

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Sciences de
La Nature et de la Vie**
Filière: Sciences Biologiques

Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

**Etude de l'activité antioxydante des extraits hydrométhanoliques de
Myrtus communis L. et *Rosmarinus officinalis L.*, de leur activité anti-
inflammatoire et de l'activité anti-inflammatoire de leurs huiles
essentielles et de l'effet gastroprotecteur de l'extrait hydrométhanolique
de *Myrtus communis L.***

Membres de Jury

Présidente : Dr. Afaf BEGHOUL

Examinatrice : Dr. Hassiba ROUIBAH

Encadrante : Dr. Nada ZABAIYOU

Présenté par

M^{elle}: Djihane TALBI

M^{elle}: Maissa BENFRIDJA

Année Universitaire 2021-2022

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciements

Louange à Dieu le tout puissant de nous avoir accordé toute la volonté et la persévérance durant nos cinq années d'études.

Nous ne pouvons empêcher de sourire en pensant aux nombreuses personnes qui ont contribué à faire de cette aventure, une période d'épanouissement et de réel plaisir. Tentons ici en quelques lignes de les remercier à hauteur de ce qu'ils nous ont apporté.

*Nous tenons avant tout à exprimer nos sincères reconnaissances à notre encadrante, Mme le docteur **Nada ZABAIOU**, qui par son exigence, sa disponibilité et sa rigueur, a permis de faire converger cette recherche. Nous la remercions tout particulièrement pour tous les efforts consentis chaque jour, dès tôt le matin et jusqu'au soir, pour mener à bien ce projet et aussi pour son soutien à chaque étape de ce travail.*

*Nos remerciements vont également aux membres de jury, madame la présidente, **Dr. Afaf BEGHOUL** et madame l'examinatrice, **Dr. Hassiba ROUIBAH** d'avoir accepté d'examiner et évaluer ce modeste travail.*

Nos vifs remerciements sont aussi adressés à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.

Nos parents, nos frères et sœurs qui nous ont aidés moralement et physiquement.

Tous nos amis.

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin ne serait-ce que par le simple signe d'encouragement.

Djihane TALBI et Maïssa BENFRIDJA

Sommaire

Remerciements

Sommaire	i
Liste des figures	v
Liste des tableaux	vii
Liste des abréviations	viii
Introduction	1

Rappels

Bibliographiques

1. Généralité sur <i>Myrtus communis</i> L.....	4
1.1. Présentation du <i>Myrtus communis</i> L.	4
1.2. Description botanique et systématique.....	4
1.3. Distribution géographique et composition chimique de <i>Myrtus communis</i> L.....	5
1.4. Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques de <i>Myrtus communis</i> L.....	6
1.5. Utilisation du <i>Myrtus communis</i> L.	9
2. Généralité sur <i>Rosmarinus officinalis</i> L.....	9
2.1. Présentation de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.....	9
2.2. Dénomination, description botanique et systématique de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.....	10
2.3. Distribution géographique et composition chimique de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	11
2.4. Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	12
2.5. Utilisation de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	13
3. Stress oxydant et activité antioxydante	13
3.1. Stress oxydant et production des radicaux libres	13
3.2. Conséquences biologiques du stress oxydant.....	13
3.3. Systèmes de défense antioxydante	15
3.4. Activité antioxydante de <i>Myrtus communis</i> L.....	16
3.5. Activité antioxydante de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	17
4. Inflammation et activité anti-inflammatoire	18
4.1. L'inflammation.....	18
4.2. La réponse inflammatoire.....	19
4.3. Les anti-inflammatoires.....	21
4.4. Activité anti-inflammatoire de <i>Myrtus communis</i> L. et <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	21
4.5. Effets indésirables (toxicité) des anti-inflammatoires non stéroïdiens	22

4.5.1. Ulcère gastroduodéal.....	23
4.5.1.1. Physiopathologie.....	23
4.5.1.2. Ulcère induit par les AINS.....	24
4.5.1.3. Prévention et traitement de l'ulcère gastrique.....	25

Matériel et Méthodes

1. Animaux et conditions d'élevage.....	28
2. Matériel végétal.....	28
3. Préparation des extraits hydrométhanoliques de <i>Myrtus communis L.</i> et <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	28
4. Extraction des huiles essentielles.....	29
5. Dosages des polyphénols totaux.....	29
6. Dosage des flavonoïdes.....	29
7. Dosage des tanins hydrolysables.....	30
8. Evaluation de l'activité antioxydante des extraits hydrométhanoliques de <i>Myrtus communis L.</i> et de <i>Rosmarinus officinalis L in vitro</i>	30
8.1. Activité antioxydante totale.....	30
8.2. Pouvoir réducteur du fer.....	30
8.3. Pouvoir de piégeage de radicale DPPH'.....	31
8.4. Pouvoir de piégeage du radical ABTS ⁺	32
8.5. Pouvoir de piégeage du radical hydroxyle.....	32
9. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	33
9.1. Stabilisation de la membrane des globules rouges.....	33
9.1.1. Préparation de la suspension des globules rouges.....	33
9.1.2. Hémolyse induite par solution hypotonique.....	33
9.1.3. Hémolyse induite par la chaleur.....	34
9.2. Test de dénaturation de l'albumine du blanc d'œuf.....	34
9.3. Activité inhibitrice des protéases.....	35
9.4. Test de l'induction de l'œdème chez la souris.....	35
10. Modèle expérimental de l'ulcère gastrique induit chez la souris.....	36
10.1. Indice ulcéreux.....	37
10.2. Etude histologique.....	37
10.3. Etude du stress oxydant <i>in vivo</i>	38
10.3.1. Extraction de la fraction cytosolique.....	38
10.3.2. Activité de la SOD cytosolique.....	38

10.3.3. Activité de la GST cytosolique	39
10.3.4. Dosage du glutathion cytosolique	40
10.3.5. Dosage des protéines	40
11. Etude statistique	40

Résultats

1. Rendement d'extraction des extraits hydrométhanoliques de <i>Myrtus communis L.</i> et <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	42
2. Rendement d'extraction des huiles essentielles de <i>Myrtus communis L.</i> et <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	42
3. Teneur en composés phénoliques des extraits méthanoliques de <i>Myrtus communis L.</i> et <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	43
4. Activité antioxydante <i>in vitro</i> des extraits hydrométhanoliques de <i>Myrtus communis L.</i> et <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	44
4.1. Activité antioxydante totale de l'extrait hydrométhanolique de <i>Myrtus communis L.</i> et <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	45
4.2. Pouvoir réducteur des extraits hydrométhanoliques de <i>Myrtus communis L.</i> et <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	46
4.3. Pouvoir de piégeage du radical DPPH [•] des extraits hydrométhanoliques de <i>Myrtus communis L.</i> et <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	47
4.4. Activité de piégeage du radical ABTS ^{•+} des extraits hydrométhanoliques de <i>Myrtus communis L.</i> et <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	49
4.5. Pouvoir de piégeage du radical hydroxyle des extraits hydrométhanoliques de <i>Myrtus communis L.</i> et de <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	50
5. Activité anti-inflammatoire des extraits hydrométhanoliques et des huiles essentielles de <i>Myrtus communis L.</i> et <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	51
5.1. Stabilisation de la membrane des globules rouges par les extraits hydrométhanoliques de les huiles essentielles de <i>Myrtus communis L.</i> et <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	51
5.1.1. Stabilisation contre l'hémolyse induite par solution hypotonique	51
5.1.2. Stabilisation contre l'hémolyse induite par la chaleur	53
5.2. L'extrait méthanolique et l'huile essentielle de <i>Myrtus communis L.</i> et de <i>Rosmarinus officinalis L.</i> possèdent une activité inhibitrice de la dénaturation des protéines	56
5.3. Activité inhibitrice de l'action des protéases	57
5.4. Les extraits hydrométhanoliques et les huiles essentielles de <i>Myrtus communis L.</i> et de <i>Rosmarinus officinalis L.</i> inhibent l'œdème induit par l'injection de la carragénine chez la souris	59
6. Evaluation de l'effet gastro-protecteur de l'extrait hydrométhanolique de <i>Myrtus communis L.</i>	65

6.1. Etude macroscopique des altérations de la muqueuse gastrique.....	65
6.2. Indice d'ulcère et pourcentage de protection	67
6.3. Etude histologique microscopique	68
6.4. Evaluation du stress oxydant au niveau gastrique.....	69
6.4.1. Activité enzymatique de la superoxyde dismutase	69
6.4.2. Activité enzymatique de la glutathion S-transférase.....	70
6.4.3. Taux cytosoliques du glutathion	71
Discussion	72
Conclusion et Perspectives	93
Références bibliographiques	95
Annexes	
Résumé	

Liste des figures

Fig.1 Présentation des différentes parties de <i>Myrtus communis L.</i>	5
Fig.2 Différentes parties de <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	10
Fig.3 Mécanisme de défense contre les radicaux libres d'oxygène.	15
Fig.4 Activation de la réponse inflammatoire par le récepteur TLR.	20
Fig.5. Physiopathologie des lésions gastriques induites par les AINS.	25
Fig.6 Capacité antioxydante totale TAC de l'EHHMC et l'EHMRO.....	45
Fig.7 Pouvoir réducteur de l'EHHMC et de l'EHMRO.....	46
Fig.8 Activité antiradicalaire vis-à-vis du radical DPPH' des extraits hydrométhanoliques de <i>Myrtus communis L.</i> et <i>Rosmarinus officinalis L.</i> et de l'acide ascorbique.	48
Fig.9 Activité antiradicalaire vis-à-vis du radical ABTS' + des extraits hydrométhanoliques de <i>Myrtus communis L.</i> et <i>Rosmarinus officinalis L.</i> et de l'acide ascorbique.....	49
Fig.10 Activité de piégeage du radical hydroxyle par l'EHHMC, l'EHMRO et l'acide ascorbique.	50
Fig.11(A) Pourcentage d'inhibition de l'hémolyse induite par une solution hyposaline par l'EHMRO, l'EHHMC, l'HERO, l'HEMC et le diclofénac de sodium.	52
Fig.11(B) Pourcentage d'inhibition de l'hémolyse induite par une solution hyposaline de l'EHMRO, l'EHHMC, l'HERO, l'HEMC et le diclofénac de sodium.	53
Fig.12(A) Pourcentage d'inhibition de l'hémolyse induite par la chaleur par l'EHMRO, l'EHHMC, l'HERO, l'HEMC et le diclofénac de sodium.	54
Fig.12(B) Pourcentage d'inhibition de l'hémolyse induite par la chaleur par l'EHMRO, l'EHHMC, l'HERO, l'HEMC et le diclofénac de sodium.	55
Fig.13 Pourcentage d'inhibition de la dénaturation protéique des extraits hydrométhanoliques et des huiles essentielles de <i>Myrtus communis L.</i> et de <i>Rosmarinus officinalis L.</i> et du diclofénac de sodium.	56

Fig.14 Pourcentage d'inhibition de l'action des protéases (trypsine) de l'EHMRO, l'EHHMC, l'HERO, l'HEMC et le diclofénac de sodium.....	58
Fig.15 Comparaison des pourcentages d'inhibition enregistrés entre les différents extraits hydrométhanoliques et les huiles essentielles de <i>Myrtus communis L.</i> et de <i>Rosmarinus officinalis L.</i> en comparaison avec les traitements de référence, le diclofénac de sodium et le celecoxib	61
Fig.16 Différences des effets d'inhibition de l'œdème enregistrés entre les différents extraits entre eux, les huiles essentielles entre elles et les extraits et les huiles.....	63
Fig.17 Différences des effets d'inhibition de l'œdème enregistrés entre les différents extraits entre eux, les huiles essentielles entre elles et les extraits et les huiles.....	64
Fig.18 Photomicrographies montrant la surface de la muqueuse de l'estomac des souris, observée à la binoculaire.	66
Fig.19 Observation microscopique des changements histologiques de la surface de la muqueuse gastriques induits par le diclofénac de sodium avec prétraitement de l'EHHMC.....	68
Fig.20 Effet du traitement par le diclofénac de sodium, l'EHHMC +diclofénac de sodium et oméprazole + diclofénac de sodium sur l'activité de la SOD.	69
Fig.21 Effet du traitement par le diclofénac de sodium, l'EHHMC + diclofénac de sodium et oméprazole + diclofénac de sodium sur l'activité de la GST.	70
Fig.22 Effet du traitement par le diclofénac de sodium, l'EHHMC (100 et 200 mg/kg) + diclofénac de sodium et oméprazole + diclofénac de sodium sur les taux du GSH.	71

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemples des Activités des extraits de *Myrtus communis* et de ses huiles essentielles in vitro et in vivo. 7

Tableau 2. Rendement d'extraction des extraits hydrométhanoliques (Feuilles) de *Rosmarinus officinalis L.* et *Myrtus communis L.* 42

Tableau 3. Rendement d'extraction des huiles essentielles de et *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.*..... 43

Tableau 4. Teneurs en polyphénols, flavonoïdes et tanins hydrolysables des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.* 43

Tableau 5. Pourcentage d'augmentation de la taille de la patte des souris induite par l'injection de la carragénine au niveau de l'aponévrose plantaire des souris..... 60

Tableau 6. Indice d'ulcère et pourcentage de protection chez les souris traitées par le diclofénac de sodium seul ou en cas de prétraitement par l'EHHMC ou l'oméprazole. 67

Liste des abréviations

AP-1 : Activator Protein 1

CAT : Catalase

COX : Cyclooxygenase

eNOS : Endothelial Nitric Oxide Synthase

ETC : Electron Transport Chain

GPDH : Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase

GPx : Glutathione Peroxydase

GSH : Glutathione réduite

GSSG : Glutathione oxydée

GST : Glutathione S-transferase

H₂O₂ : Hydrogen Peroxide

HDC : Histidine Decarboxylase

HIF-1A : Hypoxia-Inducible Factor-1alpha

HO₂⁻ : Perhydroxyle Radical

IL-1R : Interleukin-1 Rceptor

IL-1 β : Interleukine-1 β

IL-6 : Interleukine-6

IL-6/JAK/STAT3 : Interleukine-6/ JAnus Kinase /Signal Transducer and Activator of Transcription

IL-6R : Interleukin-6 Receptor

INOS : Inducible Nitric Oxide Synthase

IPP : Inhibitors of Protons Pompes

I κ B α : nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells Inhibitor, alpha

L-NAME : Nitro-L-Arginine Methyl Ester

LPS : Lipopolysacharides

MAO : Monoamine Oxidase

MAPK p38 : Mitogen-ActivatedProtein Kinase P38

MDA : Malonedialdehyde

NF- κ B : Nuclear Factor κ B

NO : Nitric Oxide

NOX : Nicotinamide Adenine dinucleotide Phosphate Hydrogen Oxidase

NRF2 : Nuclear factor erythroid 2-Related Factor 2

O₂⁻ : Superoxyde Anion

\cdot OH : Hydroxyle Radical

PGE1 : Prostaglandin E1

PI3K : Phosphatidylinositol 3-Kinase

RNS : Reactive Nitrogen Species

R-O \cdot : Alcoxyle Radical

ROS : Reactive Oxygen Species

SOD : Superoxyde Dismutase

TBARS : Thiobarbituric Acid Reactive Substances

TLR : Toll Like Receptor

TNFR : Tumor Necrosis Factor Receptor

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha

UA : Uric acid

Introduction

En état de stress oxydant, la surproduction cellulaire des espèces réactives de l'oxygène dépasse les systèmes de défense antioxydants et induit une perturbation dans le contrôle de l'équilibre normal de la production d'oxydants et de l'activité antioxydante (**Pisoschi et al., 2021**).

En raison des effets biologiques larges et profonds des espèces réactives de l'oxygène, de nombreuses études expérimentales et cliniques se sont concentrées ces dernières années sur l'implication du stress oxydant en tant que régulateur clé de plusieurs états pathologiques comme les maladies inflammatoires (**Reuter et al., 2019 ; Cabello-Verrugio et al., 2018**).

L'inflammation se définit comme une réponse défensive de l'organisme à un dommage ou à une blessure. C'est la réponse primordiale qui élimine ou neutralise les organismes ou les substances étrangères. La résolution de l'inflammation implique des mécanismes anti-inflammatoires endogènes qui protègent contre les lésions tissulaires excessives et favorisent la restauration structurelle et fonctionnelle des tissus (**Dallacasagrande et Hajjar, 2020**). Cependant, toute dérégulation de ces mécanismes peut contribuer à la physiopathologie de nombreuses maladies (**Van Opdenbosch et Lamkanfi, 2019**).

Pour faire face, une grande variété d'anti-inflammatoires est disponible sur le marché. Ces anti-inflammatoires peuvent être stéroïdiens et non stéroïdiens (**Bindu et al., 2020**) qui interfèrent avec la physiopathologie de l'inflammation, afin de minimiser les dommages tissulaires et d'offrir un plus grand confort au patient (**Nunes et al., 2020**). Cependant, les anti-inflammatoires disponibles dans le marché ne sont pas exempts d'effets secondaires (**Kazemi et al., 2018**) et peuvent causer plusieurs dommages y compris l'ulcère gastrique (**Drini, 2017**).

L'ulcère gastrique est l'une des maladies gastro-intestinales chroniques les plus courantes caractérisé par de graves perturbations de la barrière muqueuse de l'estomac (**Khoder et al., 2016**), en inhibant l'action de la cyclo-oxygénase 1 et ses effets cytoprotecteurs dans la muqueuse gastrique de manière non sélective (**Rini, 2017**).

Aujourd'hui et malgré le développement des médicaments de synthèse, l'intérêt du public pour la phytothérapie ne cesse de croître, l'organisation mondiale de la santé a estimé qu'environ 80 % de la population mondiale utilise des préparations traditionnelles à base de plantes comme principale forme de soins de santé (**Sorokina et Steinbeck, 2020; Thakkar et al., 2020**). Et en raison de leurs propriétés particulièrement bénéfiques, les plantes et les substances naturelles qu'elles renferment, font actuellement l'objet de nombreuses études (**Kellogg et al., 2019**).

Le *Myrtus communis L.*, est un arbuste persistant de la famille des myrtacées, largement répandu autour du bassin méditerranéen et pousse dans les zones rocheuses et les vallées sablonneuses à des altitudes allant jusqu'à 1400 m au-dessus du niveau de la mer (Al-Dalwi et al., 2022; Gündüz et Akgül, 2022). En raison de ses propriétés pharmacologique, différentes parties de cette plante telles que les brindilles, les baies, les feuilles et les graines sont utilisées depuis longtemps en médecine traditionnelle sous diverses formes pour le traitement de plusieurs maladies (Aboualgasem et al., 2022).

Rosmarinus officinalis L. appartenant à la famille des lamiacées, représente une plante aromatique vivace en forme d'arbuste avec des branches luxuriantes atteignant 2 mètres de haut avec des feuilles vertes dégageant un parfum caractéristique (De Oliveira et al., 2019), abondamment disponible à l'échelle mondiale. L'application de cette herbe s'étend également à la médecine traditionnelle en raison de sa richesse en composés phénoliques, qui possèdent diverses propriétés pharmacologiques (Ali et al., 2019 ; Lešnik et al., 2021).

Aux vues de leurs multiples propriétés (antioxydantes, anti-inflammatoire, ...), ces deux plantes pourraient constituer des éléments non négligeables dans le traitement de différentes maladies (González-Minero et al., 2020; Aleem et Anis, 2021) .

C'est dans ce contexte que notre travail s'est porté sur l'étude de quelques-unes des activités de ces plantes. Le but de ce travail est donc :

- D'évaluer l'activité antioxydante *in vitro et in vivo*, des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.*
- D'évaluer l'activité anti-inflammatoire *in vitro* des extraits hydrométhanoliques et des huiles essentielles de ces deux plantes mais aussi *in vivo*, sur un modèle animal d'inflammation induite chez la souris *Wistar albinos*.
- D'évaluer l'effet gastro-protecteur de l'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis L.*, *in vivo* sur un modèle animal d'ulcère gastrique induit chez la souris *Wistar albinos*.

Rappels
Bibliographiques

1. Généralité sur *Myrtuscommunis*L.

1.1. Présentation du *Myrtuscommunis*L.

Myrtuscommunis L. communément appelé Myrte est une plante arborescente à feuilles persistantes qui peut résister aux environnements stressants et aux saisons chaudes, appartenant à la famille des Myrtaceae (Nayf et Salman, 2021). Cette famille est une très grande famille de plantes à fleurs qui est une source précieuse de composés bioactifs (Celaj et al., 2021) et est l'une des plus grandes familles de plantes d'angiospermes, comprenant environ 142 genres et 5500 espèces (Santos et al., 2020). L'une des caractéristiques de cette famille est la présence de glandes sébacées dans les feuilles qui produisent des huiles essentielles (Ibrahim et al., 2021).

Myrtus est le nom grec du Myrte et communis, signifie la pousse des plantes communes en grappes. La première mention du myrte apparaît dans la Bible. Le myrte a été introduit en Angleterre vers 1597 et décrit par Linnaeus en 1753 (Aleem et Anis, 2021).

C'est un arbuste aromatique ou un petit arbre qui se répand dans toute la région de la Méditerranée et au Moyen-Orient. Bien qu'il pousse à l'état sauvage, il est largement cultivé pour ses propriétés aromatiques, ses fruits comestibles, ses fleurs blanches parfumées, ses feuilles culinaires et pour son utilisation en médecine traditionnelle (Dafni et al., 2020).

1.2. Description botanique et systématique

Myrtuscommunis L. est un arbuste qui mesure de 0,5 à 3 m de haut et se ramifie à partir d'une tête étroite et pleine, couverte de feuilles persistantes diploïdes résistantes à la sécheresse ovales ou en forme de lance de 3 à 5 cm de long (Hennia et al., 2019).

Les fleurs sont étoilées, parfumées, blanches ou roses, les baies sont comestibles, petites et rondes, avec de nombreuses graines à l'intérieur, généralement d'une couleur noir bleutée, mûrissant en automne, entre octobre et février (Giampieri et al., 2020). (Figure 1).

Myrtuscommunis L. est un phanérophyte, dont la longévité pourrait dépasser 300 ans. Il s'adapte au sol siliceux et calcaire et on le retrouve plus sur les sols acides (Jabri et al., 2018).

Selon AidiWannes et al. (AidiWannes et al., 2019) et Ahmed (Ahmed, 2021), *Myrtuscommunis* L. appartient au:

Règne : Plantae (plantes)

- **Sous-règne :** Tracheobionta-Plantes vasculaires

- **Embranchement** : Spermatophyta- Plantes à graines
- **Sous-embranchement** :Magnoliophyta- Plantes à fleurs
- **Classe** :Magnoliopsida -dicotylédones
- **Sous-classe** :Rosidae
- **Ordre** :Myrtales
- **Famille** :Myrtaceae
- **Genre** :Myrtus L.
- **Espèce** :*Myrtus communis*
- **Nomenclature binominal** :*Myrtus communis L*



Fig.1 Présentation des différentes parties de *Myrtuscommunis L.*(A : Branche. B : Arbuste. C : Fleurs. D : Fruits et feuilles)(Aabdousse et al., 2020).

1.3. Distribution géographique et composition chimique de *Myrtus communis L.*

Myrtus communis L. est une plante médicinale aromatique originaire des zones côtières de la région méditerranéenne telles que l'Afrique du Nord et l'Europe du Sud, mais se trouve également dans certaines parties de l'Amérique du Sud, de l'Australie et de l'Himalaya (Giampieri et al.,2020).

Les propriétés biologiques attribuées aux différents organes de *Myrtus communis L.* (feuilles, fleurs et baies) peuvent être dues à la présence de divers composés. La composition polyphénolique de cette plante est caractérisée par de fortes concentrations en glycosides, de flavonols et de flavanols (Rached, 2021). Les feuilles de myrte contiennent des flavonoïdes et des tanins, du linalol (7,7-15,8 %), du 1,8-cinéol (13,5–19,6 %), du terpinolène, de l'acétate de linalyle (2,5 - 6%). Le fruit est surtout riche en acides gras organiques (9-52 %) comme l'acide linoléique, l'acide palmitique, l'acide oléique et l'acide stéarique (Rached, 2021) et en anthocyanes (0,2-54 %). Dans le myrte, les composés α -pinène (~ 10 - 60%) et 1,8-cinéole (~ 12 - 34%) sont courants dans les tiges, les fleurs et les feuilles (Qudoos et Bayram, 2022). Il a été aussi rapporté que les baies ont une teneur élevée en vitamines comme la vitamine A, la vitamine E, la vitamine B et la vitamine C, ainsi que plusieurs oligo-éléments comme le zinc, le fer, le sélénium et le manganèse (Çakmak et al., 2021).

La composition du *Myrtus communis L.* dépend fortement de plusieurs facteurs dont le climat, la région géographique, le génotype, les conditions climatiques, les pratiques culturales, le stade de maturation et la période de formation des fruits (Yangui et al., 2021).

L'huile essentielle de *Myrtus communis L.* a une couleur jaune verdâtre avec une odeur rafraîchissante (Mohamed et al., 2019). Les composants de l'huile essentielle des feuilles sont caractérisés par des monoterpènes partiellement oxydés suivis par des hydrocarbures monoterpéniques, des hydrocarbures sesquiterpéniques et des sesquiterpènes oxydés et la plus forte accumulation a été observée pendant la période de floraison (Aleem et Anis, 2021).

1.4. Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques de *Myrtus communis L.*

Myrtus communis L. est une plante médicinale utilisée en médecine traditionnelle depuis la Grèce antique (Jassim et Al-Ajili, 2021). Différentes parties de cette plante, telles que les branches, les baies, les feuilles, les graines et les fruits, sont largement utilisées en médecine traditionnelle en diverses préparations pour le traitement de plusieurs maladies (Özpinar, 2021) dont certaines sont mentionnées dans le tableau suivant :

Tableau 1. Exemples des Activités des extraits de *Myrtus communis* et de ses huiles essentielles *in vitro et in vivo*.

Activité pharmacologique	Type d'étude	Extrait	Cible/modèle	Dose/ IC 50	Résultat/remarque	Référence
Antioxydante	In vitro	Extrait méthanolique (ME), extrait hexanique (HE), extrait chloroformique (CE), l'extrait d'acétate d'éthyle (EE) et l'Extrait aqueux (AE).	DPPH, ABTS, Activité de piégeage des radicaux hydroxyles, activité chélatrice des ions ferreux, Pouvoir réducteur, β carotene/test de l'acide linoléique, dosage du thiocyanate ferrique (FTC), test TBA	ABTS : EE (IC50 = 0.0015 mg/ml) > AE (IC50 = 0.004 mg/ml) > CE (IC50 = 0.0096 mg/ml) > ME (IC50 = 0.0098 mg/ml). DPPH : L'extrait d'EE a présenté l'activité antioxydante la plus élevée (près de celle de la vit C comme control), suivie by ME (IC50 = 0.009 mg/ml), AE (IC50 = 0.011 mg/ml) puis CE (IC50 = 0.035 Mg/ml). L'IC50 de la Vit C été 0.003 mg/ml)	1. L'extrait d'acétate d'éthyle a démontré la capacité de piégeage DPPH la plus élevée, suivi par l'extrait méthanolique. 1. Une très bonne activité de piégeage ABTS a été montrée par les extraits dans l'ordre d'éthyle acétate >extrait aqueux >extrait chloroforme >extrait méthanolique	Benchikh et al., 2018
Anticancéreuse	In vitro	Nanoparticules d'argent synthétisées de l'extrait de <i>Myrtus communis L</i> (AgMC)	Lignée cellulaire de carcinome hépatique humain (HepG2) / Aldose Reductase (AR)	(3.1, 6.2, 12.5, 25, 50, 100 μ g/ml) IC50/(7.75 μ m/ml)	1. Les nanoparticules ont montré un pouvoir antiprolifératif significatif sur les cellules HepG2 2. Les résultats présument que l'inhibition de l'AR par les nanoparticules de l'extrait du MC pourrait être un facteur important dans leurs effets anticancéreux. Et que l'inhibition de l'AR peut entraîner une série d'événements, l'inactivation des kinases cancérogènes et des facteurs de transcription.	Ali Abuderman et al., 2019

Anti inflammatoire	In vivo	Extrait Hydroalcoolique EHMC et Huile essentielle HEMC	Colite induite par l'acide acétique chez le rat	EHMC (50, 100, 200, and 400 mg/kg) et HEMC (62.5, 125, 250, et 500 µL/kg)	1. ↓ du poids humide de la partie distale du côlon. 2. ↓ de l'indice d'ulcère dans les segments évalués 3. Réduction de la gravité et l'étendue de l'inflammation et dommages à la crypte et en même temps	Khosropour et al.,2019
					amélioration de l'indice total de la colite	
Anti diabétique Antioxydante	In vivo	Extrait hydroalcoolique des fruits	Diabète induit par la streptozotocine et la dexaméthasone chez le rat	250 et 500 mg/kg/jour	1. Effet significatif sur l'amélioration des complications métaboliques et rénales chez les rats diabétiques aux deux niveaux doses 2. Bon candida pour le traitement du diabète, en particulier diabète de type II, qui commence par une résistance à l'insuline	Talebianpoor et al.,2019
antibacterienne	In vitro	Extrait polyphénolique des feuilles	<i>Staph.aureus</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> et <i>K.pneumonia</i>	25-50-100mg /ml	Les extraits ont montré une activité antibactérienne contre toutes les souches de bactéries testées.	Abdulhadi et al.,2020
hypotensive	In vivo	Extrait éthanolique	Rats hypertendus dépendants de l'angiotensine	100mg/kg	Effets contre l'hypertension rénovasculaire, en réduisant la pression artérielle et les taux sériques des cytokines proinflammatoires	Çevikelli et al.,2020
antioxydante	In vivo	Extrait des feuilles	Hépatotoxicité Induite par le glutamate monosodique MSG et l'acrylamide ACR chez les rats albinos	300 mg/kg pc	Protection des tissus par régulation des protéines apoptotiques (BCI-2 et PD-1) et la modulation des effets cytotoxiques du MSG et de l'ACR	Hassan et al.,2020

Hypoglycémiant e	In vivo	Extrait éthanolique des feuilles	Diabète induit par la streptozot ocine chez les rats ovariecto misés	100 mg/kg.	Effets bénéfiques sur les dysfonctionnements cognitifs survenant dans des modèles expérimentaux de diabète post ménopausique.	Yeman et al.,2020
Antioxydante	In vivo	Huile essentielle	Modèle d'ulcère induit par HCl/Et OH chez le rat	250,500,1000mg/k g	Protection significative de la muqueuse gastrique des dommages causés par l'éthanol / HCl, Inhibition des dommages oxydatifs et inverstion des alterations causée au système antioxydant de la muqueuse intestinale.	Mansour et al.,2022

1.5. Utilisation du *Myrtus communis L.*

Myrtus communis L. fournit de la biomasse comme matière première aux industries pharmaceutiques, cosmétiques, ornementales et alimentaires, et la demande de sa biomasse est devenue de plus en plus accentuée (Aabdousse et al., 2021). Les feuilles et les fruits sont considérés comme les parties de la plante les plus importantes économiquement. Etant riche en glandes riches en huile essentielle, les feuilles sont utilisées pour extraire le parfum (Meda et Mulas, 2021). Les fruits, les fleurs et les graines sont également les matières premières pour l'obtention d'huiles essentielles et d'autres extraits (Meda et Mulas, 2021).

2. Généralité sur *Rosmarinus officinalis L.*

2.1. Présentation de *Rosmarinus officinalis L.*

Rosmarinus officinalis Linnaeus, communément connus sous le nom de romarin est une plante médicinale appartenant à la famille des Lamiacées, (Bajalan et al., 2017; Yıldırım., 2018). Cette famille comprend 250 genres et 7825 espèces (Lima et al., 2022 ; Nithya et al 2022 ; Bosly., 2022).

Le genre *Rosmarinus* comprend trois espèces de plantes aromatiques : *Rosmarinus eriocalyx* (ou *Salvia jordanii*), *Rosmarinus officinalis* (ou *Salvia rosmarinus Spenn*) et *Rosmarinus tomentosus* (synonyme de *Salvia granatensis*), seules les deux premières espèces sont largement utilisées en médecine traditionnelle (Pieracci et al., 2021).

2.2. Dénomination, description botanique et systématique de *Rosmarinus officinalis* L.

La dénomination *Rosmarinus officinalis* L. vient du latin ros-rois qui signifie rosée et marinus et signifie mer et donc "La rosée de la mer" (Kompelly et al., 2019). C'est une plante de type arbuste persistant xéromorphe, originaire de la Méditerranée, qui pousse jusqu'à 2 m de haut ayant des branches brunes et des feuilles appelées pétioles, de couleur verte vivace et de taille variable sur la même branche, recourbées et aiguës, de forme linéaire ou lancéolée. La face supérieure est verte et la face inférieure est blanchâtre en raison de la présence de nombreux poils dégageant son parfum caractéristique (Borges et al., 2019;Diass et al., 2021).

Les fleurs sont hermaphrodites de couleurs blanches, roses à bleutées, pouvant pousser et se reproduire dans diverses conditions climatiques et pédologiques(Hammer et Junghanns, 2020). (Figure 2).

C'est une plante qui peut pousser dans les sols secs ou modérément humides, ne tolère pas les sols anaérobies ou détrempés et tolère moyennement la salinité. Sa période de floraison a souvent lieu entre mai et juin sous le climat méditerranéen et la période de fructification a lieu entre le printemps et l'été (Ribeiro et al., 2015).



Fig.2 Différentes parties de *Rosmarinus officinalis*L. (a) Plante entière, (b) fleur; (c) feuilles (Kompelly et al., 2019).

Selon Andrade et al.(Andrade et al., 2018) et Gonzalez et al. (Gonzalez et al., 2020) *Rosmarinus officinalis L.* appartient au :

- **Règne** : Plantae (plantes)
- **Sous-règne** : Tracheobionta (plantes vasculaire)
- **Embranchement** : Spermatophyta
- **Sous-embranchement** : Magnoliophyta
- **Classe** : Magnoliopsida
- **Sous-classe** : Asteridae
- **Ordre** : Lamiales
- **Famille** : Lamiaceae
- **Genre** : *Rosmarinus L.*
- **Espèce** : *officinalis*
- **Nomenclature binominal** : *Rosmarinusofficinalis L ou SalviarosmarinusScheid*

2.3. Distribution géographique et composition chimique de *Rosmarinusofficinalis L.*

La plante *Rosmarinus officinalis L.* est originaire de la région du Caucase et de l'Est méditerranéen, bien qu'elle a été introduite dans de nombreuses régions du monde depuis l'antiquité comme une espèce ornementale (par exemple, le reste de l'Europe, le Chili et la Chine). Cependant, c'est dans les pays avec un climat méditerranéen où elle est la plus cultivée (Gonzalez et al., 2020).

Le criblage phytochimique de romarin montre la présence des flavonoïdes, des tanins, des saponosides, des Stéroïdes et des triterpènes, des anthraquinones libres et des catéchols. Mais il a été observé l'absence des alcaloïdes, des Caroténoïdes et des composés réducteurs (Fadili et al., 2015).

Le profil polyphénolique de ces plantes est caractérisé par la présence d'acide carnosique, l'acide rosmarinique et l'hespéridine, comme composants majeurs (De oliveira et al.,2019 ; Hussain et al., 2022).

Rosmarinus officinalis L. est aussi riche en huiles essentielles composées essentiellement de

1,8-cinéole (46,4%), du camphre (11,4%) et de l' α -pinène (11,0%) , sa composition varier selon la période de récolte et la partie de plante récoltée , il en existe au moins cinq chémotypes (Nieto et al., 2018 ; Satyal et al., 2017).

Les fleurs de *Rosmarinus officinalis L.* produisent une essence aromatique riche en camphre, en cinéole, en alpha-pinène, en bornéol et en camphène. Elles sont également riches en tanins, en flavonoïdes, en diterpènes tricycliques, triterpènes et en acides-phénols(Moliner et al., 2020).

En plus de ce qui a été mentionné précédemment, *Rosmarinus officinalis L.* est une bonne source de fer, de calcium et de vitamines A, C et B6(Michael, 2018; Ibrahim et al., 2022).

2.4. Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques de *Rosmarinus officinalis L.*

Rosmarinus officinalis L. peut promouvoir plusieurs propriétés pharmacologiques grâce à l'interaction entre les molécules de la plante et les systèmes organiques (De oliveira et al., 2019).

Beaucoup d'études ont montré que les extraits des feuilles de *Rosmarinus officinalis L.* présentent une puissante activité antioxydante par leur capacité à piéger les radicaux libres et à promouvoir l'activité enzymatique de plusieurs enzymes antioxydantes (Nieto et al., 2018;Nguyen et al., 2021;Souza et al., 2021). Les huiles essentielles de *R. officinalis*, ont aussi une activité antioxydante remarquable. Cette activité varie selon le type de substances bioactives composant l'huile (Benyoucef et al., 2018).

Les études *in vitro et in vivo* ont montré aussi que l'huile et les extraits de *Rosmarinus officinalis L.* présentent un effet anti-inflammatoire très efficace agissant par divers mécanismes comme l'inhibition des cyclo-oxygénases et la modulation de la voie NF- κ B (*NuclearFacteur-kappa B*) (Lešnik et Bren, 2021; Gonçalves et al., 2022). Étant une plante médicinale très appréciée pour prévenir et soigner les rhumes, les rhumatismes, les douleurs musculaires et articulations (Andrade et al., 2018).

Ils ont aussi des effets antiviraux, antibactérien et antifongiques (Christopoulou et al., 2021) et peuvent améliorer la fonction cognitive, c'est ce qui a été remarqué chez les modèles animaux du déficit cognitif (Hussain et al., 2022).

Des études *in vitro et in vivo* ont indiqué que l'extrait méthanolique a des propriétés anticancéreuses sur différents types de cancers comme le cancer du côlon, de la prostate et le mélanome (Moore et al., 2016; Chan et al., 2021).

2.5. Utilisation de *Rosmarinus officinalis L.*

Rosmarinus officinalis L. peut être utilisé comme une épice en cuisine et comme conservateur naturel dans les industries alimentaires. Ses huiles sont également utilisées dans l'aromatization du fromage et permettent une amélioration notable de son goût et de sa texture (De oliveira et al., 2019; Noutfia et al., 2021).

De plus, il est largement utilisé dans les préparations cosmétiques comme parfum et comme soin de la peau. Il préserve les cosmétiques de la dégradation et a un grand potentiel d'utilisation topique. Il absorbe bien la lumière UV et est un agent bactéricide et antifongique (Gonzalez-minero et al., 2020).

3. Stress oxydant et activité antioxydante

3.1. Stress oxydant et production des radicaux libres

La définition actuelle du stress oxydant a évolué du simple concept tant reconnu « déséquilibre entre oxydants et antioxydants » à « déséquilibre entre pro-oxydants et antioxydants associé à des perturbation des circuits redox et dommages macromoléculaires » (Chavda et al., 2022; Silveira et al., 2022).

Le stress oxydant est causé par une augmentation significative de la concentration des espèces réactives de l'oxygène ROS (*Reactive Oxygen Species*) et des espèces réactives de l'azote (RNS) (*Reactive Nitrogen Species*), et/ou d'une diminution des mécanismes de leur élimination et détoxification (Aryee et Akanbi, 2018; Ansari et al., 2020).

3.2. Conséquences biologiques du stress oxydant

Toutes les biomolécules sont vulnérables aux attaques des radicaux libres. Parmi elles, les lipides sont les plus affectés. Ceci est dû à la richesse des membranes cellulaires et des organites en acides gras insaturés, en raison de leur grande affinité aux molécules d'oxygène qui y se lien provoquant une peroxydation lipidique (Clemente et al., 2020; Yaman et Ayhanci, 2021). Le processus de peroxydation lipidique affecte non seulement la fluidité membranaire, mais également l'intégrité des biomolécules liées à la membrane (protéines liées à la membrane ou cholestérol). Ces lipides hautement oxydables peuvent alors attaquer les protéines adjacentes entraînant la formation des carbonyles protéiques en excès (Adwas et al., 2019).

En raison de leur abondance dans l'organisme et leurs taux élevés de réactions avec les divers oxydants, les protéines constituent une cible importante des agents oxydants (Hawkins et Davies,

2019). L'interaction des protéines avec les espèces réactives de l'oxygène et du nitrogène peut conduire à l'oxydation des chaînes latérales des acides aminés ou des squelettes protéiques, à la formation de composés dérivés du carbonyle et à la réticulation des protéines (Demirci-Çekiç et al., 2022). Ces dommages et changements peuvent modifier leurs propriétés physiques ou chimiques, telles que la solubilité, l'intégrité structurelle et l'activité enzymatique (Parcheta et al., 2021).

L'intégrité du génome est constamment menacée par les ROS formées comme sous-produits métaboliques dans les cellules vivantes (Lee et Kang, 2019; Irazabal et Torres, 2020). Parmi les bases d'ADN, la guanine a le potentiel redox le plus bas et le potentiel oxydant le plus élevé. Elle est donc facilement oxydée et facilement convertie en 8oxo7,8dihydrodésoxyguanine par transfert d'un seul électron vers des ROS tels que $O_2^{\cdot-}$ et $\cdot OH$ et H_2O_2 (Demirci-Çekiç et al., 2022).

À ce jour, il est bien établi que les ROS sont d'une importance fondamentale en tant que molécules de signalisation du second messager dans la biologie et la physiologie cellulaires (Sinenko et al., 2021). Les modifications et perturbations de la production de ces ROS peuvent induire à la genèse et la progression de très nombreuses maladies comme l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires et le cancer (Silveira et al., 2022).

Par exemple, il a été signalé que le stress oxydant joue un rôle important dans l'étiologie du diabète, en particulier du diabète type 2 et de ses complications (Zhang et al., 2020). Aussi, la majorité des maladies cardiovasculaires s'accompagnent d'un déséquilibre entre la production des ROS et des RNS dont $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $\cdot OH$ et $NO\cdot$ et la détoxification par les systèmes de défense antioxydante (Daiber et Chlopicki, 2020).

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par l'accumulation extracellulaire de la protéine β amyloïde dans le cerveau.

Le stress oxydant joue un rôle clé dans la progression du vieillissement cérébral et de la maladie d'Alzheimer. Les mitochondries produisent des radicaux libres en tant que sousproduit de la respiration et sont dysfonctionnement à la fois dans le vieillissement et dans la maladie d'Alzheimer. L'hypothèse de la cascade mitochondriale postule que les mitochondries endommagées augmentent la production de bêta-amyloïde, qui est elle-même un facteur de stress oxydant (Bhatia et Sharma, 2021; Godoy et al., 2021). L'augmentation sévère des cassures double brin par les ROS dans le cerveau des malades et le dysfonctionnement des systèmes de réparation de l'ADN contribue davantage à la progression de la maladie (Ionescu-Tucker et al., 2021).

Beaucoup de nouvelles études suggèrent aussi l'implication du stress oxydant dans l'apparition et le développement des maladies rénales (Hsu et Tain, 2020). Il a été montré la présence d'une

corrélation positive entre l'insuffisance rénale chronique avancée et l'augmentation du stress oxydant (VodošekHojs et al., 2020; Wojtaszek et al., 2021).

En effet, le statut des ROS augmente dans les cellules cancéreuses, ce qui conduit à son tour à l'activation de divers facteurs de transcription sensibles à l'oxydoréduction et de protéines régulatrices de la croissance telles que le NF- κ B (*Nuclear Factor κ B*), AP-1 (*Activator Protein 1*), HIF-1A (*Hypoxia-Inducible Factor-1alpha*) et NRF2 (*Nuclear factor erythroid 2-Related Factor 2*) (Garcia et al., 2022).

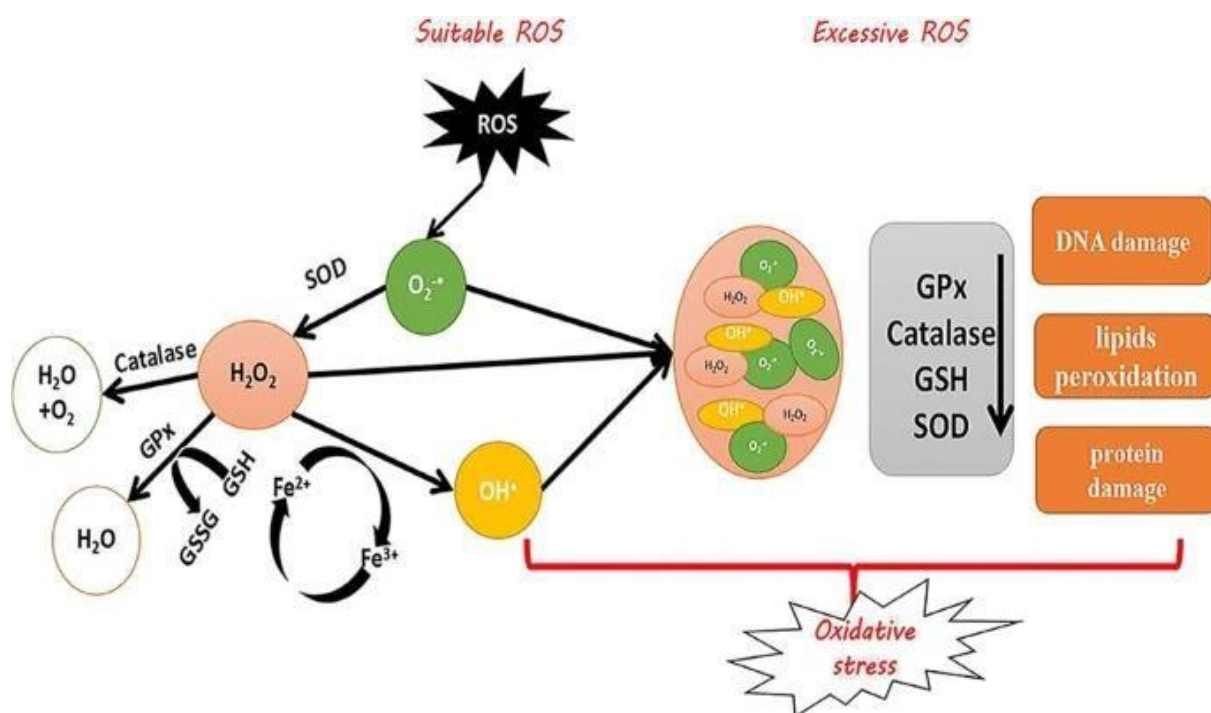


Fig.3 Mécanisme de défense contre les radicaux libres d'oxygène (Lu et al., 2018).

SOD : Superoxydedismutase ; GPx : Glutathion peroxydase ; GSSG : Glutathion oxydase ; GSH : Glutathion réductase ; ROS : espèces réactives de l'oxygène ; $O_2^{\bullet-}$: Superoxyde ; H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène ; OH^{\bullet} : radical hydroxyle.

3.3. Systèmes de défense antioxydante

Considérant que les radicaux libres générés dans les cellules peuvent causer des dommages oxydants aux biomacromolécules (Flieger et al., 2021), l'importance des antioxydants pour retarder ou prévenir ces dommages en éliminant les espèces réactives ne peut être sousestimée (Hussain et Kayani, 2020).

Ces antioxydants comprennent à la fois des systèmes de défense enzymatiques et non enzymatiques (Belinskaia et al., 2020).

Les antioxydants non enzymatiques sont représentés par des molécules caractérisées par la capacité d'inactiver rapidement les radicaux et les oxydants. Parmi lesquels, le glutathion GSH est souvent considéré comme le principal antioxydant non enzymatique des cellules (Kennedy et al., 2020). C'est un tripeptide composé de glutamate, de cystéine et de glycine qui exerce des effets antioxydants en neutralisant les espèces réactives de l'oxygène par une réaction qui peut se produire à la fois de manière non enzymatique et enzymatique (Chen et al., 2022). Le rapport glutathion/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est l'un des déterminants importants du stress oxydant *in vivo* (He et al., 2022).

L'acide urique UA (*Uricacid*) est le produit final du métabolisme des nucléotides puriques (Yu et Cheng, 2020), le coenzyme Q10 (Rabanal-Ruiz et al., 2021) est le seul antioxydant lipophile nécessaire au transfert des électrons lors de la respiration mitochondriale (Su et al., 2019), la bilirubine, produite principalement par la dégradation et l'épuisement des érythrocytes vieillissants ou par la décomposition d'autres protéines ayant des cofacteurs de l'hème (Creeden et al., 2021), la mélatonine qui réduit le stress oxydant en augmentant l'activité des enzymes antioxydantes, SOD, CAT et GPx (Zahra et al., 2021; Bermudez-Gonzalez et al., 2022), ainsi que la ferritine (Qin et al., 2021), et l'acide α -lipoïque (Dragomanova et al., 2021).

De plus, l'apport d'antioxydants provenant de sources extrinsèques est très important, car les oxydants dans le corps peuvent augmenter dans diverses conditions pathologiques (DemirciÇekiç et al., 2022).

Les composants alimentaires sont les principales sources d'antioxydants et microéléments nécessaires à la synthèse des enzymes antioxydantes (Garcia et al., 2022).

3.4. Activité antioxydante de *Myrtus communis* L.

La plupart des propriétés biologiques de *Myrtus communis* L. dépendent du pouvoir antioxydant des composés phénoliques présents dans les extraits (Medda et al., 2021). En effet, la capacité antioxydante totale élevée et les propriétés de piégeage des radicaux libres d'un grand nombre de ses composés bioactifs (polyphénols comme les flavonoïdes, les anthocyanes, etc) présents dans ses baies et ses feuilles sont importantes (Giamperi et al., 2020).

Cependant le génotype de la plante, le lieu de culture, les conditions climatiques, le stade de maturation et la nature du tissu influencent de façon quantitative et qualitative la composition des composés phénoliques et leur activité antioxydante (Li et al., 2021).

Ainsi il a été démontré que l'application topique et l'administration orale de l'extrait éthanolique du *Myrtus communis L.* diminue considérablement les lésions oxydatives cutanées induites par la brûlure chez les rats comme en témoigne l'amélioration de l'équilibre du système oxydant-antioxydant à travers la diminution des taux du MDA et l'augmentation des taux du GSH, et des activités enzymatiques de la SOD et de la CAT cutanées (Ozcan et al., 2019).

L'huile essentielle du *Myrtus communis L.* montre une bonne activité antioxydante par sa capacité de piégeage du radical ABTS et son pouvoir réducteur. Cette huile induit une augmentation des niveaux du GSH et de l'activité de la CAT dans tous les organes à savoir le foie, la rate, les poumons, les reins et le cerveau à l'exception du rein où l'HEMC joue un rôle de pro-oxydant (Odeh et al., 2022).

3.5. Activité antioxydante de *Rosmarinus officinalis L.*

Il a été montré que l'extrait glycolique de romarin est caractérisé par une activité de piégeage du radical DPPH très élevée, due à sa richesse en polyphénols y compris les flavonoïdes (Michalak et al., 2021).

Ainsi il a été aussi révélé que l'extrait éthanolique du *Rosmarinus officinalis* possède un pouvoir de piégeage du radical DPPH et un fort pouvoir réducteur ainsi qu'un effet hépato protecteur contre l'hépatotoxicité induite par le tetrachlorure de carbone dû à son activité antioxydante importante. En effet, l'extrait du *Rosmarinus officinalis* a restauré l'activité des enzymes GPx, CAT et SOD et a atténué la peroxydation lipidique en diminuant les taux du MDA (Ielciu et al., 2021).

El-Demerdash et ses collaborateurs (El-Demerdash et al., 2021) ont évalué l'effet anti oxydant de l'huile essentiel du *Rosmarinus officinalis*. Les résultats obtenus confirment que cette huile joue un rôle important dans la prévention du stress oxydant rénal induit par le dichromate de potassium chez les rats *Wistar* en diminuant les niveaux des TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*) et de H₂O₂ et en augmentant la teneur en antioxydant non enzymatique GSH et en favorisant l'activité de la SOD, la CAT et la GST.

Il a été démontré que l'acide carnosique, l'acide rosmarinique et l'hésperidine sont les principaux antioxydants. Ce sont des inhibiteurs de la peroxydation lipidique, réduisant le cytochrome c et piégeant les radicaux hydroxyles. L'acide carnosique peut aussi éliminer le H₂O₂, mais aussi, fonctionner comme substrat pour le système peroxydase (Kompelly et al., 2019).

4. Inflammation et activité anti-inflammatoire

4.1. L'inflammation

L'inflammation est la réponse physiologique du corps aux lésions tissulaires ou à une agression étrangère (sezaki et al., 2020). C'est un processus évolutif conservé caractérisé par l'activation de cellules immunitaires et non immunitaires qui éliminent les agents pathogènes tels que, les bactéries, les virus et les toxines favorisent la réparation et la récupération des tissus (Furman et al., 2019).

Le processus inflammatoire est conçu pour fournir les composants nécessaires de la réponse du corps au site de la blessure, où une chaîne d'événements régulés peut avoir lieu (Stewart et Nichol, 2021).

L'inflammation se caractérise par une augmentation du flux sanguin dans les vaisseaux dilatés entraînant des rougeurs et de la chaleur due au nombre accru d'érythrocytes dans cette zone particulière, une augmentation de la perméabilité capillaire entraînant une infiltration de protéines plasmatiques et de médiateurs cellulaires solubles de la circulation sanguine provoquant un gonflement, ainsi qu'une activation et une hypersensibilité des fibres nerveuses afférentes primaires à l'origine des douleurs (Agarwal et al., 2019; Elgorashi et McGaw, 2019).

Dans certaines conditions physiopathologiques, la réponse inflammatoire submerge les mécanismes locaux de régulation et provoque une inflammation, qui à son tour, peut affecter le métabolisme des tissus et des organes distants (Magnani et al., 2020).

Au cours de l'inflammation, les phagocytes activés tels que les neutrophiles et les macrophages produisent de grandes quantités d'espèces réactives de l'oxygène pour tuer les agents pathogènes envahisseurs. Ces espèces réactives surproduites peuvent diffuser hors des phagocytes, provoquant ainsi un stress oxydant local et des lésions tissulaires (Ahmad et Ahsan., 2020). Cependant, en plus de la production directe des espèces réactives par les phagocytes, les cellules non phagocytaires peuvent également produire des espèces réactives en réponse aux cytokines pro-inflammatoires (Ali et al., 2020). Étant donné que les processus inflammatoires peuvent induire un stress oxydant, le stress oxydant peut également induire une inflammation en activant plusieurs voies (Ozawa, 2020).

Des processus inflammatoires amplifiés, incontrôlés ou prolongés sont associés à des symptômes cliniques et peuvent entraîner des maladies telles que le cancer (Rossi et al., 2021).

4.2. La réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire est un processus en plusieurs étapes impliquant de nombreuses molécules et signaux médiateurs (Zhang et al.,2021).

L'activation des voies de signalisation inflammatoires est l'une des premières réponses immunitaires innées (Huang et al., 2020). Elle est déclenchée par la détection de stimuli extracellulaires tels que les cytokines, les chimiokines et d'autres seconds messagers (Anderton et al., 2020; Diamond et al., 2022) comme les produits microbiens, l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) qui interagissent avec les récepteurs TLR (*TollLikeReceptor*), les récepteurs IL-1R (*Interleukin-1 Rceptor*), IL-6R (*Interleukin-6 Receptor*) et TNFR (*Tumor Necrosis Factor Receptor*) respectivement (Megha et al., 2021) et induisent l'activation de diverses voies de signalisations telles que la voie NF- κ B, la voie IL-6/JAK/STAT3 (*Interleukine-6/ JAnus Kinase /Signal Transducer and Activator of Transcription*), la voie MAPK p38 (*MitogenActivated Protein Kinase*) et la voie PI3K (*Phosphatidyl Inositol 3-Kinase*) (Van et al.,2022 ; Tu et al.,2022) (Figure 4).

La stimulation de NF- κ B par la dégradation inductible de I κ B α déclenchée par un complexe multi-sous-unité I κ B kinase (IKK) (Conti et al., 2020; Crayne et al., 2019) induit l'expression d'une variété de gènes cibles codants pour les cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-1, IL-12 et TNF- α . Ces cytokines pro-inflammatoires activent davantage la signalisation NF- κ B dans le mode autocrine (Murphy et al., 2022).

L'inflammation implique la coordination de plusieurs types de cellules et de médiateurs. En effet, en plus des cytokines pro-inflammatoires, divers médiateurs chimiques sont aussi libérés du système circulatoire, des cellules du site inflammatoire et des tissus endommagés pour réguler le contrôle de la réponse inflammatoire (Mohamad et al., 2020; Zhao et al., 2021). Les principaux médiateurs comprennent les amines vasoactives (sérotonine et histamine), la bradykinine et les eicosanoïdes (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes) (Panda et al., 2020; Neha et Wakode, 2021).

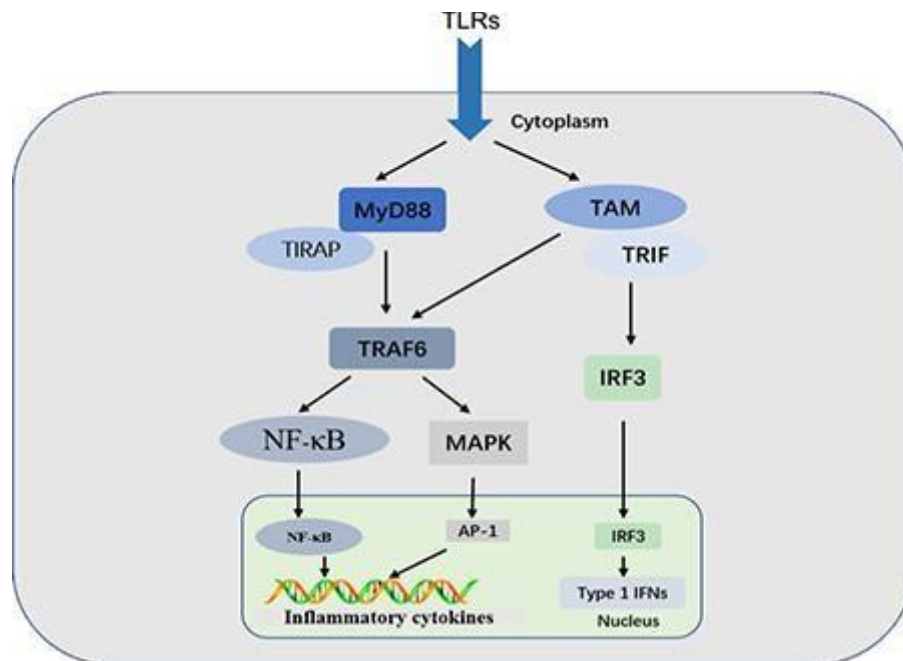


Fig.4 :Activation de la réponse inflammatoire par le récepteur TLR (Chen et al., 2018).Les voies dépendantes de MyD88 et dépendantes de TRIF sont présentées. La signalisation par les TLR active les cascades de signalisation intracellulaire qui conduisent à la translocation nucléaire de AP-1 et NF-κB ou IRF3, qui régulent la réponse inflammatoire.

L'histamine est produite et libérée par les mastocytes afin de maintenir la réponse inflammatoire en phase aiguë (Pham et al., 2021). Elle est produite par la décarboxylation de l'acide aminé histidine par une enzyme appelée L-histidine décarboxylase HDC (*Histidine Decarboxylase*) (Pashaei et al., 2022). La sérotonine est produite par la décarboxylation du tryptophane et provoque une vasoconstriction chez la plupart des espèces animales (Obumnaeme et al., 2021). Semblable à la sérotonine et à l'histamine, la bradykinine augmente la production de prostaglandines, qui sont des molécules lipidiques physiologiquement actives qui sont libérées et localement responsables de la douleur (Li et al., 2021).

L'acide arachidonique est le composant principal de tous les phospholipides des membranes cellulaires et, en tant que substrat pour la synthèse des eicosanoïdes, il constitue un important médiateur de l'inflammation (Figurová et al., 2021; Megha et al., 2021).

La cyclooxygénase COX est une enzyme clé du métabolisme de l'acide arachidonique qui intervient dans la production des prostaglandines. Elle est de deux types, COX1 et COX2 (Song et al., 2021). La COX-1 est exprimée de manière constitutive dans la plupart des tissus et est présente à des niveaux constants tout au long du cycle cellulaire, elle a été considérée comme une

enzyme domestique. D'autre part, l'expression de la COX-2 est normalement restreinte à quelques tissus seulement (cerveau, testicules, épithélium trachéale et rein), mais qui est rapidement (en 2 à 6 h) induite lors d'une inflammation (Ghazanfari et al., 2021).

4.3. Les anti-inflammatoires

La thérapeutique anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de réactions aspécifiques des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique (Jones et al., 2021).

Elle est généralement menée par des molécules de synthèse appelées anti-inflammatoires qui peuvent être stéroïdiens et non stéroïdiens (Hazlett et al., 2021).

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou les glucocorticoïdes (comme dexaméthasone et cortivazol) sont des dérivés synthétiques de la cortisone, naturellement sécrétée par les glandes surrénales. Ils sont de puissants anti-inflammatoires doués également de propriétés immuno-modulatrices et antiallergiques (Wei et Robbins., 2018).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS sont capables d'inhiber toutes les phases de la réaction inflammatoire quelle que soit la cause (mécanique, chimique, infectieuse ou immunologique) par leur action directe sur les vaisseaux, ils diminuent les phénomènes vasculaires de l'inflammation (Choo et Nuelle, 2021). Les actions thérapeutiques des AINS sont liées à leur capacité à inhiber la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine, prostacycline et thromboxanes en inhibant l'action des cyclooxygénases (Cala et al., 2021).

L'inhibition de la COX-2 représente l'effet souhaité de la réponse anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique des AINS, alors que l'inhibition de la COX-1 joue un rôle majeur dans les effets secondaires (Ochiai et al., 2022). L'ibuprofène, l'indométhacine, le naproxène, le suprofène et le diclofénac sont quelques-uns des exemples des AINS. Ils sont utilisés avec succès dans le traitement des patients souffrant de dysménorrhée, de ménorragie et de douleurs associées aux dispositifs intra-utérins (Khan et al., 2021).

4.4. Activité anti-inflammatoire de *Myrtus communis* L. et *Rosmarinus officinalis* L.

Yakout et ses collaborateurs ont montré que l'extrait éthanolique de *Myrtus communis* entraîne une diminution des taux sériques des cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1 β et IL-6 (Yakout et al., 2020).

Il a été montré que l'extrait hydro-éthanolique du *Myrtus communis* a une très forte capacité à inhiber la sécrétion de NO (*Nitric Oxide*) induite par le LPS (*Lipopolysacharides*) à des concentrations allant de 10 à 50 µg/ml avec une valeur d'IC50 de 26 µg/ml en comparaison avec L-NAME (Nitro-L-Arginine Methyl Ester) qui est un inhibiteur de la NO synthase utilisé comme témoin positif qui a induit une inhibition de 45,7 % de la libération de NO à une concentration de 67,4 µg/ml (Mansur et al.2022).

Dans l'étude d'Ozbeyli et al. (Ozbeyli et al., 2019), l'extrait méthanolique du *Myrtus communis* a présenté une activité anti-inflammatoire remarquable avec une valeur d'IC50 de $70,33 \pm 2,75$ µg/ml contre l'enzyme 5-lipoxygénase (IC50 pour l'indométhacine comme standard : $22,39 \pm 0,26$ µg/ml).

Bouzabata et ses partenaires (Bouzabata et al., 2015) ont montré que l'huile essentielle de *Myrtus communis L.* est capable d'inhiber de manière significative la production d'oxyde nitrique, sans affecter la survie cellulaire, à des concentrations allant jusqu'à 0,64 mg/ml.

L'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis L.* se produit principalement par l'inhibition de la transcription de NF-κB et la suppression de la cascade de l'acide arachidonique (Borges et al., 2019; Jeevalatha et al., 2022). Lorenzo-Leal et ses collaborateurs (Lorenzo-Leal et al., 2019) ont montré que l'huile essentiel et l'extrait aqueux de *R. officinalis* ont une activité anti-inflammatoire en augmentant de manière significative le niveau de la cytokine anti-inflammatoire IL-10.

L'extrait aqueux de *Rosmarinus officinalis* induit une inhibition de la production induite par les lipopolysaccharides des espèces pro-inflammatoires en particulier le NO, le TNF-α, l'iNOS (*inducible Nitric Oxide Synthase*), la COX-2 et la sous-unité phospho-inhibitrice du NF-κB d'une manière dose-dépendante (Lešnik et al., 2021).

Une autre étude a également indiqué que l'extrait méthanolique de *R. officinalis* à 60 mg/kg exerce un effet anti-inflammatoire significatif contre l'arthrite induite par l'injection sous-plantaire de 1 mg de *Mycobacterium tuberculosis* tué par la chaleur (Arthrite induite par l'adjuvant de Freund) chez le rat (Wei et al., 2021).

4.5. Effets indésirables (toxicité) des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS exercent leurs effets en inhibant la COX-2, mais ils inhibent aussi la COX-1 ; par conséquent, l'utilisation à long terme des AINS classiques est associée à des effets

secondaires graves (Ochiai et al., 2022). On retrouve des troubles digestifs dus à l'inhibition de PGE1 cytoprotectrice, qui se traduisent par des Nausées, hémorragies, diarrhées et gastralgie.

L'inhibition de PGE1 activatrice de la migration des macrophage conduit également à et la possibilité des troubles infectieux, ce dernier est également responsable de contraction utérines et sa carence peut entraîner un retard d'accouchement. en plus de la survenue d'insuffisance rénale résultant d'une diminution de vasodilatation et la possibilité des troubles infectieux à cause de l'inhibition. Ces effets secondaires peuvent ne pas être liés à l'inhibition des prostaglandines tel que l'hypersensibilité (Lucas et al., 2018; Baker et Perazella, 2020).

4.5.1. Ulcère gastroduodéal

L'ulcère gastroduodéal est le trouble le plus courant de l'estomac et du duodénum qui se produit en raison d'un déséquilibre entre les facteurs offensifs et défensifs (Ardalani et al., 2020).

L'ulcère peptique est une maladie chronique affectant jusqu'à 10 % de la population mondiale. La formation d'ulcères peptiques dépend de la présence de pH du suc gastrique et la diminution des défenses muqueuses (Kuna et al., 2019).

4.5.1.1. Physiopathologie

Un ulcère gastroduodéal est une plaie profonde qui se forme dans la paroi interne de l'estomac ou dans la première partie de l'intestin appelée duodénum. Une fois que la couche muqueuse est perturbée, l'épithélium gastrique est exposé à l'acide et le processus ulcératif s'ensuit. Si le processus se poursuit, l'ulcère s'approfondit pour atteindre la couche séreuse. Une perforation se produit une fois que la couche séreuse est rompue, à quel point le contenu gastrique est libéré dans la cavité abdominale (Stern et al., 2021).

Les principaux facteurs de défense des muqueuses comprennent la synthèse de prostaglandines cytoprotectrices, de mucus, de bicarbonates HCO_3^- et de monoxyde d'azote NO, la présence d'un bon système antioxydant endogène et un flux sanguin adéquat. Les agents agressifs comprennent l'acide chlorhydrique HCl, la sécrétion et l'activité de la pepsine, le reflux biliaire, la diminution du flux sanguin et l'infection par *Helicobacter pylori*, qui est une bactérie qui colonise fréquemment l'estomac humain (Olatunji, 2019; Pitchumoni, 2020).

Le NO, vasodilatateur synthétisé à partir de l'acide aminé arginine par deux NO synthéases, a une double fonction au niveau de la muqueuse gastrique. L'un d'eux est l'oxyde nitrique synthase endothéliale eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*) qui produit du NO pour aider à la guérison de l'ulcère gastrique principalement par la stimulation de la formation des vaisseaux sanguins,

l'augmentation du flux sanguin et l'action anti-inflammatoire, tandis que le NO est généré à partir de l'oxyde nitrique synthétisé par l'enzyme inductible iNOS et joue un rôle dans l'induction de l'ulcère gastrique *via* la formation des ROS (Sun et al., 2019). Plus des facteurs agressifs endogènes, le développement de l'ulcère est associé à certains facteurs exogènes tels que des habitudes alimentaires inappropriées, le stress et les agents chimiques comme l'alcool, le tabagisme et l'utilisation prolongée et excessive des AINS (Yang et al., 2021).

En cas d'exacerbation de l'ulcère par la signalisation du TNF- α , une lésion vasculaire et microvasculaire se produit, entraînant une nécrose tissulaire, une ischémie au niveau de la muqueuse, une hypoxie, un arrêt de l'apport de nutriments et d'oxygène et la formation de radicaux libres. La nécrose tissulaire et la sécrétion de leucotriènes B attirent les leucocytes et les macrophages, qui englobent les tissus morts et libèrent des cytokines proinflammatoires comme le TNF α , l'IL- 1α et l'IL- 1β . Ils activent à leur tour les fibroblastes locaux, les cellules endothéliales et les cellules épithéliales (Tarnawski et Ahluwalia, 2021).

4.5.1.2. Ulcère induit par les AINS

La sécrétion de prostaglandines protège normalement la muqueuse gastrique. Les AINS bloquent la synthèse des prostaglandines en inhibant l'enzyme COX-1, ce qui entraîne une diminution de la production de mucus gastrique et de bicarbonates et une diminution du sang au niveau des muqueuses (Kamada et al., 2021).

Les AINS perturbent aussi les phospholipides du mucus et découplent la phosphorylation oxydative mitochondriale, entraînant des lésions au niveau de cette muqueuse (Maseda et Ricciotti, 2020). Lors de l'exposition au suc gastrique acide (pH 2), les AINS deviennent protonés dans les cellules épithéliales (pH 7,4), où ils s'ionisent et libèrent les ions H⁺. Sous cette forme, les AINS ne peuvent pas traverser la membrane lipidique et se retrouvent piégés dans les cellules épithéliales, entraînant un découplage de la phosphorylation oxydative, une diminution de la production d'énergie mitochondriale, une augmentation de la perméabilité cellulaire et une diminution de l'intégrité cellulaire (Bjarnason et al., 2018; Bindu et al., 2020).

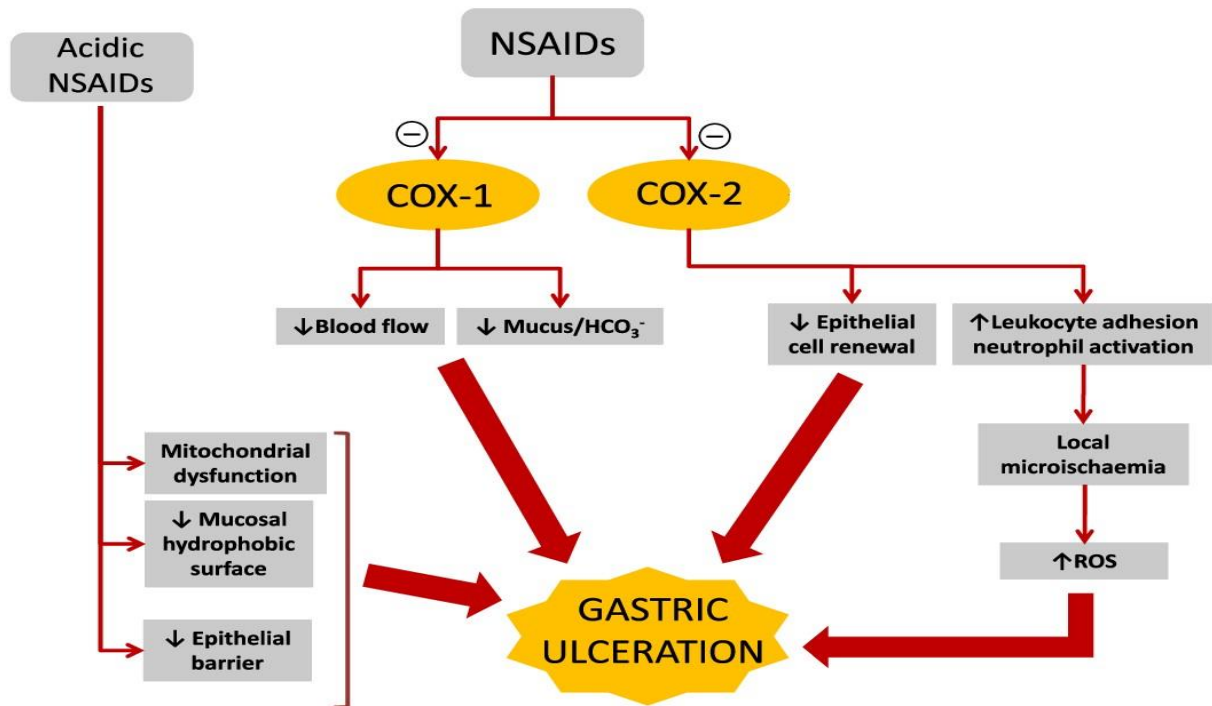


Fig.5 Physiopathologie des lésions gastriques induites par les AINS (Fornai et al., 2011). Ces médicaments anti-inflammatoires exercent leurs effets néfastes sur la muqueuse gastrique par le biais de deux mécanismes clés : l'inhibition simultanée de la COX-1 et de la COX-2 et des effets cytotoxiques topiques directs.

4.5.1.3. Prévention et traitement de l'ulcère gastrique

Le but du traitement de l'ulcère peptique est de soulager les symptômes, guérir le malade et prévenir les complications et les récives. Le traitement médical inclut l'utilisation des médicaments anti-sécrétoires, tels que les antagonistes des récepteurs de l'histamine H₂, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les cytoprotecteurs (sucralfate et sels de bismuth).

En cas d'infection par *H. pylori*, l'utilisation d'antimicrobiens est nécessaire (Sclally et al., 2018; Serafim et al., 2020).

Les inhibiteurs des pompes à protons inhibent l'ATPase gastrique H⁺/K⁺ et permettent de réduire le taux de récives hémorragiques (Jaswanth et al., 2022).

Les agents cytoprotecteurs tel que le rébamipide, stimulent la production de mucus et améliorent la circulation sanguine dans toute la muqueuse du tractus gastro-intestinal (Pittayanon et al., 2019; Ray et al., 2020).

Les bloqueurs des récepteurs H₂ de l'histamine comme le cimétidine, bloquent l'action de l'histamine au niveau des récepteurs H₂ de l'histamine des cellules pariétales (Malfertheiner et Schulz, 2020).

Les antiacides sont également des médicaments efficaces contre les ulcères gastriques, ils réduisent l'acide atteignant le duodénum en neutralisant l'acide présent dans l'estomac, comme l'hydroxyde d'aluminium qui augmente le pH gastrique à plus de quatre et inhibe l'activité protéolytique de la pepsine (Salisbury et Terrell, 2021).

La médecine traditionnelle a aussi son mot dans la prévention et le traitement de l'ulcère où beaucoup de plantes sont connues et utilisées pour traiter et soulager les symptômes. A partir de ces connaissances, plusieurs études ont été réalisées afin de confirmer les effets éventuels de ces plantes. Un nombre important de plantes ont montré leur pouvoir gastro-protecteur comme *Curcuma longa* et le Ginseng rouge coréen sont des plantes à effet anti-inflammatoire qui contribuent à protéger l'estomac contre l'ulcère induit par *H. pylori* par l'inhibition de l'activité de pro-inflammatoires de la 5-lipoxygénase et de la production de l'Il-8 (Nguyen et cuong, 2019; Kumar et al., 2021).

Salvadora persica L. également connue sous le nom de miswak, a une action protectrice sur l'ulcère gastrique induit par l'acide acétylsalicylique chez le rat. L'extrait éthanolique de ses racines diminue le stress oxydant, en restaurant les activités des enzymes anti-oxydantes et les niveaux du GSH. Il diminue l'expression de l'ARNm du TNF- α et les niveaux sériques des facteurs pro-inflammatoires IL-1 β , TNF- α et TGF- β 1 (Lebda et al., 2018; Kumar et Sharma, 2021). L'étude de Brito et ses collaborateurs (Brito et al., 2018) a montré que *Spondias mombin L.* a une activité anti-ulcéreuse médiée par une activité antioxydante, une stimulation de la production de mucus gastrique en plus des activités anti sécrétoires.

Matériel
et
Méthodes

Notre travail comprend des études sur les effets antioxydants, anti-inflammatoires et gastroprotecteurs des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.* et/ou de leurs huiles essentielles. Toutes les expériences (*in vitro et in vivo*) ont été réalisées au sein du Laboratoire de Pharmacologie du Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire et à l'animalerie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université de Jijel.

1. Animaux et conditions d'élevage

Les expérimentations animales ont été menées sur des souris *Wistar* albinos males (Institut Pasteur d'Alger) âgés de 30 jours et d'un poids moyen de 30 g. Les animaux étaient logés dans des cages en plastique à une température située entre 20 et 25 °C, avec accès libre à la nourriture et à l'eau.

2. Matériel végétal

Partant de leurs utilisations traditionnelles, notre étude a été menée sur des échantillons de feuilles de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.* récoltées au début du mois de mars 2022 dans la région de Emalla de la wilaya de Jijel et de la région d'el Ouenza de la wilaya de Tebessa.

Après la cueillette, les feuilles ont été séchées pendant 10 jours à l'air libre et à l'abri de la lumière puis broyées en une poudre très fine, tamisée, puis stockée à l'abri de la lumière et de l'humidité dans des flacons en verres hermétiquement fermés.

3. Préparation des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*

L'extrait hydrométhanolique de la matière végétale broyée a été préparé selon le protocole décrit par Sultana et al. (Sultana et al., 2009). L'extraction a été effectuée par macération de la poudre dans un mélange méthanol/eau (80 % / 20 %) sous agitation continue et à l'abri de la lumière pendant 3 jours. Le macérât obtenu est filtré et le filtrat est ensuite évaporé à sec à l'aide d'un évaporateur rotatif (Buchi R-300) à 40 °C. Les extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.* sont ensuite récupérés et le rendement d'extraction est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Rendement d'extraction en (\%)} = (E1 / E2) * 100.$$

E1 = poids du résidu de l'extrait obtenu (g).

E2 = poids de la poudre (g).

4. Extraction des huiles essentielles

Elle a été réalisée par hydrodistillation en utilisant un appareil de type Clevenger. Les feuilles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.* séchées à l'air libre et à l'abri de la lumière ont été pesées et mises dans un ballon à fond rond sur un radiateur. Les huiles essentielles sont extraites en utilisant l'eau à ébullition et la pression atmosphérique (Samadi et al., 2016).

Les huiles récupérées sont pesées et le rendement d'extraction est calculé selon la relation :

$$\text{Rendement d'extraction en (\%)} = (E1 / E2) * 100$$

E1 = poids de l'huile essentielles obtenue (g).

E2 = poids de la poudre (g).

5. Dosages des polyphénols totaux

Les polyphénols ont été déterminés spectrophotométriquement selon la méthode colorimétrique utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu qui est un acide jaune qui réagit avec les résidus phénoliques pour former des complexes bleus.

Le protocole utilisé est celui décrit par Heilerova et al. (Heilerova et al., 2003). 0,2 ml de chacun des deux extraits ont été additionnés à 1,5 ml du réactif de Folin Ciocalteu (1/10). Le mélange est laissé 5 minutes à l'obscurité. Par la suite, 1,5 ml de la solution Na₂CO₃ (7,5 %) a été ajouté à l'ensemble. Après 90 minutes d'incubation température ambiante, l'absorbance a été mesurée à 750 nm.

La quantification des polyphénols a été faite à partir d'une courbe d'étalonnage de l'acide gallique à différentes concentrations préparée dans les mêmes conditions (Annexe). Les résultats sont exprimés en milligramme équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait brute de l'extrait méthanolique (mg EAG/g E).

6. Dosage des flavonoïdes

La méthode décrite par Djeridane et al. (Djeridane et al., 2006) a été employée pour la détermination de la teneur de chaque extrait en flavonoïdes.

La technique est basée sur la formation d'un complexe jaune lors de l'ajout du chlorure d'aluminium (AlCl_3). 1ml de chaque extrait a été ajouté à un volume égal d'une solution d' AlCl_3 (2 %). Le mélange a été vigoureusement agité et l'absorbance a été ensuite lue à 430 nm. L'estimation de la teneur en flavonoïdes est faite en se référant à une courbe d'étalonnage tracée avec différentes concentrations de quercétine (Annexe). La teneur en flavonoïdes a été exprimée en milligramme équivalent de quercétine par gramme d'extrait brute (mg EQ/g E).

7. Dosage des tanins hydrolysables

Le dosage des tanins hydrolysables de chaque échantillon a été réalisé selon la méthode de Mole et Waterman (Mole et Waterman, 1987).

Brièvement, un volume de de 1 ml de chaque extrait hydrométhanolique a été mélangé avec 3,5 ml de FeCl_3 (0,01 % dans le Hcl 0,01 M). Le mélange a été incubé pendant 10 min puis l'absorbance est lue à 660 nm.

La teneur en tanins hydrolysables est déterminée à partir d'une courbe d'étalonnage de l'acide tannique (Annexe) et les résultats sont exprimés en mg équivalent d'acide tannique par g d'extrait brut (mg EAT/g E).

8. Evaluation de l'activité antioxydante des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis* L. et de *Rosmarinus officinalis* L in vitro .

8.1. Activité antioxydante totale

Elle a été déterminée par la méthode de phosphomolybdate décrite par Battol et al. (Battol et al., 2019). Pour cela, 300 μl de chacun des deux extraits hydrométhanoliques à différentes concentrations ont été mélangés avec 3 ml d'une solution constituée de 0,6 M d'acide sulfurique, 28 mM de Na_3PO_4 et de 4 mM de molybdate d'ammonium. Le mélange est chauffé à 95 °C pendant 90 min et l'absorbance est lue à 695 nm. L'acide ascorbique à différentes concentrations a été utilisé comme référence.

L'activité antioxydante totale des deux extraits est calculée en mesurant la concentration équivalente en acide ascorbique (mg/g de l'extrait) pour chaque concentration.

8.2. Pouvoir réducteur du fer

Le but de cette méthode est d'évaluer l'activité antioxydante de divers extraits en mesurant l'augmentation de l'absorbance du mélange réactionnel. Cette méthode est basée sur la formation

d'un complexe coloré entre le composé antioxydant d'une part et le ferricyanure de potassium, l'acide trichloro acétique et le chlorure ferrique d'autre part (Dalli et al., 2021).

La détermination du pouvoir réducteur a été réalisée selon la méthode d'Oyaiz (Oyaiz, 1986). Un volume de 1000 µl de chacun des extraits hydrométhanoliques à des concentrations croissantes est ajouté et mélangé avec 2600 µl de tampon phosphate (0,2 M; pH 6,6) et un volume égal de solution ferricyanure de potassium $K_3Fe(CN)_6$ (1 %). Après agitation, le mélange est soumis à incubation à 50 °C pendant 20 min à l'abri de la lumière. Après refroidissement, 2600 µl d'acide trichloroacétique TCA ont été ajoutés. Le mélange est centrifugé à 800 g pendant 10 min puis 2600 µl du surnageant sont prélevés et additionnés à un volume équivalent d'eau distillée et à 520 µl de chlorure ferrique $FeCl_3$ (0,1 %). L'absorbance a été lue à 700 nm après 10 min contre un blanc préparé dans les mêmes conditions.

8.3. Pouvoir de piégeage de radicale DPPH'

La molécule de DPPH' est un radical synthétique stable couramment utilisé pour mesurer la capacité d'un composé à fonctionner comme un piègeur de radicaux libres ou un piègeur de radicaux donneur d'hydrogène. En présence d'antioxydants, le DPPH' passe de sa couleur violette au jaune pâle. Cela correspond à la forme réduite de DPPH.H 2,2-diphényl-1-picrylhydrazine (DPPHH) (Zamani et al., 2018).

La méthode décrite par Lopelutz et al. (Lope-lutz et al., 2008) a été utilisée pour mesurer le pouvoir de piégeage du radical DPPH' des extraits hydrométhanoliques des feuilles de *Myrtus communis* L. et *Rosmarinus officinalis* L.

Pour réaliser ce test, 50 µl de chacun des deux extraits à différentes concentrations (15,62 ; 31,25 ; 62,5 ; 125 ; 250 et 500 µg/ml) ont été ajoutés à 1.95 ml de la solution de DPPH (60 µM). Après 30 min d'incubation à température ambiante et à l'obscurité, l'absorbance a été lue à 515 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions. L'acide ascorbique aux mêmes concentrations a été utilisé comme molécule de référence.

Le taux d'inhibition du DPPH' a été calculé selon la formule suivante :

$$I\% = ((A_c - A_E) / A_c) * 100$$

Absorbance du contrôle.

A_E : Absorbance de l'échantillon.

8.4. Pouvoir de piégeage du radical ABTS^{•+}

Le test de la capacité de piégeage du radical ABTS^{•+} est un test basé sur le transfert d'électrons qui mesure la capacité des antioxydants à réduire les oxydants qui changent de couleur lorsqu'ils sont réduits. Le degré de changement de couleur est en corrélation avec la concentration d'antioxydants présents dans l'échantillon (Chandrika Nanjappa et al., 2015)

La détermination du pouvoir de piégeage du radical cationique ABTS^{•+} de nos extraits hydrométhanoliques a été réalisée selon la méthode de Re et al. (Re et al., 1999).

Un volume de 900 µl de la solution éthanolique du radical cationique ABTS^{•+} (2,2'-azinobis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) a été mélangé avec un volume de 100 µl de chacun de nos extraits aux concentrations étudiées. Le mélange est ensuite incubé à température ambiante et à l'obscurité pendant 30 minutes. La lecture de l'absorbance a été faite à 734 nm.

L'acide ascorbique est utilisé comme molécule de référence.

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition selon la formule suivante :

$$I\% = ((A_c - A_E) / A_c) * 100$$

Absorbance du contrôle.

A_E : Absorbance de l'échantillon.

8.5. Pouvoir de piégeage du radical hydroxyle

Le pouvoir réducteur des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis* L. et *Rosmarinus officinalis* L. a été déterminé par la méthode décrite par Smirnoff et Cumbes (Smirnoff et Cumbes, 1989).

Dans ce test, 1 ml de chacune des deux extraits à différentes concentrations a été ajouté à 1 ml d'acide salicylique (9 mM) et 1 ml de FeSO₄ (9 mM). Ensuite 1 ml de peroxyde d'hydrogène H₂O₂ (9 mM) sont ajoutés et le mélange est mis à incubation à 37 °C pendant 1h et son absorbance est lue à 510 nm. L'acide ascorbique à différentes concentrations est utilisé comme molécule de référence.

Le pourcentage d'inhibition est mesuré par la relation :

$$\% \text{ d'inhibition} = (1 - (A_E - A_0 - A_B) / A_c) * 100$$

Où :

A_E = Absorbance en présence de l'extrait.

A_C = Absorbance du contrôle (sans extrait).

A_B = Absorbance sans extrait et sans acide salicylique.

A_0 = Absorbance en absence de H_2O_2 .

9. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

9.1. Stabilisation de la membrane des globules rouges

9.1.1. Préparation de la suspension des globules rouges

Du sang frais a été collecté à partir d'un volontaire sain n'ayant pas consommé d'AINS pendant les 2 semaines précédant l'expérience. Le sang a été collecté dans des tubes héparinés afin de prévenir la coagulation.

Le sang obtenu a été ensuite mélangé avec un volume égal de la solution d'Alsever stérile (2 % glucose, 0,8 % citrate de sodium, 0,5 % acide citrique et 0,42 % chlorure de sodium dans l'eau) puis centrifugé à 3000 rpm/10 min. Le culot obtenu est lavé trois fois avec une solution isosaline (NaCl 0,85 %; pH 7,2) puis reconstitué avec la solution isosaline pour obtenir une suspension de 10 % (v/v) conservée à 4 °C (Aidoo et al., 2021).

9.1.2. Hémolysé induite par solution hypotonique

Ce test a été réalisé en suivant la méthode écrite par Kar et al. (Kar et al., 2012). 500 μ l de chacun des extraits et des huiles à différentes concentrations ont été ajoutés à 1 ml de tampon phosphate (pH 7,4 ; 0,15 M) et 2 ml d'une solution hyposaline (0,36 %). 500 μ l de la suspension des globules rouges sont ensuite ajoutés et le mélange obtenu a été incubé à 37 °C/ 30 min puis centrifugé à 3000 rpm/20 min. L'absorbance du surnageant a été ensuite lue à 560 nm. Le diclofénac de sodium préparé dans les mêmes conditions a été utilisé comme référence.

% d'inhibition de l'hémolyse = $((A_C - A_t) / A_C) * 100$

A_C : Absorbance du contrôle

A_t : Absorbance de l'échantillon (test).

9.1.3. Hémolysé induite par la chaleur

Cette hémolysé a été évaluée par la méthode décrite par Aidoo et al. (Aidoo et al., 2021).

1 ml de chaque extrait hydrométhanolique et de chaque huile essentielle à différentes concentrations, a été mélangé avec 1 ml de la suspension des globules rouges. Le mélange est ensuite chauffé à 56 °C pendant 30 min puis refroidi à température ambiante. Après refroidissement, ce mélange est centrifugé à 2500 rpm/ 5min puis le surnageant est récupéré et l'absorbance est lue à 560 nm. Le diclofénac de sodium est utilisé comme molécule de référence et le pourcentage d'inhibition de l'hémolysé est calculé par la relation suivante :

$$\% \text{ d'inhibition de l'hémolysé} = ((Ac - At) / Ac) * 100$$

Ac : Absorbance du contrôle

At : Absorbance de l'échantillon (test).

9.2. Test de dénaturation de l'albumine du blanc d'œuf

L'inhibition de la dénaturation de l'albumine du blanc d'œuf par les extraits hydrométhanoliques et les huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.* a été évaluée par le test décrit par Aidoo et al. (Aidoo et al., 2021).

le blanc d'œuf a été séparé du jaune d'œuf ensuite le blanc d'œuf a été dilué avec un volume d'eau distillée , homogénéisé et centrifugé 2500 rpm/ 5min, 200 µl d'albumine récupéré ont été mélangés avec 2,8 ml de tampon phosphate (pH 6,4) et 2 ml de chacun des extraits et des huiles à des concentrations croissantes. Le mélange a été ensuite incubé à 37 °C pendant 15 min puis chauffé à 70 °C pendant 5 min. Après refroidissement, l'absorbance est lue au spectrophotomètre à 660 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions.

Le diclofénac de sodium a été utilisé comme traitement de référence. Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de l'albumine du blanc d'œuf est calculé par la formule :

$$\% \text{ inhibition} = 100 * ((Vt / Vc) - 1).$$

Où :

Vt : Absorbance de l'échantillon (extrait/huile/ diclofénac de sodium).

Vc : Absorbance du contrôle.

9.3. Activité inhibitrice des protéases

L'activité inhibitrice des protéases des extraits hydrométhanoliques et des huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.* a été évaluée selon le protocole décrit par Gunathilake et al. (Gunathilake et al., 2018).

1 ml des extraits et des huiles à différentes concentrations est ajouté à 1 ml de Tris-Hcl (20 mM, pH 7,4) et 0,06 mg de tryprine. Le mélange est incubé à 37 °C pendant 5 min puis 1 ml de caséine (0,8 %) est ajouté et le mélange est de nouveau incubé à 37 °C pendant 20 min. 2 ml d'acide perchlorique sont ensuite ajoutés pour stopper la réaction. Après une centrifugation de 15 min à 3000 rpm, le surnageant est récupéré et son absorbance est lue à 210 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions. Le diclofénac de sodium préparé à différentes concentrations est utilisé comme molécule de référence.

Le pourcentage d'inhibition de l'activité de la trypsine est calculé en utilisant la formule : %

$$\text{inhibition} = ((Ac - At) / Ac) * 100$$

Où:

Ac: Absorbance du contrôle At:

Absorbance du test.

9.4. Test de l'induction de l'œdème chez la souris

Afin d'étudier l'effet anti-inflammatoire *in vivo* des extraits hydrométhanoliques et des huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*, un modèle expérimental d'inflammation aiguë a été réalisé par induction de l'œdème aigu au niveau de la patte arrière droite des souris par la carragénine (Winter et al., 1962).

Les souris ont été réparties en 11 lots puis mises à jeun 12h avant traitement. Le diamètre de la patte arrière droite de chaque souris a été mesuré par un pied à coulisse puis différents traitements ont été administrés à ces souris par gavage gastrique (250 µl) comme suit :

Lot 1 témoin (contrôle négatif) : les souris de ce lot reçoivent l'eau physiologique + tween 80 (1 %).

Lot 2 standard (contrôle positif 1) : les souris reçoivent un anti-inflammatoire de référence, le diclofénac de sodium à une dose de 50 mg/kg (Metrouh-Amir et Amir, 2018).

Lot 2 standard (contrôle positif 2) : les souris reçoivent un anti-inflammatoire de référence, le celecoxib à une dose de 50 mg/kg (Karim et al., 2019).

Lots 4 et 5 : les souris reçoivent 25 mg/kg et 50 mg/kg d'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis* L. respectivement.

Lots 6 et 7 : les souris reçoivent 25 mg/kg et 50 mg/kg de l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. respectivement.

Lots 8 et 9 : les souris reçoivent 25 mg/kg et 50 mg/kg d'extrait hydrométhanolique de *Rosmarinus officinal* L. respectivement.

Lots 10 et 11 : les souris reçoivent 25 mg/kg et 50 mg/kg de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinal* L. respectivement.

Après 40 min, chaque souris reçoit une injection de 100 µl de carragénine (1 %) par voie sous cutanée au niveau de la patte arrière droite et la taille des pattes est mesurée chaque heure pendant 4h.

10. Modèle expérimental de l'ulcère gastrique induit chez la souris

Les souris *Wistar* albinos ont été réparties en 4 lots homogènes de 4 souris chacun et mises à jeun pendant 18 heures puis traitées comme suit :

Lot 1 : lot témoin traité avec 300 µl d'eau physiologique

Lot 2 : contrôle positif, traité avec 20 mg/kg d'oméprazole (Zatorski et al., 2021)

Lot 3 : traité avec 100 mg/kg d'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis* L. (EHMMC)

Lot 4 : traité avec 200 mg/kg d'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis* L. (EHMMC).

Après une heure, toutes les souris reçoivent une dose de 100 mg/kg de diclofénac de sodium par gavage gastrique comme agent ulcérogène (Naidu et al., 2009).

Après 6 h, les souris ont été sacrifiées et les estomacs récupérés pour des analyses et des études ultérieures (Naidu et al., 2009).

10.1. Indice ulcéreux

L'estomac de chaque souris a été prélevé, ouvert et bien rincé au PBS et la muqueuse gastrique a été ensuite observée sous binoculaire puis photographier afin d'évaluer toute modifications macroscopiques.

L'index ulcéreux est le score obtenu après calcul de la moyenne obtenue après révélation des altérations notées comme suit (Danai et al., 2021) :

0 = Estomac de couleur normale.

0,5 = Couleur rouge.

1 = Spots ulcéreux.

1,5 = Traits hémorragiques.

2 = Ulcérations entre 3 et 5 mm (au grossissement). 3 = Ulcérations de plus de 5 mm (au grossissement) ;

4 = Perforation.

L'efficacité du traitement est calculée et exprimée par le pourcentage de protection calculé par la relation :

$$\% \text{ de protection} = (I_D - I_E / I_D) * 100.$$

Où :

ID = Indice de l'ulcère des souris traitées par le diclofénac de sodium.

IE = Indice de l'ulcère des souris traitées par le diclofénac de sodium + (EHMMC/oméprazole).

10.2. Etude histologique

Après évaluation macroscopique, une partie de chaque estomac a été conservée au formol 10 % et est destinée à l'étude histologique.

La préparation des lames a été réalisée suivant les étapes classiques de déshydratation, fixation à la paraffine, obtention des coupes au microtome, déparaffinage, réhydratation et coloration hématoxyline/éosine.

Les lames ont été ensuite observées au microscope optique au grossissement 40 afin de chercher les différentes modifications histologiques spécifiques pouvant être présentes.

10.3. Etude du stress oxydant *in vivo*

La partie restante de chaque estomac a été directement conservée au congélateur à une température de -20 °C et sert à l'étude des paramètres du stress oxydant.

10.3.1. Extraction de la fraction cytosolique

L'extraction de la fraction cytosolique a été réalisée en suivant la méthode décrite dans l'étude de Kebsa et al. (Kebsa et al., 2014). Pour cela, un volume du tissu gastrique coupé en petits morceaux a été homogénéisé avec 3 volumes de tampon phosphate (0,15 M ; pH 7,4) contenant du KCl (1,17 %).

Après broyage au Potter, l'homogénat est centrifugé à 9600 rpm/ 30 min à 4 °C et le surnageant est récupéré et conservé à -20 °C pour l'étude des paramètres cytosoliques du stress oxydant.

10.3.2. Activité de la SOD cytosolique

L'activité enzymatique de la SOD cytosolique a été évaluée par la méthode de Marklund et Marklund (Marklund et Marklund, 1974) en se basant sur la capacité de la SOD à inhiber l'auto-oxydation du pyrogallol.

850 µl de tampon Tris-HCl (50 mM, pH 8,2) sont mélangés avec 15 µl de la fraction cytosolique et 100 µl d'EDTA (10 mM). 50 µl de pyrogallol sont ensuite ajoutés à ce mélange et l'absorbance est directement lue à 420 nm chaque min pendant 5 min.

Un contrôle est préparé dans les mêmes conditions en remplaçant la fraction cytosolique par le tampon d'homogénéisation.

L'activité de la SOD est mesurée comme suit :

$$\text{Activité SOD (UI/ml)} = \frac{(V_p - V_s)}{(V_p * 0,5)} * \frac{V_t}{v_s} * n$$

Où :

V_p : Vitesse d'auto-oxydation du pyrogallol (contrôle),

V_s : Vitesse d'auto-oxydation de l'échantillon

V_t : volume total de la réaction (ml) vs : Volume de

l'enzyme utilisé dans l'essai (ml) n : Facteur de

dilution de la SOD dans l'échantillon,

0,5 : Facteur de 50 % d'inhibition,

$$\text{UI/mg protéines} = \frac{\text{UI/ml de l'enzyme}}{\text{mg/ml de protéines}}$$

10.3.3. Activité de la GST cytosolique

Elle a été déterminée par la méthode décrite par Habig et al. (Habig et al., 1974) en utilisant le CDNB (*1-Chloro-2,4-Dinitrobenzene*) comme substrat électrophile qui se lie au GSH en présence de la GST conduisant à la formation d'un complexe coloré détecté spectrophotométriquement à 340 nm.

100 µl de CDNB (20 mM) sont ajoutés à 1700 µl de tampon phosphate (0,1 M ; pH 6,5). Après incubation de 10 min à 37 °C, la réaction est démarrée après ajout de 100 µl de GSH et 100 µl de la fraction cytosolique et la variation de la densité optique est lue à 340 nm chaque min pendant 5 min.

Un contrôle est préparé en remplaçant la fraction cytosolique par le tampon d'homogénéisation.

Le calcul de l'activité enzymatique de la GST est réalisé selon la relation :

$$\text{Enzyme (UI/ml)} = \frac{(\Delta A_{340}/\text{min Test} - \Delta A_{340}/\text{min contrôle}) / (V_t) (F_d)}{(9,6) (V_e)}$$

V_t: volume total (en ml) de l'essai.

F_d : facteur de dilution

9,6 : coefficient d'extinction millimolaire du glutathion-1-chloro-2,4-dinitrobenzène conjugué à 340 nm.

V_e : volume (en ml) de l'enzyme utilisée.

$$\text{UI/mg protéines} = \frac{\text{UI/ml de l'enzyme}}{\text{mg/ml de protéines}}$$

10.3.4. Dosage du glutathion cytosolique

Le taux du GSH cytosolique a été évalué par la méthode d'Ellman (Ellman, 1959) en utilisant le DTNB (*5-5' Dithionitrobenzoic acid*) qui sera coupé en présence du GSH et produit l'acide 2-nitro5-thiobenzoïque (TNB), produit de couleur jaune absorbant à 412 nm.

Pour réaliser ce dosage, 50 μl de la fraction cytosolique sont ajoutés à 5 ml de tampon phosphate (0,1 M ; pH 8). 3 ml de ce mélange sont ensuite prélevés, auxquels 20 μl de DTNB (0,01 M) sont ajoutés et le mélange est incubé à température ambiante pendant 15 min.

L'absorbance est lue à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions.

Les taux du GSH sont déterminés à partir d'une gamme étalon de GSH préparée dans les mêmes conditions.

10.3.5. Dosage des protéines

Le dosage des protéines a été réalisé selon la méthode de Bradford (Bradford, 1976) basée sur la complexation des acides aminés aromatiques présents dans les protéines avec le bleu brillant de Coomassie BBC.

Pour réaliser ce dosage, 50 μl de la fraction cytosolique diluée au $1/5^e$ sont mélangés avec 2,5 ml du réactif de Bradford. Le mélange est agité puis incubé à température ambiante pendant 5 min et l'absorbance est ensuite lue à 595 nm.

La concentration des protéines est déterminée à partir d'une courbe d'étalonnage de la BSA préparée dans les mêmes conditions.

11. Etude statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD. Les calculs et l'analyse statistique ont été réalisés en utilisant le logiciel Excel en se basant sur le test-*t* de Student pour les comparaisons à deux et le test ANOVA suivi du test post hoc de Tukey pour les comparaisons multiples, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Résultats

Cette étude a été réalisée sur les extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis L.* (EHMMC) et *Rosmarinus officinalis L.* (EHMRO) ainsi que sur leurs huiles essentielles (HERO et HEMC). Après extraction et dosage de la teneur des extraits en polyphénols, flavonoïdes et tanins et extraction des huiles essentielles, les activités antioxydantes, anti-inflammatoires et gastro-protectrices ont été étudiées par divers tests *in vitro* et *in vivo*.

1. Rendement d'extraction des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*

Afin d'extraire les composés phénoliques contenus dans les plantes *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*, des extractions consécutives de type solide-liquide (macération) avec un mélange de solvants polaire (méthanol-eau) ont été réalisées.

Les résultats des taux de rendement des deux extraits EHMMC et EHMRO obtenus sont représentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Rendement d'extraction des extraits hydrométhanoliques (Feuilles) de *Rosmarinus officinalis L.* et *Myrtus communis L.*

Extrait hydrométhanolique	Poids de la Poudre (g)	Poids d'EHM (g)	Rendement D'extraction %
<i>Myrtus communis L.</i>	100 g	31,07 g	31,07 %
<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	100 g	25,41 g	25,41 %

Les rendements d'extraction comme le montre le tableau, sont variables entre les deux plantes pour la même quantité de matière végétale première. Cependant, le meilleur rendement est celui du *Myrtus communis* suivi du *Rosmarinus officinalis* avec des pourcentages 31,07 %, 25,41 % respectivement.

2. Rendement d'extraction des huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*

Afin d'extraire les huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.*, nous avons soumis le matériel végétal séché à une hydro-distillation au moyen d'un dispositif

d'extraction type Clevenger. Cette méthode est basée sur le pouvoir de la vapeur d'eau à transporter les huiles essentielles. Le rendement des huiles obtenu après pesée de la matière sèche et des huiles essentielles est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3. Rendement d'extraction des huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.*

Huile essentielle	Poids de la plante (g)	Poids d'EHM (g)	Rendement %
<i>Myrtus communis L.</i>	960 g	0,36 g	0,03 %
<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	850 g	4,95 g	0,582 %

En effet, le rendement en huile essentielle de *Rosmarinu sofficialis L.* est de 0,582 % hautement supérieur à celui de *Myrtus communis L.* qui est de 0,03 %.

3. Teneur en composés phénoliques des extraits méthanoliques de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*

La teneur de nos extraits hydrométhanoliques en polyphénols, flavonoïdes et tanins hydrolysables est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4. Teneurs en polyphénols, flavonoïdes et tanins hydrolysables des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*

Extrait méthanolique	Polyphénols totaux (mg Eq AG/g)	Flavonoïdes (mg EQ/ g extrait)	Tanins hydrolysables (mg EAT/g)
<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	441,89 ± 2,585	17,29 ± 0,087	16,3 ± 0,044
<i>Myrtus communis L.</i>	414,31 ± 2,585 **	63,05 ± 3,5745 ***	14,19 ± 0,12 *

Test-t de Student *** p< 0,001 ; **p< 0,01 ; *p< 0,05.

Le dosage des polyphénols totaux a été réalisé par la méthode spectrophotométrique en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu et la mesure de l'absorbance a été effectuée à une longueur d'onde de 760 nm.

Les teneurs en polyphénols des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis* et de *Rosmarinus officinalis* ont été obtenues à partir d'une courbe d'étalonnage établie avec des concentrations croissantes d'acide gallique et rapportées en µg équivalent d'acide gallique/mg d'extrait.

Les résultats indiquent que la teneur totale en polyphénols des EHMCC et EHMRO était importante. En effet, l'EHMRO possédait une quantité de $441,89 \pm 2,585$ mg Eq AG/g de polyphénols et l'EHMCC contenait $414,31 \pm 2,585$ mg Eq AG/g ($P < 0,001$).

Ces résultats indiquent que la richesse des deux plantes en polyphénols.

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé selon la méthode de trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$). La quercétine a été utilisée comme standard. L'absorbance a été lue dans une longueur d'onde de 430 nm et la teneur en flavonoïdes des extraits a été obtenue à partir de la courbe d'étalonnage représentant les absorbances lues à différentes concentrations.

Les résultats du dosage quantitatif des flavonoïdes montrent que l'EHMCC possède une teneur plus élevée de l'ordre de $63,05 \pm 3,5745$ mg EQ/g d'extrait, supérieure ($***p < 0,001$). A celle de l'EHMRO qui est de l'ordre de $17,29 \pm 0,087$ mg EQ /g d'extrait

La quantification des tanins hydrolysables a été effectuée par la méthode adaptée par Mole et Waterman (Mole et Waterman, 1987). Une courbe d'étalonnage est réalisée en utilisant de l'acide tannique comme contrôle positif. Les résultats sont exprimés en milligramme (mg) équivalent de l'acide tannique par gramme de la matière végétale sèche (mg EAT/g).

Après extrapolation des résultats de l'absorbance mesurée au spectrophotomètre, sur la courbe d'étalonnage de l'acide tannique, nous avons constaté une faible présence de tanins hydrolysables dans nos extraits étudiés. Les résultats obtenus étaient très proches En effet, l'EHMCC possédait $16,3 \pm 0,12$ mg Eq At/g de et l'EHMRO contenait $14,19 \pm 0,044$ mg Eq AT/g ($p > 0,05$).

4. Activité antioxydante *in vitro* des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis* L. et *Rosmarinus officinalis* L.

A partir de tous les articles de recherche et des revues que nous avons déjà lus et analysés et qui étudient l'effet antioxydant *in vitro* des extraits et des huiles essentielles comme ceux de Zhao et

al., 2007; Emami et al., 2008; Miguel, 2010; Wannas et al., 2010; Harassi et al., 2019; Hennia et al., 2019 et Abu-Orabi et al., 2020, nous avons pu remarquer que l'activité antioxydante des huiles essentielles est très faible en comparaison avec celle des extraits. Et selon les auteurs, ceci est dû à l'absence des polyphénols dans ces huiles essentielles.

De ce fait, nous avons choisi dans notre travail d'étudier seulement l'effet antioxydant des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.* et de le comparer avec celui de l'acide ascorbique comme molécule de référence.

4.1. Activité antioxydante totale de l'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*

La capacité antioxydante totale a été mesurée par spectrophotométrie en utilisant la méthode du phosphomolybdate basée sur la réduction de Mo(VI) en Mo(V) et la formation de complexes phosphate/Mo(V) verts en présence d'antioxydants et dont l'absorbance est à 695 nm.

La capacité antioxydante totale des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.* est calculée à partir de l'équation de régression de la gamme d'étalonnage (Annexe 4) établie avec des concentrations croissantes de l'acide ascorbique et exprimé en milligrammes équivalents d'acide ascorbique par gramme d'extrait (mg Eq AA/g d'extrait). Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 6.

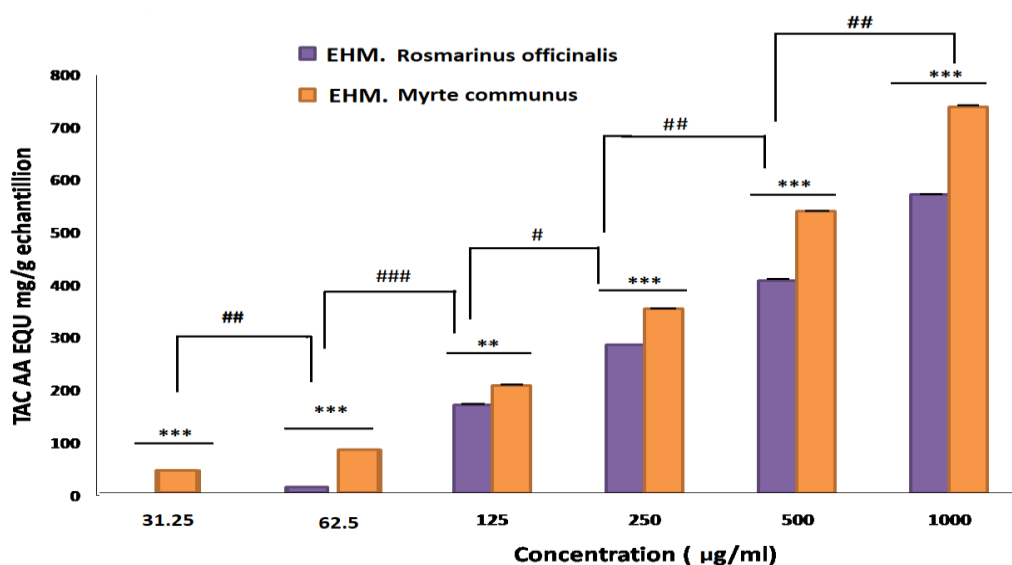


Fig.6 Capacité antioxydante totale TAC de l'EHEMCC et l'EHEMRO (mg EqAA/g d'extrait) à différentes concentrations (31,25 ; 62,5 ; 125 ; 250 ; 500 et 1000 µg/ml). Les résultats représentent les moyennes ± SD (N=3). Test ANOVA suivi du test de Tukey ***p< 0,001 ; **p< 0,01 (comparaison entre l'EHEMCC et l'EHEMRO) ; ### p < 0,001 ; ## p < 0,01 ; # p < 0,05 (comparaison entre les concentrations).

Au vu de la figure illustrée précédemment, on peut noter que l'activité antioxydante augmente avec l'augmentation de la concentration des extraits et que l'EHHMC possède une activité antioxydante plus importante que celle de l'EHMRO.

En effet l'EHHMC couvre la meilleure capacité antioxydante totale atteignant une valeur de $734,2 \pm 1,65$ mg Eq AA/g d'extrait, par rapport à l'extrait de *Rosmarinus officinalis* qui a montré une capacité antioxydante totale de $568,2 \pm 0,95$ Mg Eq AA/g ($p < 0,001$). Cependant, à la concentration de $62,5 \mu\text{g/ml}$, l'EHMRO a montré sa plus faible activité antioxydante ($9,2 \pm 2$ Mg Eq AA/g) qui est nulle à la concentration la plus faible ($31,25 \mu\text{g/ml}$) en comparaison avec l'EHHMC qui a exercé une activité de $75,2 \pm 8,32$ Mg Eq AA/g ($p < 0,001$) à la même concentration.

4.2. Pouvoir réducteur des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis* L. et *Rosmarinus officinalis* L.

Dans le but d'optimiser le pouvoir réducteur des extraits, nous avons déterminé graphiquement les concentrations équivalentes de chaque extrait à partir de l'équation de régression de la courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique.

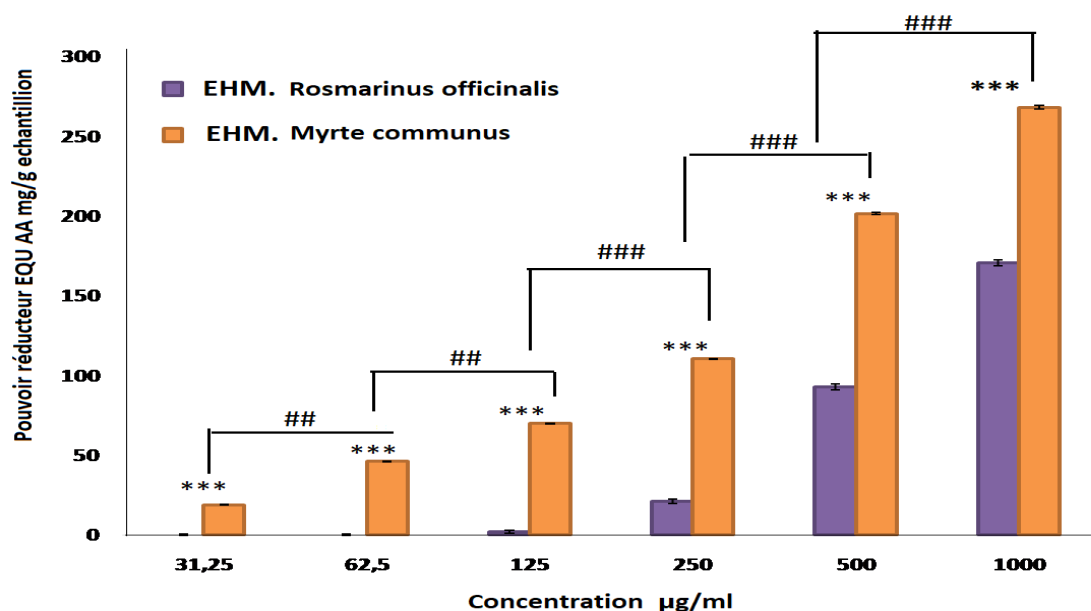


Fig.7 Pouvoir réducteur de l'EHHMC et de l'EHMRO (mg EqAA/g d'extrait), à différentes concentrations (31,25 ; 62,5 ; 125 ; 250 ; 500 et 1000 µg/ml). Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N=3). Test ANOVA suivi du test de Tukey *** $p < 0,001$; $p < 0,01$ (comparaison entre l'EHHMC et l'EHMRO); ### $p < 0,001$; ## $p < 0,01$ (comparaison entre les concentrations).

Les résultats de l'étude du pouvoir réducteur de l'EHHMC et L'EHMRO sont exprimés en équivalent d'acide ascorbique en mg/g d'échantillon et montrent que le pouvoir réducteur du fer est proportionnel à l'augmentation de la concentration des échantillons étudiés.

Comme le montre la figure 7, l'EHHMC présentait le pouvoir réducteur le plus élevé ($267,96 \pm 0,643$ mg EqAA/g). Tandis que l'EHMRO présentait un pouvoir plus faible que celui de l'EHHMC ($170,46 \text{ mg} \pm 0,948 \text{ mg Eq AA/g}$ ($p < 0,001$) à la concentration de $1000 \mu\text{g/ml}$) et nul à faibles concentration ($31,25; 62,5 \mu\text{g/ml}$).

A la concentration la plus faible de $31,25 \mu\text{g/ml}$, le pouvoir réducteur était de $18,737 \pm 0,325$ Mg EqAA/g et 0 Mg EqAA/g ($p < 0,001$) pour l'EHHMC et l'EHMRO respectivement.

4.3. Pouvoir de piégeage du radical DPPH[•] des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*

Le pouvoir de piégeage du radical DPPH[•] des extraits hydrométhanolique de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.* a été évalué par spectrophotométrie en suivant la réduction de ce radical DPPH[•] en composé DPPH-H et en utilisant l'acide ascorbique comme référence. Cette capacité de réduction est déterminée par une diminution de l'absorbance induite par les substances antiradicalaires.

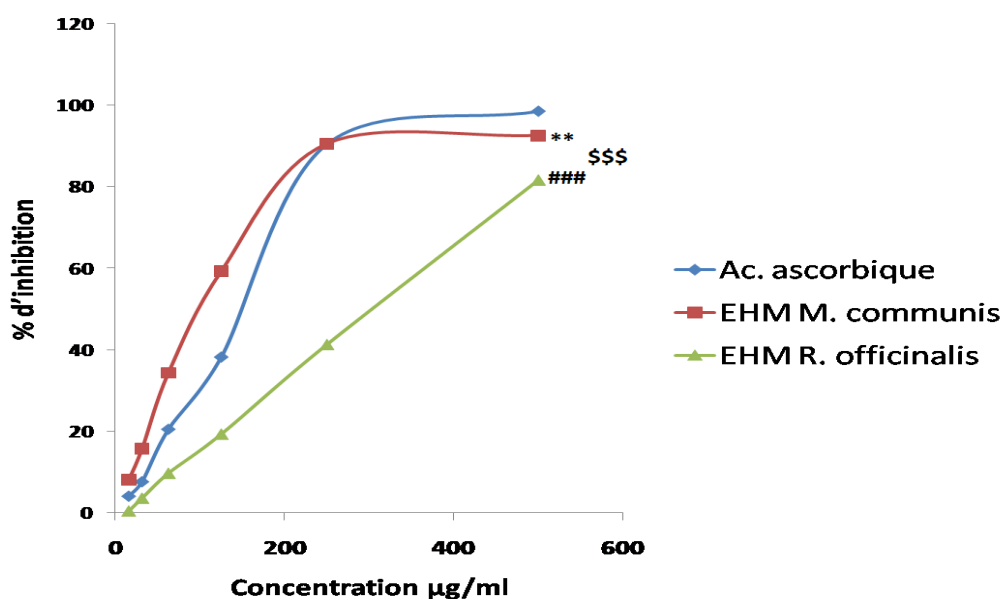


Fig.8 Activité antiradicalaire vis-à-vis du radical DPPH' des extraits hydrométhanoliques de *Myrtusc ommunis L.* et *Rosmarinus officinalis L.* et de l'acide ascorbique (15,63 ; 31,25 ; 62,5 ; 125 ; 250 et 500 µg/ml). Les résultats représentent les variations des pourcentages d'inhibition de la réduction du DPPH (Moyenne ± SD) en fonction des concentrations (N=3). Test ANOVA suivi du test de Tukey, *** p< 0,001 (comparaison entre l'acide ascorbique et l'EHMRO) ; \$\$\$ p< 0,001 (comparaison entre l'acide ascorbique et l'EHMMC) ; ## p< 0,01 (comparaison entre l'EHMMC et l'EHMRO).

L'étude du pourcentage d'inhibition de la réduction du DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) par les extraits de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.* a montré que ces derniers possèdent un effet piègeur important, avec une activité antiradicalaire concentration-dépendante. D'après la courbe illustrée de l'activité anti-radicalaire du DPPH' (figure 8), on remarque une augmentation proportionnelle du pourcentage d'inhibition en fonctions des concentrations (15,625 ; 31,25 ; 62,5 ; 125 ; 250 et 500 µg/ml) de $4,11 \pm 0,67$ % à $98,48 \pm 0,43$ % pour l'acide ascorbique contre $8,09 \pm 0,14$ % à $92,63 \pm 0,72$ % et $0,41 \pm 0,20$ % à $81,62 \pm 1,94$ % pour l'EHMMC et l'EHMRO respectivement.

L'EHMMC avec IC_{50} de $102,53 \pm 1,34$ µg/ml exerce une activité inhibitrice importante significativement supérieure (***) p< 0,001) à celle de l'acide ascorbique dont l' IC_{50} était égale à $155,035 \pm 4,195$ µg/ml.

En revanche, l'EHMRO est doté d'une activité antiradicalaire plus faible que celle de l'acide ascorbique avec IC_{50} de $314,04 \pm 13,1175$ µg/ml.

De plus, on remarque ainsi que l'EHHMC a un pouvoir de piégeage de DPPH' plus fort que celui de l'EHMRO où une différence hautement significative ($p < 0,01$) a été enregistrée entre leurs IC50.

4.4. Activité de piégeage du radical ABTS^{•+} des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis* L. et *Rosmarinus officinalis* L.

La figure 9 montre les variations de l'effet scavenger de l'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis* L. et *Rosmarinus officinalis* L. et de l'acide ascorbique à différentes concentrations contre le radical libre ABTS^{•+}.

Les résultats ont révélé que les deux extraits hydrométhanoliques possèdent une activité anti-radicalaire concentration-dépendante. Ils ont donné un effet très important dans l'inhibition de la réduction de l'ABTS^{•+} atteignant un taux de $99,26 \pm 0,29$ % et $62,35 \pm 2,58$ % pour l'EHHMC et l'EHMRO respectivement à la concentration de 125 µg/ml.

L'EHHMC possède un fort pouvoir de piégeage du radical ABTS^{•+} avec une IC50 égale à $41,64 \pm 2,055$ µg/ml, égale ($p > 0,01$) à celle de l'acide ascorbique ($63,22 \pm 2,6$ µg/ml) et significativement inférieure ($p < 0,001$) à celle de l'EHMRO (IC 50 = $94,305 \pm 1,465$ µg/ml).

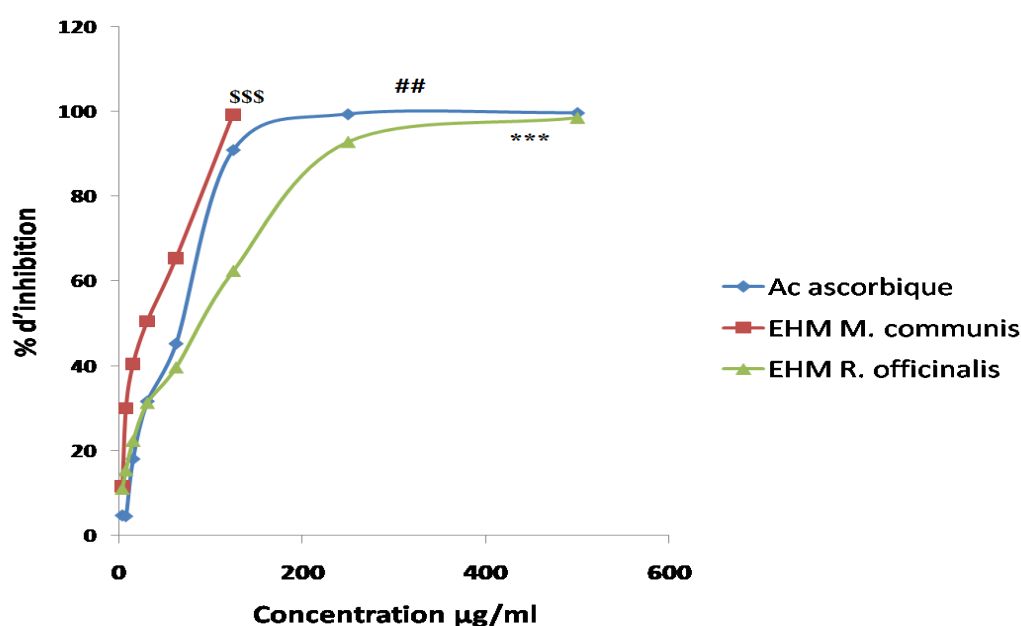


Fig.9 Activité antiradicalaire vis-à-vis du radical ABTS^{•+} des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis* L. et *Rosmarinus officinalis* L. et de l'acide ascorbique (3,90 ; 7,81 ; 15,63 ; 31,25 ; 62,5 ; 125 ; 250 et 500 µg/ml). Les résultats représentent les variations des pourcentages d'inhibition de la réduction de l'ABTS^{•+} (Moyenne ± SD) en fonction des concentrations (N=3). Test ANOVA suivi du test de Tukey, ** $p < 0,01$ (comparaison entre l'acide ascorbique et l'EHHMC) ; ### $p < 0,001$ (comparaison entre l'acide ascorbique et l'EHMRO) \$\$\$ $p < 0,001$ (comparaison entre l'EHHMC et l'EHMRO).

4.5. Pouvoir de piégeage du radical hydroxyle des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis* L. et de *Rosmarinus officinalis* L.

Le pouvoir de piégeage de OH[•] par l'EHHMC et EHMRO et l'acide ascorbique a été déterminé à différentes concentrations (7,81 ; 15,62 ; 31,25 ; 62,5 ; 125 ; 250 ; 500 et 1000 µg/ml). Les résultats de la figure ci-dessous montrent les variations des pourcentages de piégeage du radical hydroxyle en fonction des concentrations:

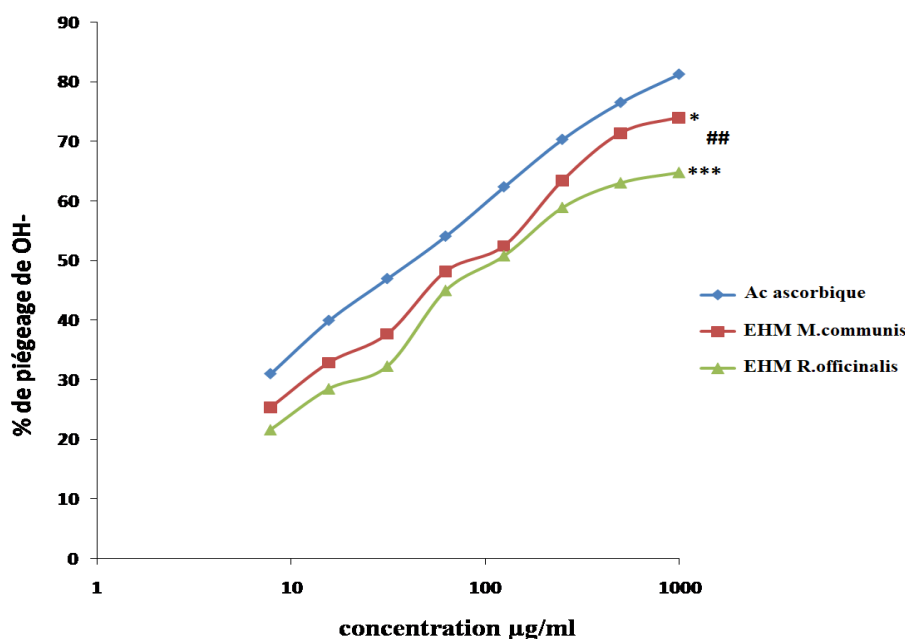


Fig.10 Activité de piégeage du radical hydroxyle par l'EHHMC, l'EHMRO et l'acide ascorbique (7,81 ; 15,62 ; 31,25 ; 62,5 ; 125 ; 250 ; 500 et 1000 µg/ml) en fonction des concentrations. Les résultats représentent les moyennes ± SD (N=3). Test ANOVA suivi du test de Tukey, * p< 0,05 ;*** p> 0,001 (comparaison entre les extraits et l'acide ascorbique) ; ## p< 0,01 (comparaison entre l'EHHMC et l'EHMRO).

Les deux EHHMC et EHMRO ont montré un fort effet antiradicalaire de piégeage du radical hydroxyle concentration dépendant où à la concentration maximale de 1000 µg/ml ont montré un taux de piégeage de 75,66 ± 0,23 % pour l'EHHMC supérieur (p< 0,01) à celui de l'EHMRO qui a un pourcentage de 64,73 ± 0,54 %.

L'activité de piégeage du radical hydroxyle la plus élevée a été enregistrée avec l'acide ascorbique avec une valeur d'IC50 égale 38,29 ± 0,071 µg/ml supérieure à celle de l'EHHMC (p< 0,01) dont l'IC50 était égale à 189 ± 0,038 µg/ml et à celle de l'EHMRO qui a montré le la plus faible activité (p< 0,001) avec une IC50 égale 265 ± 0,052 µg/ml.

5. Activité anti-inflammatoire des extraits hydrométhanoliques et des huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*

L'activité anti-inflammatoire des EHMMC et EHMRO et des HEMC et HERO a été étudiée par différents tests *in vitro* et *in vivo*.

5.1. Stabilisation de la membrane des globules rouges par les extraits hydrométhanoliques de les huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*

Les extraits hydrométhanoliques et les huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.* ont été utilisés afin d'évaluer leur pouvoir de stabilisation de la membrane des globules rouges contre l'hémolyse induite par une solution hypotonique et l'hémolyse induite par la chaleur.

5.1.1. Stabilisation contre l'hémolyse induite par solution hypotonique

Afin d'évaluer l'effet anti-inflammatoire des extraits hydrométhanoliques et des huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*, le test de stabilisation de la membrane des globules rouges a été utilisé. Il s'agit d'incuber une suspension de globules rouges obtenus à partir d'un donneur sain avec les extraits hydrométhanoliques et les huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.* ainsi que le diclofénac de sodium comme molécule de référence aux concentrations de 50, 200 et 500 µg/ml.

Les valeurs des absorbances obtenues ont été converties en pourcentage d'inhibition de l'hémolyse (stabilisation de la membrane) en appliquant la formule décrite dans la méthodologie. Plus le pourcentage de stabilisation de la membrane est élevé, Plus le surnageant est rouge clair et plus importante est l'activité anti-inflammatoire de l'extrait.

Les résultats obtenus sont présentés dans les figures 11 (A) et 11 (B).

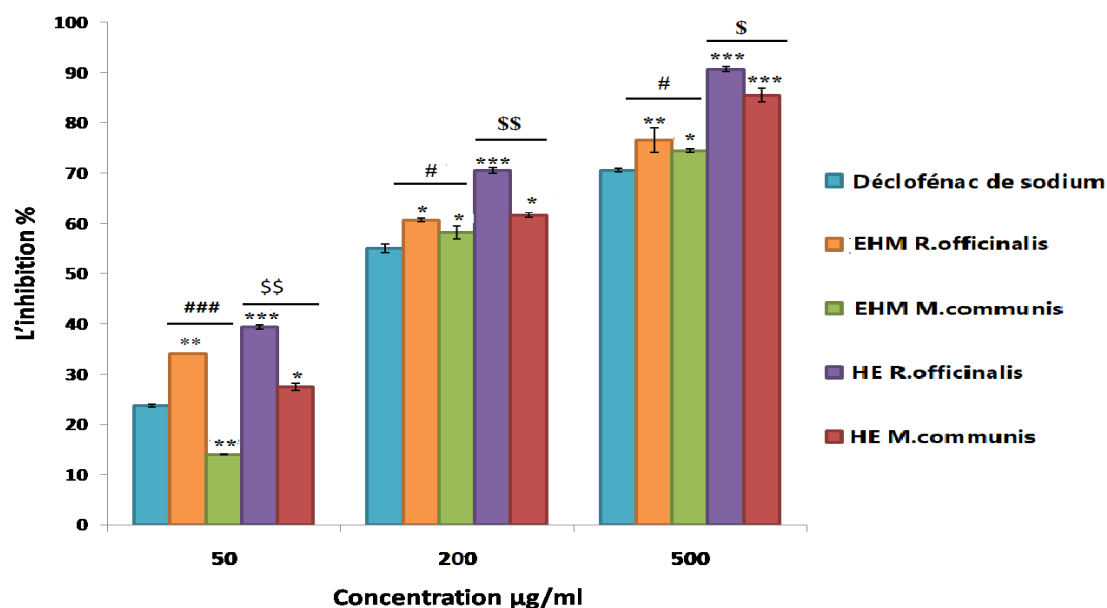


Fig.11(A) Pourcentage d'inhibition de l'hémolyse induite par une solution hyposaline par l'EHMRO, l'EHMCM, l'HERO, l'HEMC et le diclofénac de sodium à différentes concentrations (50, 200 et 500 µg/ml). Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N=3). Comparaison entre les différents traitements pour la même concentration, test ANOVA suivi du test de Tukey *** p < 0,001 ; ** p < 0,01 ; * p < 0,05 (comparaison entre les composés testés et le diclofénac de sodium) ; \$\$ p < 0,01 ; \$\$\$ p < 0,001 (comparaison entre l'HERO et l'HEMC) ; # p < 0,05 (comparaison entre l'EHMRO et l'EHMCM).

D'après les résultats obtenus, on observe que l'EHMCM, l'EHMRO, l'HEMC et l'HERO possèdent un effet de stabilisation de la membrane des globules contre l'hémolyse induite par solution hypotonique.

Les résultats illustrés dans le premier histogramme montrent que l'EHMCM, l'EHMRO, l'HEMC et l'HERO sont dotés d'une activité inhibitrice de l'hémolyse très importante. A la concentration de 500 µg/ml, l'inhibition atteint un pourcentage d'inhibition de $76,51 \pm 0,03$ % pour l'EHMRO égale ($p > 0,05$) à celui de l'EHMCM ($74,22 \pm 0,034$ %), une valeur élevée à celle du diclofénac de sodium qui est de l'ordre de $70,56 \pm 0,31$ % ($p < 0,05$).

Les deux huiles essentielles ont montré aussi une activité inhibitrice de l'hémolyse supérieure à celle du diclofénac de sodium, où le pourcentage d'inhibition de l'hémolyse était de l'ordre $39,064 \pm 0,48$ % pour l'HERO et $26,13 \pm 1,34$ % l'HEMC; à 50 µg/ml et $90,71 \pm 0,49$ % ; $85,52 \pm 0,72$ % à 500 µg/ml respectivement.

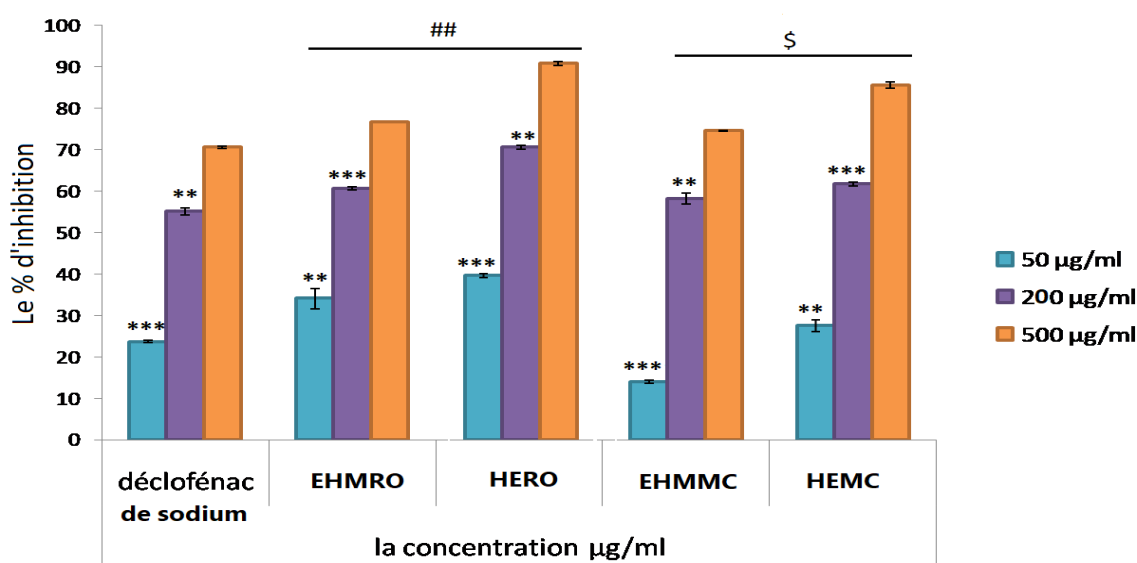


Fig.11(B) Pourcentage d'inhibition de l'hémolyse induite par une solution hypotonique de l'EHMRO, l'EHMMC, l'HERO, l'HEMC et le diclofénac de sodium à différentes concentrations (100, 250 et 500 µg/ml). Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N=3), Test ANOVA suivi du test de Tukey, ## $p < 0,01$ (comparaison entre HERO et EHMRO), \$ $p < 0,05$; (comparaison entre HEMC et EHMMC), *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ (comparaison entre les différentes concentrations des EHMRO, EHMMC, HERO et HEMC entre elles).

A la lumière des résultats illustrés dans la figure 11 (B), on peut noter que l'activité inhibitrice de l'hémolyse induite par la solution hypotonique est proportionnelle à l'augmentation de la concentration des extraits et des huiles essentielles. Ainsi, il a été observé que pour la même plante et à la même concentration, l'effet de l'huile essentielle est plus important que celui de l'extrait hydrométhanolique ($p < 0,05$). Par exemple, à la concentration de 500 µg/ml, l'effet inhibiteur de l'HEMC était de $85,52 \pm 0,72$ % contre $70,56 \pm 0,31$ % pour l'EHMMC ($p < 0,05$) et $90,71 \pm 0,49$ % pour l'HERO contre $76,51 \pm 0,03$ % ($p < 0,01$) pour l'EHMRO.

5.1.2. Stabilisation contre l'hémolyse induite par la chaleur

Ce test de la stabilisation de la membranaire de globules rouges, comme pour le test précédent, est basé sur l'incubation de la suspension des globules rouges, avec le diclofénac de sodium, l'EHMMC, EHMRO et leurs huiles essentielles séparément à différentes concentrations (50, 200 et 500 µg/ml). Les résultats sont illustrés dans les figures 12 (A) et 12 (B).

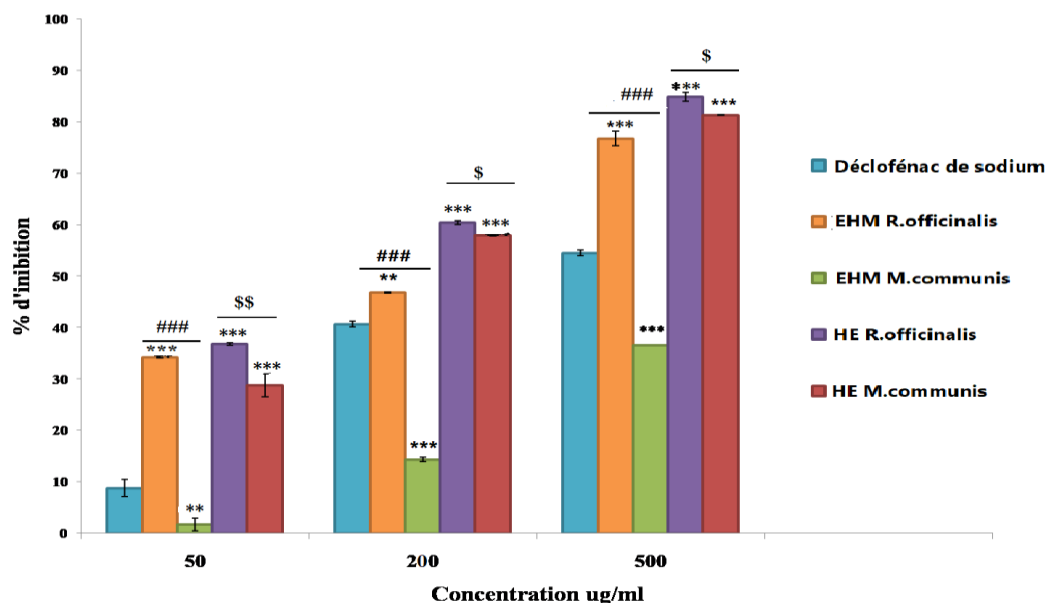


Fig.12(A) Pourcentage d'inhibition de l'hémolyse induite par la chaleur par l'EHMRO, l'EHHMC, l'HERO, l'HEMC et le diclofénac de sodium à différentes concentrations (50, 200 et 500 µg/ml). Les résultats représentent les moyennes ± SD (N=3), Test ANOVA suivi du test de Tukey *** p< 0,001 ; ** p< 0,01 ; (comparaison entre les composées testées et le diclofénac). \$\$ p< 0,01 ; \$p< 0,05 (comparaison entre l'HERO et l'HEMC). ### p< 0,001 (comparaison entre l'EHMRO et l'EHHMC).

A travers les résultats illustrés l'histogramme 12(A), on remarque que l'activité inhibitrice de l'hémolyse induite par la chaleur des extraits de l'EHMRO est plus élevée que celle du diclofénac de sodium ($p < 0,001$) qui atteint un pourcentage de $76,77 \pm 1,3 \%$ par rapport au diclofénac de sodium ($54,53 \pm 0,55 \%$) à la concentration de 500 µg/ml.

A la même concentration, l'EHHMC a une activité inférieure à celle de diclofénac de sodium ($p < 0,001$) égale $36,64 \pm 0,24 \%$.

Pareil, à la concentration la plus faible de 50 µg/ml, l'activité de l'EHMRO est plus grande à celle d'EHHMC. Il possède un taux minimal d'inhibition de l'hémolyse de $34,27 \pm 1,37 \%$ contre un taux de $1,71 \pm 1,26 \%$ seulement ($p < 0,001$).

Les huiles essentielles de *Myrtus communis* L. et de *Rosmarinus officinalis* L. possèdent toutes les deux une activité de stabilisation de la membrane des globules rouges à travers l'inhibition de l'hémolyse induite par la chaleur, très importante et supérieure à celle du diclofénac de sodium, où le pourcentage d'inhibition de l'hémolyse est de l'ordre de de $81,34 \pm 0,11 \%$ et $84,87 \pm 0,88 \%$ pour l'HEMC et l'HERO, respectivement à 500 µg/ml significativement plus élevés à celui du diclofénac de sodium ($54,53 \pm 0,55 \%$) ($p < 0,001$), alors qu'aucune différence significative ($p >$

0,05) n'a été enregistrée entre l'effet de l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. et de *Rosmarinus officinalis* L.

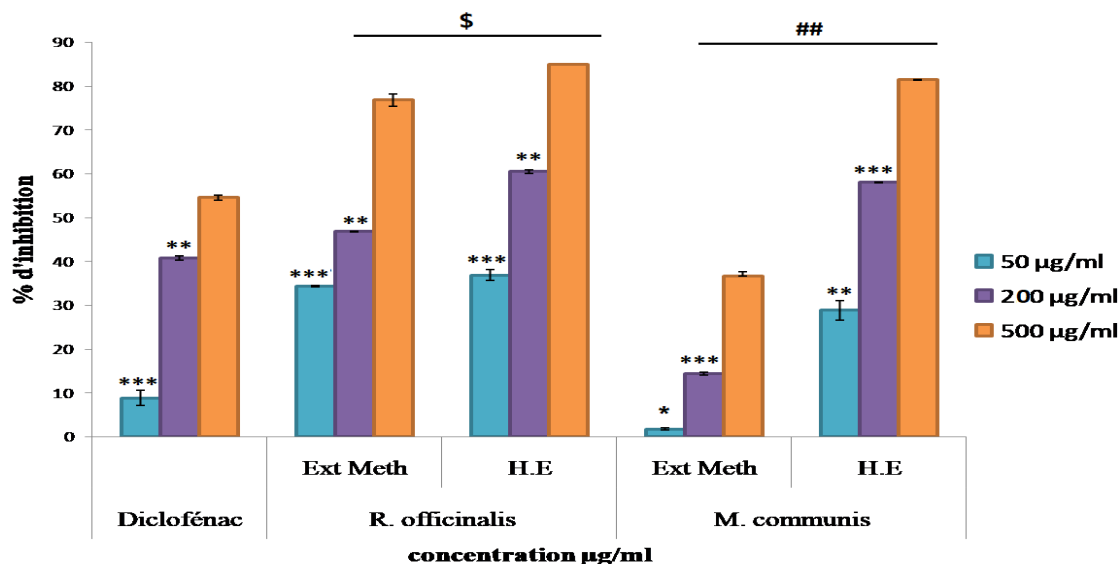


Fig.12(B) Pourcentage d'inhibition de l'hémolyse induite par la chaleur par l'EHMRO, l'EHHMC, l'HERO, l'HEMC et le diclofénac de sodium à différentes concentrations (50, 200 et 500 µg/ml). Les résultats présentent les moyennes \pm SD (N=3), Test ANOVA suivi du test de Tukey *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ (comparaison entre les extraits et les huiles essentielles et le diclofénac de sodium) ; \$ $p < 0,05$ (comparaison entre l'EHMRO et l'HERO) ; ## $p < 0,01$ (comparaison entre l'EHHMC et l'HEMC).

Les résultats de l'histogramme 12 (B), indiquaient que l'EHHMC, l'EHMRO, l'HEMC et l'HERO, possèdent une activité inhibitrice de l'hémolyse induite par la chaleur, concentration dépendante.

L'HERO et l'EMRO ont la plus forte activité inhibitrice de l'hémolyse avec une légère préférence pour l'huile. A la concentration maximale de 500 µg/ml, le % d'inhibition de l'HERO est $84,87 \pm 0,88$ % supérieur ($p < 0,05$) à celui de l'EMRO $76,77 \pm 1,37$ %.

Au contraire, on voit qu'il y a une grande différence entre l'effet de stabilisation de globules rouges de l'EHHMC et son huile essentielle. L'HEMC exerce une activité anti-hémolytique plus élevée que celle de l'extrait dont le taux d'inhibition atteint une valeur de $57,94 \pm 0,11$ % contre $14,34 \pm 0,44$ % pour l'EHHMC à la concentration de 200 µg/ml ($p < 0,001$) et $81,34 \pm 0,11$ et $36,64$ % ($p < 0,001$) à la concentration de 500 µg/ml.

5.2. L'extrait méthanolique et l'huile essentielle de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.* possèdent une activité inhibitrice de la dénaturation des protéines

Afin d'évaluer l'effet anti-inflammatoire des extraits méthanoliques et des huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*, un autre test a été utilisé. Il s'agit du test de l'inhibition de la dénaturation de l'albumine du blanc d'œuf par ces extraits et huiles testés à différentes concentrations (50, 100, 250, 500 et 1000µg/ml). Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 13.

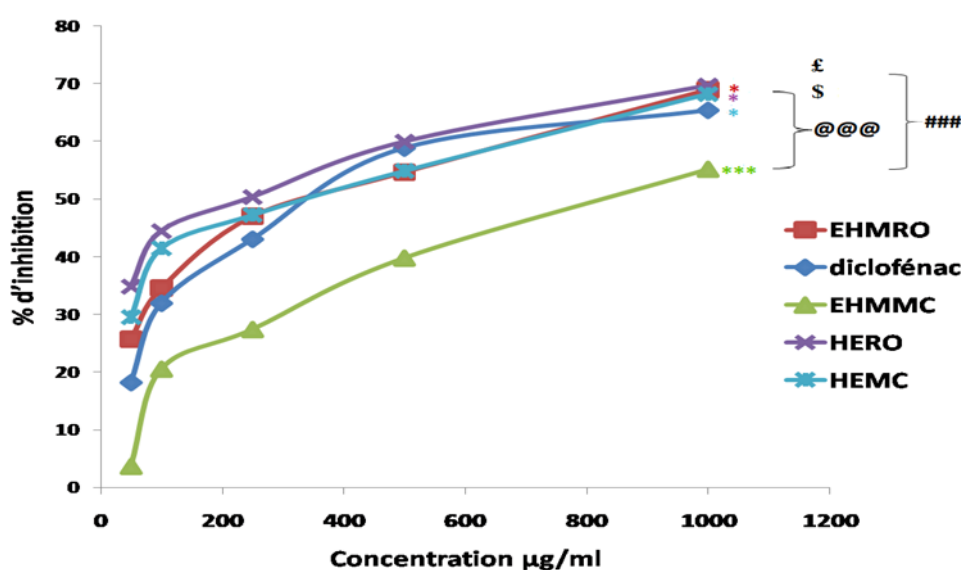


Fig.13 Pourcentage d'inhibition de la dénaturation protéique des extraits hydrométhanoliques et des huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.* et du diclofénac de sodium à différentes concentrations (50, 100, 250, 500 et 1000 µg/ml). Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N=3). Test ANOVA suivi du test de Tukey *** $p < 0,001$; * $p < 0,05$ (comparaison entre les extraits et les huiles et le diclofénac de sodium) @@@ $p < 0,001$ (comparaison entre l'HEMC et l'EHMMC) ; £ $p < 0,05$ (comparaison entre l'EHMRO et l'HERO), \$ $p < 0,05$ (comparaison entre l'HEMC et HERO) ; ### $p < 0,001$ (comparaison entre l'EHMMC et l'EHMRO).

Les résultats présentés dans la figure 13 montrent que les extraits hydrométhanoliques et les huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.* possèdent une activité inhibitrice de la dénaturation de l'albumine concentration dépendante.

On remarque que l'EHMMC montre une inhibition de la dénaturation protéique égale $55,19 \pm 0,72$ % et $3,68 \pm 0,78$ % inférieure ($p < 0,001$) à celle du diclofénac de sodium qui a un pourcentage d'inhibition de la dénaturation de $65,38 \pm 0,87$ % et $18,18 \pm 0,21$ % aux concentrations de 1000 et 50 µg/ml respectivement.

A la concentration maximale de 1000 µg/ml, l'EHMRO, l'HEMC et l'HERO ont des effets inhibiteurs de la dénaturation protéique égaux à $69,72 \pm 0,16$ %, $68,19 \pm 1,14$ % et $68,96 \pm 0,72$ % respectivement. Un effet inhibiteur similaire ($p > 0,05$) à celui du diclofénac de sodium qui est égale à $65,38 \pm 0,87$ % à la même concentration.

Les résultats ont montré que l'effet contre la dénaturation des protéines de l'EHMRO est supérieur ($p < 0,001$) à celui de l'EHHMC avec une inhibition de $44,46 \pm 0,43$ % et $20,53 \pm 0,21$ % respectivement à la concentration de 100 µg/ml.

On observe que l'HEMC a un effet anti-inflammatoire de dénaturation des protéines meilleur que celui de l'EHHMC avec un taux d'inhibition de $68,19 \pm 1,14$ % et $55,19 \pm 0,72$ % respectivement à la concentration de 1000 µg/ml ($p < 0,01$). De plus, l'HERO a un effet anti-inflammatoire identique ($p > 0,05$) à celui de l'EHMRO avec un pourcentage d'inhibition de la dénaturation de $68,96 \pm 0,72$ % pour le premier et de $69,72 \pm 0,16$ % pour le deuxième à la concentration maximale de 1000 µg/ml. Alors que l'HEMC a enregistré une inhibition de la dénaturation de l'ordre de $54,82 \pm 0,32$ %, identique ($p > 0,05$) à celle de l'HERO qui est égale à $54,64 \pm 0,78$ % à la concentration de 500 µg/ml.

5.3. Activité inhibitrice de l'action des protéases

Les résultats de l'activité inhibitrice de la protéase (trypsine) des extraits hydro-méthanoliques et des huiles essentielles de *Myrtus communis L.*, de *Rosmarinus officinalis L.* et du diclofénac de sodium (50, 200 et 500 µg/ml) sont présentés dans la figure 14.

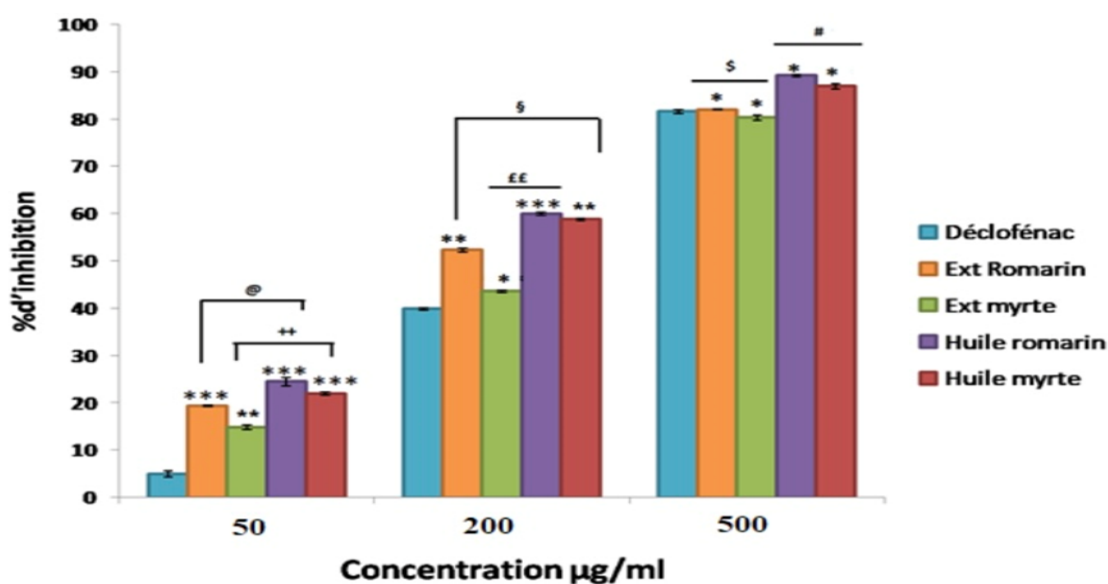


Fig.14 Pourcentage d'inhibition de l'action des protéases (trypsine) de l'EHMRO, l'EHMMC, l'HERO, l'HEMC et le diclofénac de sodium (50, 200 et 500 µg/ml). Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N=3). Test ANOVA suivi du test de Tukey * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (comparaison entre les extraits et les huiles et le diclofénac de sodium); # $p < 0,05$ (comparaison entre l'HERO et l'HEMC); \$ $p < 0,05$ (comparaison entre l'EHMRO et l'EHMMC); # $p < 0,05$ (comparaison entre l'EHMRO et l'HEMC); ££ $p < 0,01$ (comparaison entre l'HERO et l'EHMMC); § $p < 0,05$ (comparaison entre l'HEMC et l'EHMRO); ++ $p < 0,01$ (comparaison entre l'EHMMC et l'HEMC); @ $p < 0,05$ (comparaison entre l'HERO et l'EHMRO).

Les résultats montrent que l'EHMMC et l'EHMRO ainsi que les huiles essentielles HERO et EHMC possèdent une activité inhibitrice de l'action des protéases très importante par l'inhibition de l'activité de la trypsine.

Les huiles essentielles ont montré un effet inhibiteur très important. Ils atteints un taux maximal d'inhibition de $90,146 \pm 0,923$ % pour l'HERO et $87,22 \pm 0,307$ % pour l'HEMC à la concentration de 500 µg/ml. Cette dernière était presque similaire entre les deux huiles ($p < 0,05$) et plus forte que celle du diclofénac de sodium ($80,96 \pm 0,650$ %).

Quant aux extraits, leur l'activité inhibitrice de l'action des protéases était très remarquable et très similaire entre eux et à celle du diclofénac de sodium ($p > 0,05$) avec un pourcentage d'inhibition de $81,832 \pm 0,153$ % pour l'EHMRO et $80,75 \pm 0,461$ % pour l'EHMMC et $80,960 \pm 0,650$ % pour le diclofénac de sodium à la concentration de 500 µg/ml.

A la concentration 500 µg/ml, l'extrait hydrométhanolique et l'huile essentielles de la même plante sont dotés d'une activité inhibitrice des protéases très proche ($p > 0,05$) par contre à la plus faible concentration (50 µg/ml), l'huile essentielle exerce un effet plus fort que celui de l'extrait hydrométhanolique. Par exemple, à 50 µg/ml, l'inhibition était de $24,71 \pm 0,285$ % pour l'HERO

contre $19,32 \pm 0,38\%$ pour l'EHMRO ($p < 0,05$) et de $22,55 \pm 0,324\%$ pour l'HEMC contre $15,47 \pm 0,23 \pm 0,183\%$ pour l'EHMMC ($p < 0,01$).

5.4. Les extraits hydrométhanoliques et les huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.* inhibent l'œdème induit par l'injection de la carragénine chez la souris

La carragénine 1% a été injectée chez les souris au niveau de l'aponévrose plantaire de la patte arrière droite afin d'induire la formation d'un œdème. La taille de la patte des souris augmente chaque heure pendant 4 heures. Le pourcentage d'augmentation de cette taille a été mesuré et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 5.

Les souris sont traitées *per os*, par le véhicule (eau physiologique + 1 % tween 80), les médicaments de référence (diclofénac de sodium et célécoxib 50 mg/kg), les extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.* (à 25 mg/kg et 50 mg/kg) et les huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.* (à 25 mg/kg et 50 mg/kg) 40 min avant l'injection à leur aponévrose plantaire de 100 µl de la solution de carragénine 1 %. Le pourcentage d'augmentation de la taille de la patte arrière droite a été mesuré chaque heure durant 4h.

A partir des résultats figurant dans le tableau, on déduit que la carragénine 1 % entraîne une augmentation temps dépendante de la taille de la patte arrière droite des souris, qui atteint son maximum de $64,86 \pm 0,065\%$ à La 3^{ème} heure après injection. Cette augmentation est la plus élevée dans le lot traité par la carragénine seule ce qui confirme qu'elle représente un bon modèle d'étude de l'œdème.

Les autres lots ont reçu différents traitements et ont montré une variation de l'augmentation de la taille des pattes.

Tableau 5. Pourcentage d'augmentation de la taille de la patte des souris induite par l'injection de la carragénine au niveau de l'aponévrose plantaire des souris.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD, n = 4 souris dans chaque lot. Test ANOVA suivi

	Dose Mg/kg	% d'augmentation			
		1h	2h	3h	4h
Témoin (vecteur)		48,64 \pm 0,005	63,91 \pm 0,095	64,86 \pm 0,065	63,91 \pm 0,09
Diclofénac de sodium	50 mg/kg	46,96 \pm 0,21	40,72 \pm 0,018 *	40,52 \pm 0,015 *	31,23 \pm 0,04 **
Celicoxib	50 mg/kg	32,53 \pm 0,062	27,19 \pm 0,13 **	20,86 \pm 0,14 ***	17,30 \pm 0,11 ***
E.HM. <i>Myrtus communis</i> L.	25 mg/kg	55,034 \pm 0,14 \$	51,85 \pm 0,16 \$\$	47,89 \pm 0,11 *, \$\$	40,93 \pm 0,089 *, \$\$\$
	50 mg/kg	42,093 \pm 0,067	38,35 \pm 0,08 * μ	35,88 \pm 0,12 ** \$, μ	29,57 \pm 0,14 *** \$\$, $\mu\mu$
H.E. <i>Myrtus communis</i> L.	25 mg/kg	26,46 \pm 0,024 * ##	19,91 \pm 0,03 ***, ## \$	16,97 \pm 0,042 *** ###	14,20 \pm 0,03 *** ###
	50 mg/kg	25,58 \pm 0,015 ** ##	16,37 \pm 0,08 ***, ### \$	11,50 \pm 0,09 *** ###	7,74 \pm 0,08 ***, ### \$, μ
E.HM. <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	25 mg/kg	48,80 \pm 0,07 \$	46,59 \pm 0,1 \$\$	41,86 \pm 0,02 * \$\$	34,96 \pm 0,19 ** \$\$
	50 mg/kg	39,20 \pm 0,12	35,91 \pm 0,078 *, μ	33,49 \pm 0,098 *, \$, μ	26,86 \pm 0,071 **, \$
H.E. <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	25 mg/kg	28,39 \pm 0,084 ** ##	24,90 \pm 0,087 *** ##	20,84 \pm 0,069 *** ##	18,42 \pm 0,07 *** ##
	50 mg/kg	24,83 \pm 0,073 ** ##	17,17 \pm 0,1 ***, ## \$	12,27 \pm 0,07 ***, ### \$, μ	7,77 \pm 0,07 ***, ### \$, μ

du test de Tukey, * p< 0,05 ; ** p< 0,01 ; *** p< 0,001 (comparaison des lots traités avec le lot témoin). ## p< 0,01 ; ### p< 0,001 (comparaison des lots traités avec les extraits et les huiles avec le diclofénac de sodium). \$ p< 0,05 ; \$\$ p< 0,01 ; \$\$\$ p< 0,001 (comparaison des lots traités avec les extraits et les huiles avec le célécoxib). μ p<0,05; $\mu\mu$ p<0,01 (comparaison entre les doses du même extrait ou huile).

Nous avons également calculé le pourcentage d'inhibition de l'œdème par les extraits hydrométhanoliques et les huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.* à 25 et 50 mg/kg et par deux médicaments de référence, le diclofénac de sodium et le celecoxib. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 15.

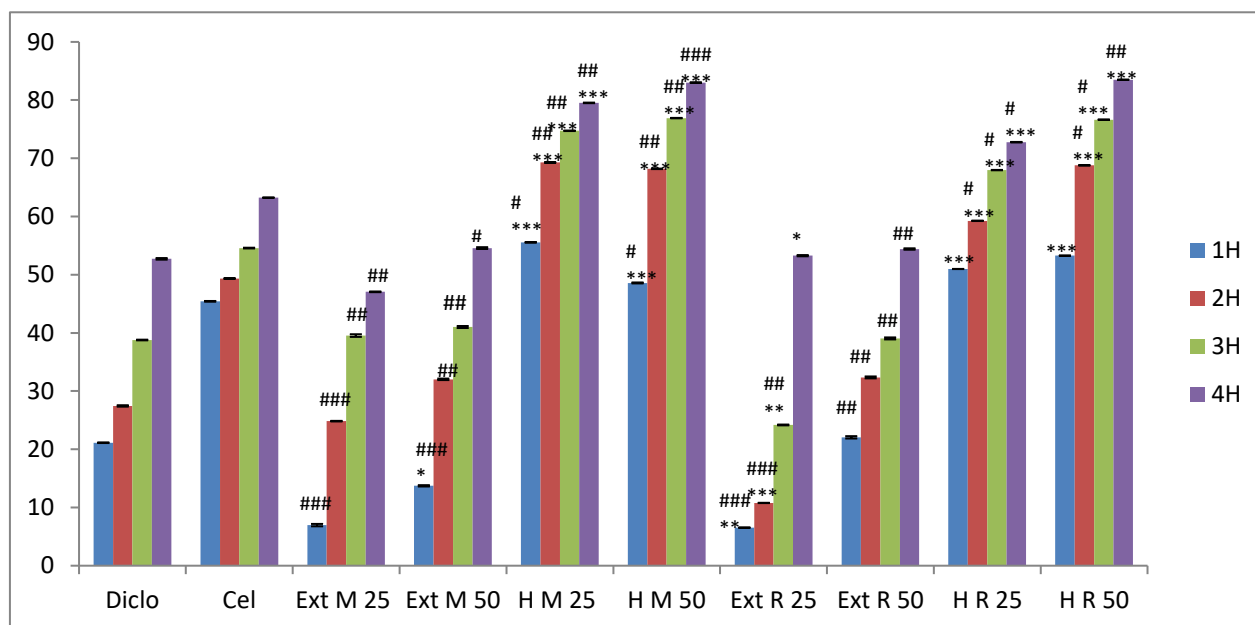


Fig.15 Comparaison des pourcentages d'inhibition de l'œdème enregistrés entre les différents extraits hydrométhanoliques et les huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.* en comparaison avec les traitements de référence, le diclofénac de sodium (50 mg/kg) et le celecoxib (50mg/kg) (n = 4). Test ANOVA suivi du test de Tukey, * p< 0,05 ; ** p< 0,01 ; * p< 0,001 : comparaison des extraits et des huiles essentielles avec le diclofénac de sodium, # p< 0,05 ; ## p< 0,01 ; ### p< 0,001 : comparaison des extraits et des huiles essentielles avec le celecoxib.**

La figure 15 représente les différences des pourcentages d'inhibition enregistrés entre les différents extraits hydrométhanoliques et les huiles essentielles en comparaison avec les traitements de référence, le diclofénac de sodium (50 mg/kg) et le celecoxib (50 mg/kg).

Selon les résultats présentés sur la figure, on remarque que le traitement par l'EHHMC (50 mg/k) est significativement plus élevé que celui de *Myrtus communis L.* (25 mg/kg) (* p< 0,05) d'une manière temps dépendante. L'effet obtenu avec l'EHHMC 50 mg/kg est égale à celui obtenu avec le diclofénac de sodium (p> 0,05) mais significativement moins important que celui du celecoxib (# p< 0,05) à la 4^{ème} h après traitement et ### p< 0,001 à la 1^{ère} et 2^{ème} h après traitement.

Aucune différence significative n'a été enregistrée entre l'huile essentielle de *Myrtus communis L.* (25 mg/kg et 50 mg/kg durant toute la période du traitement. Cependant, les effets obtenus sont

significativement plus élevés à ceux du diclofénac de sodium à toutes les heures et à ceux du celecoxib à partir de la 2^{ème} heure suivant le traitement.

L'effet des extraits et des huiles est temps dépendant, où il atteint un taux d'inhibition maximal de $47,058 \pm 0,06$ % pour l'EHHMC 25 mg/kg, $54,57 \pm 0,155$ % avec l'EHHMC 50 mg/kg, $79,52 \pm 0,048$ % pour l'HEMC (25 mg/kg) et $83,006 \pm 0,04$ % pour l'HEMC à 50 mg/kg comparativement au diclofénac de sodium ($52,72 \pm 0,137$ %) et au celecoxib ($63,23 \pm 0,0475$ %) à la 4^{ème} heure après traitement.

L'effet de l'extrait de *Rosmarinus officinalis* L. 50 mg/kg est plus important à celui à la dose de 25 mg/kg et est temps dépendant.

A la première heure, l'extrait à 50 mg/kg induit une inhibition de $22,058 \pm 0,20$ % de l'œdème significativement plus importante à celle de l'EHMRO à 25 mg/kg. ($6,535 \pm 0,01$ %). Une différence qui reste stable jusqu'à la dernière heure où tous les deux traitements donnent le même effet ($53,27 \pm 0,105$ % et $54,41 \pm 0,122$ % respectivement pour 25 et 50 mg/kg).

L'effet de l'EHMRO à 50 mg/kg est égale à celui de diclofénac de sodium où aucune différence significative n'a été enregistrée dans toutes les heures suivant le traitement mais il est moins efficace ($## p < 0,01$) à celui du celecoxib dans toutes heures suivant le traitement.

Aucune différence significative n'a été enregistrée entre l'HERO à 25 mg/kg et 50 mg/kg à toutes les heures. Ils exercent tous les deux des effets anti-inflammatoires très puissants comparativement au diclofénac de sodium ($*** p < 0,001$) et au celecoxib ($## p < 0,01$) respectivement. A la 4^{ème} heure après traitement, un taux d'inhibition de $72,77 \pm 0,04$ % $83,49 \pm 0,02$ % a été enregistré à la dose de 25 mg/kg et 50 mg/kg respectivement.

Les différences des effets enregistrés entre les différents extraits entre eux, les huiles essentielles entre elles et les différences entre les extraits et les huiles à la dose de 25 mg/kg et 50 mg/kg sont représentées dans les figures 16 et 17 respectivement.

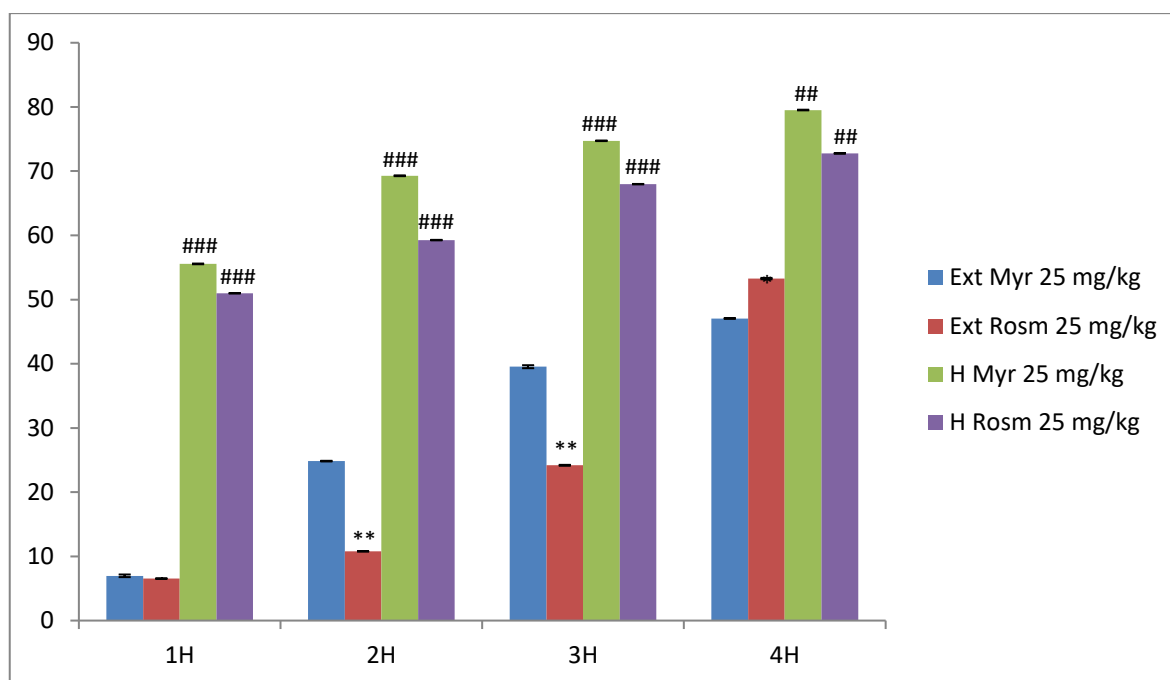


Fig.16 Différences des effets d'inhibition de l'œdème enregistrés entre les différents extraits entre eux, les huiles essentielles entre elles et les extraits et les huiles à la dose de 25 mg/kg (n = 4). Test ANOVA suivi du test de Tukey, * p< 0,05 ; ** p< 0,01 (différences entre extraits entre eux et huiles essentielles entre elles), ## p<0,01 ; ### p<0,001 (différences d'inhibition de l'œdème entre extraits et huile essentielles de la même espèce).

A la dose de 25 mg/kg et à la première heure, aucune différence n'a été enregistrée entre l'extrait de *Rosmarinus officinalis L.* et l'extrait de *Myrtus communis L.* A partir de la 2^e heure, l'EHHMC avait un effet plus important (** p< 0,01) égale à $24,84 \pm 0,05$ % par rapport à l'EHMRO ($10,78 \pm 0,025$ %). Cette différence reste présent jusqu'à la 3^{ème} heure suivant le traitement. Mais, aucune différence n'a été enregistrée entre l'huile essentielle de *Myrtus communis L.* et l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis L.*

Des différences hautement significatives (### p< 0,001) ont été enregistrées entre les extraits et les huiles de la même espèce et ceci à partir de la première heure suivant le traitement (HEMC: $55,55 \pm 0,053$ %, EHHMC : $6,97 \pm 0,205$ %, HERO : $50,98 \pm 0,013$ % et EHMRO $6,54 \pm 0,01$ %).

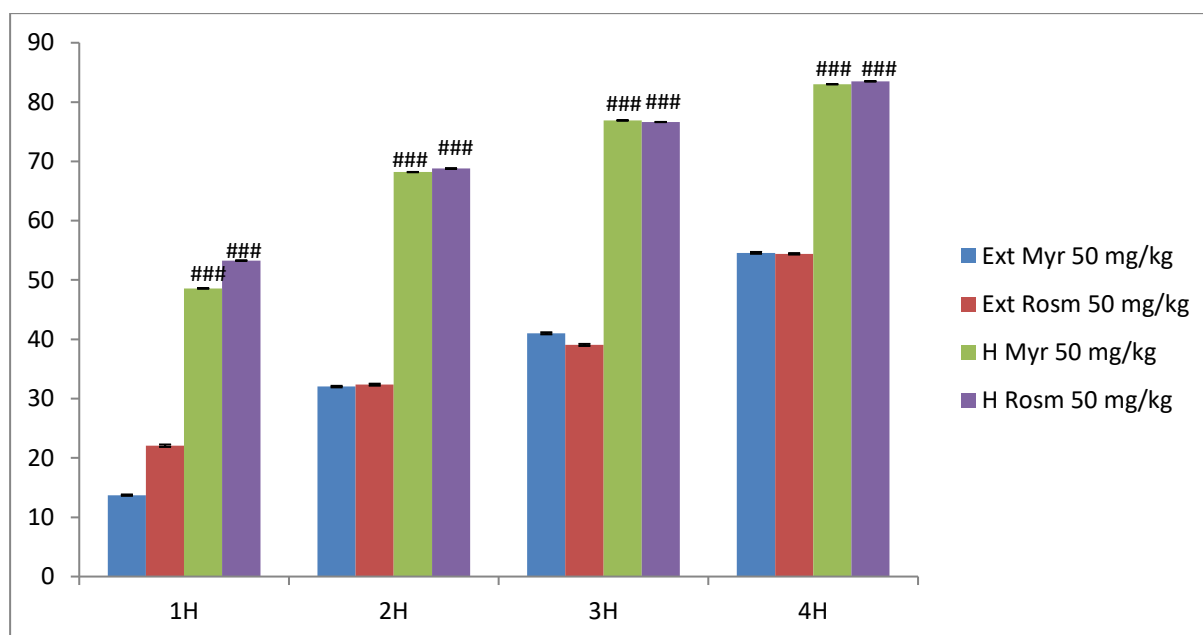


Fig.17 Différences des effets d'inhibition de l'œdème enregistrés entre les différents extraits entre eux, les huiles essentielles entre elles et les extraits et les huiles à la dose de 50 mg/kg (n = 4). Test ANOVA suivi du test de Tukey, ### p<0,001 (différences d'inhibition de l'œdème entre extraits et huile essentielles de la même espèce).

A la dose de 50 mg/kg, aucune différence significative n'a été enregistrée entre l'extrait de *Myrtus communis L.* et l'extrait de *Rosmarinus officinalis L.* et entre l'huile essentielle de *Myrtus communis L.* et l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis L.* quel que soit le temps après traitement. Mais, des différences significatives (### p<0,001) ont été enregistrées entre les extraits et les huiles de la même espèce où les huiles ont donné les effets les plus puissants atteignant un pourcentage d'inhibition de l'œdème de $83,00 \pm 0,04 \%$ et $83,49 \pm 0,021 \%$ après 4h de traitement respectivement.

6. Evaluation de l'effet gastro-protecteur de l'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis L.*

Le développement de l'ulcère gastrique est le résultat d'un déséquilibre entre les mécanismes de défense muqueux y compris le flux sanguin muqueux, le mucus gastrique, la sécrétion de bicarbonates, de l'oxyde nitrique NO et des composés sulfhydriques, et l'action des canaux K^+ sensibles à l'ATP. Ce déséquilibre est associé à une diminution des taux des prostaglandines qui sont des facteurs gastroprotecteurs importants et l'augmentation des facteurs agressifs à comme le volume du jus gastrique et l'acidité totale (Ribeiro et al., 2016; Périco et al., 2020).

Dans cette partie du travail, nous avons étudié l'effet gastro-protecteur de l'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis L.* Le choix de l'extrait a été fait en se basant sur la quantité des polyphénols et des flavonoïdes de cet extrait ainsi que sur sa forte activité antioxydante et anti-inflammatoire.

6.1. Etude macroscopique des altérations de la muqueuse gastrique

Les différences macroscopiques et les lésions gastriques observées chez les souris traitées avec le diclofénac de sodium seul (100 mg/kg) ou prétraitées avec l'EhMMC (100 mg/kg et 200 mg/kg) ou l'oméprazole de (20 mg/kg) sont présentées dans la figure 18.

La protection de gastrique a augmenté chez les souris prétraités avec 100 et 200 mg/kg d'EhMMC traduite par la diminution les hémorragies et les marquer d'ulcère.

La protection gastrique par l'EhMMC à la dose de 100 mg/kg est comparable à celle produite lors du prétraitement des souris par l'oméprazole 20 mg/kg où les muqueuses gastriques sont presque identiques. L'EhMMC fournit plus de protection et couvre bien le tissu gastrique contre les attaques produites par l'administration du diclofénac de sodium.

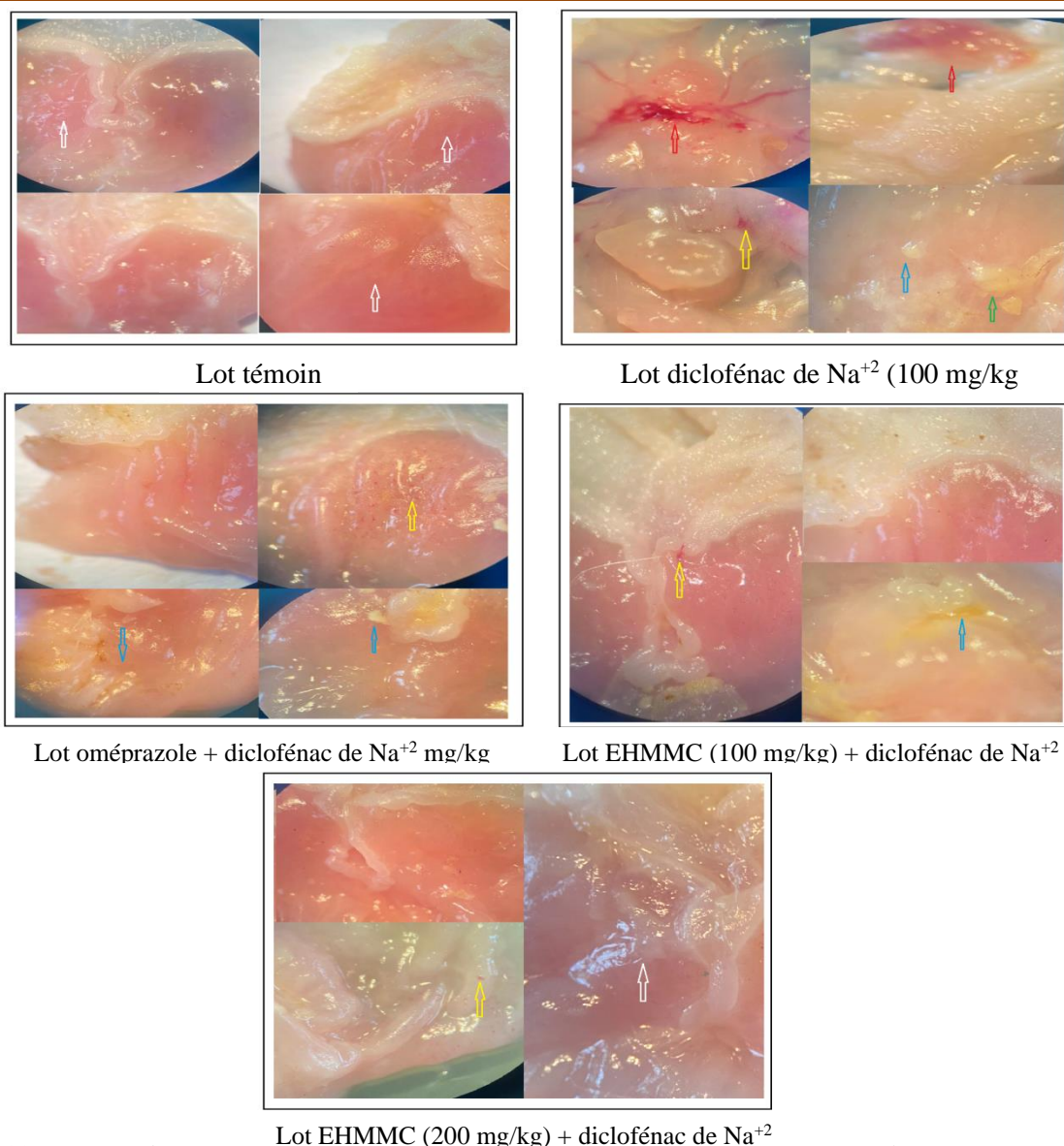


Fig.18 Photomicrographes montrant la surface de la muqueuse de l'estomac des souris, observée à la binoculaire. L'indice d'ulcère de chaque animal a été calculé en utilisant le système de notation suivant :

- ⇒ 0 = estomac de couleur normale.
- ⇒ 0.5 = coloration rouge.
- ⇒ 1 = Spot de l'ulcération.
- ⇒ 1.5 = stries hémorragiques.
- ⇒ 2 = ulcères entre 3 et 5 mm au grossissement.
- ⇒ 3 = ulcères supérieurs à 5 mm au grossissement.
- ⇒ 4 = perforation.

6.2. Indice d'ulcère et pourcentage de protection

Après observation macroscopique, on a utilisé un indice d'ulcère qui est basé sur la détermination de divers dommages de surface de la muqueuse et des lésions gastriques observées. A partir de cet indice le pourcentage de protection des différents traitements utilisés (EHMMC 100 et 200 mg/kg et oméprazole 20 mg/kg) a été calculé. Les résultats obtenus sont affichés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Indice d'ulcère et pourcentage de protection chez les souris traitées par le diclofénac de sodium seul ou en cas de prétraitement par l'EHMMC (100 et 200 mg/kg) ou l'oméprazole (20 mg/kg).

	Témoin	DCF	EHMMC 100 mg/kg+ DCF	EHMMC 200 mg/kg+ DCF	OME+ DCF
Indice d'ulcère (IU)	-	4,33 ± 0,68	1,66 ± 0,24	0,66 ± 0,36	1,5 ± 0,12
% de protection	100 %	-	61,66 ± 0,554 %	84,75 ± 0,83 %	65,35 ± 0,51 %

DCF = Diclofénac de sodium.

Les résultats ont montré que le traitement par l'EHMMC a minimisé les modifications pathologiques induites par le diclofénac de sodium à 100 mg/kg, réduisant l'infiltration de cellules inflammatoires et l'œdème sous-muqueux de manière dose-dépendante.

En particulier, l'administration de EHMMC à 100 mg/kg a significativement amélioré le tissu gastrique, avec une protection de 61,66 ± 0,554 % qui est inférieure ($p < 0,001$) à celle de témoin (100 %), lui permettant de conserver en grande sa structure normale (UI = 1,66 ± 0,24) et ça a eu un effet identique à celui de médicament pharmaceutique oméprazole qui a eu un effet gastroprotecteur égale 65,35 ± 0,51 %.

L'effet protecteur de l'EHMMC à 200 mg/kg est encore plus important, égale 84,75 ± 0,83 %. Bien qu'il soit inférieur ($p < 0,01$) à la valeur confort des souris sain (100 %).

6.3. Etude histologique microscopique

La figure ci-dessous montre les résultats de l'étude histologique microscopique des tissus gastriques des souris traitées par le diclofénac de sodium seul (100 mg/ml) ou par l'EhMMC (100 et 200 mg/kg) ou l'oméprazole (20 mg/kg) et le diclofénac de sodium.

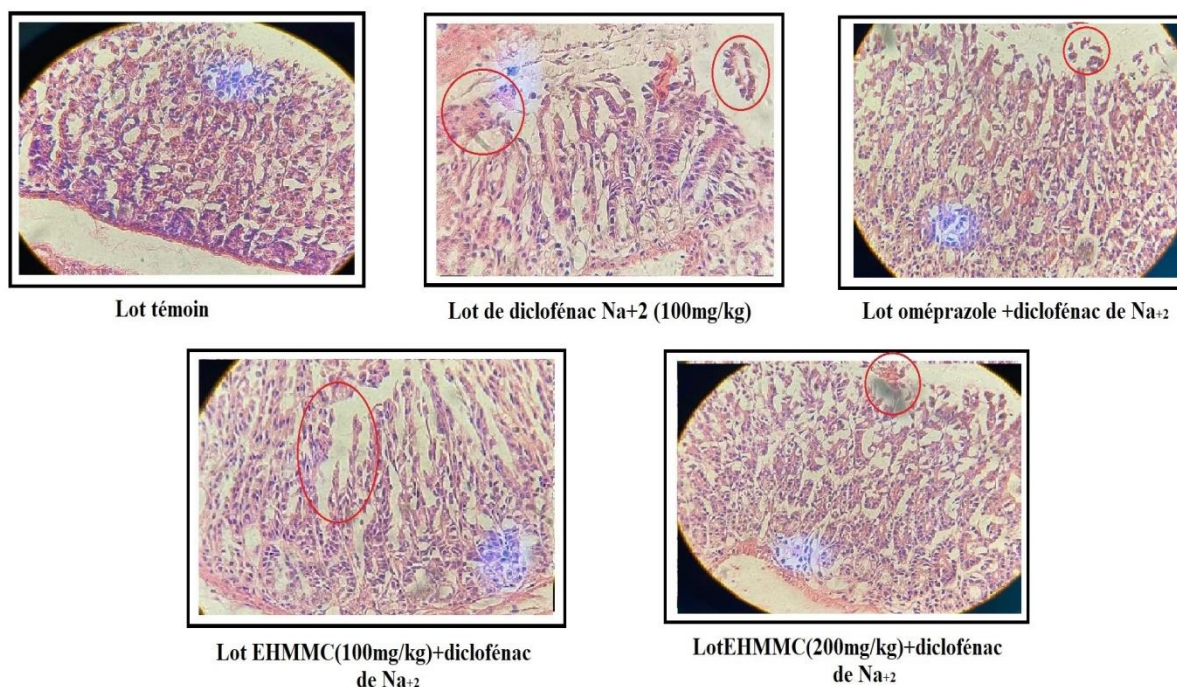


Fig.19 Observation microscopique des changements histologiques de la surface de la muqueuse gastriques induits par le diclofénac de sodium et l'EhMMC (100 et 200 mg/kg) + diclofénac de sodium ou oméprazole 20 mg/kg + diclofénac de sodium. Les cercles représentent les lésions et la perte de la structure histologique de la muqueuse.

L'administration de diclofénac de sodium (100 mg/kg) a provoqué une inflammation gastrique associée à l'érosion superficielle de la muqueuse, l'apparition d'ulcération à la surface de la muqueuse accompagnée d'hémorragies qui se sont traduits au niveau microscopique par un tissu gastrique incohérent par rapport au témoin. L'évaluation histologique a révélé que le diclofénac de sodium provoquait une altération profonde de l'épithélium glandulaire et une perte de la structure histologique atteignant presque la sous-muqueuse. La lésion était caractérisée par un tissu de granulation abondante et une réaction inflammatoire intense.

L'administration de l'EhMMC 200 mg/kg et l'oméprazole 20 mg/kg a significativement réduit les changements histopathologiques tels que l'érosion superficielle avec décollement d'épithélium et la congestion sanguine de manière presque similaire entre les deux.

6.4. Evaluation du stress oxydant au niveau gastrique

6.4.1. Activité enzymatique de la superoxyde dismutase

Afin de connaître les propriétés anti-inflammatoire et gastroprotective de l'EHMMC, la modulation potentielle de ce dernier sur l'activité de SOD a été évaluée. Les résultats obtenus avec les cinq lots : Lot1 = témoin, lot2 = l'omeprazole, lot3= l'EHMMC (100 mg/kg) + diclofénac de sodium, lot4 = EHMMC (200 mg/kg) + diclofénac de sodium et lot 5 = diclofénac de sodium, sont présentés dans la figure 20.

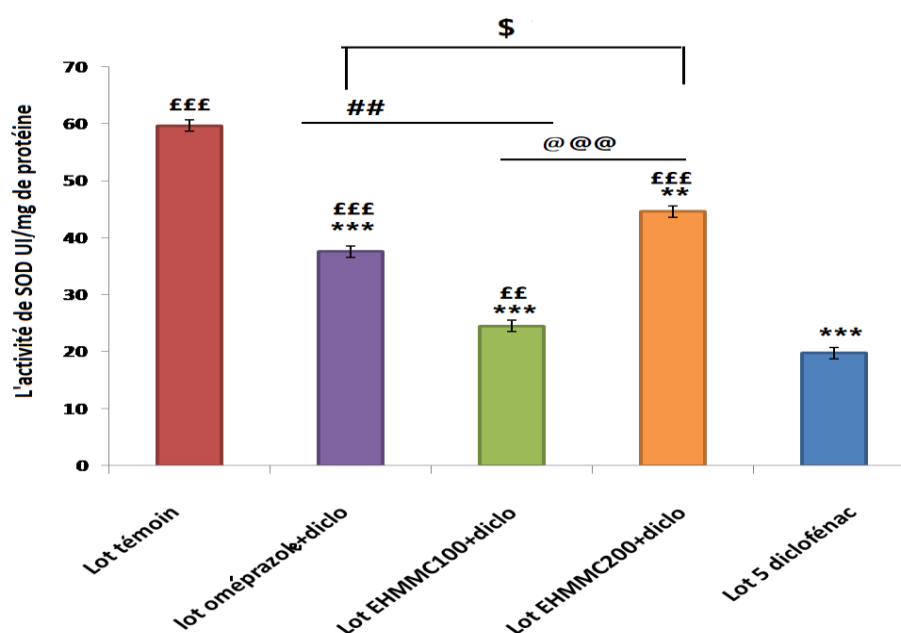


Fig.20 Effet du traitement par le diclofénac de sodium, l'EHMMC (100 et 200 mg/kg) + diclofénac de sodium et oméprazole + diclofénac de sodium sur l'activité de la SOD. Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N= 4), Test ANOVA suivi du test de Tukey ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (comparaison entre lot témoin et les autres lots) ; £££ $p < 0,01$ (comparaison entre lot de diclofénac de sodium et les autres lots), ## $p < 0,01$ (comparaison entre lot d' l'oméprazole + diclofénac et lot d'EHMMC 100 mg/kg + diclofénac); \$ $p < 0,01$ (comparaison entre d' l'oméprazole + diclofénac et lot d'EHMMC 200 mg/kg + diclofénac) ; @@@ $p < 0,001$ (comparaison entre l'EHMMC 100 mg/kg + diclofénac et l'EHMMC 200 mg/kg).

On remarque que l'EHMMC permet de préserver l'activité de la SOD et a un effet dose-dépendant, où à la dose de 100 mg/kg, l'activité de la SOD était égale à $24,91 \pm 1,4$ UI/mg de protéines mais qui est significativement inférieure ($p < 0,001$) à celle de lot témoin non traité ($58,34 \pm 1,85$ UI/mg de protéine) et à la dose de 200 mg/kg, cette activité était égale à $45,89 \pm 2,08$ UI/mg de protéine toujours inférieure à celle du lot témoin ($p < 0,01$).

Le prétraitement par l'oméprazole, donne une activité de la SOD de $37,3 \pm 2,4$ UI/mg de protéines supérieure ($p < 0,01$) à celle de l'EhMMC à dose de 100 mg/kg et similaire ($p > 0,05$) à celle de l'EhMMC à la dose de 200 mg/kg.

6.4.2. Activité enzymatique de la glutathion S-transférase

Les résultats de l'évaluation de l'activité enzymatique de la GST cytosolique sont présentés dans la figure 21.

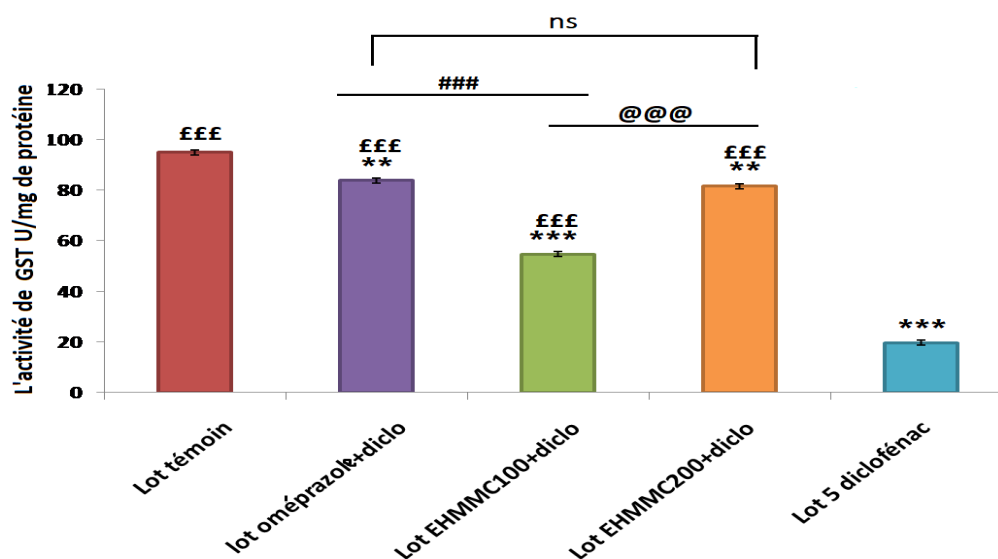


Fig.21 Effet du traitement par le diclofénac de sodium, l'EhMMC (100 et 200 mg/kg) + diclofénac de sodium et oméprazole + diclofénac de sodium sur l'activité de la GST. Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N= 4), Test ANOVA suivi du test de Tukey ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (comparaison entre lot témoin et les autres lots) ; £££ $p < 0,01$ (comparaison entre lot de diclofénac de sodium et les autres lots) ; ### $p < 0,001$ (comparaison entre lot oméprazole + diclofénac et lot d'EhMMC 100 mg/kg + diclofénac) ; ns $p > 0,05$ (comparaison entre lot oméprazole + diclofénac et lot EHMMC 200 mg/kg + diclofénac) ; @@@ $p < 0,001$ (comparaison entre lot EHMMC 100 mg/kg + diclofénac et EHMMC 200 mg/kg + diclofénac).

Les résultats illustrés dans la figure ci-dessus ont montré que les souris témoins possédaient la plus forte activité enzymatique de la GST égale à $95,0 \pm 0,345$ UI/mg de protéines et supérieure à celle de tous les autres lots traités.

Par comparaison entre les lots traités par l'EhMMC + diclofénac de sodium, on peut remarquer que l'activité de la GST augmente avec l'augmentation de la dose. Elle est de l'ordre de $81,61 \pm 0,435$ UI/mg de protéines à 200 mg/kg et $54,7 \pm 0,615$ UI/mg de protéine à 100 mg/kg ($p < 0,001$).

A la dose de 200 mg/kg d'EhMMC, l'activité enzymatique de la GST est très proche ($p > 0,05$) à celle du lot traité par l'oméprazole, égale à $83,8 \pm 0,39$ UI/mg de protéines.

Cependant le lot traité par diclofénac possédait la plus faible activité de GST égale à $1,985 \pm 0,39$ UI/mg de protéines.

6.4.3. Taux cytosoliques du glutathion

L'évaluation de la modulation potentielle de GSH cytosolique par les différents traitements a été réalisée en se référant à la courbe d'étalonnage du GSH. Les résultats obtenus sont illustrés dans la figure 22.

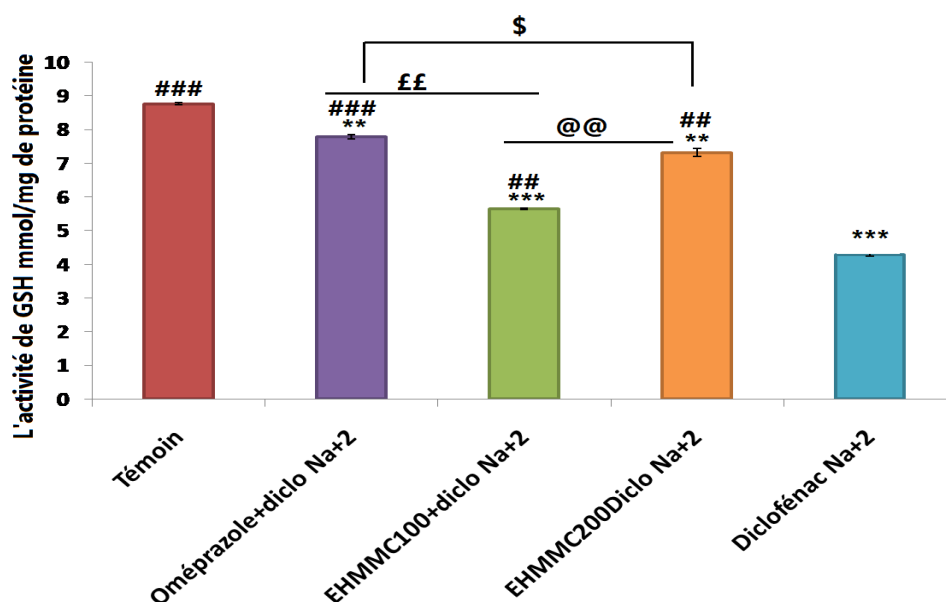


Fig.22 Effet du traitement par le diclofénac de sodium, l'EHMMC (100 et 200 mg/kg) + diclofénac de sodium et oméprazole + diclofénac de sodium sur les taux du GSH. Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N= 4), Test ANOVA suivi du test de Tukey.*** p< 0,001 ; **p< 0,01 (comparaison entre le lot témoin et les autres lots) ; ###P< 0,001 ; ##p< 0,01 (comparaison entre le lot diclofénacde sodium et les autres lots) ; \$p< 0,05 (comparaison entre le lot oméprazole+diclofénac et EHMMC 200mg/kg+ diclofénac) ; @@p< 0,01 (comparaison entre le lot EHMMC 100 mg/kg et EHMMC 200mg/kg) ; ££p< 0,01 (comparaison entre le lot oméprazole+diclofénac et lot EHMMC à 100mg/kg).

Des niveaux réduits de GSH ont été enregistrés chez les souris traitées au diclofénac de sodium égal à $4,28 \pm 0,04$ nmole/mg.

L'augmentation de la dose de l'EHMMC permet de conserver les niveaux cytosoliques du GSH. Ils sont de $5,64 \pm 0,03$ nmole/mg protéines pour l'EHMMC à 100 mg/kg et de $7,31 \pm 0,115$ nmole/mg protéines pour l'EHMMC à 200 mg/kg plus bas à ceux enregistrés dans le lot témoin ($8,76 \pm 0,04$ nmole/mg protéines).

Par ailleurs, le taux du GSH dans les lots traités par l'EHMMC à 100 mg/kg est inférieur (p< 0,01) à celui du lot traité par l'oméprazole ($7,78 \pm 0,07$ nmole/mg protéines), par contre l'oméprazole est similaire (p> 0,05) à celle de l'EHMMC à 200 mg/kg.

Discussion

Les plantes médicinales sont des dépositaires de composés biologiquement actifs aux propriétés thérapeutiques qui ont été découverts au fil du temps par diverses populations et utilisés pour traiter diverses maladies (Egamberdieva et al., 2017).

La valeur médicinale de ces plantes réside dans les produits chimiques qui exercent des effets physiologiques bénéfiques sur le corps humain (Edeoga et al., 2005) et puisque les plantes synthétisent une gamme très diversifiée de composés chimiques, elles représentent un grand potentiel de découverte et de nouvelles possibilités de développement de médicaments (McChesney et al., 2007).

L'objectif de notre travail est d'étudier l'effet antioxydant *in vitro* de l'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis L.* et *Rosmarinus officinalis L.*, d'étudier l'effet anti-inflammatoire *in vitro* et *in vivo* des extraits hydrométhanoliques et des huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.* et l'effet gastro-protecteur de l'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis L.*, *in vivo* chez les souris *Wistar* albinos.

Diverses méthodes d'extraction, peuvent être utilisées pour séparer les composants et les nutriments bioactifs purs des plantes. Cependant, l'extraction de ces composés est difficile car ces composés peuvent être instables et leur activité biologique, leur rendement et leur qualité peut être influencés par les paramètres du procédé d'extraction du solvant d'extraction, du temps d'extraction, du rapport solvant/solide, de la température pendant l'extraction et des facteurs externes tels que la présence d'oxygène et de lumière ainsi que de la méthode d'extraction (Osorio-Tobón, 2020; Singhania et al., 2020).

De plus, les propriétés de solubilité et de libération des polyphénols sont affectées par leurs différences structurelles. Par exemple, la structure d'un composé a un impact important sur son degré de polarité, de liaison et d'interaction avec la matrice de l'échantillon. Les phénols de haut poids moléculaire sont souvent insolubles en raison de leur composition structurelle (Alara et al., 2021). Ainsi Chaque solvant a une affinité différente pour chaque composé organique et le choix du solvant sera alors conditionné par le caractère polaire des composés phénoliques présents dans la matrice étudiée (Richard et Etiévant, 1997).

Les extraits utilisés dans notre étude ont été obtenus après macération de la poudre fine des feuilles du *Myrtus communis L.* et du *Rosmarinus officinalis L.* dans une solution hydro-méthanolique (80/20) permettant d'extraire les composés bioactifs principalement les composés polyphénoliques. D'après les résultats obtenus le rendement était de 31,07 % pour *Myrtus communis L.* et de 25.41 % pour *Rosmarinus officinalis L.*

L'extraction par le méthanol est l'une des méthodes fréquemment utilisées en raison de la solubilité relativement élevée des composés phénoliques dans ce solvant. Ainsi, le mélange solvant-eau distillée semble très efficace pour l'extraction des polyphénols, car l'eau en combinaison avec le solvant contribue à la création d'un solvant modérément polaire qui assure à la fois l'extraction des composés phénoliques et la préservation de leur activité antioxydante (Chirinos et al., 2007; Li et al., 2012).

Dans une étude réalisée par Hayder et al. (Hayder et al., 2008) qui a travaillé sur le *Myrtus communis* L. poussant en Iran, le rendement de l'extraction méthanolique était de 28.66 %, ainsi dans l'étude de Hosseinzadeh et al. (Hosseinzadeh et al., 2011), le rendement obtenu pour l'extrait aqueux était 24.50 %. Ces résultats sont inférieurs à ceux obtenus dans notre étude (31.07 %). Cependant, nous avons obtenu un rendement faible en comparaison avec les résultats obtenus dans l'étude de Gardeli et al. (Gardeli et al., 2008) qui ont trouvé que rendement de l'extrait méthanolique de *M. communis* originaire de la Grèce varie de 43,4 à 59,5 %.

Dans des recherches antérieures menées par Dorman et al. (Dorman et al., 2003) sur le *Rosmarinus officinalis* finlandais, le rendement d'extraction était de 24 %. Aussi, dans l'étude de Shama et al. (Shama et al., 2014), les chercheurs travaillaient sur *Rosmarinus officinalis* L. du Soudan et ont trouvé un résultat de rendement d'extrait aqueux de 24,3 %. Ces résultats sont très proches à ceux de notre étude (25.41 %).

Une autre étude menée par Hoefler (Hoefler, 1994) sur la même espèce *Rosmarinus officinalis* de deux régions différentes, Montrichard et St Arty/Caderonne en France, le chercheur a obtenu des rendements de l'ordre de 14,3 % et 16,2 % qui sont plus faibles que celui obtenu dans notre étude.

Selon Sumbul et al. (Sumbul et al., 2011), cette différence est peut être due à l'emplacement géographique, à la durée de stockage, à la maturité de la plante, à la génétique, au climat et au moment de la récolte qui semblent tous avoir un impact direct sur le rendement. Il peut aussi dépendre de la méthode d'extraction et des caractéristiques physicochimiques des solvants utilisés, notamment leurs polarités (Lefebvre et al., 2021).

La détermination de la quantité totale de polyphénols des différents extraits a été réalisée selon la méthode de Folin-Ciocalteu basée sur la quantification de la concentration totale des groupements hydroxyles présents dans l'extrait.

Les résultats obtenus ont été estimés à partir d'une courbe d'étalonnage réalisée avec l'acide gallique qui est un composé polyphénolique appartenant à la classe des acides phénoliques. Les résultats sont exprimés en milligrammes équivalents d'acide gallique par gramme d'extrait.

L'analyse des résultats a montré que nos extraits sont riches en polyphénols $441,89 \pm 2,585$ mg EqAG/g de polyphénols pour l'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis* L. (EHMMC) et $414,31 \pm 2,585$ mg EqAG/g pour l'extrait hydrométhanolique de *Rosmarinus officinalis* L. (EHMRO).

Dans un travail précédent de Bouaziz et al. (Bouaziz et al., 2015), la teneur en polyphénols des extraits du *Myrtus communis* L. collecté dans la région de Jijel au cours du mois de septembre était plus faible que celle obtenue dans notre étude, $157,70 \pm 2,65$ mg EqAG/g E pour l'extrait aqueux et $260,44 \pm 2,52$ mg EAG/g E pour l'extrait méthanolique. Ces résultats sont nettement inférieurs à ceux que nous avons trouvés.

Des teneurs plus faibles ont été marquées dans d'autres études comme celle rapportée par Wannes et al. (Wannes et al., 2010) où le contenu phénolique total différait entre les différentes parties du *Myrtus communis* L. récolté en juillet à Jbal Stara au nord-est de la Tunisie qui était de 15,70 mg EAG/g E dans l'extrait de fleurs, 33,67 mg EAG/g E dans l'extrait méthanolique des feuilles et de 11,11 mg EAG/g E dans la tige. Ainsi, une teneur de 219,33 mg EAG/g E a été observée dans l'extrait méthanolique des feuilles dans l'étude de Yangui et al. (Yangui et al., 2021).

Cependant dans d'autres études sur la même variété telle que celle menée par Gardeli et al. (Gardeli et al., 2008), la teneur en polyphénols des extraits méthanoliques de *Myrtus communis* était plus proche à la nôtre et varie entre 307 et 373 mg EAG/g E, atteignant son maximum en pleine floraison.

Dans les recherches réalisées par Kosar et al. (Kosar et al., 2005) et Aljabri (Aljabri, 2020) sur l'extrait aqueux de *Rosmarinus officinalis* poussant en France, les teneurs trouvées étaient de 200 mg EAG/g et 211 mg EAG/g d'extrait respectivement, très faibles par rapport à celles de nos résultats.

De plus, les valeurs trouvées par Fadili et al. (Fadili et al., 2015) sur le *Rosmarinus officinalis* du haut Atlas du Maroc étaient significativement inférieures à celles dans notre étude avec une teneur en polyphénols de l'ordre de $21,66 \pm 2$ à $185,71 \pm 4$ mg EAG/g d'extrait méthanolique. Dans l'étude menée par Hyun et al. (Hyun et al., 2015), des valeurs très faibles ont été marquées pour

l'extrait méthanolique de *Rosmarinus officinalis* de la Corée du sud avec une teneur allant de $11,6 \pm 8,3$ à $21,6 \pm 14,6$ mg EAG/g.

Concernant le dosage des flavonoïdes, nous avons mentionné que l'EHHMC et l'EHMRO ont donné des valeurs de l'ordre de $63,05 \pm 3,5745$ mg EQ/g d'extrait et $17,29 \pm 0,087$ mg EQ/g d'extrait respectivement.

Dans une étude menée par Moein et al. (Moein et al., 2015) sur des échantillons d'extrait brut de *Myrtus communis* L., l'extrait obtenu contenait une teneur en flavonoïdes de $171,9 \pm 7,3$ µg/g largement supérieure à celle de notre extrait.

Des résultats inférieurs à ceux de notre étude ont été trouvés par Wannes et al. (Wannes et al., 2010) où la teneur en flavonoïdes des tiges et des feuilles de *Myrtus communis* var. *italica* était de l'ordre 1,99 et 1,22 mg EC/g d'extrait respectivement.

Dans l'étude de Tsai et al. (Tsai et al., 2007), la teneur en flavonoïdes de l'extrait méthanolique de *Rosmarinus officinalis* était de $60,7 \pm 1,1$ mg/g hautement supérieure à notre résultats ainsi que celle de Stephanovits et al. (Stephanovits et al., 2007) qui sont de l'ordre de $38,018 \pm 0,884$ mg QE/g de MS.

En tant que composés phénoliques, les tanins sont chimiquement réactifs et peuvent former des liaisons hydrogène inter et intra-moléculaires capables d'interagir et de précipiter des macromolécules tels que les protéines et les glucides (De Jesus, 2012; Lamy et al., 2016).

Les tanins hydrolysables sont un type de polyphénols, un mélange de gallotanin/ellagitannin composé de l'ester glucosylique de l'acide gallique et de l'acide éllagique (Yi et al., 2011).

Dans notre étude, la quantification des tanins hydrolysables dans nos extraits a été effectuée suivant la méthode Mole et Waterman.

Dans des recherches menées par Wannes et al. (Wannes et al., 2010), les tanins hydrolysables présentaient une valeur de l'ordre de 8,90 mg/g présent dans les extraits de feuilles, une valeur inférieure à celle de notre étude qui était égale à 16.3 Eq AT/g. Ainsi les travaux antérieurs de Diaz et Abeger (Diaz et Abeger, 1987) et de Hyder et al. (Hyder et al., 2008) sur les tests photochimiques de *Myrtus communis* L. ont confirmé la présence des tanins, ce qui est en accord avec nos résultats.

Selon les recherches de Tlili et al. (Tlili et al., 2013), la teneur en tanins hydrolysables de l'extrait méthanolique de *Rosmarinus officinalis* était de l'ordre de 43 mg EqAT/g d'extrait, ce qui est supérieur aux résultats de notre étude.

Les valeurs des tanins hydrolysables de notre étude (14,19 mg EqAT/g) sont inférieures à celles rapportées par Refat et al. (Refat et al., 2008) où la teneur était de 42,96 mg EqAT/g E.

Cependant, Siddiqueet al. (Siddiqueet al., 2015) a mené une étude sur les tanins à partir de l'extrait méthanolique de *Rosmarinus officianilis* et a constaté l'absence de ces derniers dans toutes les parties de la plante.

Plusieurs chercheurs ont suggéré que ces différences de concentration des polyphénols, flavonoïdes et tanins dépendent de plusieurs facteurs comme la polarité du solvant utilisé, la méthode d'extraction (Herzi, 2013), la saison et la région de récolte (Park et Cha, 2003), les facteurs climatiques, la localisation géographique et les facteurs génétiques (Bouchenak et al., 2020).

L'extraction des huiles essentielles utilisée dans notre étude a été réalisée par hydrodistillation dans un appareil de type Clevenger. Les rendements obtenus étaient 0,582 % pour le *Rosmarinu sofficialis* et 0.03 % pour le *Myrtus communis*.

Dans l'étude menée par Conde-Hernández et al. (Conde-Hernández et al., 2017) sur le *Rosmarinus officinalis L.* du Mexique, le rendement moyen en huiles essentielles était d'environ 2.35 % pour environ 50 g de matière sèche.

L'étude de Özcan et Chalchat (Özcan et Chalchat, 2008) sur le *Rosmarinus officinalis* turque a relevé un rendement de 1.2 % pour 100 gr de matière sèche. Ce qui est supérieur à celui de notre étude.

En 2002, Jerkovic et al. (Jerkovic et al., 2002), ont reporté que le *Myrtus communis* de la Croatie avait un rendement de 3.6 %.

Un rendement supérieur à celui trouvé dans notre étude a été ainsi enregistré dans l'étude de Ghasemi et ses collègues (Ghasemi et al., 2011) sur le *Myrtus communis* iranien de l'ordre de 0.47 %.

Le faible rendement obtenu dans notre étude peut être lié à la méthode et les conditions d'extraction au laboratoire. Ainsi, selon Kelen et al. (Kelen et al., 2008), le rendement en huiles essentielles dépend de nombreux facteurs comme la qualité du matériel végétal, la durée de séchage de la plante, la technique d'extraction et l'origine géographique.

Dans notre étude, la capacité antioxydante totale TAC a été évaluée par le test du PPM (Phosphomolybdate) basée sur la réduction de molybdène Mo (VI) présent sous la forme d'ions

molybdate MoO_4 en molybdène Mo (V) MoO_2^+ en présence de l'extrait ou de l'huile pour former un complexe vert à jaunâtre de phosphate/ Mo(V) à pH acide.

Nos résultats montraient que l'EHHMC possède une activité antioxydante totale très forte concentration dépendante. Ceci a été déjà prouvé par les études réalisées par Wannes et al. (Wannes et al., 2010), Aleksic et knezevic (Aleksic et knezevic, 2014) et Giampieri et al. (Giampieri et al., 2020).

Dans l'étude d'Amaral et al. (Amaral et al., 2019), l'extrait éthanolique de *Rosmarinus officinalis* montrait une capacité antioxydante très remarquable, ce qui est en parfaite concordance avec nos résultats.

Selon Naczk et Shahidi (Naczk et Shahidi, 2004) et Burda et Oleszek (Burda et Oleszek., 2001), l'activité antioxydante dépend de la teneur en composés phénoliques des échantillons, ainsi que de la position et du nombre de groupements hydroxylés.

Afin d'évaluer le pouvoir réducteur de nos extraits, nous avons utilisé le test de FRAP. Il s'agit d'un test d'étude de l'activité antioxydante rapide, reproductible et facile à réaliser. La méthode est basée sur la capacité des polyphénols à réduire le Fe^{3+} ferrique en Fe^{2+} ferreux (Karagozler et al., 2008).

Les résultats obtenus dans notre étude nous ont montré que la capacité de réduction du fer est proportionnelle à l'augmentation de la concentration de nos échantillons et c'est ce qui aussi montré par Ozturk et al. (Ozturk et al., 2007) et Su et al. (Su et al., 2008).

Les deux extraits étudiés montraient une activité réductrice intéressante, ce qui est en parfait accord avec les résultats obtenus à partir de l'extrait méthanolique de *Myrtus communis* par Gardeli et ses collaborateurs (Gardeli et al., 2008) qui ont trouvé un pouvoir réducteur de 63.4 – 70.2 $\mu\text{mol/l}$, ainsi qu'avec l'étude d'Aidi Wannes et al. (Aidi Wannes et al., 2010) sur le myrte tunisien où les extraits montraient un pouvoir réducteur très remarquable qui varie entre 132 to 154 $\mu\text{g/ml}$.

Ainsi les résultats de Liuk et al. (Liuk et al., 2009) ont prouvé que l'extrait méthanolique de la plante de *Myrtus communis L.* possède un pouvoir réducteur élevé atteignant une valeur d'IC50 à $5.4 \pm 0.3 \text{ mg/ml}$.

Les travaux d'Ibarra et al. (Ibarra et al., 2010) sur le *Rosmarinus officinalis* ont montré que l'extrait standardisé pour contenir 20 % d'acide carnosique possède un pouvoir réducteur de fer très puissant à une IC50 égale à 2,957 $\mu\text{mol TE/g}$.

Le pouvoir réducteur du *Rosmarinus officinalis* de la montagne d'Atlas du Maroc a été aussi étudié par Saini et al. (Saini et al., 2020) et a montré un pouvoir réducteur plus important à celui de nos résultats.

Afin d'évaluer l'activité anti-radicalaire de nos extraits *in vitro*, la méthode de réduction du radical libre DPPH[·] a été utilisée. Le DPPH[·] est un radical libre stable de couleur violette, qui en présence des piègeurs des radicaux libres, se transforme en couleur jaune (Tran et al., 2020).

La capacité de réduction de nos extraits était traduite par une diminution de l'absorbance à 517 nm induite par les substances antiradicalaires présentes dans les extraits.

Une IC50 a été déterminée pour chaque extrait afin de permettre la comparaison de cette capacité entre eux et avec l'acide ascorbique utilisé comme molécule de référence. L'IC50 est la concentration de produit nécessaire pour réduire les radicaux DPPH[·] de 50 % et plus la valeur de l'IC50 est faible, plus l'activité anti-radicalaire de l'extrait testé est élevée (Pokorny et al., 2001; Markowicz et al., 2007).

Nos résultats indiquent que l'EhMMC et l'EhMRO ont une capacité concentration dépendante de piégeage des radicaux DPPH[·] avec une IC50 de $102,53 \pm 1,34$ µg/ml et $314,04 \pm 13,1175$ µg/ml respectivement. La capacité de piégeage du radical DPPH[·] par l'EhMM est supérieure à celle de l'EhMRO. Ainsi l'acide ascorbique a présenté une capacité de piégeage importante avec IC50 de $155,035 \pm 4,195$ µg/ml qui est inférieure à celle de l'EhMMC (**p < 0,001) et supérieure à celle de l'EhMRO (**p < 0,01).

Dans l'étude rapportée par Gardeli et al. (Gardeli et al., 2008), l'extrait méthanolique des *Myrtus communis* étudiés avait un pouvoir de piégeage du radical DPPH[·] plus important à celui que nous avons obtenu, avec une IC50 qui variait de 0,0095 à 0,017 mg/ml.

En 2015, Bouaziz et ses collaborateurs (Bouaziz et al., 2015) ont relevé à partir de l'extrait aqueux des feuilles de *Myrtus communis* d'Algérie une activité anti-radicalaire contre le radical DPPH[·], élevée avec une valeur d'IC50 de l'ordre de 0,02 mg/ml.

D'après l'étude de Chryssavgi et al. (Chryssavgi et al., 2008), le pouvoir de piégeage le plus puissant a été marqué dans les extraits méthanoliques obtenus à partir des feuilles de *Myrtus communis* L. collectées pendant le mois d'Aout avec une IC50 de l'ordre de $0,0095 \pm 0,93$ mg/ml.

Les pourcentages d'inhibition obtenus dans notre étude pour l'extrait de *Rosmarinus officinalis* sont inférieurs à ceux obtenus dans l'étude de Moutie (Moutie, 2016) sur l'activité anti-radicalaire de *Rosmarinus officinalis* du Maroc où il a trouvé une valeur de 53,23 %.

Par contre, nos résultats sont en concordance avec ceux de l'étude de Makhloufi (Makhloufi, 2013) obtenus à partir de l'extrait méthanolique et aqueux de *Rosmarinus officinalis* de la région de Bechar au sud/ouest de l'Algérie, où les pourcentages d'inhibition étaient de l'ordre de 80,70 % et 79,62 % respectivement à la concentration de 200 µg/ml.

Turkmen et al. (Turkmen et al., 2007) suggèrent que les polyphénols sont des donateurs efficaces d'hydrogène au radical DPPH[•] et cela à cause de leur chimie structurale idéale.

Le test de piégeage de l'ABTS^{•+}, est un autre test de l'étude de l'activité anti-radicalaire qui est basé sur la diminution de l'absorbance à 734 nm du cation radicalaire ABTS^{•+} (coloration bleu-verte) en présence d'un composé potentiellement anti-radicalaire qui réduit le radical cation. La diminution de la forme radicalaire d'ABTS^{•+} entraîne une décoloration de la solution (Rahnama et al., 2015).

Nos résultats montraient que l'EMMC et l'EHMRO possèdent un pouvoir de piégeage du radical ABTS^{•+} concentration dépendant. L'EEMMC possède un fort pouvoir de piégeage du radical ABTS^{•+} avec une IC₅₀ égale à 41,64 ± 2,055 µg/ml, égale (p > 0,05) à celle de l'acide ascorbique (63,22 ± 2,6 µg/ml) alors que l'EHMRO avait une IC₅₀ de 94,305 ± 1,465 µg/ml inférieure (p < 0,05) de celle de l'acide ascorbique (63,22 ± 2,6 µg/ml).

Une étude a été réalisée pour l'évaluation de l'activité de piégeage des radicaux ABTS^{•+} des extraits de feuilles de *Myrtus communis*. Il s'agit de l'extrait méthanolique et de l'extrait chloroformique qui montraient l'activité de piégeage la plus faible (IC₅₀ égale à 9,6 µg/ml) par rapport à l'extrait aqueux (IC₅₀ égale 4 µg/ml) et à l'extrait d'acétate d'éthyle qui possède le meilleur pouvoir de piégeage avec une IC₅₀ de 1,5 µg/ml (Benchikh et al., 2018).

Dans l'étude de Benchikh et al. (Benchikh et al., 2022) sur la capacité des extraits des baies de *Myrtus communis* à piéger les radicaux ABTS^{•+}, tous les extraits étudiés ont montré une activité antioxydante élevée et dans l'ordre suivant : l'extrait de l'acétate d'éthyle (IC₅₀ = 2,5 µg/ml) > l'extrait méthanolique (IC₅₀ = 13,6 µg/ml) > l'extrait de chloroforme (IC₅₀ = 16 µg/ml) > l'extrait aqueux (IC₅₀ = 25 µg/ml) par rapport au trolox (3 µg/ml).

Des résultats similaires aux nôtres ont été trouvés par Saini et al. (Saini et al., 2020), malgré la différence de standard de l'acide ascorbique à trolox, l'EMRO inhibe le radical ABTS^{•+} mais son

activité de piégeage est plus faible à celle du trolox, l'EMRO et le trolox inhibent le radical ABTS^{•+} avec une IC₅₀ égale $70 \pm 4,67$ et $49,51 \pm 2,12$ respectivement.

Les propriétés de l'huile essentiel de *Rosmarinus officinalis* ont été étudiées par Assaggaf et ses partenaires (Assaggaf et al., 2022) qui ont conclu que cette huile a un effet de piégeage du radical ABTS^{•+} inférieur à celui de l'acide ascorbique (IC₅₀ égale $141,55 \pm 1,81$ µg/ml < $56,84 \pm 2,05$ µg/ml et inférieur à celui que nous avons obtenu avec l'EHMRO.

Afin de confirmer les résultats obtenus et les propriétés antioxydantes de nos extraits, nous avons réalisé le test du pouvoir de piégeage du radical hydroxyle des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.*

Le radical hydroxyle OH[•] est un radical extrêmement réactif, plus toxique que les autres espèces radicalaires et peut attaquer les molécules biologiques telles que l'ADN, les protéines et les lipides. Ce radical OH[•] est généré à partir du Fe²⁺ (ou Cu⁺²)/H₂O₂ par la réaction de Fenton, en incubant simplement FeSO₄ et le H₂O₂ en solution aqueuse. Ainsi, la capacité de piégeage du radical hydroxyle est largement acceptée comme un outil pour évaluer le potentiel des antioxydants et peut être réalisée par balayage direct ou par la prévention de la formation d'OH[•] par la chélation des ions métalliques libres ou la conversion de H₂O₂ en autres composés inoffensifs (Hassan et al., 2017; Sun et al., 2017).

Notre étude a démontré que chacun des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis* et de *Rosmarinus officinalis* ont un effet de piégeage du radical hydroxyle avec une IC₅₀ égale à $189 \pm 0,038$ µg/ml et $265 \pm 0,052$ µg/ml respectivement, inférieure (p < 0,001) à celle de l'acide ascorbique (IC₅₀ égale $38,29 \pm 0,071$ µg/ml).

Des études antérieures ont aussi montré que l'extrait méthanolique de *Myrtus communis L.* possède une activité de piégeage du radical hydroxyle. Comme l'étude de Benchikh et al. (Benchikh et al., 2018) qui a comparé l'effet des différents extraits de *Myrtus communis L.* Les résultats ont montré que les extraits aqueux ont montré une meilleure activité anti-radicalaire contre le radical hydroxyle (IC₅₀ = $80 \pm 0,01$ µg/ml) plus importante que celle du tocophérol (IC₅₀ = $130 \pm 0,02$ µg/ml) suivi de l'extrait chloroformique (IC₅₀ = 120 µg/ml) et de l'extrait méthanolique (IC₅₀ = 140 µg/ml). Cependant l'extrait d'acétate d'éthyle a montré l'activité de piégeage de radical hydroxyle la plus faible (IC₅₀ = $0,18$ µg/ml) (Benchikh et al., 2018). Notons que nos résultat (IC₅₀ de l'EMMC égale à $189 \pm 0,038$ µg/ml) est légèrement inférieur à celui obtenu dans cette expérience (IC₅₀ égale à 140 µg/ml)

Globalement, les résultats obtenus révèlent que nos extraits sont dotés d'une activité anti-radicalaire puissante. Cela est probablement lié à la complexité des extraits en substances phénoliques principalement les flavonoïdes et les polyphénols et la synergie entre elles pour une meilleure activité antioxydante (Nenadis et al., 2004; Vermerris et Nicholson, 2006).

La concentration en polyphénols est corrélée à l'activité antioxydante, confirmant que les polyphénols sont de puissants antioxydants, capables d'inhiber la formation des radicaux libres comme le radical hydroxyle et de résister à l'oxydation des macromolécules (Hua et al., 2008). En effet, l'activité antioxydante dépend non seulement de la concentration en polyphénols, mais également de la nature et de la structure des antioxydants présents dans l'extrait (Falleh et al., 2008).

Au cours de l'inflammation, la lyse de la membrane lysosomale se produit, libérant ses composants enzymatiques pouvant entraîner divers troubles cellulaires (Sarveswaran et al., 2017). Les fuites des constituants lysosomiques provoquent une inflammation des tissus et des dommages en cas de libération cellulaire supplémentaire. Par conséquent, la stabilisation de la membrane joue un rôle important conduisant à la prévention des fuites des protéines sériques et des fluides dans les tissus pendant une période de perméabilité accrue causée par des médiateurs inflammatoires (Sarveswaran et al., 2017; Esho et al., 2021).

Étant donné que les membranes érythrocytaires et lysosomales sont structurellement similaires, le test de protection des membranes érythrocytaires contre la lyse est donc largement utilisé pour des études préliminaires de l'activité anti-inflammatoire *in vitro* (Yogannadam et al., 2010). L'exposition des globules rouges à des substances nocives, tels que les milieux hypotoniques, provoquent une lyse membranaire avec oxydation et dégradation de l'hémoglobine (Mohamed Saleem et al., 2011).

Le test d'hémolyse érythrocytaire est utilisé depuis longtemps pour la forte analogie entre les membranes des érythrocytes et des lysosomes; toutes les deux possèdent une bicouche lipidique riche en protéines (50 %) et en oligosaccharides. La déstabilisation à cause de l'inflammation par exemple de l'une se traduit nécessairement par la déstabilisation de l'autre (Abbou et al., 2019).

La stabilisation membranaire des globules rouges était étudiée pour déterminer l'effet anti-inflammatoire de l'EhMMC, l'EhMRO, l'HEMC et l'HERO et a montré qu'ils possèdent tous une activité anti-hémolytique, mais à des pourcentages divers où le meilleur pourcentage a été enregistré pour l'HEMC et l'HERO suivies de l'EhMRO et l'EhMMC.

Selon l'étude d'Al-Jubouri et al. (Al-Jubouri et al., 2022) réalisée sur les nanoparticules de cuivre synthétisées à partir d'extrait de feuilles de *Myrtus communis*, ces derniers ont montré une activité inhibitrice de l'hémolyse de l'ordre de 83,5 %, suivi de l'extrait aqueux avec un pourcentage d'inhibition de 76,6 %.

Une étude sur l'extrait aqueux de *Myrtus communis* a montré aussi une augmentation très significative ($p < 0,001$) de l'activité inhibitrice de l'hémolyse à la concentration maximale de 100 mg/kg égale à $68 \pm 0,1$ % qui est supérieures à nos résultats obtenus à la même concentration (Jabri et al., 2016).

Ceci est peut être lié à leur forte teneur en flavonoïdes et en tanins. Selon Banerjee et al. (Banerjee et al., 2014), ces derniers possèdent une action inhibitrice de l'inflammation.

Egalement, les polyphénols et les tanins sont capables d'inhiber la lyse des membranes érythrocytaires similaires aux membranes lysosomales. Ces composés phénoliques pénètrent dans la membrane lysosomale en formant des liaisons avec des cations divalents tels que le Ca^{+2} et le Mg^{+2} induisant la stabilisation membranaire (Oyedapo et al., 2010; Tarahovsky et al., 2014).

Ainsi les recherches menées par Chopade et al. (Chopade et al., 2012) ont démontré que l'incorporation de composés phénoliques, en particulier des flavonoïdes, dans les membranes érythrocytaires augmente la stabilité de ces dernières contre la lyse hypotonique. De plus, la déformabilité et le volume cellulaire des érythrocytes sont étroitement liés à la teneur en calcium intracellulaire. Par conséquent, nous pouvons supposer que l'effet protecteur de l'extrait est dû à sa capacité à modifier l'influx de calcium dans les érythrocytes.

Il est bien documenté que la dénaturation des protéines est un facteur contribuant à l'inflammation (Boulahfa et Benzaïou, 2017). C'est le but du test d'inhibition de la dénaturation de l'albumine du blanc d'œuf par l'EMMC, l'EHMRO, l'HEMC et l'HERO.

Nos résultats ont montré que l'extrait hydrométhanolique et l'huile essentielle de *Myrtus communis* ont une activité inhibitrice de la dénaturation de l'albumine concentration-dépendante plus importante pour les huiles avec un pourcentage d'inhibition de la dénaturation de $68,19 \pm 1,14$ % plutôt que pour les extraits avec une activité de $55,19 \pm 0,72$ % à concentration maximale de 1000 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0,01$). A la même concentration, aucune différence significative n'a été enregistrée entre l'extrait hydrométhanolique et l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* avec des pourcentages d'inhibition de $68,96 \pm 0,72$ et $69,72 \pm 0,16$ % respectivement égaux à celui du diclofénac de sodium ($65,38 \pm 0,87$ %)

Al-Jubouri et ses collaborateurs (Al-Jubouri et al., 2022) ont conclu également que l'EMMC inhibe la dénaturation de l'albumine induite par la chaleur à différentes concentrations à un pourcentage d'inhibition de 82,4 % à 100 µg/ml supérieur à celui que nous avons obtenu à la même concentration qui est égale à $41,40 \pm 0,21$ %.

En effet Williams et al. (Williams et al., 2002) suggèrent que cet effet inhibiteur de la dénaturation est dû à l'interaction des molécules présentes dans les extraits naturels avec certains acides aminés qui composent les protéines, dans le cas de l'albumine. Ces interactions auront lieu au niveau de deux sites de liaison spécifiques riche en tyrosine et en thréonine.

Selon Govindappa et al. (Govindappa et al., 2011), les neutrophiles sont connues pour être une source de protéases transportant dans leurs granules lysosomaux de nombreuses sérines protéases.

Pour étudier l'activité inhibitrice de l'action des protéases, nous avons évalué l'activité inhibitrice de l'EhMMC, de l'EhMRO, de l'EhRO et de l'EhMC.

Nos huiles essentielles étudiées possédaient un pouvoir inhibiteur légèrement plus puissant en comparant avec le diclofénac de sodium, où il était de l'ordre de $90,146 \pm 0,923$ % pour l'HERO et $87,22 \pm 0,307$ % pour l'HEMC à la concentration de 500 µg/ml et $81,832 \pm 0,153$ % pour le diclofénac de sodium.

Les extraits ont exercé un effet très remarquable et similaire à celui du diclofénac de sodium ($p > 0,05$) où l'EhMRO a donné un pourcentage de $80,75 \pm 0,461$ % et l'EhMMC un pourcentage de $80,960 \pm 0,650$ %.

Bien qu'elles soient essentielles pour le maintien et la survie de leurs organismes hôtes, les protéases peuvent être nocives lorsqu'elles sont surexprimées ou lorsqu'une activité régulatrice appropriée est requise. Un important moyen de régulation consiste à moduler leur activité en interagissant avec des substances (principalement des protéines) appelées inhibiteurs de protéase (Huma et Khalid, 2007).

Les plantes produisent une variété de protéines (peptides) impliquées dans la défense contre les agents pathogènes et les organismes envahissants, y compris les protéines inactivant les ribosomes, les lectines et les inhibiteurs de protéases (Kim et al., 2009).

Récemment, le modèle d'œdème de la patte induit par la carrégénine est devenu populaire en tant que modèle de maladie inflammatoire localisée, souvent utilisé pour évaluer les médicaments anti-

inflammatoires et les drogues qui ont un effet anti-œdémateux (Morris, 2003; Amdekar et al., 2012; Rossetti et al., 2017).

Le carragénine est un polysaccharide gélifiant et épaississant extrait de certaines espèces d'algues rouges (Necas et Bartosikova, 2013). Il est le principal polymère glucidique des espèces de carraghéniphyte et est un polygalactane sulfaté composé d'unités de D-galactose et 3,6-anhydro-D-galactose avec une teneur en ester-sulfate de 15 à 40 % (Yun et al., 2015).

L'injection de la carragénine au niveau de la patte arrière des souris provoque des lésions tissulaires qui s'accompagnent de la libération de plusieurs médiateurs chimiques responsables du processus inflammatoire (Amdekar et al., 2011; Leo et al., 2018).

Elle provoque la libération de plusieurs médiateurs pro-inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes, histamine, bradykinine, TNF- α , ...). Ainsi les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , le TNF α et le NF- κ B sont connues pour étant les médiateurs qui caractérisent l'inflammation aiguë (Desousa et al., 2020; Savran et al., 2020).

L'inflammation aiguë induite par la carragénine est biphasique. La première phase, d'une durée d'environ 1 heure, commence par la libération d'histamine et de la sérotonine. La deuxième phase est associée aux prostaglandines (Amdekar et al., 2012) et aux enzymes lysosomales. La libération est d'environ 2-3 heures. Cette deuxième phase est sensible à la fois aux stéroïdes et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces médiateurs augmentent la perméabilité capillaire dans la zone induisant ainsi la formation d'exsudats, qui sont de cause œdémateuse et donnent la sensation de la douleur (Loe et al., 2018).

Dans les conditions expérimentales, la carragénine provoque un œdème dont le volume est maximal au bout de 3 heures (Loe et al., 2018). Dans notre étude une augmentation très importante du diamètre de la taille de la patte a été observée chez le groupe témoin injecté par la carragénine 1 % qui atteint un maximum de $63,91 \pm 0,09$ % à la 4^{ème} heure. Nos résultats sont supérieurs à ceux obtenus dans l'étude de John et Shcherazade (John et Shcherazade, 2021) où le maximum d'augmentation atteint à la 4^{ème} heure était de 32,13%.

Dans l'étude de Sadeghi et al. (Sadeghi et al., 2011), l'augmentation de la taille de la patte arrière injectée par la carraghénane était de l'ordre de 60,4 %, proche au pourcentage obtenu dans notre étude, ce qui confirme que nous avons eu un bon modèle d'étude.

Durant notre étude, le prétraitement avec le diclofénac sodique (50 mg/kg) a réduit l'augmentation de l'œdème de 33,99 % dès la première heure. Il a inhibé l'œdème tout au long de l'expérience,

montrant un taux d'inhibition maximum de $52,72 \pm 0,137$ % à la 4^{ème} h. En revanche, le celecoxib (50 mg/kg) a réduit l'œdème avec un taux d'inhibition maximal de $(63,23 \pm 0,0475$ %) à la 4^{ème} heure.

Le diclofénac de sodium [(2,6-dichlorophényl) amino] phénylacétate, est un anti-inflammatoire non stéroïdien, couramment utilisé pour son effet anti-inflammatoire et analgésique. Il réduit l'inflammation en inhibant la cyclooxygénase 1 et 2, une enzyme qui convertit l'acide arachidonique en prostaglandines, thromboxanes et prostacyclines (Sakat et al., 2014).

Le diclofénac de sodium a montré son efficacité à réduire l'inflammation dans plusieurs études sur le modèle d'inflammation induite par la carragénine. Dans l'étude de Abbas et al. (Abbas et al., 2014), le traitement par le diclofénac de sodium à la dose de 5 mg/kg, a montré un pourcentage d'inhibition de l'œdème de 38 % après 3 heures suivant le traitement.

Selon les recherches menées par Takayama et al. (Takayama et al., 2011), le diclofénac de sodium a montré un pourcentage d'inhibition de l'œdème de 40, 8 % à 15 mg/kg.

Quant aux extraits, le lot traité avec l'EhMMC possédait un pourcentage d'inhibition temps-dose dépendant de l'ordre de $47,058 \pm 0,06$ % à 25 mg/kg et $54,57 \pm 0,155$ % à 50 mg/kg à un effet inhibiteur similaire à celui du diclofénac de sodium ($p > 0,05$) et significativement moins faible que celui du celecoxib ($p < 0,05$).

Le célécoxib est un médicament anti-inflammatoire et analgésique indiqué pour le traitement des maladies inflammatoires et est le premier inhibiteur des cyclooxygénases avec une spécificité bien définie pour la cyclooxygénase-2 (COX-2) (Cohen et Preuss, 2018).

Selon l'étude Khayyal et al. (Khayyal et al., 2009), le celecoxib (5 mg/kg) avait un pourcentage d'inhibition d'environ 50 % à la 3^{ème} heure suivant le traitement. Ainsi, dans l'étude d'Alam et al. (Alam et al., 2009), les patches de celecoxib ont induit un pourcentage d'inhibition allant de 89,77 % à 94,42 % après 8 h. Cela indique que le celecoxib exerce un effet anti-inflammatoire important contre l'inflammation induite par la carragénine.

L'EhMRO a exercé un effet inhibiteur temps et dose dépendant. A la première heure l'inhibition à la dose de 50 mg/kg était supérieure à celle de 25 mg/kg avec un pourcentage d'inhibition de $22,058 \pm 0,20$ % et $6,535 \pm 0,01$ % respectivement. L'activité atteint son maximum à la 4^{ème} heure avec $53,27 \pm 0,105$ % et $54,41 \pm 0,122$ % respectivement pour 25 et 50 mg/kg. En effet son effet était similaire à celui du diclofénac, mais moins faible que celui du celecoxib pendant tout le temps suivant le traitement.

Selon l'étude menée par Lucarini et al. (Lucarini et al., 2013) par sur l'acide rosmarinique, qui est l'un des composés bioactifs de *Rosmarinus officinalis L.*, le pourcentage d'inhibition exercé par ce dernier contre l'œdème induit par la carragénine était d'un maximum de 38,3 % à 20 mg/kg.

Ainsi, Rocha et al. (Rocha et al., 2015), ont trouvé un pourcentage d'inhibition maximal de l'extrait de *Rosmarinus officinalis L.* (50 mg/kg) égale à $44,4 \pm 13$ %, inférieur à celui de notre étude.

L'activité inhibitrice de l'HEMC était plus élevée que celle du diclofénac sodique tout au long de l'observation et à celle du celecoxib à partir de la 2^{ème} heure. En effet son activité était temps dépendante atteignant un maximum d'inhibition de $79,52 \pm 0,048$ % à 25 mg/kg et $83,006 \pm 0,04$ % à 50 mg/kg plus élevé à celui du diclofénac de sodium ($52,72 \pm 0,137$ %) et du celecoxib ($63,23 \pm 0,0475$ %) à la 4^{ème} heure après traitement.

Ainsi le traitement avec l'HERO montrait un effet très puissant en comparaisant avec le diclofénac de sodium (***) $p < 0,001$) et le celecoxib (## $p < 0,01$) atteignant un maximum d'inhibition a la 4^{ème} heure de l'ordre de $72,77 \pm 0,04$ % à 25 mg/kg et $83,49 \pm 0,02$ % à 50 mg/kg.

A la 2^{ème} heure suivant le traitement l'EHMMC présentait un effet supérieur à celui du l'EHMMRO (** $p < 0,01$) de l'ordre de $24,84 \pm 0,05$ % et $10,78 \pm 0,025$ %.

Le traitement avec l'HERO à la dose de 90 mg/kg présentait un pourcentage d'inhibition de l'œdème de 66,4 % (Borges et al., 2019) alors que Tekaki et al. (Tekaki et al., 2008) ont trouvé que l'HERO (750 mg/k réduit le volume de la patte de 50 %.

Mohamed et ses collègues (Mohamed et al., 2019) ont étudié l'effet d'une crème à base de l'HEMC et ont montré qu'elle réduit le volume de la patte inflammée par la caragénine de 42,1 %.

Dans l'étude de Touabia (Touabia, 2016), l'HEMC présentait un pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par la caragénine de l'ordre de 72,90 % à la dose de 100 mg/kg.

Selon Juergens et al. (Juergens et al., 2004) et Mohamed (Mohamed et al., 2019), le pouvoir anti-inflammatoire de *Myrtus communis L.* réside dans la présence du 1,8-cinéole, le composant principal de son l'huile essentielle, qui est un puissant inhibiteur du TNF- α , de l'IL- et de la COX. De plus Samareh et al. (Samareh et al., 2018) ont rapporté que *Myrtus communis L.* inhibe la synthèse des prostaglandines et induit la libération d'élastase leucocytaire. Un effet inhibiteur sur les molécules adhésives, les leucotriènes B4 et les monocytes a été aussi proposé pour expliquer les mécanismes anti-inflammatoires de la plante (Rossi et al., 2009).

L'activité anti inflammatoire du *Rosmarinus officinalis L.* a été expliquée dans l'étude de Borges et ses collaborateurs (Borges et al., 2019) par la présence des 1,8-cinéol, α -pinène, limonène et myrcène, qui empêchent la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires, tels que le TNF- α et l'IL-1 β , bloquant par la suite la formation des métabolites de la COX-2 dont la transcription dépend de NK- κ B .

Les ulcères gastriques dus à la prise des AINS constituent un problème majeur de santé publique. Les AINS comme le diclofénac de sodium ont des limites d'utilisation en raison de leurs effets secondaires qui affectent le tractus gastro-intestinal et induisent des saignements gastro-intestinaux en formant des lésions infectieuses (Ruiz et al., 2021).

Afin d'évaluer l'effet gastroprotecteur de l'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis L.*, un modèle animale a été sélectionné. C'est un modèle d'ulcère gastrique induit chez la souris *Wistar* à laquelle le diclofénac de sodium à une dose de 100 mg/kg a été administré.

Dans notre étude, des ulcérations, des lésions de la muqueuse et des hémorragies au niveau de l'estomac des souris traitées par le diclofénac de sodium (100 mg/kg) ont été générées avec un indice d'ulcération égale à 4,33 mm, en plus de la présence de rougeurs et une contraction de l'estomac.

Dans l'étude de l'effet protecteur des feuilles de *Cnidioscolus aconitifolius* contre les lésions de la muqueuse gastrique induites par le diclofénac de sodium (150 mg/kg) chez le rat *Wistar*, réalisée par Olivia et al. (Olivia et al., 2020), quelques spots d'ulcération et des stries hémorragiques avec un indice d'ulcération égale $1,48 \pm 0,63$ mm ont été enregistrés. Des dommages inférieurs à ceux que nous avons obtenus ce qui confirme la validité de notre modèle animal.

Une autre étude sur l'effet protecteur de l'andrographolide contre les dommages gastriques induits par le diclofénac de sodium sur un modèle animal de ligature du pylore et l'administration du diclofénac de sodium à la dose de 50 mg/kg chez les souris a été réalisée (Tandoh et al., 2021). Les résultats obtenus ont montré que l'estomac contient des irritations et des hémorragies profondes avec un indice d'ulcère élevé égale à $22,0 \pm 4,43$ mm, supérieur à celui trouvé dans notre étude.

L'exposition de la muqueuse gastrique aux produits nécrosants ulcérogènes comme les AINS développe des altérations ultrastructurales et fonctionnelles et des caractéristiques histopathologiques entraînant des blessures. Pour réduire le risque des ulcères gastriques et leurs effets nocifs, certains médicaments sont utilisés. Dans notre étude, l'oméprazole a été utilisé

comme médicament de contrôle pour connaître et comparer la capacité de l'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis* à protéger l'estomac et la surface de la muqueuse en particulier et pour comprendre son mécanisme d'action .

L'oméprazole est un représentant des inhibiteurs de la pompe à protons largement utilisé dans le traitement anti-ulcéreux (Xie et al., 2020). L'oméprazole lui-même est inactif, mais dans des conditions d'acidité, il est converti en une forme active, un sulfénamide, qui se lie de manière covalente au groupe sulfhydryle du résidu cystéine sur la surface extracellulaire de la H⁺/K⁺-ATPase, inhibant l'activité de l'enzyme (Maton, 1991).

Sur la base des résultats de la photomicrographie de surface de la muqueuse de l'estomac des souris et du calcul de l'indice de l'ulcère, il a été remarqué que l'EHMMC a un effet gastroprotecteur de 61,66 % (UI = 1,66 mm) à la dose de 100 mg/kg similaire ($p > 0,05$) à celui de l'oméprazole qui a une inhibition de 65,35 % (UI = 1,5 mm).

A la dose de 200 mg/kg, l'EHMMC a un effet protecteur de 84,75 % (UI = 0,66 mm) supérieur que celui de l'oméprazole ($p < 0,01$).

Six plantes médicinales tunisiennes ont été étudiées par Mansour et ses collaborateurs (Mansour et al., 2020) pour évaluer leur activité antioxydante, anti-inflammatoire et gastroprotectrice *in vivo* en utilisant le modèle de l'ulcère gastrique induit chez le rat *Wistar* mâle par un mélange HCl/éthanol. Leurs résultats ont montré que l'extrait éthanolique de *M. communis* a une inhibition des lésions gastriques égale à 38,66 % avec un indice d'ulcère égale 1.16 mm à la dose de 200 mg/kg.

Une autre étude a été également menée sur l'extrait hydroalcoolique et l'huile essentielle de *Myrtus communis* afin d'évaluer leur effet protecteur contre l'ulcère induit chez les rats *Wistar* mâles par l'administration de l'acide acétique. La prédnisolone (4 mg/kg) et la mésalazine (100 mg/kg) ont été utilisées comme médicaments de référence. L'effet protecteur de *Myrtus communis* était comparable à celui de la prédnisolone et de la mésalazine aux pourcentages d'inhibition de 57,83 % pour l'extrait et 80,92 % pour l'huile essentielle à la dose de 100 mg/kg et 125 mg/kg respectivement (Khosropour et al., 2019), un résultat proche du notre (61,66 %) à la même concentration.

Dans un modèle de l'ulcère gastrique aigu induit par un mélange éthanol/HCl chez des rats *Wistar*, le prétraitement à l'huile essentielle de *Myrtus comminus microencapsulée*, induit une inhibition de l'ordre de 26,3 % (UI = 1,87 mm) à la dose de 250 mg/kg, des lésions gastriques et une

inhibition de 83,16 % à la dose de 500 mg/kg supérieure à celle du famotidine utilisé comme traitement de référence qui a un effet inhibiteur de 69,65 % à la dose de 20 mg/kg (Mansour et al., 2022).

Les médicaments utilisés pour le traitement et la prévention de l'ulcère gastrique peuvent agir par divers mécanismes comme l'inhibition des pompes à protons, la stimulation de la production du mucus gastrique, le blocage des récepteurs de l'histamine et l'augmentation de l'acidité gastrique (Jain et al., 2017). Il est donc probable que notre extrait et grâce à sa richesse en diverses molécules bioactives principalement les polyphénols, peut agir par l'un ou plusieurs de ces mécanismes afin de réduire les lésions induites par le diclofénac de sodium.

Le stress oxydant a la capacité d'endommager diverses molécules et structures cellulaires, altérant le bon fonctionnement des organes et des systèmes cellulaires. Plusieurs preuves indiquent l'implication de stress oxydant dans la physiopathologie de diverses maladies chroniques tels que l'athérosclérose, l'hypertension, le diabète et le cancer qui nécessitent des périodes prolongées de traitement pharmacologique (García et al., 2020).

Plusieurs phénotypes de maladies gastro-intestinales tels que les ulcères gastriques et la gastroparésie sont associées à un dysfonctionnement du système pro-oxydant/antioxydant de l'organisme (Petrov et al., 2022).

L'ulcère gastrique peut être stimulé de plusieurs manières par le stress oxydant. Par exemple, dans le cas de l'augmentation de l'activité de la NADPH oxydase (oxydorésuctase qui catalyse la production de ROS) au cours de l'ischémie et l'ischémie/reperfusion, ceci induit la formation de lésions au niveau de la muqueuse gastrique. Cette augmentation de l'activité NADPH oxydase peut également perturber la régulation de la cyclooxygénase-2 (Mezdour et al., 2017).

Les ulcères gastriques induits par le stress oxydant, sont aussi un problème de santé grave chez les patients diabétiques et prolongent la durée du séjour en unité de soins intensifs des malades (Elshazly et al., 2018).

Les défenses antioxydants protègent les systèmes biologiques de la toxicité des radicaux libres, impliquant à la fois des molécules endogènes et exogènes. Les antioxydants exogènes comprennent l'acide ascorbique, qui piège les anions superoxyde et les radicaux hydroxyle, l' α -tocophérol, les polyphénols, la bilirubine, le β -carotène, ... (Legmairi et Salem, 2020), alors que les antioxydants endogènes peuvent être enzymatiques et non enzymatiques (Pisoschi et al., 2021).

La SOD est une enzyme antioxydante majeure présente dans tous les organismes vivants. Sa fonction est de neutraliser l'anion superoxyde en le convertissant en molécules non toxiques et joue donc un rôle régulateur du stress oxydant (Ighodaro et Akinloye, 2018).

Elle joue un rôle important au cours de l'inflammation et de l'ulcère gastrique en particulier. Les lésions de la muqueuse gastro-intestinale peuvent être prévenues par l'action de la SOD dans la muqueuse gastro-intestinale; une activité de la SOD réduite joue un rôle dans l'induction de l'ulcère gastrique alors qu'une activité de la SOD accrue est associée à la guérison de l'ulcère chez les patients (Bhattacharyya et al., 2014).

Le prétraitement des souris traitées avec le diclofénac de sodium par l'EhMMC à la dose de 100 mg/kg et 200 mg/kg permet la préservation d'une manière dose dépendante, de l'activité de la SOD cytosolique par rapport aux souris non traitées. Plus importante que celle de l'oméprazole ($37,3 \pm 2,44$ UI/mg protéines) à la dose de 200 mg/kg ($45,89 \pm 2,08$ UI/mg protéines), et inférieure à celle de l'oméprazole à la dose de 100 mg/kg ($24,91 \pm 1,44$ UI/mg protéines).

Dans l'étude de Mansour et al. (Mansour et al., 2022), le prétraitement par l'huile essentielle de *M. communis* micro-encapsulée a induit aussi une augmentation de l'activité de la SOD de manière dose-dépendante, égale à $0,22 \pm 0,02$ U/mg protéines à la dose de 250 mg/kg et $0,4 \pm 0,02$ U/mg protéines à la dose de 500 mg/kg.

Les glutathion S transférases GST sont des enzymes responsables du métabolisme de nombreux xénobiotiques et jouent un rôle antioxydant cellulaire majeur (Hayek et al., 2006).

Étant impliqué dans l'absorption des nutriments et dans la réponse immunitaire, le tractus gastro-intestinal joue également un rôle majeur dans la production de ROS. De multiples sources de données suggèrent que la pathogenèse de diverses maladies gastro-intestinales, tel que l'ulcère gastrique, est au moins partiellement liée au stress oxydant (Vona et al., 2021). Cependant, le corps humain utilise plusieurs lignes de défense contre ce stress parmi elles, la glutathion S-transférase (van Oijen et al., 2001).

Dans notre étude l'activité de la GST des souris traitées par l'EhMMC à 100 mg/kg et 200 mg/kg était supérieure à celle du lot traité par le diclofénac de sodium uniquement. Ce qui signifie que le traitement par cet extrait stimule l'action de la GST au niveau du tissu gastrique contre les attaques oxydatives extrinsèques.

Le GSH est le principal thiol intracellulaire. Dans des conditions physiologiques normales, il est présent principalement sous sa forme réduite. La mesure du rapport GSH/GSSG est une bonne

méthode pour évaluer le stress oxydant dans le corps. Le potentiel antioxydant du glutathion est dû à sa capacité à donner de l'hydrogène, ce qui lui permet de réduire les radicaux libres et certaines espèces réactives telles que HOCl et ONOO⁻ (Oyeleye et al., 2019).

Le GSH est également capable de chélater les ions cuivreux et ferreux, ce qui inhibe la réaction de Fenton (Pisoschi et al., 2021).

Parmi les antioxydants exogènes présents dans la nature figurent les polyphénols. On peut suggérer que les polyphénols présents dans notre extrait ont joué un rôle antioxydant au niveau de l'estomac des souris traitées par le diclofénac de sodium en s'attaquant aux radicaux libres générés lors de l'induction de l'ulcère gastrique, ce qui a permis de préserver en partie l'activité des enzymes antioxydantes SOD et GST ainsi que les réserves cellulaires en GSH.

La diminution des taux cytosoliques du GSH a été observée dans tous les lots par comparaison avec le lot témoin non traité. Cependant, par rapport au lot traité par le diclofénac de sodium seulement, les lots traités par l'EHMMC (100 et 200 mg/kg) et l'oméprazole (20 mg/kg), les taux du GSH ont été partiellement préservés.

Continuons avec l'étude de Jabri et ses compagnons (Jabri et al., 2016) qui ont également étudié l'effet de leur traitement précédent sur les taux du GSH et ont retrouvé que les taux du GSH amélioreraient de manière significative atteignant des taux de $6,87 \pm 0,1$ nmole/mg à la dose de 100 mg/kg de de l'extrait aqueux de *Myrtus communis*.

Le GSH est un antioxydant qui joue un rôle multiforme, En maintenant les cellules dans un état réducteur et en agissant comme donneur d'électrons pour certaines enzymes antioxydantes, telles que la glutathion peroxydase et la GST (Raniga et al., 2017).

Les niveaux réduits de GSH enregistrés chez les souris traitées au diclofénac de sodium peuvent être liés consommation de ce GSH par la GST (Sedeeq et al., 2021).

Il a été observé que les taux du GSH chez les patients souffrant d'ulcère gastrique est généralement inférieur à celui du groupe témoin. L'épuisement des niveaux du glutathion dans les tissus entraîne une altération des défenses cellulaires contre les ROS et par conséquent des lésions peroxydatives (Adinortey et al., 2020).

Conclusion
et
Perspectives

Grâce aux thérapeutiques qu'elles procurent, l'importance des plantes dans le domaine de la santé est devenue très accentuée ces dernières années. Leur investigation pharmacologique est donc d'une grande importance permettant de fournir une base scientifique à leur utilisation traditionnelle et d'offrir une nouvelle source de médicaments sûrs et efficaces pour la société.

Ce travail a été entrepris afin d'étudier le pouvoir antioxydant des extraits hydrométhanoliques de *Myrtus communis* L. (EHMMC) et de *Rosmarinus officinalis* L. (EHMRO), l'activité anti-inflammatoire des extraits hydrométhanoliques et des huiles essentielles (HEMMC et HERO) de ces deux plantes et l'effet gastroprotecteur de l'extrait hydrométhanolique de *Myrtus communis* L.

La caractérisation phytochimique des deux extraits nous a permis de mettre en évidence leur richesse en polyphénols, flavonoïdes et tanins hydrolysables.

L'étude du pouvoir antioxydant réalisée par des tests *in vitro*, a montré que l'EHMMC possède une activité antioxydante plus forte que celle de l'EHMRO, caractérisée par une activité antioxydante totale, un pouvoir réducteur et un pouvoir de piégeage du radical DPPH[•], du radical ABTS^{•+} et du radical hydroxyle plus élevés.

Les extraits et les huiles essentielles ont montré un effet anti-inflammatoire important en permettant une bonne stabilisation de la membrane des érythrocytes à travers l'inhibition de l'hémolyse et de la dénaturation des protéines et l'inhibition de l'action des protéases. Nous avons ainsi remarqué que les huiles essentielles ont l'effet inflammatoire le plus puissant par comparaison aux extraits.

In vivo vis-à-vis de l'œdème induit par la carragénine, nous avons remarqué que les extraits et les huiles ont une activité anti-œdémateuse dose dépendante très remarquable. Cependant les huiles essentielles ont marqué le meilleur effet d'inhibition de l'œdème, supérieur à celui du diclofénac de sodium et du celecoxib.

La gastro-protection permet de préserver et protéger la muqueuse gastrique contre les effets ulcérigènes induits par l'administration du diclofénac de sodium. L'EHMMC a montré une gastroprotection dose dépendante chez la souris *Wistar* albinos à travers la modulation des activités enzymatiques de la SOD et de la GST et la restauration des niveaux cytosoliques du GSH.

Cette étude nécessite d'être complétée par d'autres tests *in vitro* et *in vivo* permettant d'étudier plus de concentrations et de doses, plus d'extraits et surtout d'autres activités pharmacologiques de ces plantes et surtout d'étudier leur toxicité afin de garantir une bonne sécurité de leurs utilisations.

*Références
bibliographiques*

A

- Aabdousse, j., faida, r., boulli, a., hassib, a., & wahid, n. (2021). The ethnobotanical and socio-cultural aspects of common myrtle (*myrtus communis* L.) In the beni mellal-khenifra region (morocco) and socio-cultural aspects of common myrtle (*myrtus communis* L.) In the beni mellal-khenifra region (morocco). *Ethnobotany research and applications*, 19, 1-13.
- Abbas, S. S., Schaalan, M. F., Bahgat, A. K., & El-Denshary, E. S. (2014). Possible potentiation by certain antioxidants of the anti-inflammatory effects of diclofenac in rats. *The Scientific World Journal*, 2014.
- Abbou, A., Kadri, N., Debbache, N., Dairi, S., Remini, H., Dahmoune, F., & Madani, K. (2019). Effect of precipitation solvent on some biological activities of polysaccharides from *Pinus halepensis* Mill. seeds. *International journal of biological macromolecules*, 141, 663-670.
- Abdulhadi, s. M., shami, a. M., & saleh, m. M. (2020). Antibacterial effect, antioxidant potential and total phenolic content of polyphenol extracts of *myrtus communis* leaves. *Plant archives*, 20(2), 286-291.
- Abeger, A., & Diaz, A. M. (1987). [Contribution to the study of phenolic compounds of *Myrtus communis* L. seeds [flavonols, phenolic acids]]. [French]. *Plantes médicinales et phytothérapie*, 21(2), 317-322.
- Aboualgasem, F. A., Abozweta, H. M., Mohamed, A. E., & Elghdafi, A. S. (2022). *Myrtus communis* L. phytochemistry, ethnobotany and pharmacology: A review
- Adinortey, M. B., Ansah, C., Aboagye, B., Sarfo, J. K., Martey, O., & Nyarko, A. K. (2020). Flavonoid-Rich Extract of *Dioscorea rotundifolia* Whole Plant Protects against Ethanol-Induced Gastric Mucosal Damage. *Biochemistry Research International*, 874-895.
- Adwas, a. A., elsayed, a., azab, a. E., & quwaydir, f. A. (2019). Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J. Appl. Biotechnol. Bioeng*, 6(1), 43-47.
- Agarwal, h., nakara, a., & shanmugam, v. K. (2019). Anti-inflammatory mechanism of various metal and metal oxide nanoparticles synthesized using plant extracts: a review. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 109, 2561-2572.
- Ahmad, a., & ahsan, h. (2020). Biomarkers of inflammation and oxidative stress in ophthalmic disorders. *Journal of immunoassay and immunochemistry*, 41(3), 257-271.
- Ahmed, f. S. (2021). Article review: *myrtus communis* linn and its medical and biological us. *Journalnx*, 7(1), 43-47.
- Aidi wannes, w., saidani tounsi, m., & marzouk, b. (2019). Morphological and chemical characterization of two wild tunisian myrtle (*myrtus communis* L.) Populations. *Trends in phytochemical research*, 3(4), 231-242.

- Aidoo, D. B., Konja, D., Henneh, I. T., & Ekor, M. (2021). Protective effect of bergapten against human erythrocyte hemolysis and protein denaturation in vitro. *International Journal of Inflammation*, 2021.
- Alam, M. I., Baboota, S., Kohli, K., Ali, J., & Ahuja, A. (2009). Development and evaluation of transdermal patches of celecoxib. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 63(5), 429-437.
- Alara, O. R., Abdurahman, N. H., & Ukaegbu, C. I. (2021). Extraction of phenolic compounds: A review. *Current Research in Food Science*, 4, 200-214.
- al-dalwi, I. M. S., & al-bakkar, A. H. A. Q. (2022). Effect of benzyladenine on the vegetative and root growth of seedlings of *Myrtus communis* L.: A review. *British Journal of Global Ecology and Sustainable Development*, 7.
- Aleem, M., & Anis, M. (2021). Therapeutic potential of *Habb-ul-aas* (*Myrtus communis* Linn.) With unani perspective and modern pharmacology: A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 10(1), 910-923.
- Aleksic, V., & Knezevic, P. (2014). Antimicrobial and antioxidative activity of extracts and essential oils of *Myrtus communis* L. *Microbiological Research*, 169(4), 240-254.
- Ali Abuderman, A., Syed, R., Alyousef, A., Alqahtani, M., Shamsul Ola, M., & Malik, A. (2019). Green synthesized silver nanoparticles of *Myrtus communis* L (AGMC) extract inhibits cancer hallmarks via targeting aldose reductase (AR) and associated signaling network. *Processes*, 7(11), 860.
- Ali, A., Chua, B. L., & Chow, Y. H. (2019). An insight into the extraction and fractionation technologies of the essential oils and bioactive compound in *Rosmarinus officinalis* L.: Past, present and future. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 118, 338-351.
- Ali, S. S., Ahsan, H., Zia, M. K., Siddiqui, T., & Khan, F. H. (2020). Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *Journal of Food Biochemistry*, 44(3), e13145.
- Aljabri, M. (2020). Composition and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) extracts. *Eurasian Journal of Biosciences*, 14(1).
- Al-jubouri, A. K., Al-saadi, N. H., & Kadhim, M. A. (2022). Anti-inflammatory and anti-bacterial activity of copper nanoparticles synthesized from *Myrtus communis* leaves extract. *Iraqi Journal of Agricultural Sciences*, 53(3), 698-711.
- Amaral, G. P., Dobrachinski, F., de Carvalho, N. R., Barcelos, R. P., da Silva, M. H., Lugokenski, T. H., Majchrzak, K., & Soares, F. A. A. (2018). Multiple mechanistic action of *Rosmarinus officinalis* L. extract against ethanol effects in an acute model of intestinal damage. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98, 454-459.
- Amdekar S., Roy P., Singh V., Kumar A., Singh R., Sharma P. 2012. Anti-inflammatory activity of *Lactobacillus* on carrageenan-induced paw edema in male Wistar rats. *International Journal of Inflammation* 6, 25(2), 76-81.

Anderton, h., wicks, i. P., & silke, j. (2020). Cell death in chronic inflammation: breaking the cycle to treat rheumatic disease. *Nature reviews rheumatology*, 16(9), 496-513.

Andrade, J. M., Faustino, C., Garcia, C., Ladeiras, D., Reis, C. P., & Rijo, P. (2018). *Rosmarinus officinalis* L.: an update review of its phytochemistry and biological activity. *Future science OA*, 4(4), FSO283.

Ansari, m. Y., ahmad, n., & haqqi, t. M. (2020). Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: role of polyphenols. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 129, 110452.

Ardalani, H., Hadipanah, A., & Sahebkar, A. (2020). Medicinal plants in the treatment of peptic ulcer disease: a review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 20(8), 662-702.

Aryee, A. N., Agyei, D., & Akanbi, T. O. (2018). Recovery and utilization of seaweed pigments in food processing. *Current Opinion in Food Science*, 19, 113-119.

Assaggaf, H. M., Naceiri Mrabti, H., Rajab, B. S., Attar, A. A., Alyamani, R. A., Hamed, M., Razini, T., & Bouyahya, A. (2022). Chemical Analysis and Investigation of Biological Effects of *Salvia officinalis* Essential Oils at Three Phenological Stages. *Molecules*, 27(16), 5157.

B

Bajalan, I., Rouzbahani, R., Pirbalouti, A. G., & Maggi, F. (2017). Antioxidant and antibacterial activities of the essential oils obtained from seven Iranian populations of *Rosmarinus officinalis*. *Industrial crops and products*, 107, 305-311.

Baker, M., & Perazella, M. A. (2020). NSAIDs in CKD: are they safe?. *American Journal of Kidney Diseases*, 76(4), 546-557.

Banerjee, P., Sahoo, A., Anand, S., Ganguly, A., Righi, G., Bovicelli, P., & Chakrabarti, S. (2014). Multiple mechanisms of iron-induced amyloid beta-peptide accumulation in SHSY5Y cells: protective action of negletein. *Neuromolecular medicine*, 16(4), 787-798.

Batool, R., Khan, M. R., Sajid, M., Ali, S., & Zahra, Z. (2019). Estimation of phytochemical constituents and in vitro antioxidant potencies of *Brachychiton populneus* (Schott & Endl.) R. Br. *BMC chemistry*, 13(1), 1-15.

Belinskaia, D. A., Voronina, P. A., Shmurak, V. I., Vovk, M. A., Batalova, A. A., Jenkins, R. O., & Goncharov, N. V. (2020). The universal soldier: Enzymatic and non-enzymatic antioxidant functions of serum albumin. *Antioxidants*, 9(10), 966.

Benchikh, F., Amira, S., & Benabdallah, H. (2018). The evaluation of antioxidant capacity of different fractions of *Myrtus communis* L. leaves. *Annual Research & Review in Biology*, 22 (5) 1-14.

Benchikh, F., Benabdallah, H., Amira, H., Amira, I., Mamache, W., & Amira, S. (2022). Free Radical Scavenging, Metal chelating and Antiperoxidative Activities of *M. communis* Berries Methanol extract and its Fractions. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 10(6), 1089-1094.

- Benyoucef, F., Dib, M. E. A., Arrar, Z., Costa, J., & Muselli, A. (2018). Synergistic antioxidant activity and chemical composition of essential oils from *Thymus fontanesii*, *Artemisia herba-alba* and *Rosmarinus officinalis*. *Journal of Applied Biotechnology Reports*, 5(4), 151-156.
- Bermudez-gonzalez, j. L., sanchez-quintero, d., proaño-bernal, l., santana-apreza, r., jimenez-chavarria, m. A., luna-alvarez-amezquita, j. A., & alexanderson-rosas, e. (2022). Role of the antioxidant activity of melatonin in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Antioxidants*, 11(4), 627.
- Bhatia, V., & Sharma, S. (2021). Role of mitochondrial dysfunction, oxidative stress and autophagy in progression of Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences*, 421, 117253.
- Bhattacharya, P., Kar, H. S., Barman, A., & Maulick, T. (2014). Perforation of a duodenal ulcer in a 10 year old boy: a case report. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 3(15), 3992-3997.
- Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*, 180, 114147.
- Bjarnason, I., Scarpignato, C., Holmgren, E., Olszewski, M., Rainsford, K. D., & Lanas, A. (2018). Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*, 154(3), 500-514.
- Borges, R. S., Ortiz, B. L. S., Pereira, A. C. M., Keita, H., & Carvalho, J. C. T. (2019). *Rosmarinus officinalis* essential oil: A review of its phytochemistry, anti-inflammatory activity, and mechanisms of action involved. *Journal of ethnopharmacology*, 229, 29-45
- Bosly, H. A. E. K. (2022). Larvicidal and adulticidal activity of essential oils from plants of the Lamiaceae family against the West Nile virus vector, *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). *Saudi journal of biological sciences*, 29(8), 103350.
- Bouaziz a.,khenouf,s.,abuzarga m., abdalla s., baghiani a., charef n.,2015.phytochemical analysis, hypotensive effect and antioxidant properties of *myrtus communis* l. Growing in algeria,asian pacific journal of tropical biomedicine, 5(1): 19-28.
- Bouchenak, o., yahiaoui, k., benhabyles, n., laoufi, r., toubal, s., el haddad, djillali., oussaid, s., blizak, d., & arab, k. (2020). Criblage phytochimique et évaluation du pouvoir antioxydant des feuilles de *myrtus communis* l. Et *rhamnus alaternus* l. *Revue agrobiologia* , 10(1), 1749-61.
- Boulahfa A., & Benzaoui A. (2017). Etude phytochimique et évaluation in vivo et in vitro de l'activité anti-inflammatoire de certains extraits de la plante médicinale *Inula viscosa*.
- Bouzabata, A., Cabral, C., Gonçalves, M. J., Cruz, M. T., Bighelli, A., Cavaleiro, C., Cazanova, J., Tomi, F., & Salgueiro, L. (2015). *Myrtus communis* L. as source of a bioactive and safe essential oil. *Food and Chemical Toxicology*, 75, 166-172.

Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976 May 7;72:248-54. Doi: 10.1006/abio.1976.9999. PMID: 942051.

Brito, S. A., de Almeida, C. L. F., de Santana, T. I., da Silva Oliveira, A. R., do Nascimento Figueiredo, J. C. B., Souza, I. T., Jissika, R., & Wanderley, A. G. (2018). Antiulcer Activity and Potential Mechanism of Action of the Leaves of *Spondias mombin* L. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 254-259.

Burda, s., & oleszek, w. (2001). Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(6), 2774-2779.

C

Cabello-verrugio, c., vilos, c., rodrigues-diez, r., & estrada, l. (2018). Oxidative stress in disease and aging: mechanisms and therapies 2018. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 9(3), 242-251.

Çakmak, m., bakar, b., özer, d., geckil, h., karatas, f., & saydam, s. (2021). Investigation of some biochemical parameters of wild and cultured *myrtus communis* l. Fruits subjected to different conservation methods. *Journal of food measurement and characterization*, 15(1), 983-993.

Cala, V., Kurti, F., Petrela, E., & Mollsi, E. (2021). Comparison of Nonsteroidal anti-inflammatory of Cox-1 and Cox-2 regarding side effects in the astrointestinal tract. *Anglisticum. Journal of the Association-Institute for English Language and American Studies*, 10(5), 58-63.

Celaj, O., Duran, A. G., Cennamo, P., Scognamiglio, M., Fiorentino, A., Esposito, A., & D'Abrosca, B. (2021). Phloroglucinols from Myrtaceae: attractive targets for structural characterization, biological properties and synthetic procedures. *Phytochemistry Reviews*, 20(1), 259-299.

Çevikelli, z., ertaş, b., şen, a., & şener, g. (2020). Effect of *myrtus communis* extract on serum cytokines in angiotensin dependent hypertensive rats. *Medicine science*, 9(2), 404-407.

Chan, E. W. C., Wong, S. K., & Chan, H. T. (2021). An overview of the chemistry and anticancer properties of rosemary extract and its diterpenes. *Journal of Herbmед Pharmacology*, 11(1), 10-19.

Chandrika,N., Hanumanthappa, S. K. T., Nagendrappa, G., Ganapathy, P. S. S., Shruthi, S. D., More, S. S., ... & Kulkarni, R. S. (2015). Synthesis, ABTS-radical scavenging activity, and antiproliferative and molecular docking studies of novel pyrrolo [1, 2-a] quinoline derivatives. *Synthetic Communications*, 45(22), 2529-2545.

Chavda, v., singh, k., patel, v., mishra, m., & mishra, a. K. (2022). Neuronal glial crosstalk: specific and shared mechanisms in alzheimer's disease. *Brain sciences*, 12(1), 75.

- Chen, C. Y., Kao, C. L., & Liu, C. M. (2018). The cancer prevention, anti-inflammatory and anti-oxidation of bioactive phytochemicals targeting the TLR4 signaling pathway. *International journal of molecular sciences*, *19*(9), 2729.
- Chen, z., vong, c. T., gao, c., chen, s., wu, x., wang, s., & wang, y. (2020). Bilirubin nanomedicines for the treatment of reactive oxygen species (ros)-mediated diseases. *Molecular pharmaceutics*, *17*(7), 2260-2274.
- Chirinos, R., Rogez, H., Campos, D., Pedreschi, R., & Larondelle, Y. (2007). Optimization of extraction conditions of antioxidant phenolic compounds from mashua (*Tropaeolum tuberosum* Ruíz & Pavón) tubers. *Separation and Purification Technology*, *55*(2), 217-225.
- Choo, S., & Nuelle, J. A. (2021). NSAID Use and Effects on Pediatric Bone Healing: A Review of Current Literature. *Children*, *8*(9), 821.
- Chopade a.r., sontakke p.m., sayyad f.j. (2012). Membrane stabilising activity and protein denaturation: a possible mechanism of action for the anti-inflammatory activity of phyllanthus amarus. *Journal of krishna institute of medical sciences university*, *1*(1):67-72.
- Christopoulou, S. D., Androutsopoulou, C., Hahalis, P., Kotsalou, C., Vantarakis, A., & Lamari, F. N. (2021). Rosemary extract and essential oil as drink ingredients: An evaluation of their chemical composition, genotoxicity, antimicrobial, antiviral, and antioxidant properties. *Foods*, *10*(12), 3143.
- Chryssavgi, g; vassiliki, p; athanasios, m; kibouri, t; michael, k. (2008). Essential oil composition of *Pistacia lentiscus* L. and *Myrtus communis* L.: Evaluation of antioxidant capacity of methanolic extracts. *Food chemistry*, *107*(3), 1120-1130.
- Clemente, s. M., martínez-costa, o. H., monsalve, m., & samhan-arias, a. K. (2020). Targeting lipid peroxidation for cancer treatment. *Molecules*, *25*(21), 5144.
- Cohen, B., & Preuss, C. V. (2018). Celecoxib. Composition of *pistacia lentiscus* l. And *myrtus communis* l.: evaluation of antioxidant capacity of methanolic extracts, *food chemistry*, *107*: 1120–1130.
- Conde-Hernández, L. A., Espinosa-Victoria, J. R., Trejo, A., & Guerrero-Beltrán, J. Á. (2017). CO₂-supercritical extraction, hydrodistillation and steam distillation of essential oil of rosemary (*Rosmarinus officinalis*). *Journal of food engineering*, *200*, 81-86.
- Conti, P., Caraffa, A., Gallenga, C. E., Ross, R., Kritas, S. K., Frydas, I., Younes, K., & Ronconi, G. (2020). Coronavirus-19 (SARS-CoV-2) induces acute severe lung inflammation via IL-1 causing cytokine storm in COVID-19: a promising inhibitory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*, *34*(6), 1971-1975.
- Crayne, C. B., Albeituni, S., Nichols, K. E., & Cron, R. Q. (2019). The immunology of macrophage activation syndrome. *Frontiers in immunology*, *10*, 119.

Creeden, j. F., gordon, d. M., stec, d. E., & hinds jr, t. D. (2021). Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 320(2), e191-e207.

D

Dafni, a., petanidou, t., vallianatou, i., kozhuharova, e., blanche, c., pacini, e., Romissa, N., & benitez, g. (2020). Myrtle, basil, rosemary, and three-lobed sage as ritual plants in the monotheistic religions: an historical–ethnobotanical comparison. *Economic botany*, 74(3), 330-355.

Daiber, A., & Chlopicki, S. (2020). Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies. *Free Radical Biology and Medicine*, 157, 15-37.

dallacasagrande, v., & hajjar, k. a. (2020). annexin a2 in inflammation and host defense. *cells*, 9(6), 1499.

Dalli, m., azizi, s. E., kandsi, f., & gseyra, n. (2021). Evaluation of the in vitro antioxidant activity of different extracts of nigella sativa l. Seeds, and the quantification of their bioactive compounds. *Materials today: proceedings*, 45, 7259-7263.

Danai, P., Patel, S., Pandey, V., Singh, P., Yadav, G., Kumar, A., & Agarwal, T. (2021). Antiulcerogenic activity of Anogeissus pendula hydroalcoholic extract on pylorus ligated induced gastric ulcers in Albino Wistar rats. *Phytomedicine Plus*, 1(4), 100127.

De jesus, n. Z. T., de souza falcão, h., gomes, i. F., de almeida leite, t. J., de morais lima, g. R., barbosa-filho, j. M., Jissika, D., & batista, l. M. (2012). Tannins, peptic ulcers and related mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 13(3), 3203-3228.

De Oliveira, J. R., Camargo, S. E. A., & De Oliveira, L. D. (2019). Rosmarinus officinalis L.(rosemary) as therapeutic and prophylactic agent. *Journal of biomedical science*, 26(1), 1-22.

Demirci-çekiç, s., özkan, g., avan, a. N., uzunboy, s., çapanoğlu, e., & apak, r. (2022). Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 209, 114477.

Desousa tomaz v., chaves filho a. J. M., cordeiro r. C., jucá p. M., soares m. V. R., barroso p. N., Macedo d. S. 2020. Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain pro- and anti-inflammatory changes in mice submitted to an inflammatory model of depression. *Journal of affective disorders* 268: 188–200.

Diamond, m. S., & kanneganti, t. D. (2022). Innate immunity: the first line of defense against sars-cov-2. *Nature immunology*, 23(2), 165-176.

Diass, K., Brahmi, F., Mokhtari, O., Abdellaoui, S., & Hammouti, B. (2021). Biological and pharmaceutical properties of essential oils of Rosmarinus officinalis L. and Lavandula officinalis L. *Materials Today: Proceedings*, 45, 7768-7773.

Diaz, a.m ; abeger, a. (1987). Contribution à l'étude des composés phénoliques des graines de myrtus communis l. *Plantes médicinales et phytothérapie*, 21(4): 317-322.

Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P., & Vidal, N. (2006). Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food chemistry*, 97(4), 654-660.

Dorman h. J. D., hiltunen r., tikkanen m. J. 2003.characterisation of the antioxidant properties of de-odourised aqueous extracts from selected lamiaceae herbs .*food chemistry* 83: 255–262.

Dragomanova, s., miteva, s., nicoletti, f., mangano, k., fagone, p., pricoco, s., Linora, P., & tancheva, l. (2021). Therapeutic potential of alpha-lipoic acid in viral infections, including covid-19. *Antioxidants*, 10(8), 1294.

Drini, m. (2017). Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Australian prescriber*, 40(3), 91.

E

Edeoga, H. O., Okwu, D. E., & Mbaebie, B. O. (2005). Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *African journal of biotechnology*, 4(7), 685-688.

Egamberdieva, D., Mamedov, N., Ovidi, E., Tiezzi, A., & Craker, L. (2017). Phytochemical and pharmacological properties of medicinal plants from Uzbekistan: A review. *Journal of Medicinally Active Plants*, 5(2), 59-75.

El-Demerdash, F. M., El-Sayed, R. A., & Abdel-Daim, M. M. (2021). Hepatoprotective potential of *Rosmarinus officinalis* essential oil against hexavalent chromium-induced hematotoxicity, biochemical, histological, and immunohistochemical changes in male rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(14), 17445-17456.

Elgorashi, e. E., & mcgaw, l. J. (2019). African plants with in vitro anti-inflammatory activities: a review. *South african journal of botany*, 126, 142-169.

Ellman, G.L. (1959) Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82, 70-77. Doi:10.1016/0003-9861(59)90090-6.

Elshazly, S. M., Abd El Motteleb, D. M., & Ibrahim, I. A. H. (2018). Hesperidin protects against stress induced gastric ulcer through regulation of peroxisome proliferator activator receptor gamma in diabetic rats. *Chemico-biological interactions*, 291, 153-161.

Esho, B., Samuel, B., Akinwunmi, K., & Oluyemi, W. (2021). Membrane Stabilization and Inhibition of Protein Denaturation as Mechanisms of the Anti-Inflammatory Activity of some Plant Species. *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 7(4), 269-278.

F

Fadili, K., Amalich, S., N'dedianhoua, S. K., Bouachrine, M., Mahjoubi, M., El Hilali, F., & Zair, T. (2015). Polyphenols content and antioxidant activity of two species from Moroccan High Atlas: *Rosmarinus officinalis* and *Thymus satureioides*. *International Journal of Innovation and Scientific Research*, 4(17), 24-33.

Falleh, H.; ksouri, R.; chaieb, K.;karray.bouraoui, N; trabelsi, N; boulaaba.m ; abdelly, C. (2008). Phenolic composition of *cynara cardunculus* l. Organs, and their biological activities. *C. R. Biologies*, 331; 372-379.

Figurová, d., tokárová, k., greifová, h., knížatová, n., kolesárová, a., & lukáč, n. (2021). Inflammation, it's regulation and antiphlogistic effect of the cyanogenic glycoside amygdalin. *Molecules*, 26(19), 5972.

Flieger, j., flieger, w., baj, j., & maciejewski, r. (2021). Antioxidants: classification, natural sources, activity/capacity measurements, and usefulness for the synthesis of nanoparticles. *Materials*, 14(15), 4135.

Fornai, M., Colucci, R., Antonioli, L., Awwad, O., Ugolini, C., Tuccori, M., & Blandizzi, C. (2011). Effects of esomeprazole on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers in the presence of a continued NSAID treatment: Characterization of molecular mechanisms. *Pharmacological Research*, 63(1), 59-67.

Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, F., Gilory, D., Fasano, A., Miller, G., Miller, A., Kleinstreuer, N., & Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature medicine*, 25(12), 1822-1832.

G

Garcia, E. C., Elghandour, M. M., Khusro, A., Alcala-Canto, Y., Tirado-González, D. N., Barbabosa-Pliego, A., & Salem, A. Z. (2022). Dietary supplements of vitamins E, C, and β -carotene to reduce oxidative stress in horses: An overview. *Journal of Equine Veterinary Science*, 103863.

Gardeli, C., Vassiliki, V., Athanasios, A., Kibouris, T., & Komaitis, M. (2008). Essential oil composition of *pistacia lentiscus* l. And *myrtus communis* l.: evaluation of antioxidant capacity of methanolic extracts. *Food chemistry*, 107(3), 1120-1130.

Ghasemi, E., Raofie, F., & Najafi, N. M. (2011). Application of response surface methodology and central composite design for the optimisation of supercritical fluid extraction of essential oils from *Myrtus communis* L. Leaves. *Food Chemistry*, 126(3), 1449-1453.

Ghazanfari, N., van Waarde, A., Dierckx, R. A., Doorduyn, J., & de Vries, E. F. (2021). Is cyclooxygenase-1 involved in neuroinflammation?. *Journal of Neuroscience Research*, 99(11), 2976-2998.

- Giampieri, f., cianciosi, d., & forbes-hernández, t. Y. (2020). Myrtle (*myrtus communis* l.) Berries, seeds, leaves, and essential oils: new undiscovered sources of natural compound with promising health benefits. *Food frontiers*, 1(3), 276-295.
- Godoy, J. A., Rios, J. A., Picón-Pagès, P., Herrera-Fernández, V., Swaby, B., Crepin, G., & Muñoz, F. J. (2021). Mitostasis, calcium and free radicals in health, aging and neurodegeneration. *Biomolecules*, 11(7), 1012.
- Gonçalves, C., Fernandes, D., Silva, I., & Mateus, V. (2022). Potential Anti-Inflammatory Effect of *Rosmarinus officinalis* in Preclinical In Vivo Models of Inflammation. *Molecules*, 27(3), 609.
- González-Minero, F. J., Bravo-Díaz, L., & Ayala-Gómez, A. (2020). *Rosmarinus officinalis* L. (Rosemary): An ancient plant with uses in personal healthcare and cosmetics. *Cosmetics*, 7(4), 77.
- Govindappa, m., channabasava, r., sowmya, d. V., meenakshi, j., shreevidya, m. R., lavanya, a., & sadananda, t. S. (2011). Phytochemical screening, antimicrobial and in vitro anti-inflammatory activity of endophytic extracts from *loranthus* sp. *Pharmacognosy journal*, 3(25), 82-90.
- Gunathilake, K. D. P. P., Ranaweera, K. K. D. S., & Rupasinghe, H. V. (2018). In vitro anti-inflammatory properties of selected green leafy vegetables. *Biomedicines*, 6(4), 107.
- Gündüz, G., & Akgül, Ö. (2022). Mersinin (*Myrtus communis* L.) Antioksidan Ve Antimikrobiyal Aktivitesi. *Gıda*, 47(2), 328-343.

H

- Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem*. 1974 Nov 25;249(22):7130-9. PMID: 4436300.
- Hammer, M., & Junghanns, W. (2020). *Rosmarinus officinalis* L.: Rosemary. In *Medicinal, Aromatic and Stimulant Plants*. Springer, Cham, 501-521.
- Hassan, h. A., el-kholy, w. M., el-sawi, m. R., galal, n. A., & ramadan, m. F. (2020). Myrtle (*myrtus communis*) leaf extract suppresses hepatotoxicity induced by monosodium glutamate and acrylamide through obstructing apoptosis, dna fragmentation, and cell cycle arrest. *Environmental science and pollution research*, 27(18), 23188-23198.
- Hassan, W., Noreen, H., Rehman, S., Gul, S., Amjad Kamal, M., Paul Kamdem, J., Mohammed, F., & BT da Rocha, J. (2017). Oxidative stress and antioxidant potential of one hundred medicinal plants. *Current topics in medicinal chemistry*, 17(12), 1336-1370.
- Hawkins, c. L., & davies, m. J. (2019). Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *Journal of biological chemistry*, 294(51), 19683-19708.
- Hayder.n ; skandrani. I; kilani. S; bouhlel. I; abdelwahed. A; ben ammar. R; mahmoud. A; ghedira. K; chekir-ghedira. L. (2008). *South african journal of botany*, 74: 121-125.

- Hayek, t., stephens, j. W., hubbart, c. S., acharya, j., caslake, m. J., hawe, e., & humphries, s. E. (2006). A common variant in the glutathione s transferase gene is associated with elevated markers of inflammation and lipid peroxidation in subjects with diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 184(2), 404-412.
- Hazlett, J., Niemi, V., Aiderus, A., Powell, K., Wise, L., Kemp, R., & Dunbier, A. K. (2021). Oestrogen deprivation induces chemokine production and immune cell recruitment in in vitro and in vivo models of oestrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research*, 23(1), 1-15.
- He, H., Peng, S., Song, X., Jia, R., Zou, Y., Li, L., & Yin, Z. (2022). Protective effect of isoflavones and triterpenoid saponins from pueraria lobata on liver diseases: A review. *Food Science & Nutrition*, 10(1), 272-285.
- Heilerová, Ľ., Bučková, M., Tarapčík, P., Šilhár, S., & Labuda, J. (2003). Comparison of antioxidative activity data for aqueous extracts of lemon balm, oregano, thyme and agrimony obtained by conventional methods and the DNA-based biosensor. *Czech J. Food Sci*, 21, 78-84.
- Hennia, A., Nemmiche, S., Dandlen, S., & Miguel, M. G. (2019). Myrtus communis essential oils: Insecticidal, antioxidant and antimicrobial activities: A review. *Journal of Essential Oil Research*, 31(6), 487-545.
- Herzi, n. (2013). Extraction et purification de substances naturelles : comparaison de l'extraction au co2-supercritique et des techniques conventionnelles. Thèse de doctorat institut national polytechnique de toulouse (inp toulouse), 78(6), 418-427.
- Hoefler c. 1994. Contribution à l'étude pharmacologique des extraits de rosmarinus officinalis L., et notamment des jeunes pousses : activités cholérétiques, antihépatotoxiques, anti-inflammatoires et diurétiques. Thèse de doctorat, université de metz, france, 146p.
- Hosseinzadeh, h., khoshdel, m., & ghorbani, m. (2011). Antinociceptive , anti-inflammatory effects and acute toxicity of aqueous and ethanolic extracts of myrtus communis l . Aerial parts in mice. *Journal of acupuncture and meridian studies*, 4(4), 242–247.
- Hsu, c. N., & tain, y. L. (2020). Developmental origins of kidney disease: why oxidative stress matters?. *Antioxidants*, 10(1), 33.
- Hua l., xiaoyu w., peihong l., hua w. (2008). Comparative study of antioxidant activity of grape (vitis vinifera), seed powder assessed by different methods. *Journal of food drug analysis*, 16(6), 67-73.
- Huang, S., Liu, k., Cheng, A., Wang, M., Cui, M., Huang, J., Jing, B., Ou, X., & jia, r. (2020). Socs proteins participate in the regulation of innate immune response caused by viruses. *Frontiers in immunology*, 11, 558341.
- Huma, H., & Khalid, M. F. (2007). Plant protease inhibitors: a defense strategy in plants. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*, 2(3), 68-85.
- Hussain, f., & kayani, h. U. R. (2020). Aging-oxidative stress, antioxidants and computational modeling. *Heliyon*, 6(5), e04107.

Hussain, S. M., Syeda, A. F., Alshammari, M., Alnasser, S., Alenzi, N. D., Alanazi, S. T., & Nandakumar, K. (2022). Cognition enhancing effect of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) in lab animal studies: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 55.

Hyun, h.b., shrestha, s., boo, k.h., cho, s.k., (2015). Evaluation of antioxidant potential of ethyl acetate fraction of *rosmarinus officinalis* l. And its major components. *Journal of the korean society for applied biological chemistry* 58, 715-722.

I

Ibarra, a., cases, j., bily, a., he, k., bai, n., roller, m., & ripoll, c. (2010). Importance of extract standardization and in vitro/ex vivo assay selection for the evaluation of antioxidant activity of botanicals: a case study on three *rosmarinus officinalis* l. Extracts. *Journal of medicinal food*, 13(5), 1167-1175.

Ibrahim, F. M., Fouad, R., El-Hallouty, S., Hendawy, S. F., Omer, E. A., & Mohammed, R. S. (2021). Egyptian *Myrtus communis* L. Essential oil Potential role as invitro Antioxidant, Cytotoxic and α -amylase Inhibitor. *Egyptian Journal of Chemistry*, 64(6), 3005-3017.

Ibrahim, N., Abbas, H., El-Sayed, N. S., & Gad, H. A. (2022). *Rosmarinus officinalis* L. hexane extract: phytochemical analysis, nanoencapsulation, and in silico, in vitro, and in vivo anti-photoaging potential evaluation. *Scientific Reports*, 12(1), 1-20.

Ielciu, I., Sevastre, B., Olah, N. K., Turdean, A., Chișe, E., Marica, R., & Hanganu, D. (2021). Evaluation of hepatoprotective activity and oxidative stress reduction of *Rosmarinus officinalis* L. shoots tincture in rats with experimentally induced hepatotoxicity. *Molecules*, 26(6), 1737.

Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*, 54(4), 287-293

Ionescu-Tucker, A., & Cotman, C. W. (2021). Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 107, 86-95.

Irazabal, m. V., & torres, v. E. (2020). Reactive oxygen species and redox signaling in chronic kidney disease. *Cells*, 9(6), 1342.

J

Jabri, m. A., marzouki, l., & sebai, h. (2018). Ethnobotanical, phytochemical and therapeutic effects of *myrtus communis* l. Berries seeds on gastrointestinal tract diseases: a review. *Archives of physiology and biochemistry*, 124(5), 390-396.

Jabri, M. A., Tounsi, H., Rtibi, K., Marzouki, L., Sakly, M., & Sebai, H. (2016). Ameliorative and antioxidant effects of myrtle berry seed (*Myrtus communis*) extract during reflux-induced esophagitis in rats. *Pharmaceutical biology*, 54(9), 1575-1585.

Jain, K. S., Shah, A. K., Bariwal, J., Shelke, S. M., Kale, A. P., Jagtap, J. R., & Bhosale, A. V. (2007). Recent advances in proton pump inhibitors and management of acid-peptic disorders. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(3), 1181-1205.

Jassim, S. T., & Al-Ajili, F. (2021). *Myrtus communis* Linn.-review theme. *Al-Kunooze Scientific Journal*, 2(1), 78-84.

Jaswanth, K., Kumar, K., & Venkatesh, P. (2022). A review on peptic ulcer. *UPI Journal of Pharmaceutical, Medical and Health Sciences*, 19-26.

Jeevalatha, A., Kalaimathi, R. V., Basha, A. N., Kandeepan, C., Ramya, S., Loganathan, T., & Jayakumararaj, R. (2022). Profile of bioactive compound in *Rosmarinus officinalis*. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(1), 114-122.

Jerkovic, I., Radonic, A., & Borcic, I. (2002). Comparative study of leaf, fruit and flower essential oils of Croatian *Myrtus communis* (L.) during a one-year vegetative cycle. *Journal of Essential Oil Research*, 14(4), 266-270.

John, K. K., & Shcherazade, D. O. S. F. (2021). Activité Anti-inflammatoire Et Études Phytochimiques De L'extrait Aqueux Des Écorces *Distemonanthus Benthamianus* Baill. (Caesalpiniaceae: Leguminosae-Caesalpinioideae). *European scientific Journal*, 17(7), 74-93.

Jones, P., Pham, S., Paley, N., & Given Castello, O. (2021). Chronic Pain and School Functioning Systematic Review Search Strategy. (215) 204-8212.

Juergens, U.R., et al., 2004. Inhibitory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 17, 281-287.

K

Kamada, T., Satoh, K., Itoh, T., Ito, M., Iwamoto, J., Okimoto, T., Watanabe, S., Takagya, A., Youchino, J., & Koike, K. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *Journal of gastroenterology*, 56(4), 303-322.

Kar, B., Kumar, R. S., Karmakar, I., Dola, N., Bala, A., Mazumder, U. K., & Hadar, P. K. (2012). Antioxidant and in vitro anti-inflammatory activities of *Mimusops elengi* leaves. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(2), S976-S980.

Karagözler, A. A., Erdağ, B., Emek, Y. Ç., & Uygun, D. A. (2008). Antioxidant activity and proline content of leaf extracts from *Dorystoechas hastata*. *Food Chemistry*, 111(2), 400-407.

Karim, N., Khan, I., Khan, W., Khan, I., Khan, A., Halim, S. A., & Al-Harrasi, A. (2019). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of asparacosin involve selective cyclooxygenase 2 and inflammatory cytokines inhibition: An in-vitro, in-vivo, and in-silico approach. *Frontiers in Immunology*, 10, 581.

- Kazemi, s., shirzad, h., & rafieian-kopaei, m. (2018). Recent findings in molecular basis of inflammation and anti-inflammatory plants. *Current pharmaceutical design*, 24(14), 1551-1562.
- Kebsa, W., Hassiba, R., & Mesbah, L. (2014). Polyphenolic fraction of Algerian propolis reverses doxorubicin induced oxidative stress in liver cells and mitochondria. *Pak J Pharm Sci*, 27(6), 1891-1897.
- Kelen, M., & Tepe, B. (2008). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial properties of the essential oils of three *Salvia* species from Turkish flora. *Bioresource technology*, 99(10), 4096-4104.
- kellogg, j. j., paine, m. f., mccune, j. s., oberlies, n. h., & cech, n. b. (2019). selection and characterization of botanical natural products for research studies: an apdi center recommended approach. *natural product reports*, 36(8), 1196-1221.
- Kennedy, L., Sandhu, J. K., Harper, M. E., & Cuperlovic-Culf, M. (2020). Role of glutathione in cancer: From mechanisms to therapies. *Biomolecules*, 10(10), 1429.
- Khan, J. A., Khan, M. A., Wang, X., & Khan, A. (2021). Endometriosis-associated Infertility: Treatment Modalities. *International Journal Of Scientific Study*, 8(10), 16-22.
- Khayyal, M. T., El-Ghazaly, M. A., El-Hazek, R. M., & Nada, A. S. (2009). The effects of celecoxib, a COX-2 selective inhibitor, on acute inflammation induced in irradiated rats. *Inflammopharmacology*, 17(5), 255-266.
- Khoder, g., al-menhali, a. A., al-yassir, f., & karam, s. M. (2016). Potential role of probiotics in the management of gastric ulcer. *Experimental and therapeutic medicine*, 12(1), 3-17.
- Khosropour, p., sajjadi, s. E., talebi, a., & minaiyan, m. (2019). Anti-inflammatory effect of myrtus communis hydroalcoholic extract and essential oil on acetic acid-induced colitis in rats. *Journal of reports in pharmaceutical sciences*, 8(2), 204.
- Kim, J. Y., Park, S. C., Hwang, I., Cheong, H., Nah, J. W., Hahm, K. S., & Park, Y. (2009). Protease inhibitors from plants with antimicrobial activity. *International journal of molecular sciences*, 10(6), 2860-2872.
- Kompelly, A., Kompelly, S., Vasudha, B., & Narender, B. (2019). *Rosmarinus officinalis* L.: an update review of its phytochemistry and biological activity. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(1), 323-330.
- Koşar, M., Dorman, H. J. D., & Hiltunen, R. (2005). Effect of an acid treatment on the phytochemical and antioxidant characteristics of extracts from selected Lamiaceae species. *Food chemistry*, 91(3), 525-533.
- Kumar, A., Harsha, C., Parama, D., Girisa, S., Daimary, U. D., Mao, X., & Kunnumakkara, A. B. (2021). Current clinical developments in curcumin-based therapeutics for cancer and chronic diseases. *Phytotherapy Research*, 35(12), 6768-6801.

Kuna, L., Jakab, J., Smolic, R., Raguz-Lucic, N., Vcev, A., & Smolic, M. (2019). Peptic ulcer disease: a brief review of conventional therapy and herbal treatment options. *Journal of clinical medicine*, 8(2), 179.

L

Lamy, e., pinheiro, c., rodrigues, l., capela-silva, f., lopes, o., tavares, s., & gaspar, r. (2016). Tannins: biochemistry, food sources and nutritional properties.

Lebda, M. A., El-Far, A. H., Noreldin, A. E., Elewa, Y. H., Al Jaouni, S. K., & Mousa, S. A. (2018). Protective effects of miswak (*Salvadora persica*) against experimentally induced gastric ulcers in rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 329-922.

Lee, t. H., & kang, t. H. (2019). Dna oxidation and excision repair pathways. *International journal of molecular sciences*, 20(23), 6092.

Lefebvre, t., destandau, e., & lesellier, e. (2021). Selective extraction of bioactive compound from plants using recent extraction techniques: a review. *Journal of chromatography a*, 1635, 461770.

Legmairi, M., & Salem, S. (2020). Epidemiological and risk factor study, evaluation of biochemical and hematological parameters and Receiver Operating Characteristic Curves analysis of some oxidative stress markers in man and women stroke Patients of Touggourt region,14(2),145-166.

Lešnik, S., Furlan, V., & Bren, U. (2021). Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.): extraction techniques, analytical methods and health-promoting biological effects. *Phytochemistry Reviews*, 20(6), 1273-1328.

Li, c., kim, h. J., back, s. K., & na, h. S. (2021). Common and discrete mechanisms underlying chronic pain and itch: peripheral and central sensitization. *Pflügers archiv-european journal of physiology*, 473(10), 1603-1615.

Li, C., Lin, G., & Zuo, Z. (2012). Pharmacological effects and pharmacokinetics properties of *Radix Scutellariae* and its bioactive flavones. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 32(8), 427-445.

Lima Santos, L., Barreto Brandão, L., da Costa, P., Luiz, A., Lopes Martins, R., Lobato Rodrigues, A. B., & Moreira da Silva de Almeida, S. S. (2022). The Potentiality of Plant Species from the Lamiaceae Family for the Development of Herbal Medicine in the Control of Diseases Transmitted by *Aedes aegypti*. *Pharmacognosy Reviews*, 16(31).

Liuk, l., sun, y., laura, t., liang, x., ye, h., & zeng, x. (2009). Determination of polyphenolic content and antioxidant activity of kudingcha made from *Ilex kudingcha* C. J. Tseng. *Food chemistry*, 112(1), 35-41.

Loe, M., Marchetti, M., Culeddu, N., & Mulas, M. (2018). Chemical composition of myrtle (*Myrtus communis* L.) Berries essential oils as observed in a collection of genotypes. *Molecules*, 23(10), 2502.

Lope-lutz ,k., meda, B. A., & luck, B. (2008). Study of the Antioxidant Activity of Two Parts (Leaves and Roots) of a Methanolic Extract of *Urtica dioica* Test. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(3), 84-91.

Lorenzo-Leal, A. C., Palou, E., López-Malo, A., & Bach, H. (2019). Antimicrobial, cytotoxic, and anti-inflammatory activities of *Pimenta dioica* and *Rosmarinus officinalis* essential oils. *BioMed research international*, 2019.

Lu, J., Wang, Z., Cao, J., Chen, Y., & Dong, Y. (2018). A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 1-18.

Lucarini, R., Bernardes, W. A., Ferreira, D. S., Tozatti, M. G., Furtado, R., Bastos, J. K., Milango, W., & Cunha, W. R. (2013). In vivo analgesic and anti-inflammatory activities of *Rosmarinus officinalis* aqueous extracts, rosmarinic acid and its acetyl ester derivative. *Pharmaceutical Biology*, 51(9), 1087-1090.

Lucas, G. N. C., Leitão, A. C. C., Alencar, R. L., Xavier, R. M. F., Daher, E. D. F., & Silva, G. B. D. (2018). Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian Journal of Nephrology*, 41, 124-130.

M

Magnani, n. D., marchini, t., calabró, v., alvarez, s., & evelson, p. (2020). Role of mitochondria in the redox signaling network and its outcomes in high impact inflammatory syndromes. *Frontiers in endocrinology*, 11, 568305.

Makhloufi, a., (2013). Etude des activités antimicrobienne et antioxydante de deux plantes médicinales poussant à l'état spontané dans la région de bechar (*matricaria pubescens* (desf.) Et *rosmarinus officinalis* l) et leur impact sur la conservation des dattes et du beurre cru, 374-382.

Malfertheiner, P., & Schulz, C. (2020). Peptic ulcer: chapter closed?. *Digestive Diseases*, 38(2), 112-116.

Mansour, r. B., beji, r. S., wasli, h., zekri, s., ksouri, r., megdiche-ksouri, w., & cardoso, s. M. (2022). Gastroprotective effect of microencapsulated *myrtus communis* essential oil against ethanol/hcl-induced acute gastric lesions. *Molecules*, 27(5), 1566.

Marklund, S., & Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European journal of biochemistry*, 47(3), 469-474.

Markowicz bastos, d. H., saldanha, l. A., catharino, r.r., sawaya, a.c.h. F., cunha, i.b. S., carvalho, p.o., eberlin, m.n. Phenolic antioxidants identified by esi-ms from yerba maté (*ilex paraguariensis*) and green tea (*camelia sinensis*) extracts. *Molecules*. 12: 423-432 (2007).

Maseda, D., & Ricciotti, E. (2020). NSAID–gut microbiota interactions. *Frontiers in pharmacology*, 11, 1153.

Maton, P. N. (1991). Omeprazole. *New England Journal of Medicine*, 324(14), 965-975.

- McChesney, J. D., Venkataraman, S. K., & Henri, J. T. (2007). Plant natural products: back to the future or into extinction?. *Phytochemistry*, 68(14), 2015-2022.
- Medda, s., & mulas, m. (2021). Fruit quality characters of myrtle (*myrtus communis* l.) Selections: review of a domestication process. *Sustainability*, 13(16), 8785.
- Megha, k. B., joseph, x., akhil, v., & mohanan, p. V. (2021). Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine*, 91, 153712.
- Metrouh-Amir, H., & Amir, N. (2018). Evaluation in vivo of anti-inflammatory and analgesic properties of *Matricaria pubescens* alkaloids. *South African Journal of Botany*, 116, 168-174.
- Mezdour, H., Hanfer, M., Menad, A., & Ameddah, S. (2017) Rôle du stress oxydant dans l'apparition des lésions muqueuses gastriques, 67-73.
- Michael Hinck (2018) The Health Benefits of Rosemary flushinghospital/newsletter/the-health-benefits-of-rosemary 127-174.
- Michalak, m., zielinska, a., & paradowska, k. A. T. A. R. Z. Y. N. A. (2021). Phenolic content, antioxidant activity and pharmaceutical availability of hydrogels with extracts of *rosmarinus officinalis* l. And *sambucus nigra* l. *Acta poloniae pharmaceutica*, 78(2), 219-226.
- Moein, s., moein, m., farmani, f., & sabahi, z. (2015). Different methods evaluation of antioxidant properties of *myrtus communis* extract and its fractions. *Trends in pharmaceutical sciences*, 1(3), 153-158.
- Mohamad, n. V., ima-nirwana, s., & chin, k. Y. (2020). Are oxidative stress and inflammation mediators of bone loss due to estrogen deficiency? A review of current evidence. *Endocrine, metabolic & immune disorders-drug targets (formerly current drug targets-immune, endocrine & metabolic disorders)*, 20(9), 1478-1487.
- Mohamed saleem t.k, azeem a.k, delip c, sankar c, prasanth n.v, duraisami r. 2011. Anti-inflammatory activity of the leaf extracts of *gendarussa vulgaris* nees. *Asian pac jtropic biomed*, pp.147-149.
- Mohamed, M. E., Mohafez, O. M., Khalil, H. E., & Alhaider, I. A. (2019). Essential oil from myrtle leaves growing in the eastern part of Saudi Arabia: components, anti-inflammatory and cytotoxic activities. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 22(4), 877-892.
- Mole, S., & Waterman, P. G. (1987). A critical analysis of techniques for measuring tannins in ecological studies. *Oecologia*, 72(1), 137-147.
- Moliner, C., López, V., Barros, L., Dias, M. I., Ferreira, I. C., Langa, E., & Gómez-Rincón, C. (2020). Rosemary flowers as edible plant foods: phenolic composition and antioxidant properties in *Caenorhabditis elegans*. *Antioxidants*, 9(9), 811.
- Moore, J., Yousef, M., & Tsiani, E. (2016). Anticancer effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract and rosemary extract polyphenols. *Nutrients*, 8(11), 731.

Morris, c. J. (2003). Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. *Inflammation protocols*, 115-121.

Moutie, l., (2016). Evaluation de l'activité anti-bactérienne et anti-oxydante de trois huiles essentielles : romarin, myrte et le thym, faculté des sciences et techniques département de chimie. Université sidi mohamed ben abdellah p. 27.

Murphy, C. E., Walker, A. K., O'Donnell, M., Galletly, C., Lloyd, A. R., Liu, D., Hanger, B., & Weickert, T. W. (2022). Peripheral NF- κ B dysregulation in people with schizophrenia drives inflammation: putative anti-inflammatory functions of NF- κ B kinases. *Translational psychiatry*, 12(1), 1-11.

N

Naczka, m et shahidi, f. (2004). Extraction and analysis of phenolics in food. *Journal of chromatography a*, 1054: 95 – 111.

Naidu, P. S., Booker, L., Cravatt, B. F., & Lichtman, A. H. (2009). Synergy between enzyme inhibitors of fatty acid amide hydrolase and cyclooxygenase in visceral nociception. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 329(1), 48-56.

Nayf, e. M., & salman, h. A. (2021, october). Antibacterial activity of aquatic extract of myrtus communis leaves against periodontitis isolated bacteria. In *iop conference series: earth and environmental science Iop publishing*, 880(1),12047.

Necas, J., & Bartosikova, L. (2013). Carrageenan: a review. *Veterinarni medicina*, 58(6).

Neha, k., & wakode, s. (2021). Contemporary advances of cyclic molecules proposed for inflammation. *European journal of medicinal chemistry*, 221, 113493.

Nenadis, N., Wang, L. F., Tsimidou, M., & Zhang, H. Y. (2004). Estimation of scavenging activity of phenolic compounds using the ABTS^{•+} assay. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(15), 4669-4674.

Nguyen, H. C., Nguyen, H. N. T., Huang, M. Y., Lin, K. H., Pham, D. C., Tran, Y. B., & Su, C. H. (2021). Optimization of aqueous enzyme-assisted extraction of rosmarinic acid from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) leaves and the antioxidant activity of the extract. *Journal of Food Processing and Preservation*, 45(3), e15221.

Nguyen, N. H., & Nguyen, C. T. (2019). Pharmacological effects of ginseng on infectious diseases. *Inflammopharmacology*, 27(5), 871-883.

Nieto, G., Ros, G., & Castillo, J. (2018). Antioxidant and antimicrobial properties of rosemary (*Rosmarinus officinalis*, L.): A review. *Medicines*, 5(3), 98.

Noutfia, Y., Ibelbachyr, M., Bakali, A. H., Alem, C., & Zegzouti, Y. F. (2021) Préparation d'un fromage de chèvre aromatisé avec les huiles essentielles du romarin (*Rosmarinus officinalis* L) et de l'armoise blanche (*Artemisia herba-alba* Asso): profil sensoriel et propriétés physico-chimiques 141-148.

Nunes, c. D. R., barreto arantes, m., menezes de faria pereira, s., leandro da cruz, l., de souza passos, m., pereira de Moraes, l., & Barros de oliveira, d. (2020). Plants as sources of anti-inflammatory agents. *Molecules*, 25(16), 3726.

O

Obumnaeme, n. A., nnodim, j., & edward, u. (2021). Relevance of inflammatory mediators in medical laboratory diagnosis. *International journal of chemical and lifesciences*, 10(11), 2236-2256.

Ochiai, T., Honsawa, T., Sasaki, Y., & Hara, S. (2022). Prostacyclin Synthase as an Ambivalent Regulator of Inflammatory Reactions. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 45(8), 979-984.

Odeh, d., oršolić, n., berendika, m., đikić, d., domjanić drozdek, s., balbino, s., & jurčević, i. L. (2022). Antioxidant and anti-atherogenic activities of essential oils from *myrtus communis* l. And *laurus nobilis* l. In rat. *Nutrients*, 14(7), 1465.

Olatunji, T. (2019). Protective Mechanisms Of *Oryza glaberrima* Varieties On Indomethacin-Induced Gastric Ulceration In Male Wistar Rats (Doctoral dissertation) 11(6s).

Olivia, N. U., Happiness, U. C., & Obinna, O. M. (2020). Protective effect of *Cnidocolus aconitifolius* leaves against diclofenac-induced gastric mucosal damage. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 33(2).

Osorio-Tobón, J. F. (2020). Recent advances and comparisons of conventional and alternative extraction techniques of phenolic compounds. *Journal of Food Science and Technology*, 57(12), 4299-4315.

Oyaiz, M. (1986). Studies on products of browning reaction antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *The Japanese journal of nutrition and dietetics*, 44(6), 307-315.

Oyedapo, o. O., akinpelu, b. A., akinwunmi, k. F., adeyinka, m. O., & sipeolu, f. O. (2010). Red blood cell membrane stabilizing potentials of extracts of *lantana camara* and its fractions. *International journal of plant physiology and biochemistry*, 2(4), 46-51.

Oyeleye, S. I., Adefegha, S. A., Dada, F. A., Okeke, B. M., & Oboh, G. (2019). Effect of p-coumaric acid on the erectogenic enzyme activities and non-protein thiol level in the penile tissue of normal and doxorubicin-induced oxidative stress male rat. *Andrologia*, 51(6), e13281.

Ozawa, y. (2020). Oxidative stress in the light-exposed retina and its implication in age-related macular degeneration. *Redox biology*, 37, 101779.

Ozbeyli, D., sen, D., cilingir kaya, O. T., Ertas, B., Aydemir, S., Ozkan, N., Akbay. T & Sener, G. (2020). *Myrtus communis* leaf extract protects against cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Journal of food biochemistry*, 44(2), e13130.

Özcan, M. M., & Chalchat, J. C. (2008). Chemical composition and antifungal activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) oil from Turkey. *International journal of food sciences and nutrition*, 59(7-8), 691-698.

Ozcan, O., Ipekci, H., Alev, B., Ustundag, U. V., Sen, A., Emekli-Alturfan, E., Sliveky, K., & Tunali-Akbay, T. (2020). The effect of *Myrtus communis* L. ethanol extract on the small intestine and lungs in experimental thermal burn injury. *Journal of Thermal Biology*, 93, 102685.

Özpinar, H. (2021). Anti-helminthic Activity of *Myrtus communis* L. Fruit Ethanol Extract on Nematodes of *Caenorhabditis elegans* and The Determination of Possible Active Ingredients. *Hittite Journal of Science and Engineering*, 8(3), 267-272.

Ozturk, m; aydogmus-ozturk, f; duru, m.e; topcu, g. (2007). Antioxidant activity of stem and root extracts of Rhubarb (*Rhem ribes*) : An edible medicinal plant. *Food chemistry*, 103(2), 623-630.

P

Panda, j., kumar, a., patra, c. N., sahuo, b. M., & banik, b. K. (2020). Microwave-induced synthesis as a part of green chemistry approach for novel antiinflammatory agents. In *green approaches in medicinal chemistry for sustainable drug design* (pp. 861-918). Elsevier.

Parcheta, M., świsłocka, r., orzechowska, s., akimowicz, m., choińska, r., & lewandowski, w. (2021). Recent developments in effective antioxidants: the structure and antioxidant properties. *Materials*, 14(8), 1984.

Park, h. J., & cha, h. C. (2003). Flavonoids from leaves and exocarps of the grape kyoho. *Korean journal of biological sciences*, 7(4), 327-330.

Pashaei, s., yarani, r., mohammadi, p., & emami aleagha, m. S. (2022). The potential roles of amino acids and their major derivatives in the management of multiple sclerosis. *Amino acids*, 1-18.

Petrov, L., Kachaunov, M., Alexandrova, A., Tsvetanova, E., Georgieva, A., Dolashki, A., & Dolashka, P. (2022). Snail Mucus Protective Effect on Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Mice. *Life*, 12(8), 1106.

Pham, l., baiocchi, l., kennedy, l., sato, k., meadows, v., meng, f., & francis, h. (2021). The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators. *Journal of pineal research*, 70(2), e12699.

Pieracci, Y., Ciccarelli, D., Giovanelli, S., Pistelli, L., Flamini, G., Cervelli, C., Idolfo, V., & Ebani, V. V. (2021). Antimicrobial activity and composition of five *rosmarinus* (*Now salvia* spp. and varieties) essential oils. *Antibiotics*, 10(9), 1090.

pisoschi, a. m., pop, a., iordache, f., stanca, l., predoi, g., & serban, a. i. (2021). oxidative stress mitigation by antioxidants-an overview on their chemistry and influences on health status. *European journal of medicinal chemistry*, 209, 112891.

Pitchumoni, C. S. (2020). Gastrointestinal Physiology and Aging. *Geriatric Gastroenterology*, 1-46.

Pittayanon, R., Piyachaturawat, P., Rerknimitr, R., Prueksapanich, P., Chaitongrat, S., Lertsuwunseri, V., Srimahachota, S., & Mahachai, V. (2019). Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 34(9), 1517-1522.

Pokorny, j., yanishlieva, n., & gordon, m. H. (eds.). (2001). *Antioxidants in food: practical applications*. Crc press.

Q

Qin, y., guo, t., wang, z., & zhao, y. (2021). The role of iron in doxorubicin-induced cardiotoxicity: recent advances and implication for drug delivery. *Journal of materials chemistry b*, 9(24), 4793-4803.

Qudoos, A., & Bayram, I. (2022) Effects of Myrtus and Nigella sativa extracts on performance and metabolism of rats: A review. *International Journal of Herbal Medicine* 10(3): 26-32.

R

Rabanal-ruiz, y., llanos-gonzález, e., & alcain, f. J. (2021). The use of coenzyme q10 in cardiovascular diseases. *Antioxidants*, 10(5), 755.

Rahnama, A., Razavi, S. A., Hedayati, M., Razmi, N., & Sedaghatfard, F. (2015). Total antioxidant capacity determination with colorimetric method and microplate reading format and comparison with chemilumin Essence Assay. *European Online Journal of Natural and Social Sciences*, 4(4), pp-875.

Raniga, P. V., Di Trapani, G., & Tonissen, K. F. (2017). The multifaceted roles of DJ-1 as an antioxidant. In *DJ-1/PARK7 Protein* Springer, Singapore, 67-87.

Rashed, K. N. Z. (2021). Phytochemical and Bioactivities of Myrtus communis L.: A Review. *Plantae Scientia*, 4(2), 133-136.

Ray, A., Gulati, K., & Henke, P. (2020). Stress gastric ulcers and cytoprotective strategies: perspectives and trends. *Current Pharmaceutical Design*, 26(25), 2982-2990.

Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med*. 1999 May;26(9-10):1231-7. Doi: 10.1016/s0891-5849(98)00315-3. PMID: 10381194.

Ref'at, a. A., takruri, h. R., & al-sayyed, h. (2008). Tannin contents of selected plants used in jordan. *Jordan journal of agricultural sciences*, 4(3), 265-274.

Reuter, s., gupta, s. C., chaturvedi, m. M., & aggarwal, b. B. (2019). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. *Free radical biology and medicine*, 49(11), 1603-1616.

Ribeiro-Santos, R., Carvalho-Costa, D., Cavaleiro, C., Costa, H. S., Albuquerque, T. G., Castilho, M. C., & Sanches-Silva, A. (2015). A novel insight on an ancient aromatic plant: The rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.). *Trends in Food Science & Technology*, 45(2), 355-368.

Richard, H. M. J., & Etiévant, P. (1997). Représentativité des extraits d'arômes réalisés au laboratoire. *Rivista italiana EPPOS*, (sp.), 307-325.

Rini, N., Utami, R. R. B., & Taviyastuti, L. K. (2017, December). Students 'Preparation And Their Anxieties In Performing Thesis Presentation In English. In UNNES International Conference on ELTLT (pp. 395-400).

Rocha, J., Eduardo-Figueira, M., Barateiro, A., Fernandes, A., Brites, D., Bronze, R., Garcí, X., & Sepodes, B. (2015). Anti-inflammatory effect of rosmarinic acid and an extract of *Rosmarinus officinalis* in rat models of local and systemic inflammation. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 116(5), 398-413.

Rossetti a.c. , paladini m.s., racagni g., riva m.a. , cattaneo a. Molteni r. 2017. Genome-wide analysis of Ips-induced inflammatory response in the rat ventral hippocampus: modulatory activity of the antidepressant agomelatine. *The world journal of biological psychiatry* 19(5): 390-401.

Rossi, A., et al., 2009. Myrtucommulone from *Myrtus communis* exhibits potent anti-inflammatory effectiveness in vivo. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 329, 76–86.

Rossi, j. F., lu, z. Y., massart, c., & levon, k. (2021). Dynamic immune/inflammation precision medicine: the good and the bad inflammation in infection and cancer. *Frontiers in immunology*, 12, 595722.

Ruiz-Hurtado, P. A., Garduño-Siciliano, L., Domínguez-Verano, P., Balderas-Cordero, D., Gorgua-Jiménez, G., Canales-Álvarez, O., & Rodríguez-Monroy, M. A. (2021). Propolis and its gastroprotective effects on nsaid-induced gastric ulcer disease: A systematic review. *Nutrients*, 13(9), 3169.

S

Sadeghi, H., Hajhashemi, V., Minaiyan, M., Movahedian, A., & Talebi, A. (2011). A study on the mechanisms involving the anti-inflammatory effect of amitriptyline in carrageenan-induced paw edema in rats. *European journal of pharmacology*, 667(1-3), 396-401.

Saini, A., Pandey, A., Sharma, S., Suradkar, U. S., Ambedkar, Y. R., Meena, P., Patrick, O., & Gurjar, A. S. (2020). Assessment of antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) leaves extract. *J. Pharmacogn. Phytochem*, 9, 14-17.

Sakat, S. S., Mani, K., Demidchenko, Y. O., Gorbunov, E. A., Tarasov, S. A., Mathur, A., & Epstein, O. I. (2014). **RETRACTED ARTICLE:** Release-Active Dilutions of Diclofenac Enhance Anti-inflammatory Effect of Diclofenac in Carrageenan-Induced Rat Paw Edema Model. *Inflammation*, 37(1), 1-9.

- Salisbury, B. H., & Terrell, J. M. (2021). Antacids. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing 15(9), 254-261.
- Samadi, M., Zirak, M., Naseri, A., Khorashadizade, E., & Moshfegh, A. Z. (2016). Recent progress on doped zno nanostructures for visible-light photocatalysis. *Thin Solid Films*, 605, 2-19.
- Samareh Fekri, M., Mandegary, A., Sharififar, F., Poursalehi, H. R., Nematollahi, M. H., Izadi, A., & Samareh Fekri, M. (2018). Protective effect of standardized extract of *Myrtus communis* L.(myrtle) on experimentally bleomycin-induced pulmonary fibrosis: biochemical and histopathological study. *Drug and Chemical Toxicology*, 41(4), 408-414.
- Santos, L. S., Alves Filho, E. G., Ribeiro, P. R., Zocolo, G. J., Silva, S. M., de Lucena, E. M., & de Brito, E. S. (2020). Chemotaxonomic evaluation of different species from the Myrtaceae family by UPLC-qToF/MS-MS coupled to supervised classification based on genus. *Biochemical Systematics and Ecology*, 90, 104028.
- Sarveswaran, R., Jayasuriya, W. J. A. B., & Suresh, T. S. (2017). In vitro assays to investigate the anti-inflammatory activity of herbal extracts a review, 98-115.
- Satyral, P., Jones, T. H., Lopez, E. M., McFeeters, R. L., Ali, N. A. A., Mansi, I., & Setzer, W. N. (2017). Chemotypic characterization and biological activity of *Rosmarinus officinalis*. *Foods*, 6(3), 20.
- Savran m., aslankoc r., ozem o., erzuruml e. N., boztepe s.2020.agomelatine could prevent brain and cerebellum injury against lps-induced neuroinflammation in rats .*cytokine* 127:154957.
- Scally, B., Emberson, J. R., Spata, E., Reith, C., Davies, K., Halls, H., Holland, L., Wilson, K., Patrono, C., & Baigent, C. (2018). Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 3(4), 231-241.
- Sedeeq, B. I., Sarhat, E. R., Wadee, S. A., Sarhat, T. R., & Abass, K. S. (2021). Effects of indomethacin Administration on Some Biochemical and brain histological Changes in Male Rats. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(3), 2127-2135.
- Serafim, C., Araruna, M. E., Júnior, E. A., Diniz, M., Hiruma-Lima, C., & Batista, L. (2020). A review of the role of flavonoids in peptic ulcer (2010–2020). *Molecules*, 25(22), 5431.
- Sezaki, m., hayashi, y., wang, y., johansson, a., umemoto, t., & takizawa, h. (2020). Immunomodulation of hematopoietic stem and progenitor cells in inflammation. *Frontiers in immunology*, 11, 585367.
- Shama i.y. A., abdullah a.y. A., adam k. M. O., aldai m. A. B. Omer a. M. A-r., abdelgadir w.s. 2014. In vitro antimicrobial activity of *rosmarinus officinalis* leave extracts. *Journal of agri-food and applied sciences*. Vol. 2(1), pp. 15-21.
- Siddique, s., perveen, z., nawaz, s., shahzad, k., & ali, z. (2015). Chemical composition and antimicrobial activities of essential oils of six species from family myrtaceae. *Journal of essential oil bearing plants*, 18(4), 950-956.

- Silveira, B. K. S., da Silva, A., Hermsdorff, H. H. M., & Bressan, J. (2022). Effect of chronic consumption of nuts on oxidative stress: a systematic review of clinical trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(3), 726-737.
- Sinenko, S. A., Starkova, T. Y., Kuzmin, A. A., & Tomilin, A. N. (2021). Physiological signaling functions of reactive oxygen species in stem cells: from flies to man. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 714370.
- Singhania, N., Chhikara, N., Bishnoi, S., Garg, M. K., & Panghal, A. (2020). Bioactive Compounds of Petai Beans (*Parkia speciosa* Hassk.). *Bioactive Compounds in Underutilized Vegetables and Legumes*, 1-19.
- Smirnoff, N., & Cumbes, Q. J. (1989). Hydroxyl radical scavenging activity of compatible solutes. *Phytochemistry*, 28(4), 1057-1060.
- Song, H. H., Song, T. C., Yang, T., Sun, C. S., He, B. Q., Li, H., Hu, Y., Wu, H., & Wang, Y. J. (2021). High mobility group box 1 mediates inflammatory response of astrocytes via cyclooxygenase 2/prostaglandin E2 signaling following spinal cord injury. *Neural Regeneration Research*, 16(9), 1848.
- sorokina, m., &steinbeck, c. (2020). review on naturalproductsdatabases: where to find data in 2020. *journal of cheminformatics*, 12(1), 1-51.
- Souza, C. R., Baldim, I., Bankole, V. O., da Ana, R., Durazzo, A., Lucarini, M., & Oliveira, W. P. (2021). Spouted bed dried *Rosmarinus officinalis* extract: a novel approach for physicochemical properties and antioxidant activity. *Agriculture*, 10(8), 349.
- Stephanovits, G., Sosa, S., Aquino, R. P., Mencherini, T., Loggia, R. D., & Tubaro, A. (2007). Characterization of topical antiinflammatory compounds in *Rosmarinus officinalis* L. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(5), 1718-1723.
- Stern, E., Sugumar, K., & Journey, J. D. (2021). Peptic ulcer perforated. In *Stat Pearls* [Internet]. Stat Pearls Publishing 58(1), 19-44.
- Stewart, d., & nichol, a. (2021). Inflammation, immunity and allergy. *Anaesthesia & intensive care medicine*, 22(8), 488-493.
- Su ,m.s ; shyu ,y.t ; chien, p.j. (2008). Antioxydant activities of vtrus herbal product extracts, *food chemistry*, 111: 892-896.
- Su, l. J., zhang, j. H., gomez, h., murugan, r., hong, x., xu, d., Jiang & peng, z. Y. (2019). Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 10.1155.
- Sultana, B., Anwar, F., & Ashraf, M. (2009). Effect of extraction solvent/technique on the antioxidant activity of selected medicinal plant extracts. *Molecules*, 14(6), 2167-2180.
- Sumbul, S., Ahmad, M. A., Mohd, A., & Mohd, A. (2011). Role of phenolic compounds in peptic ulcer: An overview. *Journal of pharmacy and bioallied sciences*, 3(3), 361.

Sun, G., Lian, T., Yang, B., Gu, Y., & Li, X. (2019). Ameliorative effect of Sargassum fusiforme polysaccharides on oxidative stress and inflammation in ethanol-induced gastric ulcer. *Pharmacognosy Magazine*, 15(61), 244.

Sun, Y., Ma, R., Wang, S., Li, G., Sheng, Y., Rui, H., & Jiang, D. (2017). New cofactors and inhibitors for a DNA-cleaving DNase: superoxide anion and hydrogen peroxide mediated an oxidative cleavage process. *Scientific reports*, 7(1), 1-9.

T

Takayama, K., Hirose, A., Suda, I., Miyazaki, A., Oguchi, M., Onotogi, M., & Fotopoulos, G. (2011). Comparison of the anti-inflammatory and analgesic effects in rats of diclofenac-sodium, felbinac and indomethacin patches. *International journal of biomedical science: IJBS*, 7(3), 222.

Talebianpoor, M. S., Talebianpoor, M. S., Mansourian, M., & Vafaiee-Nejad, T. (2019). Antidiabetic Activity of Hydroalcoholic Extract of *Myrtus communis* (Myrtle) Fruits in Streptozotocin-Induced and Dexamethasone-Induced Diabetic Rats. *Pharmacognosy Research*, 11(2).

Tandoh, A., Danquah, C. A., Ossei, P. P. S., Benneh, C. K., Ayibor, W. G., & Woode, E. (2021). Protective effects of andrographolide against diclofenac-induced gastric damage. *Scientific African*, 13, e00944.

Tarahovsky, y. S., kim, y. A., yagolnik, e. A., & muzafarov, e. N. (2014). Flavonoid–membrane interactions: involvement of flavonoid–metal complexes in raft signaling. *Biochimica et biophysica acta (bba)-biomembranes*, 1838(5), 1235-1246.

Tarnawski, A. S., & Ahluwalia, A. (2021). The critical role of growth factors in gastric ulcer healing: the cellular and molecular mechanisms and potential clinical implications. *Cells*, 10(8), 1964

Tekaki, I., Bersani-Amado, L. E., Vendruscolo, A., Sartoretto, S. M., Diniz, S. P., Bersani-Amado, C. A., & Cuman, R. K. N. (2008). Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil in experimental animal models. *Journal of Medicinal Food*, 11(4), 741-746.

Thakkar, s., anklam, e., xu, a., ulberth, f., li, j., li, b., & tong, w. (2020). regulatorylandscape of dietarysupplements and herbalmedicinesfrom a global perspective. *regulatorytoxicology and pharmacology*, 114, 104647.

Tlili, N., Elfalleh, W., Hannachi, H., Yahia, Y., Khaldi, A., Ferchichi, A., & Nasri, N. (2013). Screening of natural antioxidants from selected medicinal plants. *International journal of food properties*, 16(5), 1117-1126.

Touaibia.M. (2016). Chemical composition and antiinflammatory activity of *Myrtus communis* L. Essential oil. *Algerian Journal of Arid Environment*, 6(2), 73-82.

Tran, T. H. Q., Nguyen, V. H., Bui, T. T., & Phan, V. T. (2020). Determination Of Total Phenolic Content And Antioxidant Activity Of Plant Extracts. In Организация И Регуляция Физиолого-Биохимических Процессов (Pp. 98-108).

Tsai, P. J., Tsai, T. H., & Ho, S. C. (2007). In vitro inhibitory effects of rosemary extracts on growth and glucosyltransferase activity of *Streptococcus sobrinus*. *Food chemistry*, 105(1), 311-316.

Tu, Z., Zhong, Y., Hu, H., Shao, D., Haag, R., Schirner, M., Sullenger, B., & Leong, K. W. (2022). Design of therapeutic biomaterials to control inflammation. *Nature Reviews Materials*, 1-18.

Turkmen, N., Velioglu, Y. S., Sari, F., Polat, G. Effect of Extraction Conditions on Measured Total Polyphenol Contents and Antioxidant and Antibacterial Activities of Black Tea. *Molecules*. 12:484-496 (2007).

V

Van Dierendonck, X. A., Vrieling, F., Smeehuijzen, L., Deng, L., Boogaard, J. P., Croes, C. A., & Stienstra, R. (2022). Triglyceride breakdown from lipid droplets regulates the inflammatory response in macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(12), e2114739119.

Van Oijen, A. H., Verhulst, M. L., Roelofs, H. M., Peters, W. H., de Boer, W. A., & Jansen, J. B. (2001). Eradication of *Helicobacter pylori* Restores Glutathione S-Transferase Activity and Glutathione Levels in Antral Mucosa. *Japanese journal of cancer research*, 92(12), 1329-1334.

Vanopdenbosch, n., & lamkanfi, m. (2019). caspases in celldeath, inflammation, and disease. *immunity*, 50(6), 1352-1364.

Vermirris, K, & Nicholson, M, (2006). Antioxidant Activity And Phenolic Compounds 12(2), 421-432.

Vodošek Hojs, N., Bevc, S., Ekart, R., & Hojs, R. (2020). Oxidative stress markers in chronic kidney disease with emphasis on diabetic nephropathy. *Antioxidants*, 9(10), 925.

Vona, R., Pallotta, L., Cappelletti, M., Severi, C., & Matarrese, P. (2021). The impact of oxidative stress in human pathology: Focus on gastrointestinal disorders. *Antioxidants*, 10(2), 201.

W

Wannes, W. A., Mhamdi, B., Sriti, J., Jemia, M. B., Ouchikh, O., Hamdaoui, G., Laaribi, K., & Marzouk, B. (2010). Antioxidant activities of the essential oils and methanol extracts from myrtle (*Myrtus communis* var. *italica* L.) leaf, stem and flower. *Food and chemical toxicology*, 48(5), 1362-1370.

Wei, J., & Robbins, M. S. (2018). Greater occipital nerve injection versus oral steroids for short term prophylaxis of cluster headache: a retrospective 15(2), 346-360.

Wei, T., Liu, Y., & Li, M. (2021). Anti-inflammatory and anti-arthritic activity of rosmarinic acid isolated from *rosmarinus officinalis* in an experimental model of arthritis. *Indian J. Pharm. Educ. Res*, 55, 507-516.

Williams, E. S., Miller, M. W., Kreeger, T. J., Kahn, R. H., & Thorne, E. T. (2002). Chronic wasting disease of deer and elk: a review with recommendations for management. *The Journal of wildlife management*, 551-563.

Winter, G. A. (1962). Risley, EA. And Nuss, GW.(1962). Carrageenan-induced oedema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*, 3, 544-547.

Wojtaszek, E., Oldakowska-Jedynak, U., Kwiatkowska, M., Glogowski, T., & Malyszko, J. (2021). Uremic toxins, oxidative stress, atherosclerosis in chronic kidney disease, and kidney transplantation. *oxidative medicine and cellular longevity*, 2021 (2), 98.

X

Xie, L., Guo, Y. L., Chen, Y. R., Zhang, L. Y., Wang, Z. C., Zhang, T., & Wang, B. (2020). A potential drug combination of omeprazole and patchouli alcohol significantly normalizes oxidative stress and inflammatory responses against gastric ulcer in ethanol-induced rat model. *International Immunopharmacology*, 85, 106660.

Y

Yakut, Z. A. C., Ertas, B., Sen, A., & Sener, G. (2020). Effect of *Myrtus communis* extract on serum cytokines in angiotensin dependent hypertensive rats. *Medicine*, 9(2), 404-7.

Yaman, B. K., Çevik, Ö., Yalman, K., Ertaş, B., Şen, A., & Şener, G. (2020). *Myrtus communis* subsp. *communis* improved cognitive functions in ovariectomized diabetic rats. *Gene*, 744, 144616.

Yaman, S. O., & Ayhanci, A. (2021). Lipid peroxidation. *Lipid Peroxidation. IntechOpen*, 1-11.

Yang, R., Zhao, X., Wu, W., & Shi, J. (2021). Potential of probiotics for use as functional foods in patients with non-infectious gastric ulcer. *Trends in Food Science & Technology*, 111, 463-474.

Yangui, I., Younsi, F., Ghali, W., Boussaid, M., & Messaoud, C. (2021). Phytochemicals, antioxidant and anti-proliferative activities of *Myrtus communis* L. genotypes from Tunisia. *South African Journal of Botany*, 137, 35-45.

Yi, Z., Li, X., Xu, X., Luo, B., Luo, J., Wu, W., & Tang, Y. (2011). Green, effective chemical route for the synthesis of silver nanoplates in tannic acid aqueous solution. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 392(1), 131-136.

Yıldırım, E. D. (2018). The effect of seasonal variation on *Rosmarinus officinalis* (L.) essential oil composition. *Uluslararası Tarım ve Yaban Hayatı Bilimleri Dergisi*, 4(1), 33-38.

Yogannadam G.P, Ilango K, Suchitra D. (2010). Evaluation of anti-inflammatory and membrane stabilizing properties of various extracts of Punica granatum L. (Lythraceae), *Int JPharmTech Res*, 2(2), 1260-1263.

Yu, W., & Cheng, J. D. (2020). Uric acid and cardiovascular disease: an update from molecular mechanism to clinical perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 582680.

Yun, E. J., Choi, I. G., & Kim, K. H. (2015). Red macroalgae as a sustainable resource for bio-based products. *Trends in biotechnology*, 33(5), 247-249.

Z

Zahra, K. F., Lefter, R., Ali, A., Abdellah, E. C., Trus, C., Ciobica, A., & Timofte, D. (2021). The Involvement of the Oxidative Stress Status in Cancer Pathology: A Double View on the Role of the Antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 5(4), 132-164

Zamani, M., Delfani, A. M., & Jabbari, M. (2018). Scavenging performance and antioxidant activity of γ -alumina nanoparticles towards DPPH free radical: Spectroscopic and DFT-D studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 201, 288-299.

Zatorski, H., Salaga, M., Zielińska, M., Majchrzak, K., Binienda, A., Kordek, R., & Fichna, J. (2021). Adiporon, an orally active, synthetic agonist of adipor1 and adipor2 receptors has gastroprotective effect in experimentally induced gastric ulcers in mice. *Molecules*, 26(10), 2946.

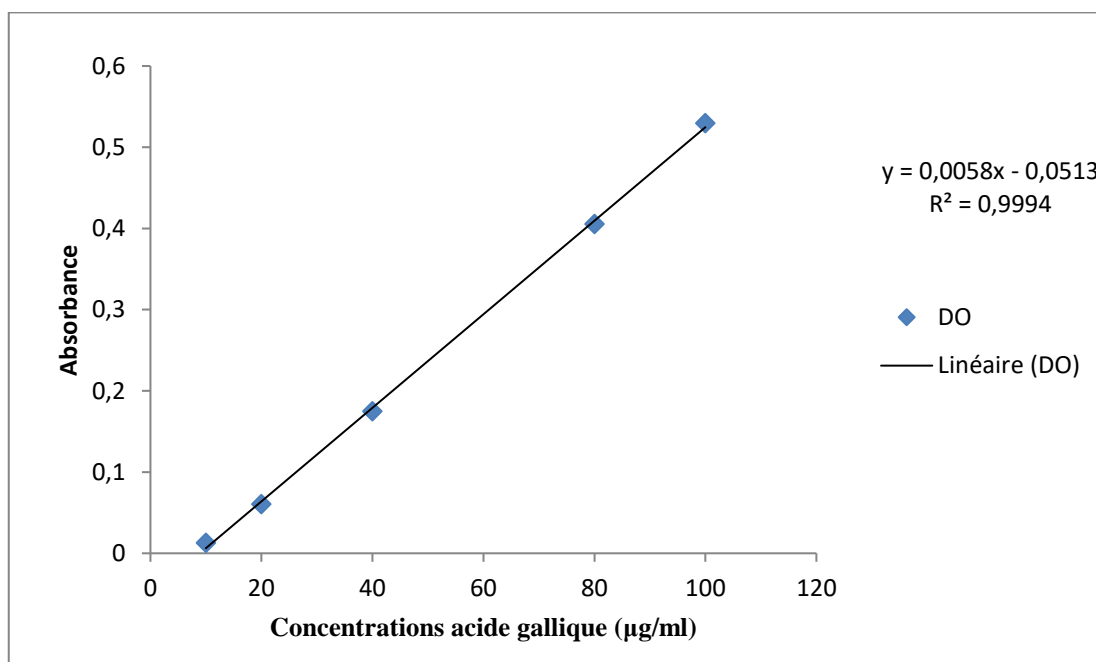
Zhang, P., Li, T., Wu, X., Nice, E. C., Huang, C., & Zhang, Y. (2020). Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Frontiers of medicine*, 14(5), 583-600.

Zhang, Q., Meng, Y., Wang, K., Zhang, X., Chen, W., Sheng, J., & Li, L. (2021). Inflammation and antiviral immune response associated with severe progression of COVID-19. *Frontiers in immunology*, 12, 631226.

Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y., & Li, Y. (2021). Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 1-46.

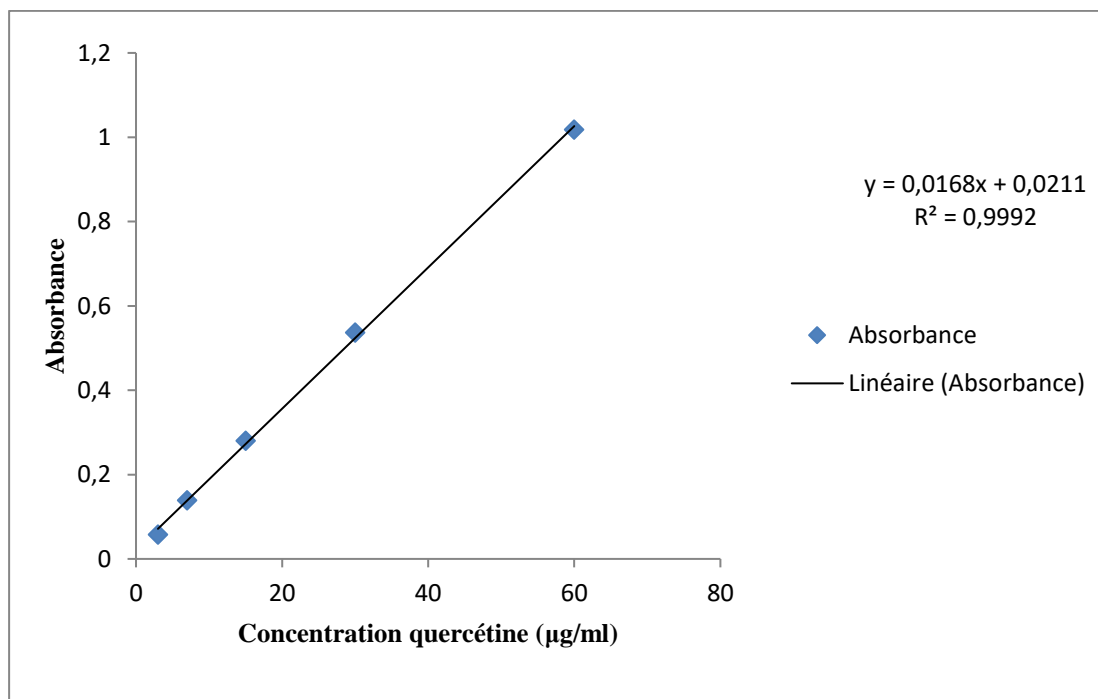
Annexes

Annexe 1



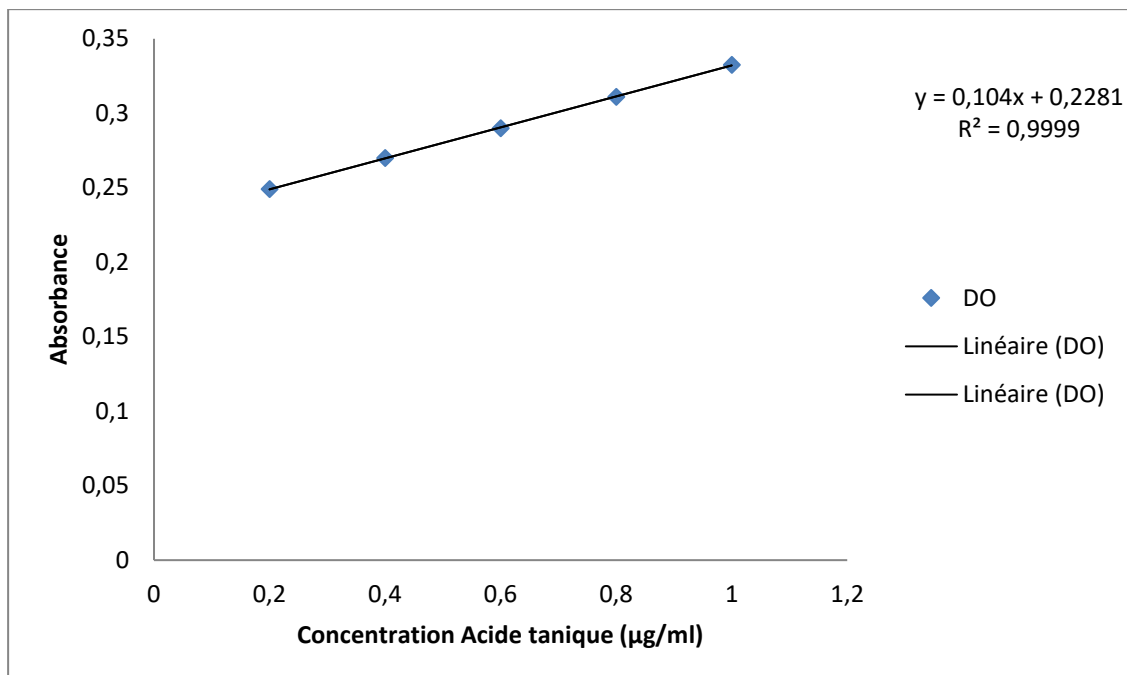
Annexe 1 Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.

Annexe 2



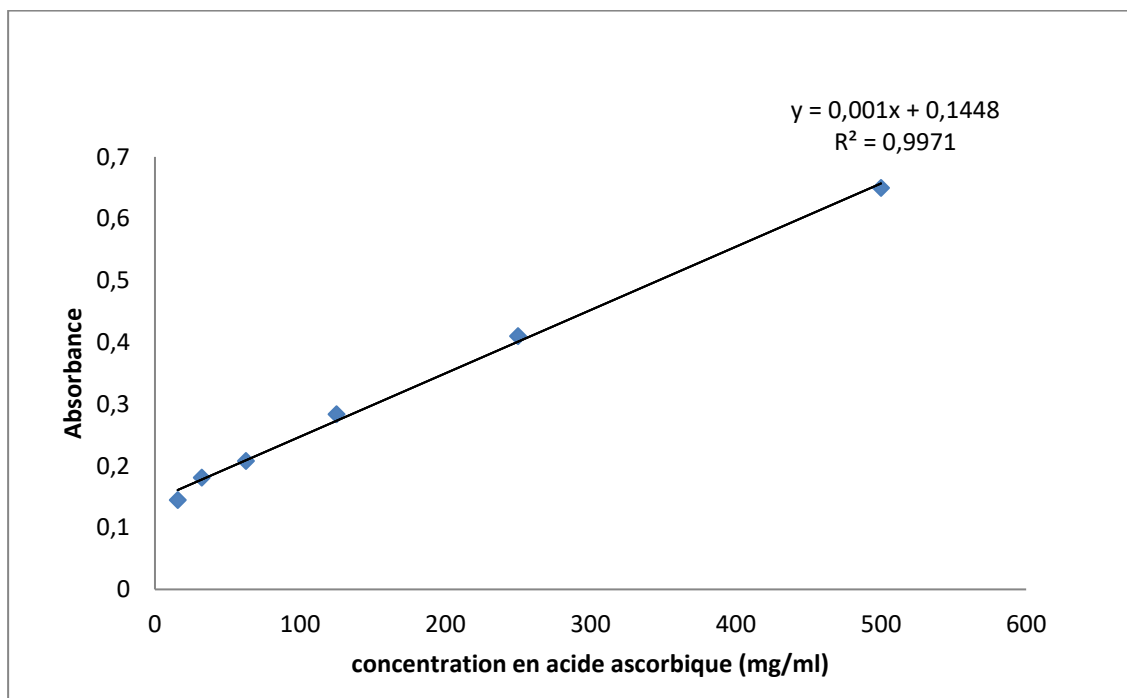
Annexe 2 Courbe d'étalonnage de la quercétine.

Annexe 3



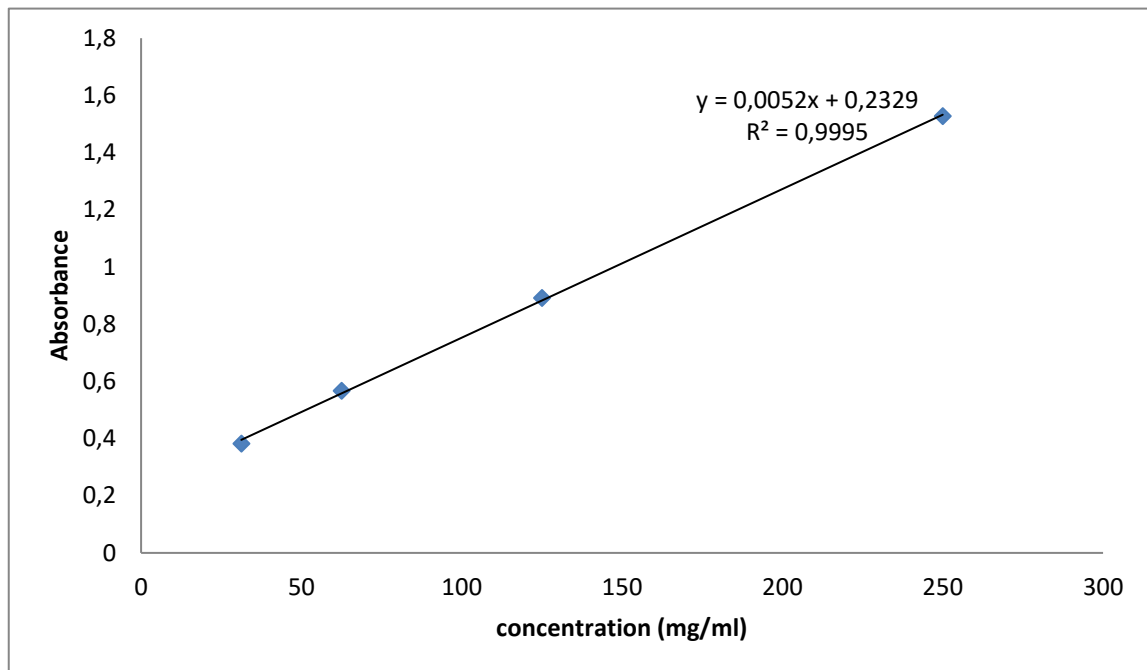
Annexe 3 Courbe d'étalonnage de l'acide tanannique.

Annexe 4



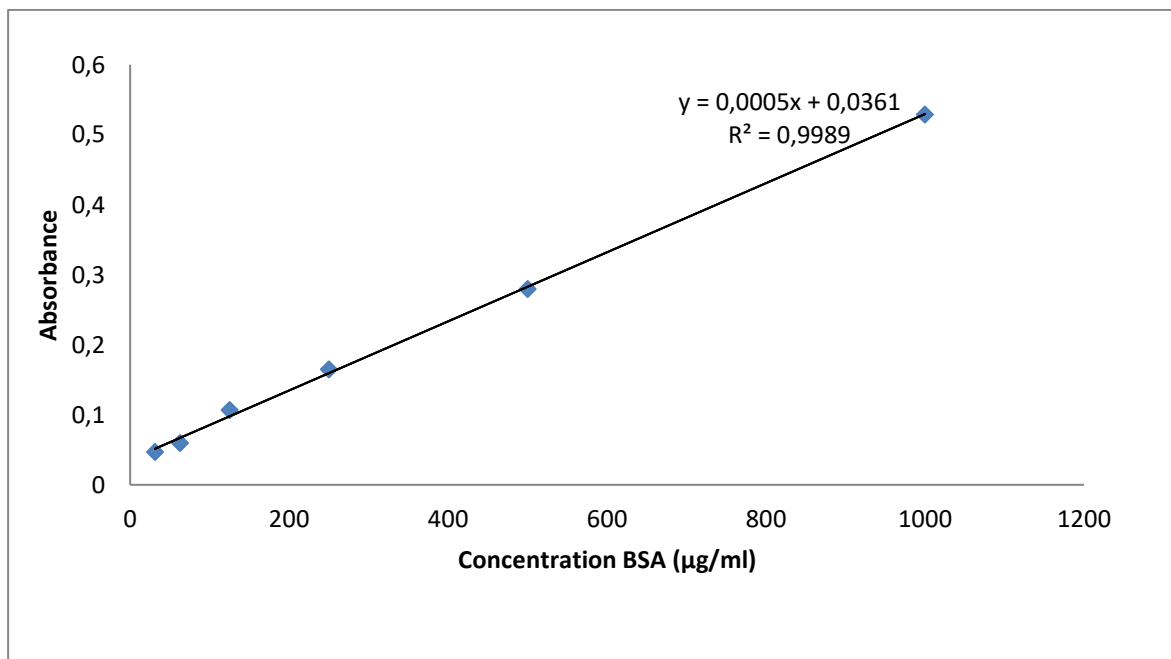
Annexe 4 Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique (TAC).

Annexe 5



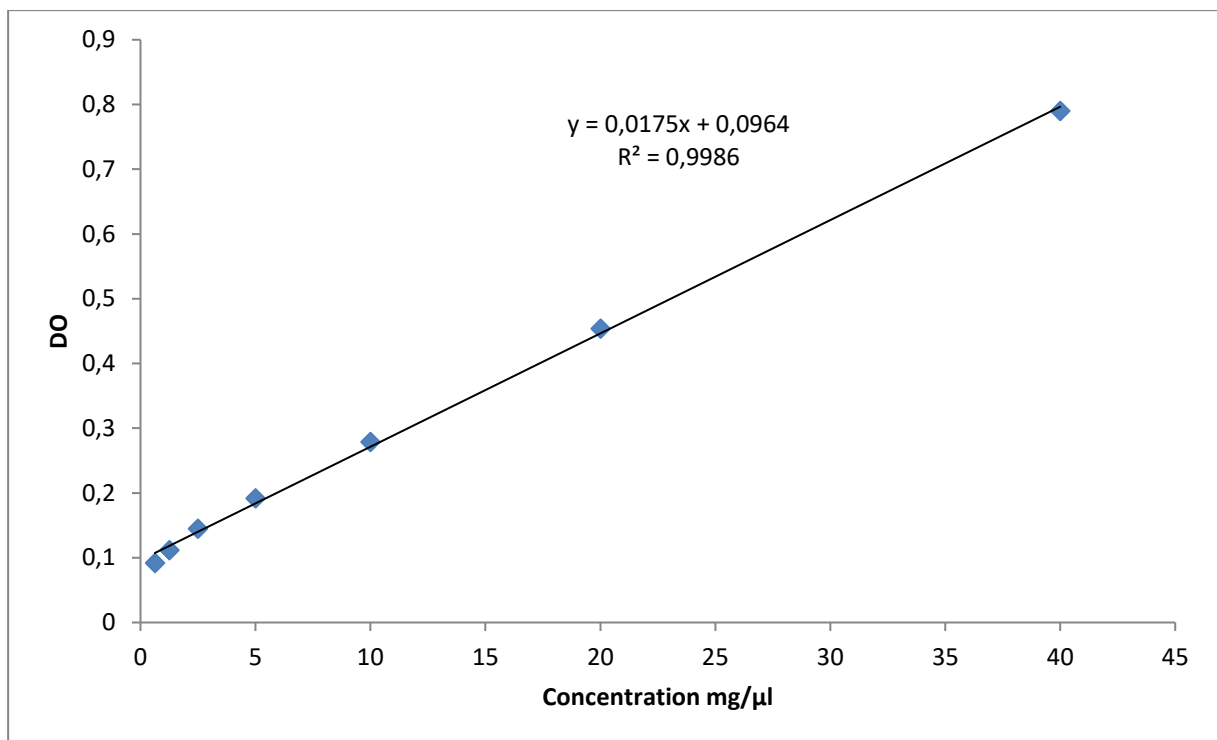
Annexe 5 Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique (FRAP).

Annexe 6



Annexe 6 Courbe d'étalonnage de la BSA.

Annexe 7



Annexe 7 Courbe d'étalonnage du GSH.

Résumé

L'objectif de cette étude consiste à évaluer l'activité antioxydante et anti-inflammatoire ainsi que l'effet gastroprotecteur des extraits hydro-méthanoliques et des huiles essentielles de *Myrtus communis L.* et de *Rosmarinus officinalis L.*. L'activité antioxydante a été évaluée sur l'EHHMC et l'EHMRO. Les résultats ont relevé que l'EHHMC est doté d'une activité antioxydante plus puissante que celle de l'EHMRO et de l'acide ascorbique dans la majorité des tests étudiés *in vitro*. L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vitro* a montré que les extraits hydrométhanoliques et les huiles essentielles des deux plantes possèdent un effet concentration dépendant égal ou supérieur à celui du diclofénac de sodium dans l'inhibition de l'hémolyse et de la dénaturation des protéines et de l'action des protéases. L'action des huiles essentielles était la puissante. *In vivo* vis-à-vis de l'œdème induit par la carragénine, les extraits et les huiles ont montré une activité anti-œdémateuse dose dépendante très remarquable. Cependant les huiles essentielles ont marqué le meilleur effet, supérieur à celui du diclofénac de sodium et du celecoxib. Nous avons pu aussi révéler que l'EHHMC (100 et 200 mg/kg) possède un effet gastro-protecteur contre les effets ulcérigènes induits par l'administration du diclofénac de sodium, dose dépendant en modulant l'activité antioxydante de la SOD et de la GST et en conservant les réserves cellulaires en GSH. En gros, nos résultats ont montré que ces deux plantes sont une bonne source anti-oxydante et anti-inflammatoire. **Mots clés:** *Myrtus communis L.*, *Rosmarinus officinalis L.*, Extrait hydrométhanolique, huile essentielle, antioxydant, anti-inflammatoire.

Abstract

The objective of this study is to evaluate the antioxidant and anti-inflammatory activity as well as the gastroprotective effect of hydro-methanolic extracts and essential oils of *Myrtus communis L.* and *Rosmarinus officinalis L.*. The antioxidant activity was evaluated on the EHHMC and the EHMRO. The results revealed that EHHMC has more potent antioxidant activity than EHMRO and ascorbic acid in the majority of tests studied *in vitro*. The evaluation of the anti-inflammatory activity *in vitro* showed that the hydromethanolic extracts and the essential oils of the two plants possess a concentration-dependent effect equal to or greater than that of sodium diclofenac in the inhibition of hemolysis and denaturation of proteins and the action of proteases. The action of essential oils was the powerful one. *In vivo* against the edema induced by carrageenan, the extracts and the oils showed a very remarkable dose-dependent anti-edematous activity. However, essential oils showed the best effect, superior to that of sodium diclofenac and celecoxib. We were also able to reveal that EHHMC (100 and 200 mg/kg) has a gastro-protective effect against the ulcerogenic effects induced by the administration of sodium diclofenac, dose-dependent by modulating the antioxidant activity of SOD and GST and maintaining cellular stores of GSH. Basically, our results showed that these two plants are a good antioxidant and anti-inflammatory source. **Keywords:** *Myrtus communis L.*, *Rosmarinus officinalis L.*, hydromethanolic extract, essential oil, antioxidant, antiinflammatory.

الملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد للأكسدة والالتهابات بالإضافة إلى التأثير الوقائي للمعدة لمستخلص الميثانول المائي والزيوت الأساسية لـ *Myrtus communis L.* و *Rosmarinus officinalis L.*. تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة على EHHMC و EHMRO. أظهرت النتائج أن EHHMC لديه نشاط مضاد للأكسدة أقوى من EHMRO وحمض الأسكوربيك في معظم الاختبارات المختبرية. كما أظهر تقييم النشاط المضاد للالتهاب أن مستخلصات الميثانول المائي والزيوت الأساسية لكلا النباتين لها تأثير يعتمد على التركيز يساوي أو أكبر من تأثير ثنائي كلوفيناك الصوديوم في تثبيط انحلال الدم وإزالة تشعب البروتينات وفعل البروتياز لكن تأثير الزيوت الأساسية كان هو الأقوى. في الجسم الحي مقابل الوذمة التي تسببها الكاراجينان، أظهرت المستخلصات والزيوت نشاطاً مضاداً للوذمة معتمداً على الجرعة ومع ذلك، فإن الزيوت الأساسية كانت الأفضل تأثيراً، متفوقة على تأثير ثنائي كلوفيناك الصوديوم وسيليكوكسيب. تمكننا أيضاً من الكشف عن أن EHHMC (100 و 200 ملجم/كجم) له تأثير واقى للمعدة ضد التقرحات الناتجة عن ثنائي كلوفيناك الصوديوم، هذا التأثير يعتمد على الجرعة ويعمل عن طريق تعديل النشاط المضاد للأكسدة لـ SOD و GST وعن طريق الحفاظ على الاحتياطيات الخلوية لـ GSH. أظهرت نتائجنا أن هاتين النباتين مصدر جيد لمضادات الأكسدة ومضادات الالتهابات. **الكلمات المفتاحية:** *Myrtus communis L.*، *Rosmarinus officinalis L.*، مستخلص الميثانول المائي، الزيت العطري، مضاد الأكسدة، مضاد الالتهاب.