysis. **Biochemical Journal*, 300*, 31-36.
- ❖ Maarten, J. M., & Christenhusz, J. W. B. (2016). The number of known plant species in the world and its annual increase. **Phytotaxa*, 261*(3), 201–217.

- ❖ Macheix, J.-J., Fleuriet, A., & Jay-Allemand, C. (2005). *Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique*. *PPUR presses polytechniques*.
- ❖ Madigan, M., & Martinko, J. (2007). *Biologie des micro-organismes (Chapitres 2, 21)*. *Pearson*.
- ❖ Maier, C. M., & Chan, P. H. (2002). *Role of superoxide dismutases in oxidative damage and neurodegenerative disorders*. *Neuroscientist, 8*(4), 323–334.
- ❖ Malabadi, R. B., Mulgund, G. S., Meti, N. T., Nataraja, K., & Kumar, S. V. (2012). *Antibacterial activity of silver nanoparticles synthesized by using whole plant extracts of Clitoria ternatea*. *Research in Pharmacy, 2*(4), 1021.
- ❖ Mansour, S. (2015). *Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : Artemisia absinthium L, Artemisia herba alba Asso et Hypericum scarboides*- Etude in vivo. *Thèse de Doctorat, Univ. Mohamed BOUDIAF, Oran*, 19p.
- ❖ Mansouri, A., Embarek, G., Kokkalou, E., & Kefalas, P. (2005). *Phenolic profile and antioxidant activity of the Algerian ripe date palm fruit (Phoenix dactylifera)*. *Food Chemistry, 89*(3), 411–420.
- ❖ Marklund, S. L. (1982). *Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight*. *Proc Natl Acad Sci USA, 79*(24), 7634–7638.
- ❖ Masresha, B., Makonnen, E., & Debella, A. (2012). *In vivo anti-inflammatory activities of Ocimum suave in mice*. *Journal of Ethnopharmacology*.
- ❖ Matsuyama, T., Michishita, H., Nakamura, H., Tsuchiyama, M., Shimizu, S., & Watanabe, K., et al. (1993). *Induction of copper zinc superoxide dismutase in gerbil hippocampus after ischemia*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 13*(1), 135–144.
- ❖ Murray R. D. H., Méndez J, Brown S. A. 1982. *The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry and Biochemistry*. John Wiley & Sons, 702 p.
- ❖ McCord, J. M. (1976). *Iron and manganese containing superoxide dismutases: structure, distribution, and evolutionary relationships*. *Adv Exp Med Biol, 74*, 540–550.
- ❖ McKechnie, K., Furman, B. L., & Parratt, J. R. (1986). *Modification by oxygen free radical scavengers of the metabolic and cardiovascular effects of endotoxin infusion in conscious rats*. *Circ Shock, 19*, 429–439.
- ❖ Miller, N. J., Rice-Evans, C., Davies, M. J., & Gopinathan, V., Milner, A. (1993). *A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates*. *Clinical Science, 84*, 407–412.
- ❖ Minor, L., & Véron, M. (1989). *Bactériologie médicale (2e édition)*. *Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2*, 428–432.
- ❖ Moeller BJ, Cao Y, Li CY, Dewhirst MW. *Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: role of reoxygenation, free radicals, and stress granules*. *Cancer Cell*. 2004 May;5(5):429-441.
- ❖ Mohr K, Lüllmann H, Ziegler A. *Atlas de poche de pharmacologie*. Flammarion, Médecine-Science. 2001. *Muster D. Inflammation medications*. *EMC-Stomatology*. 2005 ;1(1):21-29.

- ❖ Maberly, D. J. (1997). **The plant-book: A portable dictionary of the vascular plants** (2nd ed.). Cambridge University Press.
- ❖ M., Mrema, I. A., Mosbah, A. A., Allahresh, K. A., Hermann, A., & Gbaj, A. (2013). Phytochemical, anti-oxidant, anti-microbial, anti-inflammatory and anti-ulcer properties of **Helianthemum lippii**. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2*(2), 86-96.
- ❖ Moeller BJ, Cao Y, Li CY, Dewhirst MW. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: role of reoxygenation, free radicals, and stress granules. *Cancer Cell*. 2004 May ;5(5) :429-441.
- ❖ Megdiche R, Falleh W, Trabelsi N, Boulaaba M, Smaoui A, Abdelly C. Influence of biological, environmental and technical factors on phenolic content and antioxidant activities of Tunisian halophytes. *Comptes Rendus Biologies*. 2008 Nov;331(11):865-873.
- ❖ Niki E, Sato T, Kawakami A, Kamiya Y. Inhibition of oxidation of methyl linoleate in solution by vitamin E and vitamin C. *J Biol Chem*. 1984 Apr;259(7):4177-4182.
- ❖ Noack M, Kolopp-Sarda MN. Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Revue francophone des laboratoires*. 2018 Apr; 499:28-37.
- ❖ Nohl H, Hegner D. Do mitochondria produce oxygen free radicals in vivo? *Eur J Biochem*. 1978 Apr;82(2):563-567.
- ❖ Novelli GP. Role of free radicals in septic shock. *J Physiol Pharmacologic*. 1997 Oct;48(4):517-527. Niki E, Sato T, Kawakami A, Kamiya Y. Inhibition of oxidation of methyl linoleate in solution by vitamin E and vitamin C. *J Biol Chem*. 1984 Apr;259(7):4177-4182.
- ❖ Noack M, Kolopp-Sarda MN. Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Revue francophone des laboratoires*. 2018 Apr ;499 :28-37.
- ❖ Nohl H, Hegner D. Do mitochondria produce oxygen free radicals in vivo? *Eur J Biochem*. 1978 Apr;82(2):563-567.
- ❖ Novelli GP. Role of free radicals in septic shock. *J Physiol Pharmacol*. 1997 Oct;48(4):517-527.
- ❖ Djemam, N., Lassed, S., Gül, F., Altun, M., Monteiro, M., Menezes-Pinto, D., & Morato, M. (2020). Characterization of ethyl acetate and n-butanol extracts of *Cymbopogon schoenanthus* and *Helianthemum lippii* and their effect on the smooth muscle of the rat distal colon. *Journal of ethnopharmacology*, 252, 112613. *Organisation Mondiale de la Santé. Principes méthodologiques généraux Pour la recherche et l'évaluation de la médecine traditionnelle*. 2000.
- ❖ Oldham KM, Bowen PE. Oxidative stress in critical care: is antioxidant supplementation beneficial? *J Am Diet Assoc*. 1998 Sep; 98(9):1001-1008.
- ❖ *Organisation Mondiale de la Santé. Principes méthodologiques généraux Pour la recherche et l'évaluation de la médecine traditionnelle*. 2000.
- ❖ Oldham KM, Bowen PE. Oxidative stress in critical care: is antioxidant supplementation beneficial? *J Am Diet Assoc*. 1998 Sep;98(9):1001-1008.

- ❖ *Oraiza M. Studies on product of browning reaction prepared from glucosamine. Japanese Journal Nutrition. 1986 Jun ; 44:307-315.*
- ❖ *Ouedraogo S, Yoda J, Traore TK, Nitiema M, Sombie BC, Diawara HZ, Semde R. Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales. International Journal of Biological and Chemical Sciences. 2021 Apr;15(2):750-772.*
- ❖ *Pahwa R, Goyal A, Bansal P, Jialal I. Chronic inflammation. StatPearls [Internet]. 2020 Jan.*
- ❖ *Papaefthimiou D, Papanikolaou A, Falara V, Givanoudi S, Kostas S, Kanellis AK. Genus Cistus: a model for exploring labdane-type diterpenes' biosynthesis and a natural source of high value products with biological, aromatic, and pharmacological properties. Frontiers in Chemistry. 2014 Jun; 2:1-19.*
- ❖ *Parma NS, Kumar P, Rajesh KT. Early signs of oxidative stress in wheat plants subjected to zinc deficiency. Journal of Plant Nutrition. 2004 Mar ; 27(3):451-463.*
- ❖ *Patrick B, Jean L, Michel S. Bactériologie : Les bactéries des infections humaines. 1st ed. Médecine-Sciences Flammarion. Paris. 1988. pp.100-108-274.*
- ❖ *Payne DNR, Adcock IM. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. Paediatric Respiratory Reviews. 2001 Jun ;2 :145-150.*
- ❖ *Pelt JM. Les drogues. Leur histoire, leurs effets. Ed. Doin. 1980.*
- ❖ *Popov I, Lewin G, Baehr R. Photochemiluminescent detection of antiradical activity. I. Assay of superoxide dismutase. Biomed Biochim Acta. 1987 Jul; 46:775-779.*
- ❖ *Pryor WA. Oxy-radicals and related species: their formation, lifetimes, and reactions. Annual Review of Physiology. 1986 Mar ;48(1) :657-667.*
- ❖ *Qi X, Guy J, Nick H, Valentine J, Rao N. Increase of manganese superoxide dismutase, but not of Cu/Zn SOD, in experimental optic neuritis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997 Jun ;38(6) :1203-1212.*
- ❖ *Raghavendra GM, Varaprasad K, Jayaramudu T. Biomaterials; design, development and biomedical applications. In Nanotechnology applications for tissue engineering. William Andrew Publishing. 2015. p. 21-44.*
- ❖ *Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free Radic Biol Med. 1996 Jun ;20(7) :933-956.*
- ❖ *Richard C, Kiredjian M. Méthodes de laboratoire pour l'identification des bacilles à gram négatif aérobies stricts : Pseudomonas, Alcaligenes, Flavobacterium, Acinetobacter, Brucelle, Bordetella. 2nd ed. Ed Institut Pasteur. Paris. 1995. pp. 42-43.*
- ❖ *Rodrigo R. Oxidative Stress and Antioxidants: Their Role in Human Diseases. Nova. New York, NY, USA. 2009. pp. 9-10.*
- ❖ *Sanago R. Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Université. 2006. [Incomplete reference].*
- ❖ *Sanchez-Moreno C. Review: Methods used to evaluate the free radical scavenging activity in food and biological systems. Food Sci Tech Int. 2002 Jun;8(3):121-137.*

- ❖ Steven P, Rachel C, Martha E, Paul H, Jane S, Peter WJ. *Microbiology of Waterborne Diseases*. Ed Elsevier Academic Press. 2004. pp. 71-132.
- ❖ Strang C. *Larousse médical*. Ed. Larousse. Paris. 2006. 1219 p
- ❖ Sanchez-Moreno C, Larrauri JA, Saura-Calixto F. A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols. *J Sci Food Agric*. 1998 Apr;76(2):270-276.
- ❖ Shahidi F, Zhong Y. Measurement of antioxidant activity. *J Funct Foods*. 2015 Apr; 18:757-781.
- ❖ Singh I, Paintlia AS, Khan M, Stanislaus R, Paintlia MK, Haq E, et al. Impaired peroxisomal function in the central nervous system with inflammatory disease of experimental autoimmune encephalomyelitis animals and protection by lovastatin treatment. *Brain Res*. 2004 Sep;1022(1-2):1-11.
- ❖ Singh U, Devaraj S, Jialal I. Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. *Annu Rev Nutr*. 2005 Aug ;25 :151-174.
- ❖ . Smaoui S. *Purification et caractérisation de biomolécules à partir de microorganismes nouvellement isolés et identifiés*. Thèse doctorat. Environnement. Toulouse. 2010. p. 5-8 (181).
- ❖ Sohal RS. Mitochondria generate superoxide anion radicals and hydrogen peroxide. *FASEB J*. 1997 Dec;11(14):1269-1270.
- ❖ Sanmartín, J., et al. (2014). Phylogeography of the European rock rose **Helianthemum nummularium**. **Botanical Journal of the Linnean Society**, 176(3), 311-329. Available at: [Oxford Academic]
- ❖ Tajouri L, Mellick AS, Ashton KJ, Tannenberg AE, Nagra RM, Tourtellotte WW, et al. Quantitative and qualitative changes in gene expression patterns characterize the activity of plaques in multiple sclerosis. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003 May; 119(2) :170-183.
- ❖ Tawaha K, Alali F, Gharaibeh M, Mohammad M, El-Elimat T. Antioxidant activity and total phenolic content of selected Jordanian plant species. 2007. [Incomplete reference].
- ❖ Touati D. The molecular genetics of superoxide dismutase in *E. coli*. An approach to understanding the biological role and regulation of SOD in relation to other elements of the defense system against oxygen toxicity. *Free Radic Biol Med*. 1989 ;8 :1-9.
- ❖ Turgeman T, Ben Asher J, Bejerano NR, Zur VK, Kapulnik Y, Sitrit Y. Mycorrhizal association between the desert truffle *Terfezia boudieri* and *Helianthemum sessiliflorum* alters plant physiology and fitness to arid conditions. *Mycorrhiza*. 2011 Oct ;21(8) :623-630.
- ❖ . Treki AS, Merghem R, Dehimat L. Etude phytochimique et évaluation de l'activité antibactérienne d'une Labiée : *Thymus hirtus*. *Sciences and Technologie*. 2009 Dec; 29:25-29.
- ❖ Tomás-Barberán, F. A., Tomás-Lorente, F., Ferreres, F., & Garcia-Viguera, C. (1989). Flavonoids as biochemical markers of the plant origin of bee pollen. **Journal of the Science of Food and Agriculture*, 47*, 337-340.
- ❖ Uchida K, Shiraishi M, Naito Y, Toru Y, Nakamura Y, Osawa T. Activation of stress signaling pathways by the end product of lipid peroxidation. 4-hydroxy-2-nonenal as a potential inducer of intracellular peroxide production. *J Biol Chem*. 1999 Mar;274(4):2234-2242.

- ❖ Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. *Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact.* 2006 Jan; 160(1):1-40.
- ❖ . Vogt T, Proksch P, Gülz PG, Wollenweber E. *Rare 6- and 8-O-methylated epicuticular flavonols from two Cistus species. Phytochemistry.* 1987 Jun; 26(6):1027-1030.
- ❖ Vogt T, Proksch P, Gülz PG. *Epicuticular flavonoid aglycones in the genus Cistus, Cistaceae. J Physiol.* 1987 Jan ; 131 :25-36.
- ❖ Wayner DDM, Burton GW, Ingold KU, Locke S. *Quantitative measurement of the total peroxy radical-trapping antioxidant capacity of human blood plasma by controlled peroxidation. FEBS Lett.* 1985 Mar;187(1):33-37
- ❖ . Whitehead TP, Thorpe GH, Maxwell SR. *Enhanced chemiluminescent assay for antioxidant capacity in biological fluids. Anal Chim Acta.* 1992 Aug; 266:265-277.
- ❖ Winston GW, Regoli F, Dugas AJ, Fong JH, Blanchard KA. *A rapid gas chromatographic assay for determining oxyradical scavenging capacity of antioxidants and biological fluids. Free Radic Biol Med.* 1998 Mar;24(3):480-493.
- ❖ Yamazaki I, Piette LH. *EPR spin trapping study of the oxidizing species formed in the reaction of the ferrous ion with hydrogen peroxide. J Am Chem Soc.* 1991 Dec;113(26):7588-7593.
- ❖ Yougbare-Ziebroou MN, Ouedraogo N, Lompo M, et al. *Activités anti-inflammatoire, analgésique et antioxydant de l'extrait aqueux des tiges feuillées de Saba senegalensis Pichon (Apocynaceae). Phytothérapie.* 2015 Apr ;14 :213-219.
- ❖ Ziltener JL, Leal S, Fournier PE. *Anti-inflammatoires non stéroïdiens en médecine du sport : utilité et controverses. Ann Phys Rehabil Med.* 2010 Jun ; 53(4):278-288.

استخدمت النباتات الطبية في مختلف القطاعات مثل الطب، الصيدلة، مستحضرات التجميل والصناعات الغذائية نظرًا لفوائدها الصحية على الإنسان. دُرست المركبات المضادة للأكسدة، المضادة للميكروبات والمضادة للالتهابات في هذه النباتات. من بين هذه النباتات، نبتة "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." من عائلة "*Cistaceae*"، التي استُخدمت في الطب التقليدي لعلاج أمراض الجهاز التنفسي، أمراض الجلد، العدوى البولية وآلام الدورة الشهرية. تناولت دراسة سابقة الأنشطة المضادة للأكسدة، المضادة للبكتيريا والمضادة للالتهاب لنبتة "*Helianthemum lippii* (L.) Pers.". قُيِّم النشاط المضاد للأكسدة للمستخلص الخام والمواد النشطة بيولوجيًا (الدباغ والأنثوسيانين) باستخدام اختبارات DPPH، القدرة الراجعة (RP) والقدرة الكلية المضادة للأكسدة (TAC)، بالإضافة إلى اختبار تبييض حمض اللينوليك/بيتا-كاروتين (BCB). كما قُيِّم النشاط المضاد للبكتيريا ضد "*Staphylococcus aureus*"، "*Escherichia coli*" و"*Bacillus subtilis*" و"*Klebsiella pneumoniae*" باستخدام طريقة الانتشار على الغار. بينما قُيِّم النشاط المضاد للالتهاب باستخدام نموذج تورم قدم الفأر المحفز بواسطة الكارجينين. أظهرت النتائج القدرة المضادة للأكسدة الكبيرة لنبتة "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." حيث كانت قيمة IC50 بقيمة 58.1 ميكروغرام/مل و EC50 بقيمة 404.2 ميكروغرام/مل. كما أظهرت الدباغ المستخلصة أعلى نشاط مضاد للأكسدة، حيث كانت قيم TAC و RP تساوي 592.0 ملغ مكافئ حمض الأسكوربيك لكل غرام من المستخلص. أبدى المستخلص الميتانولي نشاطًا مضادًا للبكتيريا قويًا، خاصة ضد "*Staphylococcus aureus*" و"*Escherichia coli*"، في حين كانت النشاطية المضادة للالتهاب بجرعات 250 و 500 ملغ/كغ مشابهة للنموذج القياسي للأسبرين. في الختام، أظهرت نبتة "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." نشاطية معتبرة مضادة للأكسدة، مضادة للبكتيريا ومضادة للالتهاب، مما أشار إلى إمكانية استخدامها لعلاج الإجهاد التأكسدي والعدوى البكتيرية والالتهابات.

الكلمات المفتاحية: النشاطية المضادة للأكسدة، النشاطية المضادة للبكتيريا، النشاطية المضادة للالتهاب، "*Helianthemum lippii* (L.) Pers."، الدباغ، الأنثوسيانين.

Abstract

Medicinal plants have been used in various sectors such as medicine, pharmacy, cosmetics and the food industry for their benefits to human health. The antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory compounds of these plants have been studied. Among these plants, "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." from the "*Cistaceae*" family has been used in traditional medicine to treat respiratory diseases, skin ailments, urinary tract infections and menstrual pain. A previous study examined the antioxidant, antibacterial and anti-inflammatory activities of "*Helianthemum lippii* (L.) Pers.". The antioxidant activity of the crude extract and bioactive compounds (tannins and anthocyanins) was assessed using DPPH, reducing capacity (RP) and total antioxidant capacity (TAC) assays, in addition to the linoleic acid/beta-carotene (BCB) bleach test. Antibacterial activity was assessed against "*Staphylococcus aureus*", "*Escherichia coli*", "*Bacillus subtilis*" and "*Klebsiella pneumoniae*" using the agar diffusion method. Anti-inflammatory activity was assessed using the carrageenan-induced mouse paw edema model. Results showed a high antioxidant capacity of "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." with an IC50 value of 58.1 µg/ml and an EC50 of 404.2 µg/ml. Extracted tannins showed the highest antioxidant activity, with TAC and RP values of 592.0 mg ascorbic acid equivalent per gram extract. The methanolic extract showed potent antibacterial activity, notably against "*Staphylococcus aureus*" and "*Escherichia coli*", while anti-inflammatory activity at doses of 250 and 500 mg/kg was similar to the standard aspirin model. In conclusion, "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." showed significant antioxidant, antibacterial and anti-inflammatory activities, indicating its potential for treating oxidative stress, bacterial infections and inflammation.

Key words: antioxidant activity, antibacterial activity, anti-inflammatory activity, *Helianthemum lippii* (L.) Pers., tannins, anthocyanins.

Résumé

Les plantes médicinales ont été utilisées dans divers secteurs tels que la médecine, la pharmacie, les cosmétiques et les industries alimentaires en raison de leurs bienfaits pour la santé humaine. Les composés antioxydants, antimicrobiens et anti-inflammatoires de ces plantes ont été étudiés. Parmi ces plantes, "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." de la famille "*Cistaceae*" a été utilisée en médecine traditionnelle pour traiter les maladies respiratoires, les affections cutanées, les infections urinaires et les douleurs menstruelles. Une étude précédente a examiné les activités antioxydantes, antibactériennes et anti-inflammatoires de "*Helianthemum lippii* (L.) Pers.". L'activité antioxydante de l'extrait brut et des composés bioactifs (tannins et anthocyanines) a été évaluée en utilisant les tests DPPH, la capacité réductrice (RP) et la capacité antioxydante totale (TAC), en plus du test de blanchiment de l'acide linoléique/bêta-carotène (BCB). L'activité antibactérienne a été évaluée contre "*Staphylococcus aureus*", "*Escherichia coli*", "*Bacillus subtilis*" et "*Klebsiella pneumoniae*" en utilisant la méthode de diffusion sur gélose. L'activité anti-inflammatoire a été évaluée en utilisant le modèle de l'œdème de la patte de souris induit par le carraghénane. Les résultats ont montré une grande capacité antioxydante de "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." avec une valeur IC50 de 58,1 µg/ml et une EC50 de 404,2 µg/ml. Les tannins extraits ont montré la plus haute activité antioxydante, avec des valeurs TAC et RP de 592,0 mg équivalent acide ascorbique par gramme d'extrait. L'extrait méthanolique a montré une activité antibactérienne puissante, notamment contre "*Staphylococcus aureus*" et "*Escherichia coli*", tandis que l'activité anti-inflammatoire à des doses de 250 et 500 mg/kg était similaire au modèle standard de l'aspirine. En conclusion, "*Helianthemum lippii* (L.) Pers." a montré des activités antioxydantes, antibactériennes et anti-inflammatoires significatives, indiquant son potentiel pour traiter le stress oxydatif, les infections bactériennes et les inflammations.

Mots-clés : activité antioxydante, activité antibactérienne, activité anti-inflammatoire, *Helianthemum lippii* (L.) Pers., tannins, anthocyanines.