

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل -

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

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

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

Evaluation *in vitro* et *in vivo* de l'effet antioxydant, anti-inflammatoire et anti-ulcérogène des extraits et des huiles essentielles de la plante *Artémisia herba alba* récoltée de la région de Tebessa

Membres du Jury :

Présidente : Dr. AZZOUZ Wassila.

Examinatrice : Dr. LARICHE Nesrine.

Encadrante : Dr. KEBSA Wided.

Réalisé par :

- Melle. DJEDDAI Douaa.

- Melle. TOUIL Bassma.

Année Universitaire : 2021 - 2022

Numéro d'ordre (bibliothèque) :.....



Remerciement



Nous tenons à remercier tout d'abord Allah, le tout puissant de nous avoir donné la force et la patience pour mettre ce travail à sa fin.



Nous tenons à remercier particulièrement notre encadreur de mémoire Dr. KEBSA W qui nous a fait l'honneur de diriger ce travail de recherche, son soutien, ses compétences nous ont été d'une aide inestimable durant toute la période de la réalisation de ce mémoire.

Nos plus sincères remerciements vont également à nos parents pour leurs encouragements, leurs sacrifices et leurs prières tout au long de nos études.

Nous tenons aussi à remercier les membres du jury qui ont accepté de lire et d'évaluer ce modeste travail et de l'enrichir par leur proposition.

Nous remercions Monsieur Dr Sabti botaniste au département d'écologie à l'université de Jijel qui nous a aidé à l'identification taxonomique de la plante.

Nous remercions le doctorant Samia belahcene qui nous a aidé pendant nos travaux au labo Merci énormément.

Nous remercions enfin nos meilleures amies ainsi que toutes les personnes qui nous ont aidé ou encouragé à réaliser ce modeste travail.

Merci à tous et à toutes.



Bassma et Douaa



Dédicace



Je dédie avec un grand plaisir ce modeste travail :

A mes chers parents qui sont la source de ma vie, ma réussite et mon bonheur

A la plus belle mère les phrases aussi expressives soient elles sauraient montrer le degré d'amour que j'éprouve pour elle. Ma mère « BOUCHEMELLA Radia », ma source de tendresse et de réussite qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour mon bien-être. Que Dieu la protège.

A mon cher père « Abd Allah (Nour Addine) », ma source de confort et de courage qui a tout sacrifié pour assurer mon éducation, qu'il me soit permis ici de leur exprimer ma profonde affection et ma gratitude. Que Dieu le garde pour nous.

A mes chères sœurs « Sabrina, Mona, Rania » et mon cher frère « Bilal » pour leur précieuse aide et leurs encouragements afin de mener à bien cette étude, dans d'excellentes conditions familiales. Je leur souhaite la joie, le bonheur et la réussite dans leur vie.

A ma deuxième mère « Khalti Saida » tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse. A me famille « Samir, Ishak, Rabeh, Yacine, Sajia, Meriem, Youssra, Amina » je vous remercie pour tous, vous avez partagé avec moi les meilleurs et les difficiles moments durant mes études universitaires.

A mes tantes : Khalti Wassila, Khalti Loubna.

A ma grand-mère maternelle « Yamina » Que dieu te garde à nous.

A la mémoire de « Khalti Lila » que dieu ait son âme.

A mes chères amies : Yousera, Fadia, Donya Zed, Douaa, Souad, Hadjer, Mofida, Djihane, Djahida.

"Bassma "



Dédicace



A la mémoire de mon père « Abdelaziz » qui a été toujours dans mon esprit que Dieu ait son âme, je te dédie aujourd'hui ma réussite, et je sais que si tu étais présent parmi nous, tu seras si fière de moi. Je t'aime papa. Qu'Allah t'accueille dans son éternel paradis.

A ma chère maman « Fatiha. », ma source de confort, de réussite et de bonheur qui m'a donnée la vie, le symbole de tendresse qui a été mon ombre durant toutes les années des études qui à me donner l'aide et me protéger. Que Dieu la garde pour nous.

A ma chère sœur « Ikram », son mari « Hamza », et ses petites enfants « Israa Soudjoud », « Saif Amir ».

A ma chère sœur « khawla ».

A mes chers frères « Badr Ezaman » et « Seddam ».

A mes chères cousines.

A mes chers cousins.

A mes chers oncles et tantes et A mes chères amies : Sana, Basma, Souad, Hadjer, Donya Zed, Djihane, Djahida.

"Douaa "



Sommaire

Liste des abréviations.....	I
Liste des figures.....	II
Liste des tableaux.....	IV
Introduction.....	1

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur *Artémisia herba alba*

1.1. Historique et définition.....	3
1.2. Taxonomie et noms vernaculaires.....	4
1.3. Caractéristiques morphologiques et botaniques.....	4
1.4. Habitat et répartition géographique	5
1.5. Compositions chimique de la plante.....	6
1.5.1. Composés phénoliques.....	6
1.5.2. Les huiles essentielles	6
1.6. Utilisations traditionnelles de la plante.....	7
1.7. Activités biologiques de la plante.....	8
1.8. Toxicité de la plante	9

Chapitre 2 : Inflammation et le stress oxydatif

2.1. Définition.....	10
2.2. Les types de l'inflammation.....	10
2.2.1. L'inflammation aiguë.....	10
2.2.2. L'inflammation chronique.....	11
2.3. Les mécanismes de la réponse inflammatoire.....	12
2.4. Les anti-inflammatoires.....	13
2.4.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdien.....	13
2.4.2. Les anti-inflammatoires stéroïdien.....	14
2.4.3. Les anti-inflammatoires d'origine végétale.....	14

2.5. Inflammation et stress oxydant.....	15
--	----

Chapitre 3 : Ulcère gastroduodéal

3.1. Définition.....	16
3.2. Symptômes.....	17
3.3. Physiopathologie et facteurs étiologiques.....	17
3.3.1. Facteurs endogènes.....	17
3.3.2. Facteurs exogènes.....	17
3.4. Traitements des ulcères.....	20

Partie II : Matériel et méthode

1. Etude phytochimique de la plante <i>Artemisia herba alba</i>	22
1.1. Récolte et identification de la plante.....	22
1.2. Préparation de l'extrait méthanolique.....	23
1.3. Préparation de l'extrait aqueux.....	23
1.4. Extraction des d'huile essentielles.....	24
1.5. Analyse des extraits et des huiles essentielles par GC-MS.....	25
1.6. Dosage des polyphénols totaux.....	25
1.7. Dosage des flavonoïdes totaux.....	25
1.8. Dosage des tanins hydrolysables et condensés.....	26
1.9. Dosage des tanins condensés.....	26
2. Evaluation de l'activité anti-oxydante <i>in vitro</i>	27
2.1. Etude des propriétés anti-radicalaires par le test au DPPH°.....	27
2.2. Mesure du pouvoir réducteur du peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂).....	28
2.3. Pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP).....	28
2.4. Test de piégeage des radicaux d'hydroxyles (°OH).....	29
2.5. Test ABTS+.....	29
3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	30
3.1. <i>In vitro</i> : Test d'inhibition de la dénaturation des protéines.....	30
3.2. <i>In vivo</i> : Test de l'œdème plantaire induit chez la souris par la carragénine.....	30
4. Evaluation de l'effet gastro-protecteur d' <i>Artémisia herba alba in vivo</i>	31
4.1. Entretien et traitement des animaux.....	31
4.2. Mesure des paramètres gastriques.....	33

4.2.1. Etude macroscopique et détermination de l'indice d'ulcère.....	33
4.2.2. Mesure de la production de mucus gastrique.....	33
4.3. Dosages tissulaires.....	33
4.3.1. Préparation de la fraction cytosolique.....	33
4.3.2. Dosage des protéines.....	33
4.3.3. Dosage du glutathion (GSH).....	34
4.3.4. Dosage du malone-dialdéhyde (MDA).....	34
4.3.5. Mesure de l'activité enzymatique du superoxydedismutase (SOD)	35
4.3.6. Mesure de l'activité enzymatique de la catalase (CAT).....	35
4.3.7. Mesure de l'activité enzymatique de la glutathionepéroxydase (GPx).....	35
4.3.8. Mesure de l'activité enzymatique de la glutathione-S-transférase (GST).....	36
4.4. Etude histologique.....	37
4.5. Analyse statistique.....	37

Partie III : Résultats et Discussion

1. Etude phytochimique d' <i>Artemisia herba alba</i>	38
1.1. Rendement d'extraction.....	38
A. Rendement d'extrait méthanolique.....	38
B. Rendement d'extrait aqueux.....	38
C. Rendement d'huile essentielle.....	39
1.2. Teneur en polyphénols, en flavonoïdes et en tannins condensé et hydrolysable	40
1.3. Identification des composants de l'extrait méthanolique et les huiles essentielles d' <i>Artémisia herba alba</i> par CG-MS	42
2. Etude <i>in vitro</i> de l'activité anti-oxydante <i>in vitro</i>	45
2.1. Etude des propriétés anti-radicalaires par le test au DPPH°.....	45
2.2. Variation du pouvoir réducteur du peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂).....	47
2.3. Piégeage du radical « ABTS ^{°+} ».....	48
2.4. Pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP).....	50
2.5. Test de piégeage des radicaux d'hydroxyles (°OH).....	51
3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	53
3.1. <i>In vitro</i> : Test d'inhibition de la dénaturation des protéines.....	53
3.2. <i>In vivo</i> : Test de l'œdème plantaire induit chez la souris par la carragénine.....	54

4. Evaluation de l'effet gastro-protecteur d' <i>Artémisia herba alba in vivo</i>	57
4.1. Etude macroscopique	57
4.2. Indice d'ulcère et pourcentage de protection.....	59
4.3. Production de mucus.....	60
4.4. Evaluation du stress oxydant gastroduodénale.....	61
4.4.1. Taux du glutathion (GSH).....	61
4.4.2. Dosage du malone-dialdéhyde (MDA).....	63
4.4.3. Activité enzymatique du superoxyde dismutase (SOD)	65
4.4.4. Activité enzymatique de la catalase (CAT).....	66
4.4.5. La glutathione peroxydase (GPx).....	67
4.4.6. Evaluation de l'activité enzymatique de la glutathione-S-transférase (GST).....	69
4.5. Etude histologique microscopique.....	70
Conclusion et perspective.....	73
Références bibliographiques.....	76
Annexe	

Liste des Abréviations

AH: *Artemisia herba-alba*.

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ABTS^{o+}: Cation radical 2,2 0-azinobis 3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonate.

AR.HE: *Artemisia* huile essentielle.

AR.EX: *Artemisia* Extrait.

BSA : Bovine Sérique Albumine.

COX: Cyclo-Oxygenase.

CAT : Catalase.

CDNB : 1 -chloro, 2,4-dinitrobenzène.

DPPH : 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazil.

DTNB : 5,5'-dithiobis(2-acide nitrobenzoïque).

EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acetic.

FRAP : Pouvoir antioxydant réducteur ferrique.

GC/MS : Chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse.

GPx : Glutathion peroxydase.

GSH : Glutathion réduit.

GST : Glutathion-S-transférase.

GSSG : Glutathion oxydé.

HE : Huile essentielle.

IC50 : Concentration inhibitrice 50.

IPP : Inhibition de la pompe à protons.

IU : Indice d'ulcère.

iNOS : L'oxyde nitrique synthase.

LPS: Lipopolysaccharide.

MAPK: Mitogen-activated protein kinases.

MDA: Malone-dialdéhyde.

NF-κB: Nuclear Factor-κB.

PT/INR : Taux de Prothrombine International Normalized Ratio.

PGE2 : Prostaglandine E2.

RMN : Analyse par Résonance Magnétique Nucléaire.

Rx: Ranitex.

ROS: Reactive oxygen species.

SOD : superoxydedismutase.

SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficiencie Acquise.

TH : Tanins hydrolysables

TC : Tanins condensés.

TCA: Tri-chloracetic acid.

TBA: Thiobarbiturique.

TXA2: Thromboxane A2.

UG : Ulcère gastrique.

4-HNE : 4-hydroxynonéal.

Liste des figures

Figures	Titre	Page
Figure 1	<i>Artémisiaherba alba</i> (Wormwood).	3
Figure 2	Les caractéristiques botaniques d' <i>Artémisiaherbaalba</i> .	5
Figure 3	Distribution d' <i>Artémisiaherba alba</i> (A) dans le monde (montrée en rouge), (B) En Algérie.	5
Figure 4	Schéma récapitulatif de l'inflammation aiguë et de l'inflammation chronique.	11
Figure 5	Schéma récapitulatif de la réponse inflammatoire.	13
Figure 6	Processus inflammatoire et points d'inhibition possibles par des agents anti-inflammatoires.	14
Figure 7	Localisation de l'ulcère au niveau de la paroi gastro-duodéal.	16
Figure 8	Rôle de <i>H. pylori</i> dans le développement des pathologies gastro-duodénales.	18
Figure 9	Schéma illustrant les mécanismes de toxicité digestive des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir du métabolisme de l'acide arachidonique et liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG).	19
Figure 10	La plante <i>Artémisia herba alba</i> (Wilaya de Tébessa).	22
Figure 11	Localisation et carte graphique de la zone d'échantillonnage.	22
Figure 12	Etapes de préparation de l'extrait méthanolique d' <i>Artémisia herba alba</i> .	23
Figure 13	Etapes de préparation de l'extrait aqueux d' <i>artémisia herba alba</i> .	24
Figure 14	Extraction des huiles essentielles d' <i>Artémisia herba alba</i> par hydrodistillation (Appareil de type Clevenger).	24
Figure 15	Réaction de test DPPH° (2,2 Diphenyl 1 picrylhydrazyl).	27
Figure 16	Souris utilisés dans notre étude.	32
Figure 17	Teneur en polyphénols, flavonoïdes et tanins condensés et hydrolysables de l'extrait méthanolique et aqueux d' <i>Artémisia herba alba</i> .	40
Figure 18	Chromatogramme de l'extrait méthanolique d' <i>Artémisia herba alba</i> .	42
Figure 19	Chromatogramme des huiles essentielles d' <i>Artémisia herba alba</i> .	43
Figure 20	Pourcentage de réduction du radical libre DPPH° par l'extrait méthanolique (EM), aqueux (EA) et les huiles essentielles (HE) d' <i>Artémisia herba alba</i> , et l'acide ascorbique (Ac asc) à différentes concentrations.	45
Figure 21	Pourcentage de réduction du peroxyde d'hydrogène de l'extrait méthanolique, aqueux, des huiles essentielles d' <i>Artémisia herba alba</i> , et de l'acide ascorbique à différentes concentrations.	47
Figure 22	Pourcentage de récupération des radicaux pour le cation radical ABTS de l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles d' <i>Artémisia herba alba</i> , et de l'acide ascorbique à différentes concentrations.	49
Figure 23	Pourcentage de Pouvoir réducteur de l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles d' <i>Artémisia herba alba</i> , et de l'acide ascorbique à différentes concentrations.	50
Figure 24	Pourcentage de l'activité anti-oxydante contre OH de l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles d' <i>Artémisia herba alba</i> , et de l'acide ascorbique à différentes concentrations.	52
Figure 25	Pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines de l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles d' <i>Artémisia herba alba</i> , et le diclofenac à différentes concentrations	53

Figure 26	Effet d'extrait méthanolique et aqueux et les huiles essentielles d' <i>artémisia herba alba</i> , et de diclofénac, sur le volume de l'œdème induit par la carragénine (mm) chez les souris.	55
Figure 27	Pourcentage d'inhibition de l'inflammation induite par la carragénine à 1% après traitement par le diclofénac (12 mg/kg), l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles à la dose de 50 mg/kg	56
Figure 28	Macroscopie des estomacs des souris (A) : Témoins traités par le véhicule. (B) : Traités par diclofénac seul 150mg/kg. (C) : Prétraités par AR.EM à 100mg/kg. (D) : Prétraités par Ranitex à 20 mg/kg. (E) : Prétraités par AR.HE à 100mg/kg.	58
Figure 29	Production de mucus chez les souris traités par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, ou les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.	60
Figure 30	Variation des taux du MDA cytosolique gastrique (A) et intestinal(B) après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles ou Ranitex.	64
Figure 31	Coupes histologiques colorées à l'hématoxyline et à l'éosine des tissus gastriques : (A) Témoin, (B) traité par le diclofénac seul, (C) prétraités par Ranitex, (D) prétraités par l'extrait méthanolique et (E) prétraités par les huiles essentielles (×40).	70
Figure 32	Coupes histologiques colorées à l'hématoxyline et à l'éosine des tissus de l'intestin : (A) Témoin, (B) traité par le diclofénac seul, (C) prétraités par Ranitex, (D) prétraités par l'extrait méthanolique et (E) prétraités par les huiles essentielles (×40).	71

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
Tableau 1	Classification des espèces <i>Artémisia herba alba</i> .	3
Tableau 2	Noms vernaculaires d' <i>Artémisia herba alba</i> en plusieurs langues.	3
Tableau 3	Rendement d'extraction de l'extrait méthanolique d' <i>Artémisia herba alba</i> .	38
Tableau 4	Rendement d'extraction de l'extrait aqueux d' <i>Artémisia herba alba</i> .	39
Tableau 5	Rendement d'extraction d'huiles essentielles d' <i>Artémisia herba alba</i> .	39
Tableau 6	Teneur en polyphénols, en flavonoïdes et en tannins condensé et hydrolysable des extraits méthanolique et aqueux de l' <i>Artémisia herba alba</i> .	40
Tableau 7	Les valeurs d'IC50 de l'extrait méthanolique aqueux et les huiles d' <i>Artémisia herba alba</i> et de l'acide ascorbique pour le test de DPPH°.	46
Tableau 8	Les valeurs d'IC50 de l'extrait méthanolique aqueux et les huiles d' <i>Artémisia herba alba</i> et de l'acide ascorbique pour le test de H ₂ O ₂ .	48
Tableau 9	Les valeurs d'IC50 de l'extrait méthanolique aqueux et les huiles d' <i>Artémisia herba alba</i> et de l'acide ascorbique pour le test d'ABTS°+.	49
Tableau 10	Les valeurs d'IC50 de l'extrait méthanolique aqueux et les huiles d' <i>Artémisia herba alba</i> et de l'acide ascorbique pour le test de FRAP.	51
Tableau 11	Les valeurs d'IC50 de l'extrait méthanolique aqueux et les huiles d' <i>Artémisia herba alba</i> et de l'acide ascorbique pour le test de OH°.	52
Tableau 12	Indice d'ulcère et pourcentage de protection chez les souris traitées par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique ou les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.	59
Tableau 13	Variation des taux du GSH cytosolique gastrique après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.	61
Tableau 14	Variation des taux du GSH cytosolique intestinal après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.	62
Tableau 15	Variation des taux du MDA cytosolique gastrique et intestinale chez la souris après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.	63
Tableau 16	Variation des taux du MDA cytosolique gastrique et intestinale chez la souris après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.	65

Tableau 17	Variation de l'activité enzymatique de la catalase dans le tissu gastrique pour l'estomac après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.	67
Tableau 18	Variation de l'activité enzymatique de la GPx gastrique et intestinale après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (50mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.	68
Tableau 19	Variation de l'activité enzymatique de la GST cytosolique gastrique pour l'estomac après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.	69

Introduction

L'inflammation est une réponse biologique du système immunitaire qui peut être déclenchée par une variété de facteurs, y compris les pathogènes, les cellules endommagées et les composés toxiques. La réponse inflammatoire est une activation coordonnée des voies de signalisation qui régulent les niveaux tissulaires des médiateurs inflammatoires et des cellules inflammatoires présentes dans le sang. C'est la pathogenèse commune dans plusieurs maladies chroniques, comme les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'arthrose et le cancer (Abdulkhaleq et al., 2018 ; Pahwa et al., 2021).

D'une autre part l'inflammation est considérée comme une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées. L'inflammation accélère la production d'espèces oxygénées et diminue la capacité de défense anti-oxydante, favorisant l'apparition d'un stress oxydant, un facteur important dans le développement des maladies neurodégénératives, cardiovasculaires, cancer et ulcères gastroduodénaux UGD (Pinhasov et al., 2022 ; Gambini et al., 2022).

L'ulcère gastroduodéal est une maladie multicausale complexe développée par des facteurs agressifs différents, y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'infection à *Helicobacter pylori*, l'alcool, le tabac et le stress (Talia et al., 2022). La physiopathologie des UGD implique des dommages aux muqueuses, l'induction de signaux de l'inflammation, un stress oxydatif accru et des dommages cellulaires (Wang et al., 2019 ; Woolf et al., 2022).

Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens sont toujours un élément clé du traitement pharmacologique de l'inflammation. Ces molécules, bien qu'étant efficaces, présentent des effets indésirables, qui peuvent gêner leur utilisation à long terme (Ghorbani et Esmailizadeh, 2017 ; Liberale et al., 2020). L'utilisation de composés naturels issus de plantes médicinales s'avère utile et sans effets secondaires.

Parmi elles L'*Artémisia herba alba* ou armoise blanche qui est une plante médicinale largement utilisée au monde et particulièrement en Algérie et très utilisable par les populations. (Touil et al., 2019 ; Gacem et al., 2020 ; Mérradi et al., 2021 ; Dhifallah et al., 2022).

Dans le but de valoriser cette plante, la présente étude s'est concentrée sur l'étude phytochimique et l'évaluation *in vitro* et *in vivo* du potentiel antioxydant, anti-inflammatoire et anti-ulcéreux des extraits méthanoliques et aqueux et des huiles essentielles de la plante *Artemisia herba alba* récoltée de Tebessa.

*Synthèse
bibliographique*

Chapitre 1 : Généralités sur *Artémisia herba alba*

1.1. Historique et définition

Les plantes médicinales comme sources potentielles de métabolites secondaires antioxydants, constituent un don de la nature aux êtres humains pour les aider à mener une vie saine et exempte de maladies, et peuvent ainsi jouer un rôle important dans la préservation de la santé (Abad et al., 2012 ; Muthanna et al., 2021). La flore algérienne contient une grande variété d'espèces de ces plantes médicinales, dont certaines sont utilisées en médecine traditionnelle locale (Ziani et al., 2015).

La famille des composées (*Asteraceae*), comprend environ 1000 genres et plus de 20000 espèces (Bora et Sharma, 2011). Au sein de cette famille, le genre *Artémisia* comprend environ 400 espèces entre autres : *Artémisia abrotanum* L, *Artémisia absinthium* L, *Artémisia abyssinica*, *Artémisia annua* L, *Artémisia arborescens* L, *Artémisia vulgaris* L et *Artémisia herba-alba* Asso (Muthanna et al., 2021).

Artemisia herba-alba Asso (AH), connue depuis des millénaires, a été décrite par l'historien grec Xénophon, dès le début du 4^e siècle av. J,-C., dans les steppes de la Mésopotamie (khireddine, 2014), elle a été répertoriée en 1779 par le botaniste espagnol Ignacio Jordán Claudio de Asso y del Rio (Fleisher et al., 2002).

L'*Artémisia herba-alba* Asso, armoise blanche, absinthe désertique ou Shih (nom arabe) (Fig.1), est un arbuste médicinal et aromatique appartenant à la famille des *Astéracées* (Composées) (Harlev et al., 2013). Elle présente une odeur caractéristique d'huile de Thymol et un goût amer d'où son caractère astringent (Bezza et al.,2010). C'est une plante essentiellement fourragère, très appréciée par les bovins (Gacem et al., 2020).



Figure1. *Artémisia herba alba* (Gacem et al., 2020).

1.2. Taxonomie et noms vernaculaires

La taxonomie de la plante *A. herba-alba* (Shih) et ses noms vernaculaires en plusieurs langues sont représentées dans le tableau 1 (Mérradi et al., 2021) et 2 respectivement.

Tableau 1. Classification de l'espèce *Artémisia herba alba* (Gacem et al., 2020).

Règne	Plantes
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Super-division	<i>Spermatophyta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Asteridae</i>
Ordre	<i>Asterales</i>
Famille	<i>Asteraceae</i>
Sous-famille	<i>Asteroideae</i>
Tribu	<i>Anthemideae</i>
Sous-tribus	<i>Artemisiinae</i>
Genre	<i>Artemisia L.</i>
Sous-genre	<i>Seriphidium</i>
Espèce	<i>Artemisia herba-alba Asso</i>

Tableau 2. Noms vernaculaires d'*Artémisia herba alba* en plusieurs langues (Belhattab et al., 2014).

Langue	Nom commun
Arabe	الشيح الخرساني ou الشيح
Tamazight	Ifsi
Française	Armoise blanche
Anglais	Wormwood
Allemand	Wermut
Italie	assenzio romano

1.3. Caractéristiques morphologiques et botaniques

L'armoise blanche est une plante blanche ou verdâtre-argenté, de petite taille, atteignant une hauteur de 30 à 80 cm (Mérradi et al., 2021). C'est une plante herbacée à tiges ligneuses, ramifiées. Les feuilles sont courtes, sessiles, pubescentes et argentées. Les capitules sont groupés en panicules de petite taille de 1,5 à 3mm allongés et étroits contenant de 3 à 6 des fleurs jaunâtres. Les bractées externes de l'involucre sont orbiculaires et pubescentes (Miloudi et al., 2018). Les racines sont très épaisses et très enfoncées, et varient considérablement en termes de forme et profondeur selon la nature du sol et du climat. Elle fleurit aux mois d'octobre et novembre, fructifie et dissémine ces graines au mois de décembre (Fig.2) (Mérradi et al., 2021).

Elle se distingue par une odeur caractéristique d'huile de thymol et un goût amer d'où son caractère astringent. Le dimorphisme saisonnier de son feuillage lui permet de réduire la surface transpirante et d'éviter ainsi les pertes d'eau (Ferchichi et *al.*, 2004).



Figure 2. Les caractéristiques botaniques d'*Artémisia herba alba* (Bezza et *al.*, 2010).

1.4. Habitat et répartition géographique

L'armoise blanche est une plante peuplant les steppes argileuses, pâturages rocailloux et terreux des plateaux. On la trouve dans les régions où le climat est aride ou semi-aride comme les hautes plaines steppiques, l'Asie occidentale, l'Afrique du Nord (Tunisie, Maroc et Algérie) et en Espagne (Fig.3A) (Kavishankar et *al.*, 2011 ; Seddiek et *al.*, 2011 ; Mérradi et *al.*, 2021).

En Algérie, l'armoise blanche présente une vaste répartition géographique couvrant environ 4 millions d'hectares (Fig.3B) et se développe dans les steppes argileuses et les sols tassés relativement peu perméables. Elle se trouve sur les dayas, les dépressions et les secteurs plus ou moins humide. Elle constitue un moyen de lutte contre l'érosion et la désertification (Ayad et *al.*, 2014).

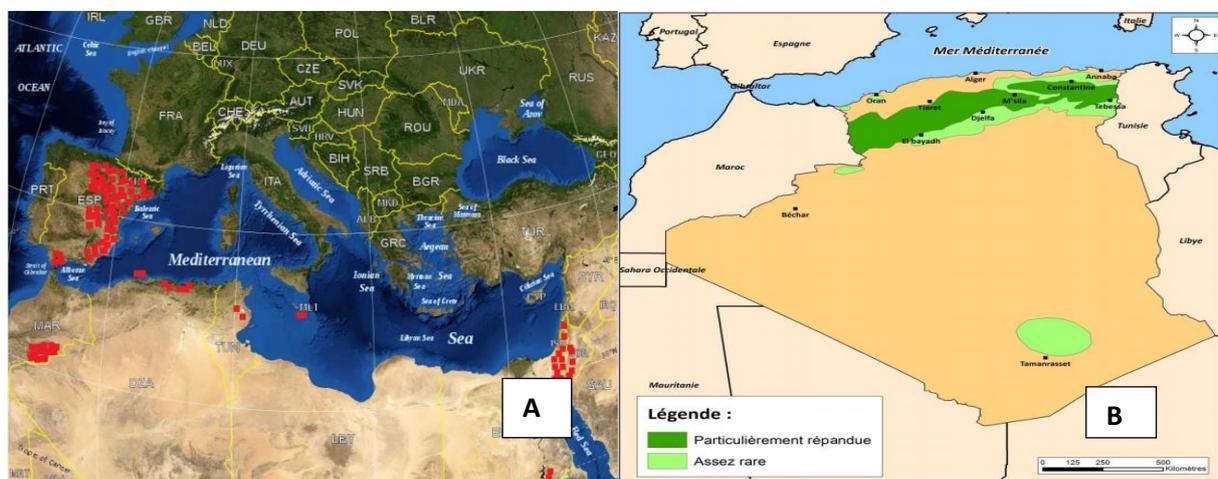


Figure 3. Distribution d'*Artémisia herba alba* (A) dans le monde (montrée en rouge), (B) En Algérie (Abou El-Hamd et *al.*, 2010 ; Said et *al.*, 2015).

1.5. Compositions chimiques de la plante

Plusieurs métabolites secondaires ont été isolés et identifiés chez *Artemisia herba alba*, dont les plus importants sont :

1.5.1. Composés phénoliques

La plante est riche en composés polyphénoliques, qui sont les meilleurs antioxydants, acides phénols, flavonoïdes et tanins. Les flavonoïdes détectés chez *A. herba-alba* présentent une grande variation structurelle, allant des flavonoïdes et glycosides flavonols courants aux flavonoïdes plus inhabituels très méthylés. Les principaux flavonoïdes isolés à partir de l'armoise herbe blanche sont : la hispiduline, la cirsimaritrine. Des flavones glycosidiques comme la 3-rutinoside, quercétine et isovitexine sont aussi mis en évidence. Un nouveau flavone, le 5,4'-dihydroxy-6,7,3'-triméthoxyflavone, a été isolé de l'extrait non glycosidique des parties aériennes d'*A. herba-alba* (Paje et al., 2022).

L'acide chlorogénique est isolé à partir d'*Artemisia herba-alba*, au cours d'une enquête réalisée sur 49 espèces de plantes médicinales marocaines. Elle contient également des coumarines, des tanins et de nombreux oligo-éléments tels que le calcium, le potassium, le zinc, le magnésium, le phosphore, le soufre et l'iode (Abou El-Hamd et al., 2010 ; Quedrhiri et al., 2022).

Les tannins sont parmi les composants des espèces d'*Artemisia*. Ce sont des composés phénoliques largement répandus dans les plantes et l'alimentation humaine. Ils ont la propriété de se lier ou de précipiter des protéines, de l'amidon ou de la gélatine. Ces composés présentent une grande capacité de piégeage des radicaux libres et aussi dans l'inactivation des ions pro-oxydants. Les tanins peuvent être divisés en deux catégories : hydrolysables et condensés (Bruneton, 1999). Ben salem et al., (2000), a montré que l'*Artemisia herba alba* d'origine tunisienne contient un taux de tanins condensés de 0.6%, 0.6g dans 100g de la plante sèche.

1.5.2. Les huiles essentielles

Au cours des dernières décennies, l'huile essentielle d'*Artemisia herba alba*, a fait l'objet d'études approfondies et la diversité de sa composition a été largement rapportée (Hasan et al., 2022 ; Quedrhiri et al., 2022 ; Boukhatem et al., 2019).

En général, l'huile était en grande partie composée de monoterpénoïdes, principalement oxygénés, comme le 1,8-cinéole, le chrysanthénène, le chrysanthénol (et son acétate), les α/β -thujones et le camphre comme principaux composants (Abou El-Hamd et al., 2010). Des monoterpènes alcooliques (yomogi alcool, santoline alcool) ont été mis en évidence (Abou El-Hamd et al., 2010 ; Quedrhiri et al., 2022 ;).

Les lactones de sesquiterpène sont parmi les principaux produits naturels trouvés dans les espèces d'*Artemisia* et sont largement responsables de l'importance de ces plantes en médecine et en pharmacie. Plusieurs types structuraux de lactones de sesquiterpène ont été trouvés dans les parties aériennes d'*A. herba-alba*. Les eudesmanolides suivis de germacranolides semblent être les types de lactones les plus abondants trouvés chez cette espèce (Abou El-Hamd et al., 2010).

Dans une huile de l'Algérie, le camphre (32.0%), α -thujone (13.7%), 1,8-cineole (9.8%), β -thujone (5.0%), bornéol (3.8%), camphène (3.6%), et *p*-cymène (2.1%), étaient les principaux composants (Bekka-Hadji et al., 2022). L'huile essentielle obtenue des parties aériennes d'*A. herba alba* poussant à l'état sauvage dans Msila-Algérie, contenait du camphre (19,4 %), du trans-pinocarveol (16,9 %), du chrysanthénène (15,8 %) comme composants principaux. Les monoterpénoïdes sont les principaux composants (86,1 %) et les monoterpènes (3,1 %). Par contre, d'autres composants ont déjà été trouvés dans d'autres huiles d'*A. herba-alba*, comme le jasmone (Z) (Abou El-Hamd et al., 2010 ; Dhifallah et al., 2022).

Plusieurs travaux ont montré que la composition chimique des huiles essentielles dépend avant tout d'une série de facteurs propre à la plante et à son environnement de culture. Toutes les étapes de traitement allant de la récolte de la matière première végétale au stockage de l'huile essentielle peuvent également induire des variations dans la concentration des composés ou même l'apparition de nouvelles molécules. La variation de la composition d'une même espèce se fait également en fonction du climat, de l'origine géographique, du mode de culture, saison et mode de la récolte, de la partie de la plante utilisée, du matériel et des techniques employées pour l'extraction, etc (Dhifallah et al., 2022).

1.6. Utilisations traditionnelles de la plante

L'*Artémisia herba alba* a été utilisée, comme aromatisant dans le thé et le café. Elle est traditionnellement utilisée pour traiter les désordres gastriques ainsi que pour son activité antihelminthique (Bezza et al., 2010). *A. Herba alba* a été utilisé en médecine traditionnelle en particulier pour ses effets antidiabétiques, antimicrobiens, antipaludiques, insecticides et neuroprotecteur (Muthanna et al., 2021).

En Algérie, cette plante est utilisée comme fourrage pour l'agneau et d'autres animaux d'élevage. Au Maroc, cette plante a été utilisée comme tisane pour traiter l'hypertension et les troubles de l'estomac (Muthanna et al., 2021). Ses feuilles sont utilisées en médecine traditionnelle pour leurs activités antispasmodique et emménagogue et pour soigner la bronchite et les abcès (Akrouf, 2004 ; Dhifallah et al., 2022).

1.7. Activités biologiques de la plante

1.7.1. Effet antibactérien et antifongique

Deux nouvelles lactones sesquiterpéniques 3R, 8R-dihydroxygermacr-4(15), 9(10)-dien-6S,7S, 11RH,12,6-olide (1) et 1R, 8S-dihydroxy-11R,13-dihydrobalchanin (2), ainsi que deux composés connus 11-épiartapshin (3) et 3'-hydroxygenkwanin (4), ont été isolés d'*Artemisia sieberi*. Le composé 4 a inhibé les bactéries Gram-positives *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus* avec des valeurs de concentration minimales inhibitrices de 50 et 25 µg/disque, respectivement. Tous les composés isolés ont présenté des activités antifongiques modérées (Mohammed et al., 2017). Les huiles essentielles présentent également une activité antibactérienne puissante (Bekka et al., 2022 ; Ouedrhiri et al., 2022). L'activité antifongique *in vitro* de l'huile essentielle d'*A. herba-alba* a été évaluée sur divers micro-organismes, l'efficacité a été associée à deux composés volatils majeurs carvone et piperitone (Abou El-Hamd et al., 2010).

1.7.2. Effet hypotenseur

L'hypertension artérielle, provoque dans certains cas une autre maladie irréversible, comme l'athérosclérose, les myocardites, l'asphyxie, les accidents vasculaires cérébrales et les arrêts cardiaques (Gacem et al., 2020). Le traitement de rats spontanément hypertendus avec 150 mg/kg de l'extrait aqueux de l'*A. herba-alba*, pendant 20 jours, a entraîné une réduction de la tension artérielle accompagnée d'une augmentation de la sécrétion d'urine et d'électrolyte (Zeggwagh et al., 2008). Une autre étude a confirmé qu'une injection intraveineuse de l'extrait d'*A. herba-alba* chez des rats normaux à la dose de 100 à 200 mg/kg 1 a entraîné une diminution de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (Zeggwagh et al., 2014). D'autres études ont rapporté cet effet antihypertenseur aussi bien pour les extraits que pour les huiles essentielles de cette plante (Skiker et al., 2010 ; Gorzalczany et al., 2013 ; Dib et al., 2017).

1.7.3. Effet antidiabétique

Les espèces d'*Artemisia* ont des effets antidiabétiques et ont été utilisées dans de nombreux pays d'Afrique du Nord, du Moyen-Orient et d'Europe comme pour le traitement du diabète, de l'hypertension. L'étude d'Osman et al., (2013), a montré que l'extrait aqueux d'*A. herba-alba* a causé une baisse importante des taux de glucose dans le sérum des lapins normoglycémiques et alloxanisés. Il avait un effet préventif contre le développement de la résistance à l'insuline. D'autres études ont rapporté cet effet (Gorzalczany et al., 2013 ; Dib et al., 2017 ; Albasher et al., 2020).

1.7.4. Effet anticancéreux et cytotoxique

L'utilisation des plantes médicinales fait partie des stratégies utilisées en parallèle avec la médecine moderne pour le traitement du cancer (Gacem et al., 2020). *A. herba alba* est connu en médecine nord-africaine par son effet curatif contre le cancer digestif et rénal (Alves-Silva et al., 2017). Les extraits méthanoliques ont montré une forte activité cytotoxique contre les lignées cellulaires cancéreuses de la vessie RT-112, du larynx humain Hep-2, la leucémie myéloïde humaine K-562 et autres lignées (Khlifi et al., 2013 ; Teleghani et al., 2020).

1.7.5. Effet anti-oxydante

Plusieurs recherches pharmacologiques ont prouvé l'activité anti-oxydante des extraits méthanoliques et aqueux de l'*A. herba alba* *in vitro* et *in vivo*. La plante présente des effets anti-radicalaires très puissant contre les radicaux libres DPPH°, ABTS+ et du superoxyde *in vitro*, et réduit les dommages oxydatifs induits *in vivo*, et ce à travers l'amélioration de l'activités des enzymes anti-oxydantes, l'inhibition de la peroxydation lipidique et le maintien de la réserve en glutathion (Abou El-Hamd et al., 2010 ; Djeridane, 2006 ; Sekiou et al., 2019 ; Alshehri et al., 2021). L'huile essentielle d'*A. herba-alba* a démontré une activité anti-oxydante remarquable (Mighri et al., 2010 ; Aloui et al., 2016 ; Rafiq et al., 2016), et meilleure par rapport à celle de l'huile essentielle de romarin (Aouadi et al., 2014).

1.7.6. Effet anti-inflammatoire et gastro-protecteur

Les études pharmacologiques ont rapporté que l'armoise blanche est douée de fortes propriétés anti-inflammatoires *in vitro* et *in vivo* (Abu-Darwish et al., 2015 ; Hamza et al., 2015 ; Jaleel et al., 2016 ; Albasher et al., 2020). L'astragaline et l'eupatiline sont parmi les composés qui ont révélé les effets anti-inflammatoires les plus puissants *in vivo* sur un modèle d'inflammation aigue induite par la carragénine chez le rat (Qnais et al., 2014). Chez le rat, l'extrait méthanolique de l'*A. herba-alba* a démontré son efficacité comme agent gastro-protecteur contre les ulcères gastriques causés par l'alcool (Jaleel et al., 2016 ; Gacem et al., 2020).

1.8. Toxicité de la plante

A forte dose l'HE de l'armoise blanche risque de causer des lésions hépatiques et anales et des convulsions, principalement dues à l'a- thujone. Elle est déconseillée pendant la grossesse, car elle peut provoquer des avortements. Cependant le pollen de fleurs est un allergisant et possède un pouvoir convulsivant à cause de la thujone (Bakkali et al., 2006).

Chapitre 2 : L'inflammation

2.1. Définition

L'inflammation est une réponse biologique du système immunitaire qui peut être déclenchée par une variété de facteurs, y compris les pathogènes, les cellules endommagées et les composés toxiques. Ces facteurs peuvent induire des réponses inflammatoires aiguës et/ou chroniques dans le cœur, le pancréas, le foie, les reins, les poumons, le cerveau, le tractus intestinal et le système reproducteur, ce qui peut entraîner des lésions ou des maladies tissulaires. Les agents infectieux et non infectieux et les lésions cellulaires, activent les cellules inflammatoires et déclenchent des voies de signalisation inflammatoires, le plus souvent les voies NF- κ B, MAPK et JAK-STAT (Chen et *al.*, 2018 ; Gambini et *al.*, 2022).

L'inflammation est un processus de défense immunitaire de l'organisme en réponse à une agression d'origine exogène (brûlure, infection, allergie, traumatisme) ou endogène (cellules cancéreuses ou pathologies auto-immunes), dont le but d'éliminer l'agent pathogène, réparer les lésions tissulaires et favoriser le retour à l'homéostasie et à la cicatrisation du tissu lésé (Iwalewa et *al.*, 2007 ; Barton, 2008 ; Pinhasov et *al.*, 2022).

Les symptômes de l'inflammation sont caractérisés par la douleur, la chaleur, la rougeur, l'enflure et la perte de fonction qui résultent de la dilatation des vaisseaux sanguins conduisant à une augmentation de l'apport sanguin et de l'augmentation des espaces intercellulaires entraînant le mouvement des leucocytes, protéines et fluides dans les régions enflammées (Iwalewa et *al.*, 2007 ; John et *al.*, 2021).

2.2. Les types de l'inflammation

L'inflammation peut se diviser en trois types en fonction de la durée du processus qui répond à la cause préjudiciable ; aiguë qui se produit immédiatement après la blessure et dure pendant quelques jours, inflammation chronique qui peut durer des mois ou même des années lorsque l'inflammation aiguë ne parvient pas à s'installer, et subaiguë qui est une période de transformation d'aiguë à chronique qui dure de 2 à 6 semaines (Hannoodee et Nasuruddin, 2021 ; Leyane et *al.*, 2022).

2.2.1. L'inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est une réponse immédiate et adaptative avec une spécificité limitée causée par plusieurs stimuli nocifs, tels que l'infection et les dommages tissulaires (nécrose tissulaire) (Hannoodee et Nasuruddin, 2021).

L'inflammation aiguë commence après une lésion spécifique qui provoquera des médiateurs solubles comme les cytokines, les protéines de phase aiguë et les chimio-kines pour favoriser la migration des neutrophiles et des macrophages dans la zone de l'inflammation. Ces cellules font partie de l'immunité naturelle innée qui peut jouer un rôle actif dans l'inflammation aiguë. Si cette inflammation ne se résorbe pas après six semaines, l'inflammation aiguë se développera de la forme subaiguë à la forme chronique d'inflammation avec la migration des lymphocytes T et des plasmocytes vers le site de l'inflammation. Si cela persiste sans guérison, alors les tissus seront endommagés et la fibrose s'ensuivra (Hannoodee et Nasuruddin, 2021 ; Leyane et *al.*, 2022).

2.2.2. L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est une inflammation lente et à long terme qui dure de plusieurs mois à plusieurs années. En général, l'étendue et les effets de l'inflammation chronique varient selon la cause de la blessure et la capacité du corps à réparer et à surmonter les dommages (Pahwa et *al.*, 2021 ; Leyane et *al.*, 2022).

L'inflammation chronique persistante augmente le développement des maladies dégénératives telles que l'arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, les maladies cardiaques, la maladie d'Alzheimer, l'asthme, le trouble immunodéficient acquis (SIDA), le cancer, l'insuffisance cardiaque congestive (ICC), la sclérose en plaques (SP), diabète, infections (bactéries, champignons, parasites), goutte, maladie intestinale inflammatoire, vieillissement, dépression, maladies neurodégénérative, ...(Fig. 4) (Iwalewa et *al.*, 2007).

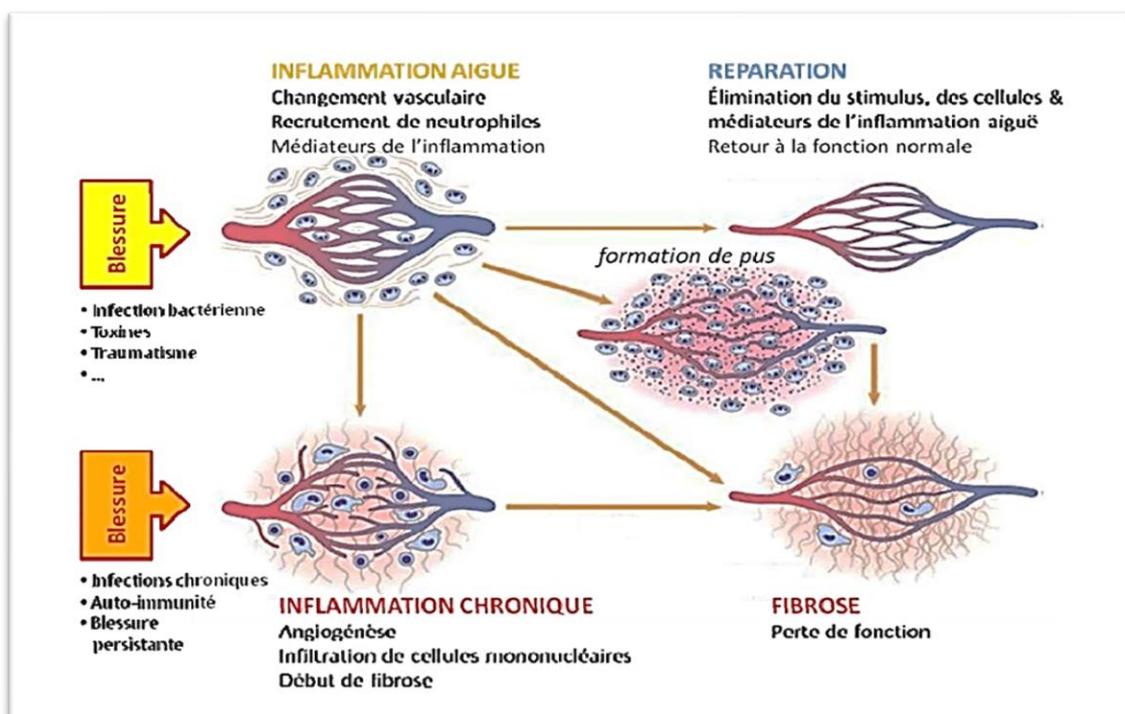


Figure 4. Schéma récapitulatif de l'inflammation aiguë et de l'inflammation chronique (Schwartz, 2011).

2.3. Mécanisme de la réponse inflammatoire

Le mécanisme de l'inflammation représente une chaîne de réponses organisées et dynamiques comprenant des événements cellulaires et vasculaires avec des sécrétions humorales spécifiques. Ces voies impliquent la modification de l'emplacement physique des globules blancs (monocytes, basophiles, éosinophiles et neutrophiles), du plasma et des liquides au site enflammé. Un groupe de médiateurs sécrétés et d'autres molécules de signalisation (comme l'histamine, les prostaglandines, les leucotriènes, les radicaux libres dérivés de l'oxygène et de l'azote, et la sérotonine) sont libérés par les cellules de défense immunitaire principalement dans le mécanisme qui peut contribuer en cas d'inflammation (Abdulkhaleq et *al.*, 2018 ; Pinhasov et *al.*, 2022 ; Leyane et *al.*, 2022). La réponse inflammatoire peut être divisée en trois phases :

a. Phase vasculaire (initiation)

Cette étape nécessite l'activation des cellules endothéliales et l'expression à leur surface de molécules d'adhésion (sélectine E, P, ICAM-1, VCAM-1). Ces dernières, servant de récepteurs pour des molécules d'adhésion complémentaires exprimées à la surface des leucocytes circulants, vont permettre l'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire, ce qui entraîne une vasoconstriction artériolaire (Charles et *al.*, 2010 ; Gambini et *al.*, 2022).

À la suite de cette vasoconstriction, une vasodilatation des vaisseaux sanguins va permettre l'afflux massif de sang vers le foyer inflammatoire. L'augmentation de la perméabilité des capillaires permet aux cellules sanguines de s'extravaser, ce qui explique les signes de la chaleur et de la rougeur (Stankov, 2012). Cette phase vasculaire est déclenchée par l'action de médiateurs chimiques, caractérisée par la douleur et expliquée par la libération d'histamine, de sérotonine, de prostaglandine et de kinine (Medzhitov, 2010 ; Pinhasov et *al.*, 2022).

b. Phase cellulaire (amplification)

À la suite de la diapédèse, les leucocytes poursuivent leur progression jusqu'au site inflammatoire, attirés par un gradient de concentration de peptides chimiotactiques, formé au sein du tissu enflammé (Henrotin et *al.*, 2001). Une fois parvenues au site de l'inflammation, les cellules phagocytaires sont activées et participent à la détersion en phagocytant l'agent agresseur ou les fragments du tissu altéré (Charles et *al.*, 2010 ; Pinhasov et *al.*, 2022).

c. Phase de résolution (effectrice)

L'arrêt du processus inflammatoire lorsque les microorganismes pathogènes et les produits de dégradation, ainsi que les débris cellulaires sont éliminés par les éléments sécrétés par les macrophages. Cela permet la cicatrisation et la régénération tissulaire (Fig.5) (Medzhitov, 2010).

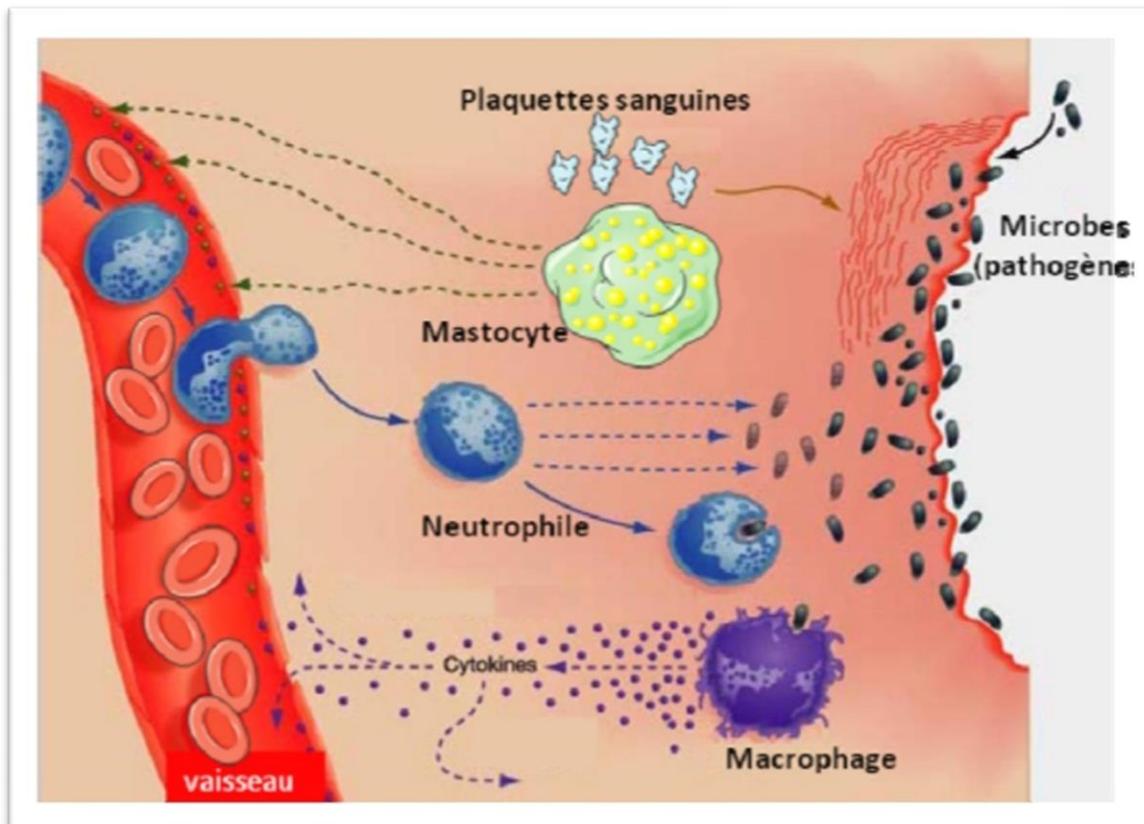


Figure 5. Schéma récapitulatif de la réponse inflammatoire (Schwartz, 2011).

2.4. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires peuvent interférer dans la physiopathologie de l'inflammation, cherchant à minimiser les dommages tissulaires et à offrir un plus grand confort au patient (Reis Nunes et *al.*, 2020).

La thérapeutique anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de synthèse du type anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou stéroïdien (corticoïdes) (Das, 2011). Les anti-inflammatoires sont nombreux et appartiennent à des familles de médicaments différents puisqu'on y trouve des analgésiques, des corticoïdes et des antihistaminiques (Tricot et Jouzeau, 2014 ; Gambini et *al.*, 2022).

2.4.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS)

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils présentent une grande hétérogénéité chimique mais ils ont en commun l'inhibition non sélective de l'enzyme cyclo-oxygenase (COX). L'inhibition de cette enzyme induit une diminution de la production des prostaglandines (Gambini et *al.*, 2022). Les prostaglandines produites par la COX-1 jouent surtout un rôle physiologique (en particulier la protection gastrique), alors que celles produites par la COX-2 sont surtout générées dans des conditions inflammatoires (Shaikh et *al.*, 2016).

2.4.2. Les anti-inflammatoires stéroïdien (corticoïdes)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes, dérivés synthétiques de la cortisone sont de puissants anti-inflammatoires doués également de propriétés immun-modulatrices et antiallergiques. Ces corticoïdes représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'arthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes (Payne et Adcock, 2001). Ils ont néanmoins l'inconvénient de réduire la défense de l'organisme et de provoquer des troubles qui peuvent être aigus (hypertension artérielle, dérégulation de la synthèse naturelle de glucocorticoïdes, ulcère gastroduodéal...) ou chroniques tel que l'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids (Strehl et *al.*, 2011 ; Leyane et *al.*, 2022).

2.4.3. Les anti-inflammatoires d'origine végétale

Le nombre de composés phytochimiques, trouvé dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composés phytochimiques comme les polyphénols et les terpènes ont des propriétés anti-inflammatoire (Fiebich et Chrubasik, 2004). Ces composés comprennent essentiellement les polyphénols (resveratrol, quercetrine), les alcaloïdes, les terpènes. La figure 6 montre le processus inflammatoire et les points d'inhibition possibles par des agents anti-inflammatoires (Schwartz, 2011 ; Pinhasov et *al.*, 2022).

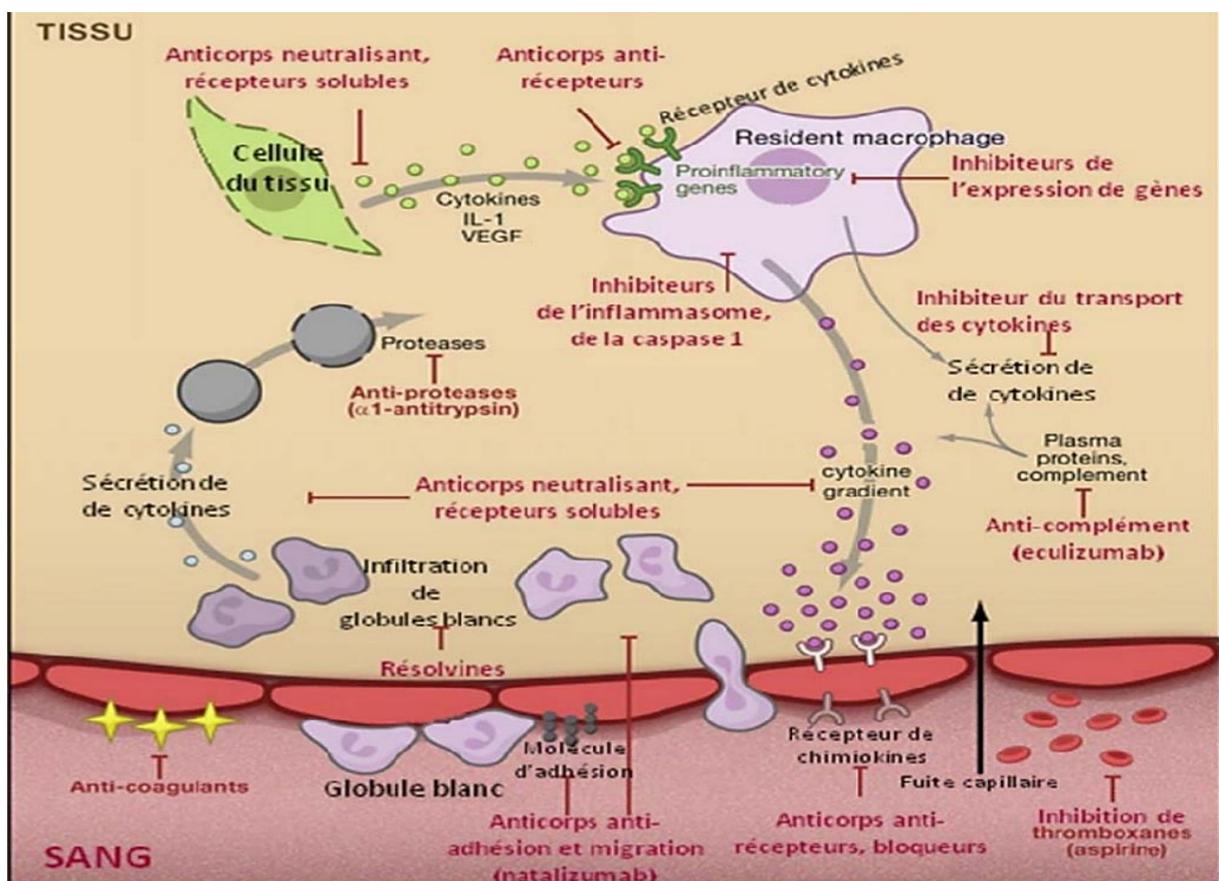


Figure 6. Processus inflammatoire et points d'inhibition possibles par des agents anti-inflammatoires (Schwartz, 2011).

2.5. Inflammation et stress oxydant

Le stress oxydatif est défini comme étant un déséquilibre entre la génération d'oxydants, ou d'espèces réactives de l'oxygène ROS, et la capacité du corps à neutraliser et à réparer les dommages oxydatifs (Gambini et *al.*, 2022 ; Leyane et *al.*, 2022).

Le terme ROS fait référence à plusieurs types de métabolites réactifs de l'oxygène possédant un ou plusieurs électrons non appariés : l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), le radical hydroxyl (OH^{\bullet}), aussi les radicaux oxylys (RO^{\bullet}), peroxylys (ROO^{\bullet}) et le monoxyde d'azote (NO^{\bullet}). Les ROS incluent aussi des espèces non radicalaires, notamment le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le dioxygène singulet (1O_2), l'acide hypochloreux ($HOCl$), l'ozone (O_3) et le peroxydinitrite ($ONOO^-$) (Gambini et *al.*, 2022). Une production excessive des ROS endommage les lipides (peroxydation des lipides), les protéines et l'ADN compromettant les fonctions cellulaires (Gambini et *al.*, 2022).

L'inflammation et le stress oxydatif sont liés aux événements physiopathologiques de nombreuses maladies. D'un côté, les espèces réactives de l'oxygène (ROS) jouent un rôle important dans les mécanismes de défense cellulaire. Ils peuvent initier des voies de signalisation intracellulaires et favoriser l'expression des gènes pro-inflammatoires. La surproduction de radicaux altère les mécanismes anti-oxydants endogènes ce qui provoque la détérioration du fonctionnement cellulaire (Gambini et *al.*, 2022 ; Pinhasov et *al.*, 2022).

D'une autre part l'inflammation est considérée comme une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées, au cours de la phagocytose. Ces cellules, dont les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages, possèdent des granules à protéases qui dégradent le matériel phagocyté, mais qui vont produire beaucoup d'espèces oxygénées, via le système NADPH-oxydase, enzyme membranaire capable d'utiliser l'oxygène moléculaire pour produire de grandes quantités d'anions superoxydes qui, rapidement se transforme par dismutation en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ce dernier peut diffuser dans le milieu extracellulaire, où il est impliqué dans une cascade de réactions chimiques conduisant à la formation d'autres espèces oxygénées très oxydantes, l'oxygène singulet (1O_2) et le radical hydroxyle (OH^{\bullet}) (Barton, 2008 ; Rohleder, 2019).

L'inflammation accélère la production d'espèces oxygénées et diminue la capacité de défense anti-oxydante, favorisant l'apparition d'un stress oxydant, un facteur important dans le développement des maladies neurodégénératives, cardiovasculaires, cancer et ulcères gastroduodénaux (Pinhasov et *al.*, 2022).

Chapitre 3. Ulcère gastroduodénal

3.1. Définition

L'ulcère gastro-duodenal (UGD), est une lésion nécrotique caractérisée par une perte de substances allant jusqu'à la destruction de la muqueuse et la mise à nue de la musculature d'une part, et d'autre part par une réaction inflammatoire profonde (Figure 07). Le corps a des moyens naturels de protéger la muqueuse gastroduodénale de l'environnement acide nocif. Lorsque ces défenses subissent des altérations, cela peut entraîner des modifications de la muqueuse gastro-duodenale, ce qui finira par provoquer une érosion, puis une ulcération. Selon la profondeur de la lésion, on peut avoir : *Une abrasion* (destruction de l'épithélium et de la partie superficielle des cryptes), *une érosion* (perte de substances pariétales à bords nets, taillée à fond inflammatoire non scléreux avec amputation de la musculature muqueuse et de la sous muqueuse), *un ulcère vrai* (perte de substances amputant la musculature qui se trouve transformée en bloc scléreux) (Liberale et al., 2020 ; Woolf et al., 2022).

La protection des muqueuses est assurée par des prostaglandines, des facteurs de croissance et un débit sanguin adéquat. Les facteurs dommageables connus de cette barrière comprennent le tabagisme, l'acide chlorhydrique, les médicaments AINS, l'hypoxie, l'alcool et l'infection à *Helicobacter pylori* (Woolf et al., 2022).

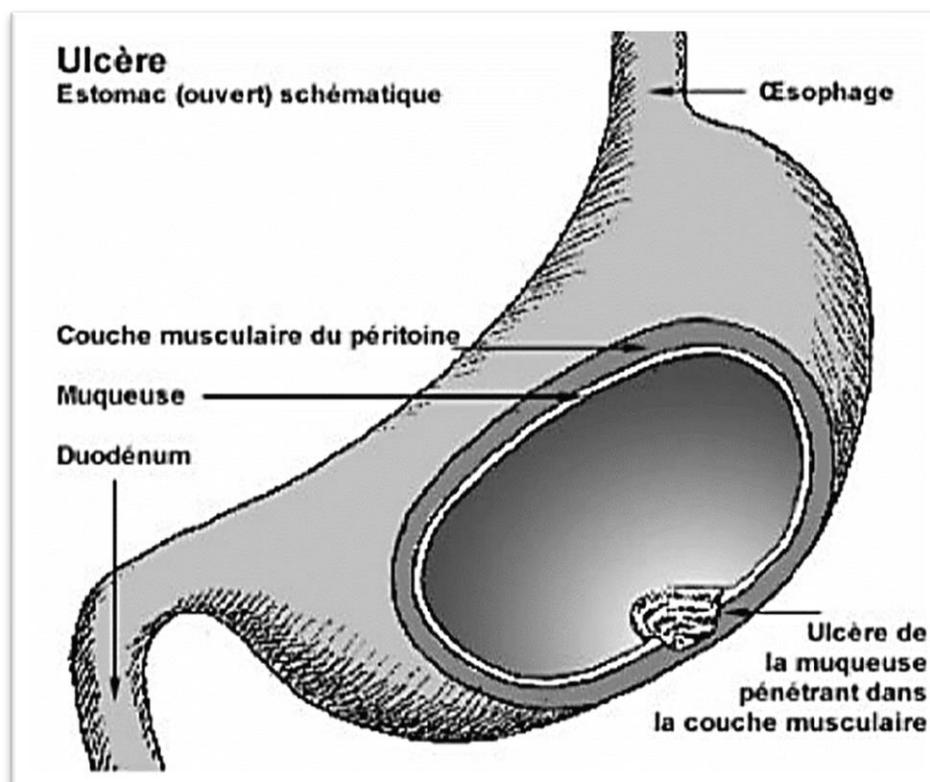


Figure 7. Localisation de l'ulcère au niveau de la paroi gastro-duodénal (Hopp et Baltensweiler, 2007).

L'ulcère gastro-duodénal est l'une des maladies gastro-entérologiques les plus fréquentes. Les ulcères duodénaux sont quatre fois plus fréquents que les ulcères gastriques. De plus, les ulcères duodénaux sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes. La maladie ulcéreuse gastroduodénale touche presque 10 % de la population mondiale, avec une incidence globale de 3 nouveaux cas pour 100 000 habitants (Talia et *al.*, 2022).

3.2. Symptômes

La présentation typique d'un patient avec des ulcères gastriques est la douleur épigastrique qui est pire avec manger. Elle est souvent associée à de légères nausées et à une satiété précoce. Ils décrivent souvent cette douleur comme une douleur vive ou brûlante qui ne rayonne généralement pas. Ces symptômes peuvent persister pendant des semaines ou des mois avant que les patients ne demandent de l'aide médicale (Woolf et *al.*, 2022).

3.3. Physiopathologie et facteurs étiologiques

La pathophysiologie des UGD implique des dommages aux muqueuses, l'induction de signaux d'inflammation, un stress oxydatif accru et des dommages cellulaires (Wang et *al.*, 2019 ; Libérale et *al.*, 2020). Les UGD peuvent être causés par une variété de facteurs et ont des formes différentes (Lee, 2014).

3.3.1. Facteurs endogènes

L'ulcère gastrique résulte d'un déséquilibre entre l'agression acide de la sécrétion gastrique et les mécanismes de défense qui sont la barrière muqueuse constituée par le mucus, la sécrétion de bicarbonates, les phospholipides, les cellules épithéliales (cellules de surface) et sous-épithéliales (qui contiennent le flux sanguin muqueux) et les prostaglandines qui sont synthétisées en permanence dans la muqueuse stimulant ces mécanismes de protection (Lee, 2014 ; Soreide et *al.*, 2015).

3.3.2. Facteurs exogènes :

- a. **L'infection à *Helicobacter pylori*** : Une infection par *H. pylori* est présente chez 50 à 70 % des personnes ayant des ulcères duodénaux et chez 30 à 50 % des personnes atteintes d'ulcères gastriques. Sa pathogénicité résulte de son pouvoir d'entraîner des lésions de la muqueuse gastrique et duodénale à cause d'une réponse inflammatoire persistante et une dérégulation de la sécrétion des acides gastrique. Ces bactéries induisent une réponse inflammatoire chez l'hôte qui entraîne une réponse épithéliale, une dégénérescence et des blessures, connues sous le nom de gastrite. En général, les patients atteints de cette infection développent une pan-gastrite (Fig. 8) (Barchi et *al.*, 2018 ; Talia et *al.*, 2022).

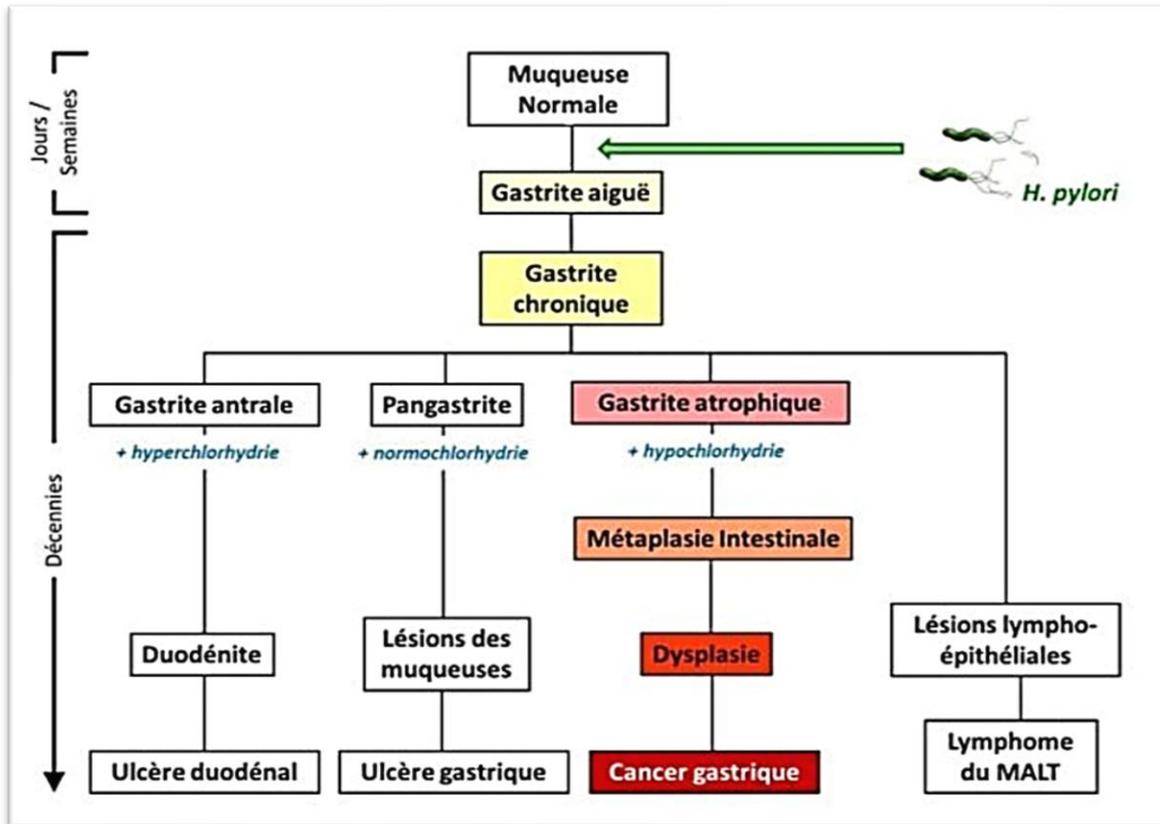


Figure 8. Rôle de *H. pylori* dans le développement des pathologies gastro-duodénales (Correa, 1996).

- a. **Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : L'utilisation d'AINS est à l'origine de plus de 50 % des ulcères gastroduodénaux. Il existe de multiples mécanismes par lesquels les médicaments AINS conduisent à l'ulcération. Les médicaments eux-mêmes sont des acides faibles lorsqu'ils sont exposés à l'acide gastrique. Ils restent dans les cellules épithéliales et conduisent à une perméabilité cellulaire accrue, ce qui conduit à une lésion cellulaire physique. Le principal mécanisme d'ulcération induite par les AINS est la diminution de la synthèse de prostaglandine. Les AINS inhibent l'enzyme cyclooxygénase-1 (COX1), qui augmente habituellement la synthèse de prostaglandine (PG) et de la thromboxane (A2), ce qui mène à la sécrétion de bicarbonate gastrique, à la formation d'une barrière muqueuse, à l'augmentation de la circulation sanguine muqueuse, et à la restitution et à la réparation accélérée des cellules épithéliales après une blessure ou la mort cellulaire. Les médicaments AINS permettent à la muqueuse gastrique de devenir plus vulnérable à l'acide gastrique et à la pepsine (Fig.9). L'aspirine, Ibuprofène, indométacine et le diclofénac sont les AINS les plus utilisés (Talia et al., 2022 ; Woolf et al., 2022).

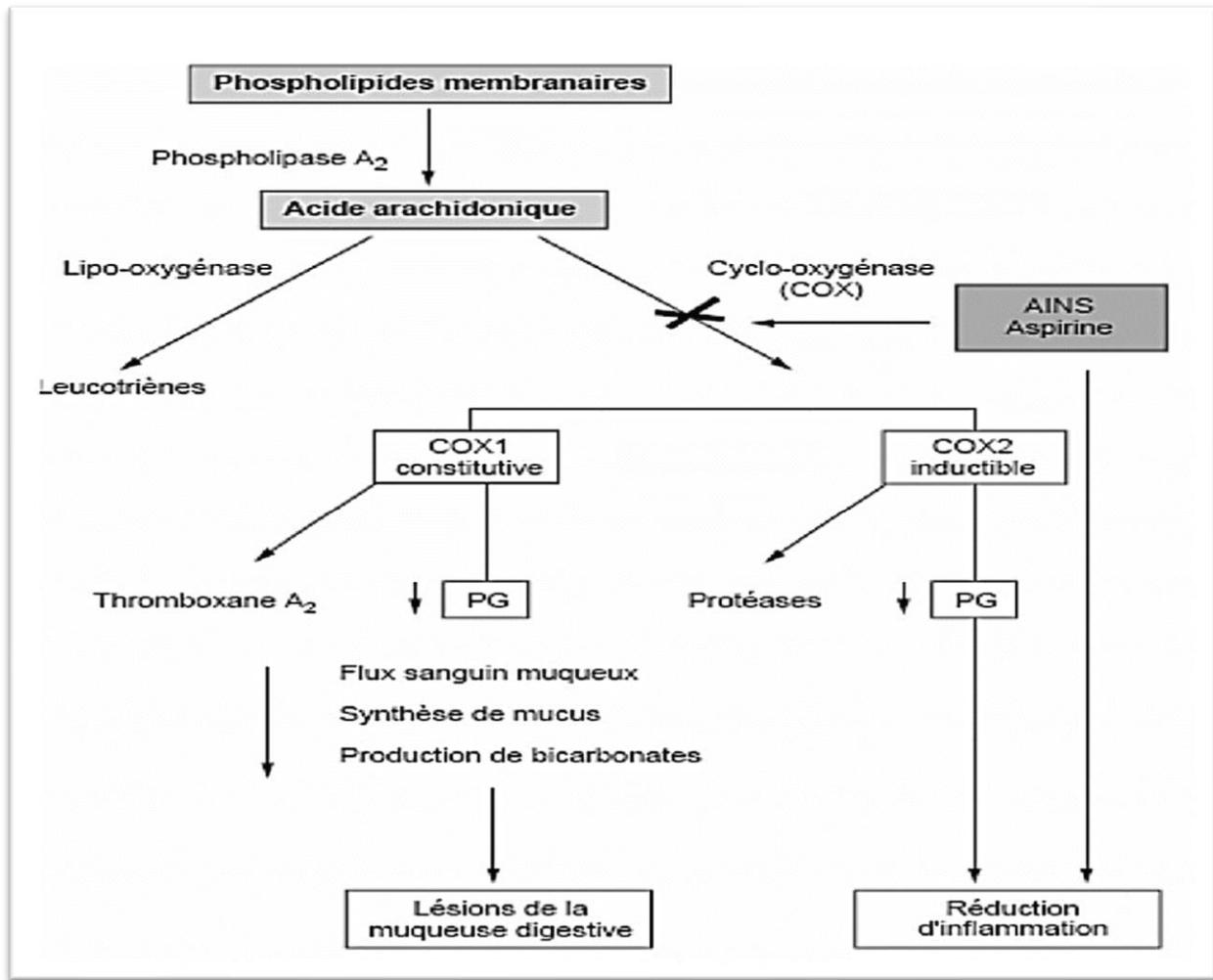


Figure 9. Schéma illustrant les mécanismes de toxicité digestive des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir du métabolisme de l'acide arachidonique et liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) (Pospai et Vallot., 1999).

- b. Tabac :** Le tabagisme a un impact direct sur la formation, la sévérité, et la rechute d'ulcère puisque la cigarette contient de la nicotine, qui peut augmenter le risque de développer un ulcère par induction de production d'acide gastrique et réduction de la production du mucus (Goodwin et al., 2009 ; Woolf et al., 2022).
- c. Le stress :** Le stress a longtemps été incriminé comme étant le facteur principal du déclenchement voire même la cause d'un ulcère. Les personnes qui souffrent d'ulcère gastrique voient souvent les douleurs augmenter lorsqu'elles vivent une période particulièrement stressante. Le stress oxydant est impliqué dans la pathogénie de l'inflammation gastroduodénale et de l'ulcérrogénèse (Lou, 2006 ; Talia et al., 2022).
- d. Alcool :** Il agit en réduisant la sécrétion de bicarbonate et la production de mucus, ce qui entraîne un débit accru de Na⁺ et K⁺, une augmentation de la sécrétion de la pepsine et une perte d'ions H⁺ dans la lumière, conduisant ainsi à la nécrose cellulaire et à la formation d'ulcère (Zheng et al., 2016).

e. L'acide chlorhydrique (HCL) : Cet agent est considéré comme un facteur agressif important dans l'estomac et le duodénum. Le HCl endogène dénature les protéines dans la membrane plasmique et catalyse les groupements polysaccharidiques des protéoglycanes dans la couche de la muqueuse protectrice recouvrant la surface luminale de l'estomac induisant la fragilité de la muqueuse (Havsteen, 2002).

3.4. Traitements des ulcères

Le traitement de l'ulcère peut être médical ou chirurgical. La multiplicité des spécialités anti-ulcéreuses rend très souvent difficile le choix d'un traitement par le praticien, pour cela, plusieurs voies s'ouvrent pour le traitement :

- a. Eradication de *H.pylori* :** Le traitement de choix de la maladie ulcéreuse est l'éradication de *H. pylori* par une trithérapie adaptée. Plusieurs essais cliniques ont montré qu'un taux d'éradication de plus de 85 % pouvait être obtenu avec une trithérapie de sept à dix jours associant deux antibiotiques et un anti-sécrétoire. Les antibiotiques utilisés étaient la clarithromycine, l'amoxicilline et les nitro-imidazolés. L'anti sécrétoire utilisé était l'oméprazole (Talia et al., 2022).
- b. Les anti-acides :** Qui ont pour effet la neutralisation de l'acidité gastrique (le bicarbonate de soude, la magnésie calcinée) (Nyilimana 2007).
- c. Les anti-sécrétoires :** Il existe aujourd'hui deux classes médicamenteuses inhibant la sécrétion d'acide gastrique (Le Tourneur 2014). :
 - Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), on trouve l'oméprazole, lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole.
 - Les antihistaminiques H2, on trouve la Cimétidine la Ranitidine, la Famotidine, la Nizatidine.
- d. Traitement chirurgical :** Une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire lorsque la thérapie endoscopique est inadéquate ou non indiquée. Les indications pour l'intervention chirurgicale comprennent la perforation, les saignements incontrôlés, l'obstruction sévère des sorties gastriques, et les ulcères non guéris avec la thérapie médicale (Woolf et al., 2022).

La phytothérapie a considérablement évolué ces dernières années notamment dans les pays en voie de développement, vue la sécurité présumée qu'il offre par rapport au traitement par les médicaments classiques (Yahaya et al., 2014).

Matériel et méthode

L'étude expérimentale a été réalisée au sein du laboratoire de Pharmacologie et celui de toxicologie moléculaire, département de biologie moléculaire et cellulaire, faculté des sciences de la nature et de la vie université MSB de Jijel. Elle est consacrée à l'évaluation *in vitro* et *in vivo* de l'effet antioxydant, anti-inflammatoire et anti-ulcérogène des extraits et de l'huile essentielle de la plante *Artemisia herba alba* récoltée de la région Ouenza (Wilaya de Tébessa).

1. Etude phytochimique de la plante *Artemisia herba alba*

1.1. Récolte et identification de la plante

La plante *Artemisia herba alba* (Fig.10) a été récoltée au début du mois d'Avril 2022 à Ouenza (Wilaya de Tébessa), coordonnées, 35° 57' 00" nord, 8° 08' 00" est (Figure 11). L'identification taxonomique de la plante a été effectuée par Dr. Sebti botaniste au département d'écologie à l'université de Jijel.

La plante est lavée puis séchée à l'air libre et à l'ombre pendant une semaine. Devenue sèche, la partie aérienne de la plante a été broyée à l'aide d'un moulin à café puis stockées dans des bocaux fermés et placée dans un endroit à l'abri de la lumière et de la chaleur jusqu'à son utilisation.



Figure 10. La plante *Artémisia herba alba* (Wilaya de Tébessa).

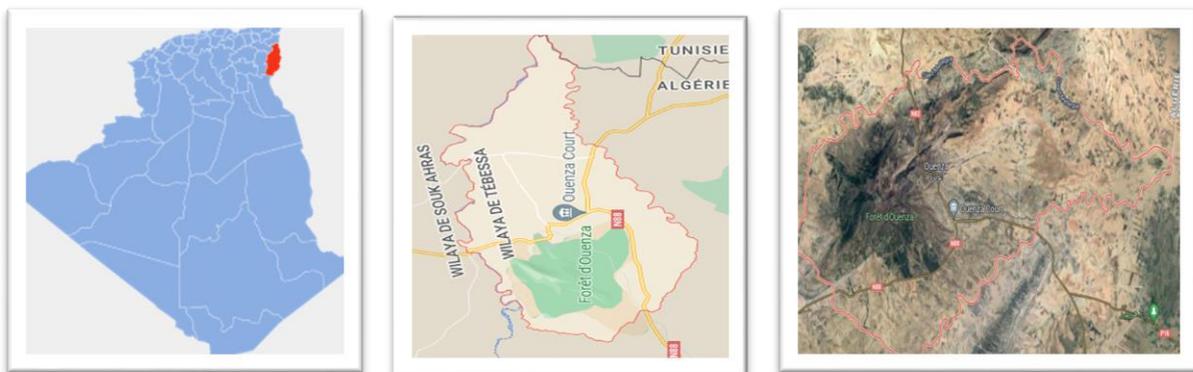


Figure 11. Localisation et carte graphique de la zone d'échantillonnage.

1.2. Préparation de l'extrait méthanolique

La préparation de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de la plante *Artémisia herba alba* a été réalisée selon le protocole décrit par Nostro et *al.*, (2000) et Dib et *al.*, (2021). La plante broyée est soumise à une extraction par macération dans le méthanol 96% à raison de 10% (50g de la poudre de la plante pour 500 ml du solvant) sous agitation continue et à l'abri de la lumière pendant 24h. Après filtration sous papier Wattman N°3, le filtrat est évaporé à sec en utilisant un évaporateur rotatif (BUCHI R-300) à 40°C avec une rotation de 95 à 100 rpm (Figure 12). Cette opération a été effectuée 3 fois sur le marc c'est à dire par épuisement. Après évaporation, le résidu sec obtenu appelé extrait méthanolique est pesé pour calculer le rendement d'extraction selon la formule suivante :

$$\text{Rendement d'extraction en (\%)} = (E_1/E_0) \times 100$$

Avec : E_1 : masse de l'extrait sec obtenu (g), E_0 : masse de la prise d'essai de départ (g).

L'extrait méthanolique obtenu a été stockés à +4°C jusqu'à utilisation ultérieure.



Figure 12. Etapes de préparation de l'extrait méthanolique d'*Artémisia herba alba*.

1.3. Préparation de l'extrait aqueux

La préparation de l'extrait aqueux été réalisé par décoction selon la méthode décrite par (Kandil et *al.*, 1994). Une quantité de 50 g de la plante en poudre a été mélangé avec 500 ml d'eau distillée stérile et bouillis pendant 15 min à 100°C. L'extrait a été ensuite filtré en utilisant du papier filtre Wattman n° 3, le filtrat est évaporé à sec en utilisant un évaporateur rotatif (BUCHI R-300) à 40°C avec une rotation de 95 à 100 rpm (Figure 13). Après évaporation, le résidu obtenu appelé extrait aqueux est pesé pour calculer le rendement par la même façon que pour l'extrait méthanolique. Ensuite, l'extraits sec obtenu a été conservé à +4°C jusqu'à utilisation.



Figure 13. Etapes de préparation de l'extrait aqueux d'*Artémisia herba alba*.

1.4. Extraction des d'huile essentielles

Pour extraire les huiles essentielles, la partie aérienne d'*A. herba alba* séchée et pesée (100g) a été coupée en petits morceaux et soumise à une extraction par hydro-distillation pendant 3 h à l'aide d'un appareil de type Clevenger (Fig.14). Les huiles essentielles ainsi obtenues ont été pesées pour calculer le rendement puis stockées à 4 °C jusqu'à leur utilisation (Aloui et *al.*, 2016).



Figure 14. Extraction des huiles essentielles d'*Artémisia herba alba* par hydrodistillation (Appareil de type Clevenger)

Le rendement en huiles essentielles (R_{HE}) est défini comme étant le rapport entre la masse de l'huile essentielle (M_{HE}) obtenu et la masse de matière végétale (M_{MV}). Il est exprimé en pourcentage et donné par la relation suivante (Miloudi et *al.*, 2018).

$$R_{HE} (\%) = \frac{M_{HE}}{M_{MV}} \times 100$$

R_{HE} : Rendement en huile essentielle (%). M_{HE} : Masse de l'huile essentielle obtenue (g). M_{MV} : Masse de matière végétale traitée (g).

1.5. Analyse des extraits et des huiles essentielles par GC-MS

L'analyse chimique des extraits méthanolique et des huiles essentielles ont été réalisées en utilisant la chromatographie gazeuse (Shimadzu GC-2010) couplée au spectromètre de masse (QP2010) ou GC-MS. 2 µl de l'échantillon a été injecté dans l'injecteur sur une colonne capillaire en verre OV1701 de 25 m. Le gaz vecteur (Helium) a été utilisé à un débit de 1 ml/min. Les températures de l'injecteur et du détecteur ont été maintenues à 250 °C. Le programme de température était de 80°C/120°C/250°C fonctionnant à une énergie d'ionisation de 70 eV et balayant la plage de 50 à 550 m/z. La durée totale de fonctionnement a été achevée en 45 minutes. Le chromatogramme obtenu par chromatographie en phase gazeuse a ensuite été analysé en spectrométrie de masse pour obtenir les masses de toutes les fractions séparées. L'identification des composants a été réalisée par le temps de rétention et la comparaison des spectres de masse de pics inconnus avec ceux stockés dans Wiley 8 et la bibliothèque GC-MS de l'Institut National des Standards et de la Technologie (Nist 05).

1.6. Dosage des phénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux a été réalisé par la méthode Singleton et Rossi, (1965) en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu. L'interaction entre le Folin-Ciocalteu qui est un acide de couleur jaune et les résidus phénoliques conduit à la formation d'un complexe coloré en bleu dont l'intensité de la coloration est proportionnelle avec la concentration des polyphénols dans l'extrait. Pour réaliser ce dosage, 250 µl de l'extrait dilué en 1/100ème sont additionnés à 1 ml d'eau distillée et 250 µl du réactif de Folin-Ciocalteu (5%). Après 5 min de repos, 1 ml de Na₂CO₃ (7.5%) a été ajouté, le mélange est ensuite incubé pendant 60 min à 90 min à température ambiante et à l'abri de la lumière. Enfin la densité optique est lue à 760 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (*SpecORD 50 plus*). La teneur en composés phénoliques dans l'extrait est déterminée en se référant à la courbe d'étalonnage obtenue avec l'acide gallique aux concentrations allant de 0 à 200 µg/ml. Les résultats sont exprimés en milligramme équivalent acide gallique par gramme de l'extrait sec. Tous les dosages ont été réalisés 3 fois.

1.7. Dosage des flavonoïdes totaux

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé par la méthode colorimétrique, Selon Dewanto et al., (2002), qui base sur la formation d'un complexe jaune entre les flavonoïdes et le chlorure d'aluminium. 250 µl de l'extrait dilué en 1/1000ème sont mélangés avec 75 µl de NaNO₂ (5%). Après un repos de 6 min, 150 µl d'AlCl₃ (2%) et 500 µl de NaOH (1M) sont ajoutés, le volume est complété à 2,5 ml d'eau distillée, ensuite la densité optique est lue à 510 nm à l'aide d'un

spectrophotomètre (*SpecoRD 50 plus*). La teneur en flavonoïdes totaux est exprimée en milligramme équivalent quercétine par gramme DE, en utilisant une courbe d'étalonnage de la quercétine préparée aux concentrations comprises entre 0 et 200 µg/ml. Tous les dosages ont été effectués 3 fois.

1.8. Dosage des tanins hydrolysables et condensés

Le dosage des tannins hydrolysables est réalisé selon le protocole de Mole et Waterman (1987). 0,2 g de la plante broyée ont été macérés 18 h dans 10 ml de méthanol 80 %, le mélange a été filtré en utilisant un papier Whatman N°1. 1 ml du filtrat a été additionné à 3,5 ml d'une solution préparée à base de trichlorure ferrique (FeCl₃) 0,01 M dans l'acide chlorhydrique (HCl) 0,001 M. Après 15 secondes, l'absorbance du mélange a été lue à 660 nm. Les tanins hydrolysables ont été exprimés par la formule suivante :

$$\text{TH (\%)} = \frac{A \times M \times V}{E_{mole} \times P}$$

Avec :

TH : tanins hydrolysables ; **A** : absorbance ; **E mole** : 2169 de l'acide gallique (constante exprimée en mole) ; **M** : masse = 300 ; **V** : volume de l'extrait utilisé ; **P** : poids de l'échantillon.

Les résultats ainsi représentés sous forme de pourcentage (%), sont convertis en gramme par gramme de matière sèche (Bouterfas et *al.*, 2013).

1.9. Dosage des tanins condensés

La quantification des tanins condensés a été faite par la méthode de Swain et Hillis (1959). 0,2 g de la plante broyée ont été macérés 18 h dans 10 ml de méthanol 80 %. Le mélange est filtré en utilisant un papier Whatman N°1. 1 ml de filtrat a été additionné à 2 ml d'une solution préparée à base de vanilline 1 % dans l'acide sulfurique 70 %. L'ensemble du mélange a été placé dans un bain marie 15 min à 20°C à l'abri de la lumière. L'absorbance du mélange est lue à 500 nm. Les tanins condensés sont exprimés par la formule :

$$\text{TC (\%)} = \frac{5,2 \times 10^{-2} \times A \times V}{P}$$

Avec :

TC : tanins condensés ; **5,2 x 10⁻²** : constante exprimée en équivalent de cyanidines ; **A** : absorbance ; **V** : volume de l'extrait utilisé ; **P** : poids de l'échantillon.

Les résultats sont reformulés en gramme par gramme de matière sèche (Bouterfas et *al.*, 2013).

2. Evaluation de l'activité anti-oxydante *in vitro*

2.1. Etude des propriétés anti-radicalaires par le test au DPPH°

Le DPPH° est un radical libre stable de couleur violacée qui absorbe à 517 nm. En présence de composés anti-radicalaires, le radical DPPH° est réduit et change de couleur en virant au jaune (Fig.15). Le test du DPPH° a été déterminé par la méthode décrite par Ancerewicz et *al.*, 1998.

Pour cela, 500µl de l'extrait méthanolique, aqueux ou d'huile essentielle d'*Artémisia herba alba* à différentes concentrations (0 à 200 µg/ml) sont additionné à 1 ml de la solution méthanolique de DPPH° (100µM). Après agitation et incubation pendant 30 min à température ambiante et à l'abri de la lumière, l'absorbance est lue à 517nm à l'aide d'un spectrophotomètre (JASCO). Le mélange contenant 500µl de méthanol et 1 ml de DPPH° est considéré comme control négatif. L'acide ascorbique est utilisé comme standard aux mêmes concentrations utilisées pour les extraits. Tous les dosages ont été réalisés 3 fois. L'activité anti-radicalaire est exprimée en pourcentage de réduction du DPPH°, en utilisant la formule suivante :

$$I (\%) = \frac{A_B - A_A}{A_B} \times 100$$

Avec :

I : pourcentage de réduction du DPPH°.

A_B : Absorbance du control négatif.

A_A : absorbance de l'échantillon.

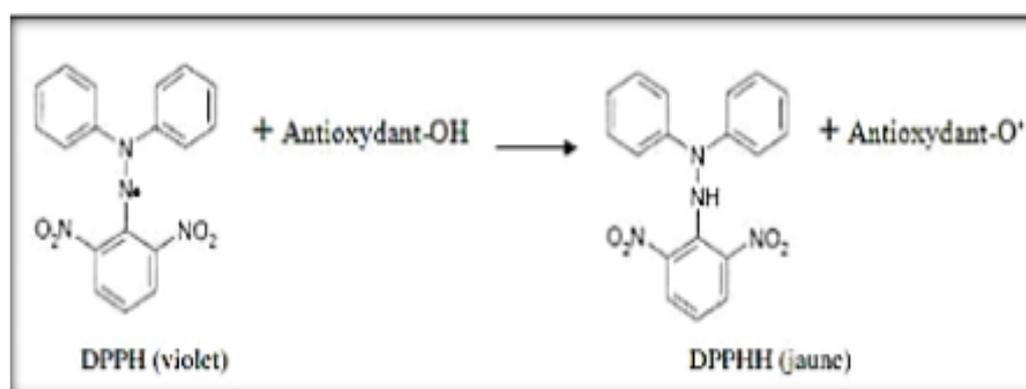


Figure 15. Réaction de test DPPH° (2,2 Diphenyl 1 picrylhydrazyl) (Ancerewicz et *al.*, 1998).

L'activité anti-radicalaire a été exprimée également sous forme d'IC₅₀ (µg/ml) ; la concentration nécessaire pour induire une réduction de 50% du radical libre DPPH°.

2.2. Mesure du pouvoir réducteur du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Le piégeage du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) a été déterminé par la méthode Ruch et *al.*, (1989). Pour ce dosage, 0.75 ml de l'H₂O₂ (10 mM) préparé dans le tampon phosphate (0.1M, pH=7,4) sont ajoutés à 1 ml de l'extrait méthanolique d'*Artémisia herba alba* à différentes concentrations (2, 1, 0.5, 0.25, 0.125 mg/ml). Après incubation 30 minutes à l'abri de la lumière et à température ambiante, l'absorbance a été mesurée à 240 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (JASCO) et ce contre un blanc préparé dans les mêmes conditions. L'acide ascorbique est utilisé comme standard aux mêmes concentrations utilisées pour l'*Artémisia herba alba*. Le pourcentage de piégeage de H₂O₂ par l'extrait est calculé selon la formule suivante :

$$\text{H}_2\text{O}_2 (\%) = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100$$

Avec :

A₀: absorbance du blanc. **A₁**: absorbance de H₂O₂ en présence de l'extrait.

L'activité anti-radicalaire a été exprimée également sous forme d'IC₅₀ (µg/ml) ; la concentration nécessaire pour induire une réduction de 50% du peroxyde d'hydrogène.

2.3. Pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP)

Le pouvoir réducteur d'un extrait est associé à son pouvoir anti-radicalaire. Cette technique (FRAP ferric reducing antioxidant power), permet de mesurer la capacité des extraits testés à réduire le fer ferrique (Fe³⁺) présent dans le complexe K₃Fe (CN)₆ en fer ferreux (Fe²⁺).

Dans cette étude, la méthode décrite par Chew et *al.*, (2009) a été adoptée pour déterminer le pouvoir réducteur des extraits.

A 1ml de l'extrait ou d'acide ascorbique comme control positif à différentes concentrations (0 à 200µg/ml), sont ajoutés 2,5ml du tampon phosphate (0,1M ; pH = 6,6) et 2,5ml d'une solution de potassium ferricyanide à 1%. Le mélange est agité puis incubé à 50°C pendant 20 min. Après l'incubation, 2.5ml de TCA (acide trichloracétique) à 10% sont ajoutés suivie d'une centrifugation à 3000xg pendant 10 minutes. 2,5ml de surnageant sont prélevés, la dilution se fait avec 2,5ml d'eau distillée puis 0,5ml de Fe Cl₃ à 0,1% sont ajoutés. Le tout est incubé à 28°C pendant 30 minutes. L'absorbance est mesurée à 700nm. L'augmentation de l'absorbance indique l'augmentation du pouvoir réducteur des extraits testés.

2.4. Test de piégeage des radicaux d'hydroxyles (OH°)

Les radicaux d'hydroxyles sont les plus réactifs, ils peuvent oxyder des acides aminés, produire des coupures de brin d'ADN et des modifications des bases puriques et pyrimidiques. Ils peuvent attaquer les lipides membranaires et les lipoprotéines, initiant ainsi la peroxydation lipidique.

Ce test a été réalisé selon la méthode décrite par Türkan Kutlu, (2014) avec quelques modifications. 1ml de chaque extrait à différentes concentrations (0 à 200µg/ml) est ajouté à 1 ml de FeSO₄ (1.5 mM), 0.7 ml de H₂O₂ (6 mM) et 0.3 ml de salicylate de sodium (20 mM). Après 1 h d'incubation à 37°C, l'absorbance du mélange réactionnel est lue à 562 nm. L'acide ascorbique a été utilisé comme contrôle positif. La capacité de piégeage des radicaux hydroxyles a été calculée en utilisant l'équation suivante :

$$I (\%) = [(A1 - A2) / A1] \times 100.$$

Où : A1 : absorbance du control. A2 : absorbance de l'essai.

2.5. Test ABTS+

Ce test a été réalisé selon la méthode décrite par Khan et al. 2012. L'ABTS a été dissous dans l'eau distillée à une concentration de 7 nM. La solution du radical cation ABTS^{•+} a été obtenue en incubant pendant 12 à 16 h à l'obscurité et à la température ambiante un mélange à volumes égaux de la solution mère d'ABTS avec une solution de persulfate de potassium à 2,45 nM.

La solution ABTS^{•+} a été diluée avec de l'éthanol jusqu'à une absorbance de 0,700 ±0,02 à 734 nm avant l'utilisation. Ensuite, 1,5 ml de la solution d'ABTS^{•+} a été mélangé avec 50 µl d'extrait de la référence (acide ascorbique) à différentes concentrations (0 à 200 µg/ml). Les absorbances sont mesurées à 734 nm après une incubation de 10 minutes à l'obscurité et à la température ambiante. Trois essais ont été effectués pour chaque concentration de produit testé et les résultats exprimés en Pourcentage d'Inhibition (PI) et en CI50 comme précédemment décrits pour le test DPPH°.

3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

3.1. *In vitro* : Test d'inhibition de la dénaturation des protéines

L'activité anti-inflammatoire *in vitro* des extraits éthanolique et aqueux et des huiles essentielles d'*Artemisia herba alba* a été effectuée selon la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines (Kar et al., 2012). La méthode consiste à préparer le mélange réactionnel contenant 2,5 ml du PBS (pH=6.4), 0,5ml de solution de BSA 5% et 50µl des extraits à tester à différentes concentrations (12,5µg/ml à 100 µg/ml). Un contrôle a été préparé dans les mêmes conditions par le diclofénac de sodium (anti-inflammatoire de référence).

Le mélange a été incubé à 37 °C pendant 15 min puis ré-incubé à 70 °C pendant 5 min. Après refroidissement, l'absorbance a été lue à 600 nm. Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines est calculé comme suit :

$$\% \text{ d'inhibition} = [(Ac - At) / Ac] \times 100$$

Avec : **Ac** : Absorbance du contrôle, **At** : Absorbance de l'échantillon (test).

Le contrôle représente 100% des protéines dénaturées ; et les résultats sont comparés avec le Diclofénac sodium.

3.2. *In vivo* : Test de l'œdème plantaire induit chez la souris par la carragénine

Des souris *Swiss albinos* mâles fournis par l'institut Pasteur d'Alger ont été utilisées dans cette expérimentation. Ils ont un poids moyen de 30g. Les souris sont maintenues dans l'animalerie de l'Université de Jijel dans des conditions standards, une température ambiante de 22°C, une humidité relative de 60 % et à un cycle de lumière/obscurité de 12 /12 h. Les souris sont placées dans des cages en plastique. Ils ont accès libre à la nourriture et à l'eau.

Pour mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire des extraits méthanolique et aqueux et des huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*, un modèle expérimental d'inflammation aigue de la patte des rats induit par la carragénine a été sélectionné selon la méthode de (Winter et al., 1963). Pour cela, 30souris ont été mises à jeune 12 heures avant l'essai et sont répartis en 5 lots de 5 souris chacun comme suit :

- Lot 1 (Carragénine) : Les souris reçoivent 0,1 ml de la carragénine à 1 % (dans le NaCl 0.9%) par injection en sous cutanée sous le coussinet plantaire de la patte arrière droite et 0,25ml du NaCl (0.9%) 30mn avant injection de la carragénine.

- Lot 2 (Carragénine + Diclofénac) : Les souris reçoivent 0,5 ml de diclofénac à 50 mg/kg par gavage gastrique 45min avant l'injection de 0,1 ml la carragénine à 1 % en sous cutanée sous le coussinet plantaire de la patte arrière droite.
- Lots 3 (Carragénine + EM) : Les souris reçoivent 0,5 ml de l'extrait méthanolique (EM) d'*Artémisia herba alba* à 50 mg /kg par gavage gastrique 45min avant l'injection sous cutanée de 0.1ml de la carragénine à 1 % sous le coussinet plantaire de la patte arrière droite.
- Lots 4 (Carragénine + EA) : Les souris reçoivent 0,5 ml de l'extrait méthanolique (EM) d'*Artémisia herba alba* à 50 mg /kg par gavage gastrique 45min avant l'injection sous cutanée de 0.1ml de la carragénine à 1 % sous le coussinet plantaire de la patte arrière droite.
- Lots 5 (Carragénine + HE) : Les souris reçoivent 0,5 ml de l'huile essentielle (HE) d'*Artémisia herba alba* à 50 mg/kg 45min avant l'injection sous cutanée de la carragénine à 1 % sous le coussinet plantaire de la patte arrière droite.

On considère la patte arrière gauche de chaque rat comme témoin. L'œdème causé par la carragénine sera traduit en volume et sera mesuré par le pied à coulisse (*Digital Caliper*), ce qui permet de suivre l'évolution du processus inflammatoire et de comparer cette activité à celle d'un anti-inflammatoire de référence, le diclofénac, et ce chaque heure pendant 4h. La mesure du pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte arrière droite des rats traités par rapport au lot traité par la carragénine seule permet d'évaluer l'activité anti-inflammatoire selon la formule suivante :

$$\% \text{ INH} = \frac{VT_f - VTP}{VT_f} \times 100$$

VT_f : le volume de l'œdème chez les rats témoins ayant reçu uniquement la carragénine 1%.

VTP : le volume de l'œdème chez les rats traités. Le volume de l'œdème VT à un temps t donné est calculé comme suit : VT = V_t - V₀, V₀ : volume initial de l'œdème. V_t : volume du l'œdème au temps t.

4. Evaluation de l'effet gastro-protecteur d'*Artémisia herba alba in vivo*

4.1. Entretien et traitement des animaux

L'étude a été menée sur 25 souris femelles de poids moyen de 30 g, provenant de L'institut Pasteur d'Alger, (Algérie). Les souris sont maintenues dans l'animalerie de l'Université de Jijel dans des conditions standards, une température ambiante de 22°C, une humidité relative de 60 % et à un cycle de lumière/obscurité de 12 /12 h. Les souris sont placées dans des cages en plastique. Ils ont accès libre à la nourriture et à l'eau.



Figure 16. Souris utilisés dans notre étude.

L'activité gastro-protectrice d'*Artémisia herba alba* a été testée contre l'ulcère expérimentalement induit par le diclofénac, selon le protocole décrit par Saiah et *al.*, (2017). Les animaux sont répartis en 5 lots de 5 souris chacun.

- Lot 1 (Témoin) : Les souris reçoivent quotidiennement 0.5 ml de l'eau distillée par voie orale pendant 4 j.
- Lot 2 (Diclofénac) : Les souris reçoivent quotidiennement 0,5 ml de l'eau distillée par voie orale pendant 3 j, et 0,5 ml de diclofénac (150mg /kg) par voie orale dans le quatrième jour.
- Lot 3 (Ranitex + Diclofénac) : Les souris reçoivent quotidiennement matin et soir, 0,5ml de Ranitex par voie orale à la dose de (20 mg/kg/j) pendant 3 j et 0,5 ml de diclofénac (150mg /kg) par voie orale dans le quatrième jour.
- Lot 4 (AEM + Diclofénac) : Les souris reçoivent quotidiennement matin et soir, 0,5ml de l'extrait méthanolique d'*Artemisia herba alba* (AEM) par voie orale à la dose de (100 mg/kg/j) pendant 3jours et 0,5 ml de diclofénac (150mg /kg) par voie orale le quatrième jour.
- Lot 5 (AHE + Diclofénac) : Les souris reçoivent quotidiennement matin et soir, 0,5ml des huiles essentielles d'*Artemisia herba alba* par voie orale à la dose de (100 mg/kg/j) pendant 3jours et 0,5 ml de diclofénac (50mg /kg) par voie orale le cinquième jour.

Le sacrifice des souris a été réalisé 4h après l'administration du diclofénac (Saiahet *al.*, (2017), le sang est récupéré sur des tubes héparines pour le dosage de la CRP, et les estomacs et les intestins de chaque souris sont prélevés pour l'évaluation des paramètres de stress oxydant et l'étude histologique macro-et microscopique.

4. 3. Mesure des paramètres gastriques

4.3.1. Etude macroscopique et détermination de l'indice d'ulcère

Les estomacs ont été ouverts le long de la plus grande courbure puis rincés avec de l'eau physiologie pour éliminer le contenu gastrique et étalés pour faciliter le comptage des lésions. L'indice d'ulcère (IU) a été déterminé selon (Main et Whittle, 1975) et (Ajaikumar et *al.*, 2005).

$IU = [1 \times (\text{Nombre de lésions de garde 1}) + 2 \times (\text{Nombre de lésions de garde 2}) + 3 \times (\text{Nombre de lésions de garde 3})] \times 10^{-1}$.

% d'inhibition d'ulcère = $[(IU \text{ du témoin} - IU \text{ du traité}) / (IU \text{ du témoin})] \times 100$.

Les niveaux d'ulcères : 0 = pas d'ulcère, 1= ulcère superficiel, 2= ulcère profond, 3= perforation.

4.3.2. Mesure de la production de mucus gastrique

Nous avons délicatement gratté la muqueuse gastrique de chaque estomac à l'aide d'une lame en verre pour récupérer le mucus. Le poids a été pris en utilisant une balance électronique de précision (Ngenge et *al.*, 2016).

4.4. Dosages tissulaires

4.4.1. Préparation de la fraction cytosolique

La préparation de la fraction cytosolique a été effectuée selon la méthode décrite par (Sanmugapriya et Venkataraman, 2006). Après rinçage des organes 2fois dans du NaCl 0.9%, nous avons coupé les estomacs et les intestins en petit morceaux. Ensuite nous avons homogénéisé 1g de chaque tissu avec 3 volumes de tampons phosphate (0.15M, PH 7.4) contenant de KCl (1.17%) et 30 μ l du Triton pour faciliter le broyage. Le mélange a été broyé à l'aide d'un potter manuel et centrifugé à 2000 rpm pendant 15 mn à 4 ° C pour séparer les débris cellulaires, le surnageant obtenu est ensuite centrifugé à 9600rpm à 4 ° C pendant 30mn. Le surnageant ainsi obtenu est conservé à 4°C et est ensuite utilisé pour réaliser les mesures des paramètres du stress oxydant cytosolique.

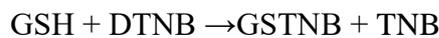
4.4.2. Dosage des protéines

Les protéines ont été dosées selon la méthode de Bradford (1976). Cette méthode est basée sur un dosage colorimétrique détectant le changement de couleur du Bleu de Coomassie à 590 nm, après complexation avec les acides aminés aromatiques et les résidus hydrophobes des acides aminés présents dans l'échantillon. Le changement de l'absorbance est proportionnel à la

quantité de colorant lié donc à la concentration en protéines dans l'échantillon. Pour cela, 1ml de Bleu de Coomassie a été ajouté à 50 µl de l'échantillon dilués au 1/10ème. Ensuite le mélange a été incubé à température ambiante pendant 20 min et la DO a été lue à 590 nm. La concentration des protéines a été déterminée en à l'aide d'une courbe d'étalonnage préparée avec de l'albumine sérique bovin (BSA) aux concentrations (0-1mg/ml) dans les mêmes conditions.

4.4.3. Dosage du glutathion (GSH)

Dosage du GSH est fondé sur la méthode colorimétrique d'Ellman (1959) utilisant le réactif DTNB (acide 5,5'- Dinitrobenzoïque). Le principe de la réaction est basé sur l'oxydation du GSH par le DTNB, ce qui entraîne la libération de l'acide thionitrobenzoïque (TNB) qui présente une absorbance maximale à 412 nm dans un pH alcalin, selon la réaction suivante :



50µl du surnageant de chaque organe sont dilués dans 10ml de tampon phosphate (0,1 M, pH= 8). 20µl du DTNB (0,01M) sont ajoutés à 3ml du mélange de dilution. Après 15min d'incubation, la lecture de la DO est effectuée à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA (5%).

Le taux du GSH est déduit à partir d'une gamme étalon de glutathion préparé dans les mêmes conditions que le dosage, et les concentrations sont exprimés en millimoles de glutathion par gramme de poumon ou de rein.

4.4.4. Dosage du malone-dialdéhyde (MDA)

Le MDA est un produit des réactions de peroxydation lipidique qui se forme lors de l'attaque des lipides polyinsaturés par les espèces réactives de l'oxygène. Dans notre étude, les taux du MDA tissulaire sont évalués selon la méthode d'Okhawa et *al.*, (1979). Le dosage repose sur la formation en milieu acide et à chaud (100°C) entre le MDA et l'acide thiobarbiturique (TBA) d'un complexe coloré en rose extractible par les solvants organiques comme le n-butanol et qui absorbe à 530 nm. Pour cela, 0.5 ml de la fraction cytosolique a été ajouté à 0.5 ml d'acide trichloracétique (TCA) 20% et 1ml d'acide thiobarbiturique (TBA) à 0.67%. Après incubation au bain marie à 100°C durant 15 minutes puis refroidissement, 4 ml de n-butanol ont été additionnés, le mélange est ensuite centrifugé pendant 15 minutes à 3000 tours /min. L'absorbance du surnageant est mesurée à 530 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions. La concentration du MDA est exprimée en mmole/mg de protéines. Elle est obtenue grâce à une courbe d'étalonnage réalisée avec du 1,1',3,3'- tetraethoxypropane faite dans les mêmes conditions.

4.4.5. Mesure de l'activité enzymatique du superoxyde dismutase (SOD)

La SOD est une enzyme antioxydante très importante dans le maintien d'une basse concentration de l'anion superoxyde. Elle catalyse la dismutation de l' $O_2^{\cdot-}$ en peroxyde d'hydrogène et en oxygène. L'activité enzymatique du superoxyde dismutase cytosolique a été déterminée selon la méthode décrite par Marklund et Marklund, (1974). Le principe est basé sur la capacité de la SOD à inhiber l'auto-oxydation du pyrogallol.

Pour la mesure de l'activité de la SOD, le milieu réactionnel contient 850 μ L du tampon tris HCL (50mM, PH=8.2), 16 μ L de la fraction cytosolique, 100 μ L de l'EDTA (10mM) et ensuite 50 μ L de pyrogallol (2.5 mM dans HCL 10mM). La lecture de la DO est effectuée à 420 nm chaque minute pendant 5 minutes. L'activité enzymatique du superoxyde dismutase est exprimée en UI/mg de protéines selon la relation suivante :

$$\text{Inhibition total (\%)} = (\text{DO Blanc} - \text{DO Echantillon} / \text{DO Blanc}) \times 100$$

$$\text{SOD (UI /mg)} = (\text{Inhibition total (\%)} / n) \times 50$$

Avec : n : la quantité de protéines (en mg) présente dans le volume de l'échantillon utilisé.

4.4.6. Mesure de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)

L'activité de la catalase a été déterminée selon la méthode décrite par Clairbone (1985). Le principe est basé sur la disparition du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en présence de la source enzymatique à 25° C. Un mélange constitué de 1ml du tampon phosphate (KH_2PO_4 0,1M, pH=7,2), 0,950 ml du peroxyde d'hydrogène (0,019M) et 0.025 ml de la source enzymatique est préparé. L'absorbance est mesurée à 240 nm chaque minute pendant 2mn. L'activité enzymatique est exprimée en UI /g de protéine selon la relation suivante :

$$\text{Activité CAT (UI/mg de protéine)} = (2.30333/T * \log A1/A2) / [\text{protéines}].$$

Avec : T : intervalle du temps en mn. A1 : densité optique au temps 0 mn et A2 : densité optique au temps 1 mn.

4.4.7. Mesure de l'activité enzymatique de la glutathione peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GSH-Px) a été mesurée par la méthode Flohé et Günzler (1984). Cette méthode est basé sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de GSH -Px. Pour cela, 0.4 ml de GSH (0.1mM) est ajouté à 0.2 ml de l'homogénat, puis nous avons additionné 0.2 ml de solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH7.4),

après 5 mn d'incubation 0.2 ml de H₂O₂ (1.3 mM) sont ajoutés pour initier la réaction. Après 120 mn, 1 ml de TCA (1%) est additionné pour l'arrêter. Le mélange est mis dans un bain de glace pendant 30 mn, puis centrifuger durant 10 minutes à 3000 rpm. 2.2 ml de solution tampon TBS sont additionnés à 0.48 ml de surnageant et 0.32 ml de DTNB (1 mM). Après agitation, la lecture de la densité optique est effectuée à 412 nm. La détermination de l'activité enzymatique de la GSH-Px a été calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{GSH-Px } (\mu\text{mol GSH/mg protéine}) = X / [\text{protéine}]$$

$$X = [(\text{DO Echantillon} - \text{DO Blanc}) \times 0.04] / \text{DO Blanc}$$

X = Quantité de GSH disparue (oxydée).

4.4.8. Mesure de l'activité enzymatique de la glutathione-S-transférase (GST)

La mesure de l'activité de la GST a été réalisée par la méthode de Habig et *al.*, (1974), celle-ci consiste à fournir à l'enzyme le substrat 1-chloro, 2,4-dinitrobenzène (CDNB), qui réagit facilement avec nombreuses formes de GST et du glutathion. La réaction de conjugaison de ces deux produits entraîne la formation d'une nouvelle molécule qui absorbe la lumière à 340 nm, la variation de la densité optique est mesurée chaque minute pendant 5 minutes. Après incubation du mélange réactionnel contenant 1700 µl du tampon phosphate (0.1 M, pH = 6.5) et 100µl du CDBN (20 mM), à 37°C pendant 10 mn, la réaction est démarrée par l'addition de 100µl de l'homogénat dilué à 1/100 et de 100 µl de glutathion (20mM). La densité optique est lue chaque minute pendant 5 minutes à 340 nm. Le calcul de l'activité de la GST se fait selon la réaction suivante :

$$\text{Enzyme (UI/ml)} = [(\Delta A_{340} / \text{min test} - \Delta A_{340} / \text{min blanc}) / (V_t) (fd)] / [(9,6) (ve)]$$

V_t : Volume total (en millilitre) de l'essai. F_d : Facteur de dilution. V_e : (volume en millilitre) de l'enzyme utilisée et 9,6 : coefficient d'extinction millimolaire du glutathion-1-chloro-2,4-dinitrobenzène conjugué à 340nm.

$$\text{UI/ mg de protéine} = \text{Enzyme (UI/ml)} / [\text{protéine}] (\text{mg/ml}).$$

4.5. Etude histologique

L'étude a été réalisée au sein de laboratoire de Dr. Hamel, Oasis jijel.

Les fragments d'estomacs et d'intestins sont coupés en tranches fines et fixées dans le formol 10%. Un processus de déshydratation est réalisé par trempage dans des bains successivement plus concentré d'éthanol puis dans l'éthanol absolu, puis dans du xylène pour éliminer l'alcool. Ensuite tremper dans des bains de paraffine et laissés se solidifier à froid. Après la réalisation des blocs, des coupes de 5µm d'épaisseur ont été préparé à l'aide du microtome. Les coupes obtenues sont ensuite déparaffinées par le xylène puis réhydratées dans des bains d'éthanol successivement moins concentrés, puis dans l'eau, ensuite colorées avec l'hématoxyline et l'éosine, afin de permettre la mise en évidence des noyaux (bleu pourpre) et du cytoplasme (rouge) lors de l'observation microscopique (Farias et *al.*, 2014).

Pour l'observation microscopique des coupes colorées, ces dernières sont montrées sur des lames de verre préalablement recouvertes de colle de gélatine pour en assurer l'adhérence, puis recouvertes d'une lamelle avant durcissement.

4.6. Analyse statistique

Les résultats numériques et graphiques sont représentés sous forme de moyenne \pm écartype. Nos résultats sont vérifiés par le test de *student* avec un seuil de signification supérieur à 95% ($p < 0.05$).

($P > 0.5$), effet non significatif ns.

($p < 0.05$), désigne effet significatif *.

($p < 0.01$), désigne effet très significatif **.

($p < 0.001$), désigne effet hautement significatif ***.

Résultats et Discussion

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'activité anti-oxydante, anti inflammatoire et antiulcéreuse de l'extrait méthanolique, aqueux et des huiles essentielles d'*Artémisia herba alba* (AHA) *in vitro* et *in vivo*.

1. Etude phytochimique de l'*Artémisia herba alba*

Les résultats de l'étude phyto-chimique d'*Artémisia herba alba* sont représentés ci-dessous.

1.1. Rendements d'extractions

a. Rendement d'extrait méthanolique

Les résultats du rendement d'extraction de l'extrait méthanolique sont représentés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Rendement d'extraction de l'extrait méthanolique d'*Artémisia herba alba*

L'échantillon	Poids de l'extrait sec	Poids du matériel végétal	Rendement d'extraction (%)
<i>Artémisia herba alba</i>	14.24 g	60 g	23.73 %

D'après les résultats obtenus, le rendement d'extraction est important, il est de 23.73 % par rapport au poids initial de la poudre végétale. L'extrait obtenu est de couleur vert foncé avec une odeur forte caractéristique de la plante.

A partir des résultats obtenus, le rendement calculé est supérieur à celui rapporté par Gacem et *al.*, (2019), où le rendement de l'extrait méthanolique d'*A. herba alba* était de 8.14%. Et aussi mieux que celui trouvé par Ghazi et *al.*, (2015) où le rendement d'extraction de *Artemisia mesatlantica* était de 11.1 %. Dans l'étude de Benchattouh et *al.*, (2022), le rendement d'extraction méthanolique d'*A. herba alba* était de 9.56%.

Les rendements d'extraction dépendent de plusieurs facteurs à savoir la méthode et les conditions d'extraction (le temps de macération, la température, le choix du solvant) (Telli et *al.*, 2010 ; Dent et *al.*, 2013). Le contenu en composés chimiques, l'origine géographique (climat et sol), la saison de la récolte, les conditions et la durée de stockage, les parties de la plante utilisées dans l'extraction influencent également le rendement d'extraction (Fellah et *al.*, 2006).

b. Rendement de l'extrait aqueux

Les résultats du rendement de l'extrait aqueux sont représentés dans le tableau 4 ci-dessous. D'après les résultats obtenus, le rendement d'extraction est important, il est de 36.82 % par rapport

au poids initial de la poudre végétale. L'extrait obtenu est de couleur marron foncé avec une odeur forte caractéristique de la plante.

Tableau 4. Rendement d'extraction de l'extrait aqueux d'*Artémisia herba alba*

L'échantillon	Poids de l'extrait sec	Poids du matériel végétal	Rendement d'extraction (%)
<i>Artémisia herba alba</i>	29.46 g	80 g	36.82 %

Selon les résultats obtenus, le rendement de l'extrait aqueux est supérieur à celui rapporté par Amamra et al., (2019), où le rendement de l'extrait aqueux d'*A. herba alba*, d'*A. Campestris*, et d'*A. absinthium* était de 15.80% ,17.62 % et 12 % respectivement. Et aussi mieux que celui trouvé par Gacem et al., (2019) où le rendement d'extraction d'*A. herba alba* était de 5.25 %. Dans l'étude de Ghazi et al., (2015) et Benchettouh et al., (2022), le rendement de l'extrait aqueux d'*Artemisia mesatlantica* et d'*A. herba alba* était de 0.17% et 17.35% respectivement. Cette différence dans les rendements d'extraction est due à plusieurs facteurs entre autres la qualité d'échantillon, la distribution géographique et le solvant d'extraction utilisé (Fellah et al., 2006).

c. Rendement d'extraction des huiles essentielles

Les résultats du rendement d'extraction d'huiles essentielles sont représentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Rendement d'extraction d'huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*

L'échantillon	Volume de l'extrait	Poids du matériel végétal	Rendement d'extraction (%)
<i>Artémisia herba alba</i>	6.9 ml	1042.95 g	0.66 %

D'après les résultats obtenus, le rendement d'extraction est important, il est de 0.66 % par rapport au poids initial de la poudre végétale. L'extrait obtenu est de couleur jaune claire avec une odeur forte caractéristique de la plante.

A partir des résultats obtenus, le rendement calculé est étroitement proche de celui rapporté par Dahmani-Hamzaoui et Baaliouamer, (2010), où le rendement des huiles essentielles était de 0.62%. Et celui trouvé aussi par Akrouf (2004) qui était de 0.65%, et celui trouvé aussi par El Ouahdani et al., (2021) qui était de 0.6%, et mieux que celui trouvé par Tilaoui et al., (2011) où le rendement d'extraction était de 0.22 %. Dans l'étude d'Bencheqroun et al., (2012) sur une autre espèce d'armoise qui est "*l'Artemisia mesatlantica*", le rendement d'extraction était de 0.5%, et égale de celui trouvé par Aloui et al., (2016) qui était de 0.66%.

Cette différence en rendement entre les armoises peut être attribué à de nombreux facteurs : stade de croissance, conditions pédoclimatiques et technique d'extraction, etc (Fellah et *al.*, 2006).

1.2. Teneur en polyphénols, en flavonoïdes et en tanins condensés et hydrolysables

Les teneurs en polyphénols, en flavonoïdes et en tanins des deux extraits méthanoliques et aqueux de *l'Artémisia herba alba* sont représentés dans la figure 17. La quantification des polyphénols et des flavonoïdes a été faite en se référant aux courbes d'étalonnages réalisées dans les mêmes conditions (Annexe 1, 2).

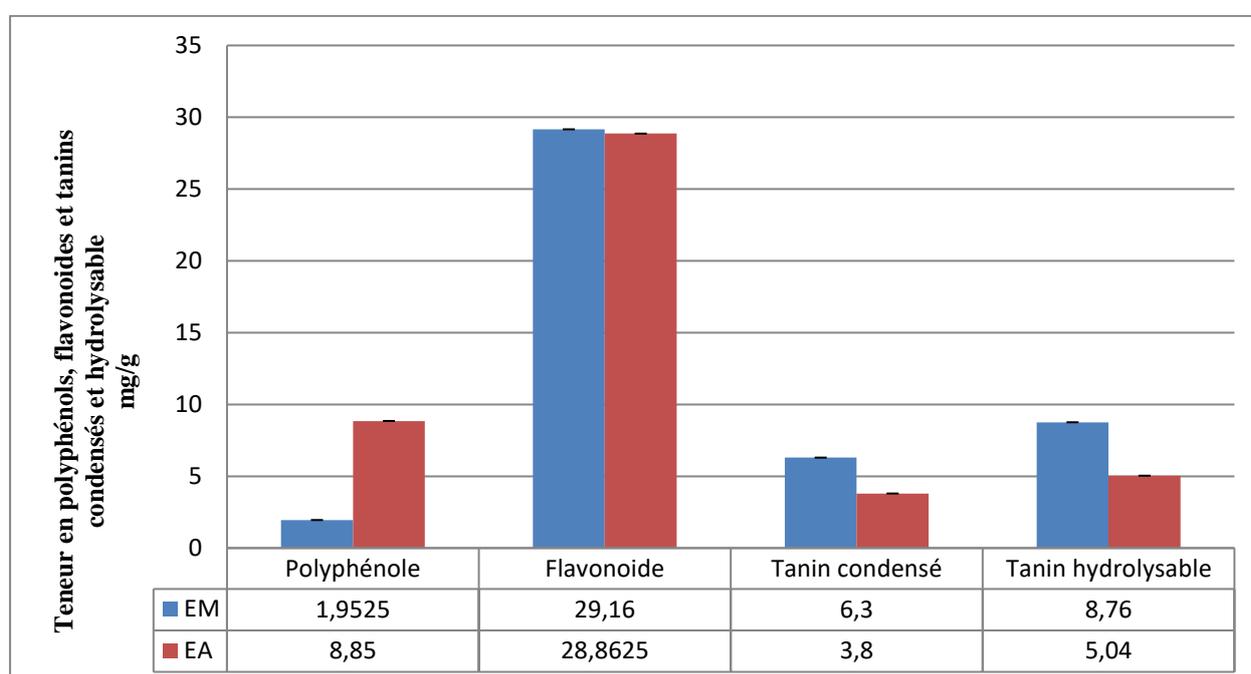


Figure 17. Teneur en polyphénols, flavonoïdes et tanins condensés et hydrolysables dans l'extrait méthanolique et aqueux d'Artémisia herba alba.

Pour l'extrait méthanolique, les résultats obtenus montrent que le taux des flavonoïdes est très élevé (29.16 ± 0.005 mg EQ/g) par rapport au taux des polyphénol (1.95 ± 0.024 mg EAG/g).

Par contre, le taux des polyphénols de l'extrait aqueux est très élevé ($28,86 \pm 0.008$ mg EAG/g) par rapport au taux des flavonoïdes (8.85 ± 0.017 mg EQ/g). L'extrait aqueux est plus riche en polyphénols par rapport à l'extrait méthanolique, alors que le taux des flavonoïdes dans les deux extraits est comparable.

Ces résultats montrent aussi que les deux extraits sont riches en tannins condensés et en tannins hydrolysable avec des taux de $6,3 \pm 0.07$ mg/g et 8.76 ± 0.07 mg/g dans l'extrait méthanolique et $3,8 \pm 0.002$ mg/g et 5.04 ± 0.001 mg/g dans l'extrait aqueux respectivement.

Concernant le taux de polyphénols, nos résultats sont significativement plus élevés que ceux rapportés par Tawaha et *al.*, (2007) avec une teneur en polyphénols de (23.5 mg EAG /g) pour l'extrait aqueux d'*Artémisia herba alba*, mais pour l'extrait méthanolique le teneur en polyphénols est faible par rapport que celui trouvé par Tawaha (34.6 mg EAG /g).

Ces résultats sont confirmés également par les travaux de Rouz et *al.*, (2015) qui ont rapporté une teneur en polyphénols de (26,04 mg EAG/ g) dans l'extrait aqueux d'*Artémisia herba alba*. De plus, le taux de polyphénol dans l'extrait aqueux est supérieur de celui rapporté par Almustafa et Althunibat, (2008) (7.8mg EAG/g), mais pour l'extrait méthanolique la teneur de notre extrait est plus faible.

Laouini et *al.*, (2016) ont trouvés une teneur très élevée qui atteint 61.55 ± 1.85 mg EAG/g des polyphénols dans l'extrait aqueux de la plante. De même pour la valeur rapportée par Sekiou et *al.*, (2020) qui atteint 83.59 ± 0.96 mg EAG/g.

Khlifi et *al.*, (2013) ont trouvés une teneur très élevée qui atteint 123.95 ± 4.30 mg EAG/g des polyphénols dans l'extrait méthanolique de la plante.

Pour les flavonoïdes, nos résultats sont significativement plus élevés que ceux rapportés par Khlifi et *al.*, 2013 avec une teneur en flavonoïdes de (19.74 ± 0.17 mg EQ/g) pour l'extrait méthanolique d'*Artémisia herba alba*, mais la valeur de teneur trouvée pour l'extrait aqueux par Sekiou et *al.*, (2020) est très élevée qui atteint 25.7 ± 0.95 mg EQ/g.

Ces résultats sont confirmés par les travaux de Rouz et *al.*, (2015) qui ont rapporté une teneur en flavonoïde de (35,22 mg EQ/ g) dans l'extrait aqueux d'*Artémisia herba alba*.

Pour les tanins condensés : Nos résultats sont significativement élevés que ceux rapportés par Khlifi et *al.*, 2013 avec une teneur en tanins condensé de (5.47 ± 0.09 mg /g) pour l'extrait méthanolique d'*Artémisia herba alba*. Par contre, ils sont plus faibles que ceux rapportés par Sekiou et *al.*, (2020) pour l'extrait aqueux, qui atteint 8.75 ± 0.5 mg/g. Pour les tanins hydrolysables : Nos résultats sont significativement supérieurs que ceux rapportés par Bouterfas et *al.*, 2013 avec une teneur en tanins de (0.0028 g/g) pour l'extrait méthanolique.

Ces variations dans la teneur en composés phénoliques dépendent du climat, la localisation géographique, maturité, conditions de stockage et les différentes maladies qui peuvent affecter la plante. Les teneurs en polyphénols, en flavonoïdes et en tanins hydrolysables peuvent servir comme indicateurs importants des capacités thérapeutiques des plantes médicinales.

1.3. Identification des composants de l'extrait méthanolique et des huiles essentielles d'*Artémisia herba alba* par CG-MS

Les applications de la GC-MS comprennent le dosage de médicaments ou de stupéfiants, l'analyse des extraits des plants, la médecine légale et l'identification de toutes substances inconnues. La GC-MS est d'ailleurs présentée comme étant la référence absolue des analyses des échantillons biologiques surtout en médecine légale (Skoog et al., 2003).

Le chromatogramme obtenu après analyse par CG-MS de l'extrait méthanolique d'*Artémisia herba alba* est représentée dans la figure 18 :

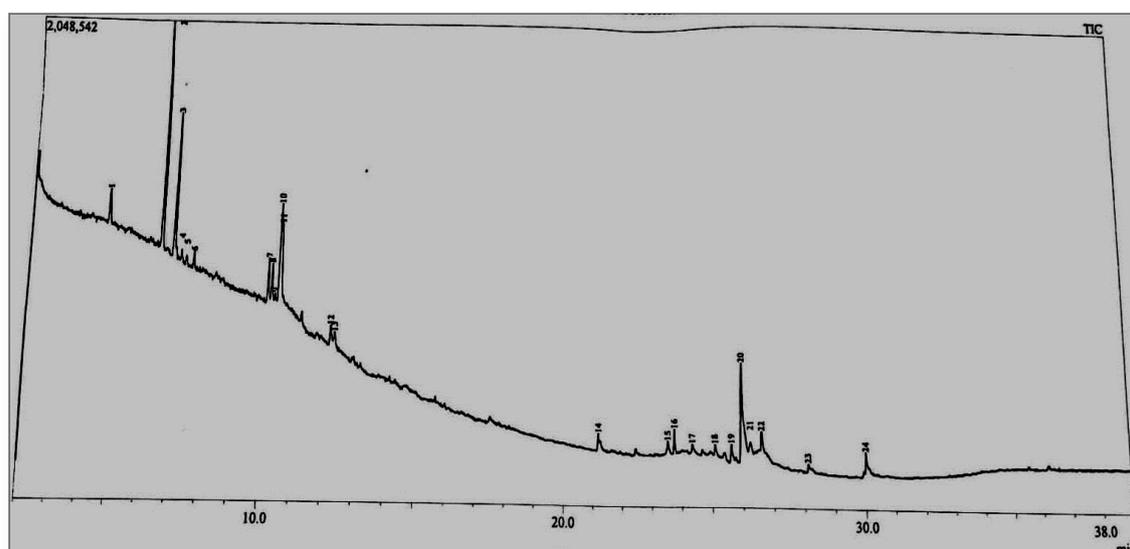


Figure 18. Chromatogramme de l'extrait méthanolique d'*Artémisia herba alba*.

L'analyse du chromatogramme obtenu a permis de révéler la présence de 24 composants. Les composants majoritaires sont : chrysanthenone (21.47%), camphre (14.31%), Arachidonic Acid methyl ester (16.21%) ; 5,5-dimethyl-1-ethyl-1,3-cyclopentadiene (9.18%), Eucalyptol 3.70%.

Les composés mineurs sont : 2-Dodécanone ; Cis-p-Mentha-2,8-dien-1-ol ; 3,5-heptadiénal, 2-éthylidène-6-méthyl- ; 1H-3a, 7-méthanoazulène, octahydro-1,4,9,9-tétraméthyl- ; Acide 6-octadécénoïque, ester méthylique, (Z)- ; 3, 7, 11, 15-tétraméthyl-2-hexadécène-1-ol.

Le chromatogramme obtenu après analyse par CG-MS des huiles essentielles d'*Artémisia herba alba* est représentée dans la figure 19 ci-dessous :

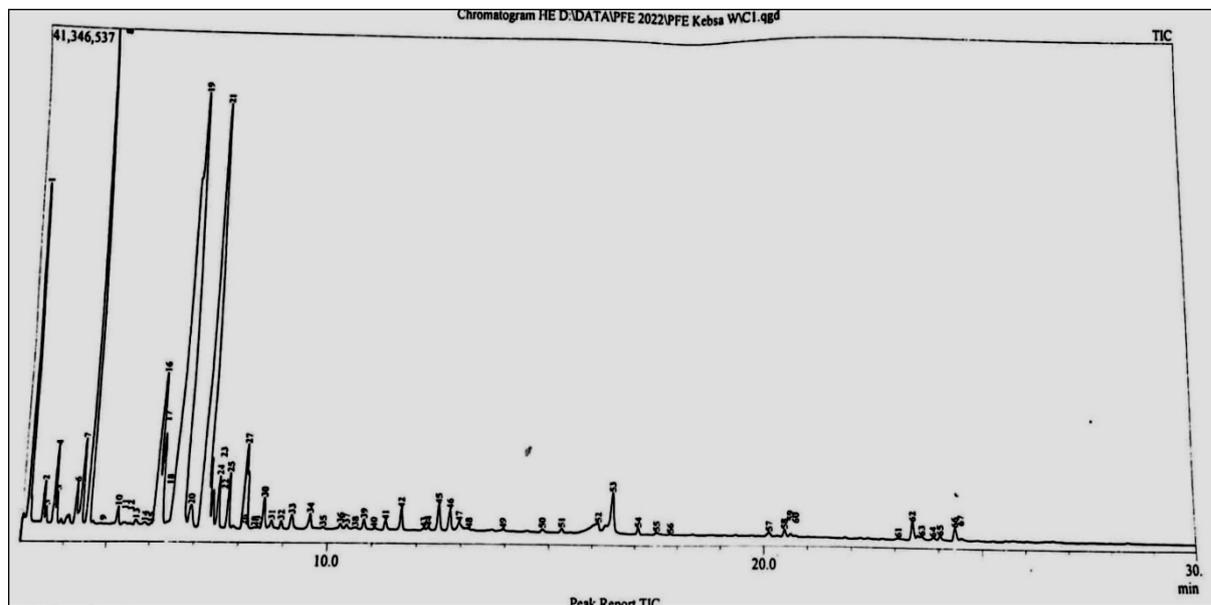


Figure 19. Chromatogramme des huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*.

L'analyse du chromatogramme obtenu a permis de révéler la présence de terpènes : chrysanthénone à 32.11% (monoterpène cétonique) ; camphre à 17.28% (monoterpène cétonique) ; Eucalyptol 10.32% comme composants majoritaires. Le chemotype de cette huile est donc (chrysanthénone, camphre, eucalyptol).

La composition de cette huile essentielle est très riche en terpènes : Camphène ; alpha.-pinène ; L-β-Pinène ; p-Cyménène ; Carvacrol ; Eucarvone ; Borneol, γ-Terpinen ; cis-Géraniol....

kadri et *al.*, (2011) confirme la présence de chrysanthénone et camphre dans les huiles essentielles de la même plante comme composant majoritaires. Dans l'étude d'El Ouahdani et *al.*, (2021), la chrysanthénone représente 47.71% dans l'huile essentielle d'*Artemisia herba alba*.

La composition chimique des huiles essentielles est influencée par de nombreux facteurs : le procédé d'extraction utilisé, période de récolte et cycle végétatif, la partie de la plante utilisée, ... Toutes les étapes de traitement allant de la récolte de la matière première végétale au stockage de l'huile essentielle peuvent également induire des variations dans la concentration des composés ou même l'apparition de nouvelles molécules. Mais la composition d'une huile essentielle dépend avant tout d'une série de facteurs propre à la plante et à son environnement de culture.

2. Etude *in vitro* de l'activité anti-oxydante

2.1. Etude des propriétés anti-radicalaires par le test au DPPH°

Les variations de l'effet scavenger de l'extrait méthanolique, aqueux et des huiles essentielles d'*Artémisia herba alba* et de l'acide ascorbique à différentes concentrations contre le radical libre DPPH° sont représentées dans la figure 20. Pour mieux caractériser le pouvoir antioxydant, nous avons déterminé pour chaque échantillon, la concentration nécessaire pour réduire 50% du radical libre DPPH° ou IC50 à partir des équations de régressions linéaires.

Le tableau 07 montre les valeurs d'IC50 de chaque extrait (méthanolique, aqueux et les huiles essentielles) et l'acide ascorbique.

Les résultats obtenus ont révélé que les quatre échantillons possèdent une activité anti-radicalaire très puissante et concentration- dépendante. À la concentration de 50 µg/ml, les pourcentages de réduction du DPPH° sont de l'ordre de 84.42%, 78.01% et 68.20% avec l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles respectivement, contre 80.61% enregistré avec l'acide ascorbique à la même concentration.

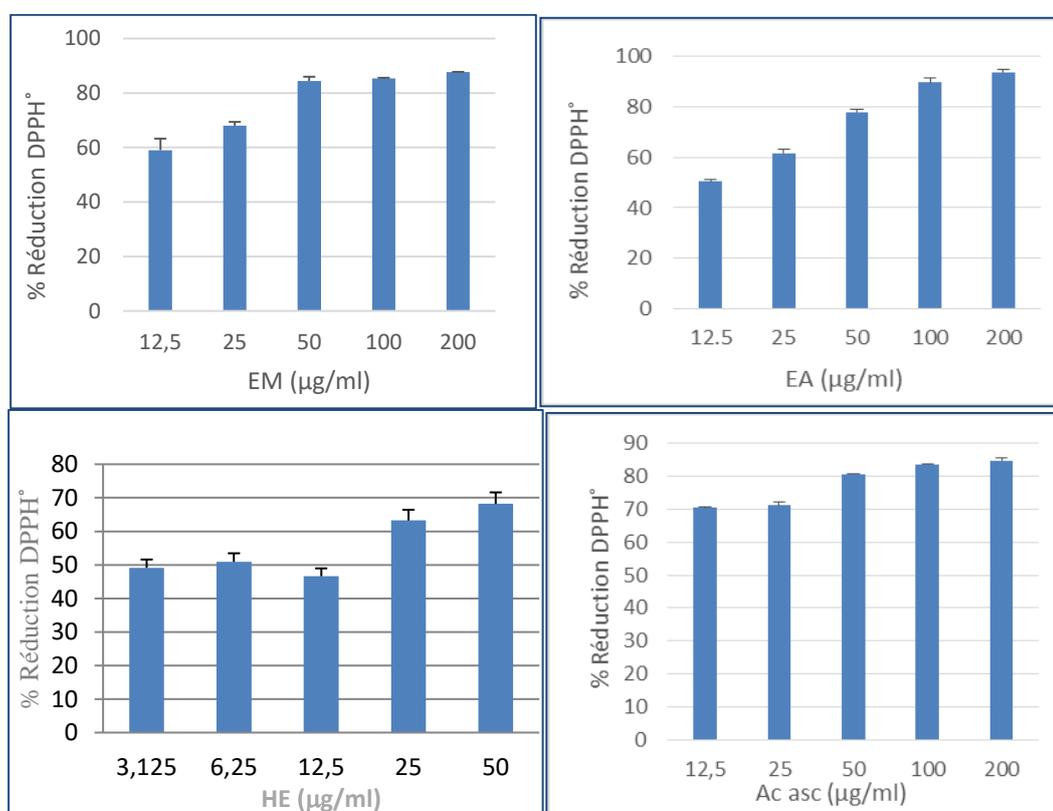


Figure 20. Pourcentage de réduction du radical libre DPPH° par l'extrait méthanolique (EM), aqueux (EA) et les huiles essentielles (HE) d'*Artémisia herba alba*, et l'acide ascorbique (Ac asc) à différentes concentrations.

Tableau 7. Les valeurs d'IC50 de l'extrait méthanolique aqueux et les huiles d'*Artémisia herba alba* et de l'acide ascorbique pour le test de DPPH°.

	Extrait Méthanolique	Extrait Aqueux	Les huiles essentielles	Acide ascorbique
IC50 µg/ml	246.18±2.3***	185.47±12.1***	6.96±0.11***	42.44±1.4

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. Comparaison avec l'acide ascorbique.

L'IC50 est inversement proportionnel à la capacité anti-oxydante d'un composé (Khoudali et al., 2014). Les huiles essentielles ont montré une activité anti-radicalaire mieux que celle obtenu avec l'extrait méthanolique, aqueux et l'acide ascorbique. Les IC50 sont dans l'ordre 246.18±2.3 ; 185.47±12.1µg/ml et 42.44±1.4 µg/ml contre 6.96 ±0.11 µg/ml obtenu avec les HE.

D'après ces résultats on prouve que les huiles essentielles d'*Artémisia herba alba* sont des antioxydants le plus efficace avec un IC50 de 6.96 µg/ml par rapport à l'acide ascorbique, et l'extrait méthanolique et aqueux d'*Artémisia herba alba*. L'HE est 5 fois plus efficace que l'acide ascorbique et 35 fois plus que l'EM.

Les résultats de Boukhenoufa et al., (2021) suggèrent que la forte activité antioxydant de l'huile essentielle, des extraits méthanolique et aqueux d'*A herba-alba* s'explique par la présence de composants mineurs, de composants majeurs, d'effets synergiques entre le total ou une partie de ces composés. Il est bien connu que les flavonoles, phénoliques, confèrent de puissantes activités antioxydants aux extraits aux plantes médicinales.

Dans notre étude, *Artémisia herba alba* testée possède une teneur élevée en polyphénols et en flavonoïde (EMP : 1.9525mg/g, EMF : 29.16 mg/g et EAP : 28.8625 mg/g, EAF : 8.85mg/g respectivement), ce qui leur confèrent un effet scavenger très puissant. La richesse des huiles essentielles en terpènes explique leur effet anti-radicalaire.

Ez zoubilet al., (2018) ont rapporté que l'huile essentielle d'*Artémisia herba alba* réduisent les radicaux DPPH° mais avec une IC50 inferieur à la nôtre qui est de 2,9 µg/ml.

Il a également été signalé par El Ouahdani et al., (2021) que la forte activité antioxydant de l'huile d'*A. herba-alba* pourrait être dû à ses principaux composés phytochimiques monoterpènes oxygénés et camphre, qui peuvent agir comme donneurs d'hydrogène. C'est ce que nous avons trouvé dans notre étude, les huile essentielle d'*Artémisia herba* testée possède une teneur élevée en camphre (17.28%) et du chrysanthenone à 32.11%.

2.2. Variation du pouvoir réducteur du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

La figure 21 représente les variations de la capacité de piégeage du peroxyde d'hydrogène de l'extrait méthanolique, aqueux et des huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*, en comparaison avec l'acide ascorbique et ce à différentes à différentes concentrations.

Les valeurs d'IC₅₀ de l'extrait méthanolique aqueux et les huiles d'*Artémisia herba alba* et de l'acide ascorbique sont représentées dans le tableau 8.

Les résultats montrent que le pouvoir réducteur du peroxyde d'hydrogène augmentait de façon concentration-dépendante avec les extraits de l'*Artemisia herba alba* et avec la molécule de référence, acide ascorbique.

Selon l'histogramme, les extraits montrent une bonne activité anti-oxydante : à 200µg/ml, les pourcentages de réduction sont de l'ordre de 84.51% ; 84.80% et 62.92% pour les extraits méthanolique ; aqueux et l'acide ascorbique respectivement. Le taux de réduction est de 88.99% avec les huiles essentielles à 12.5 µg/ml.

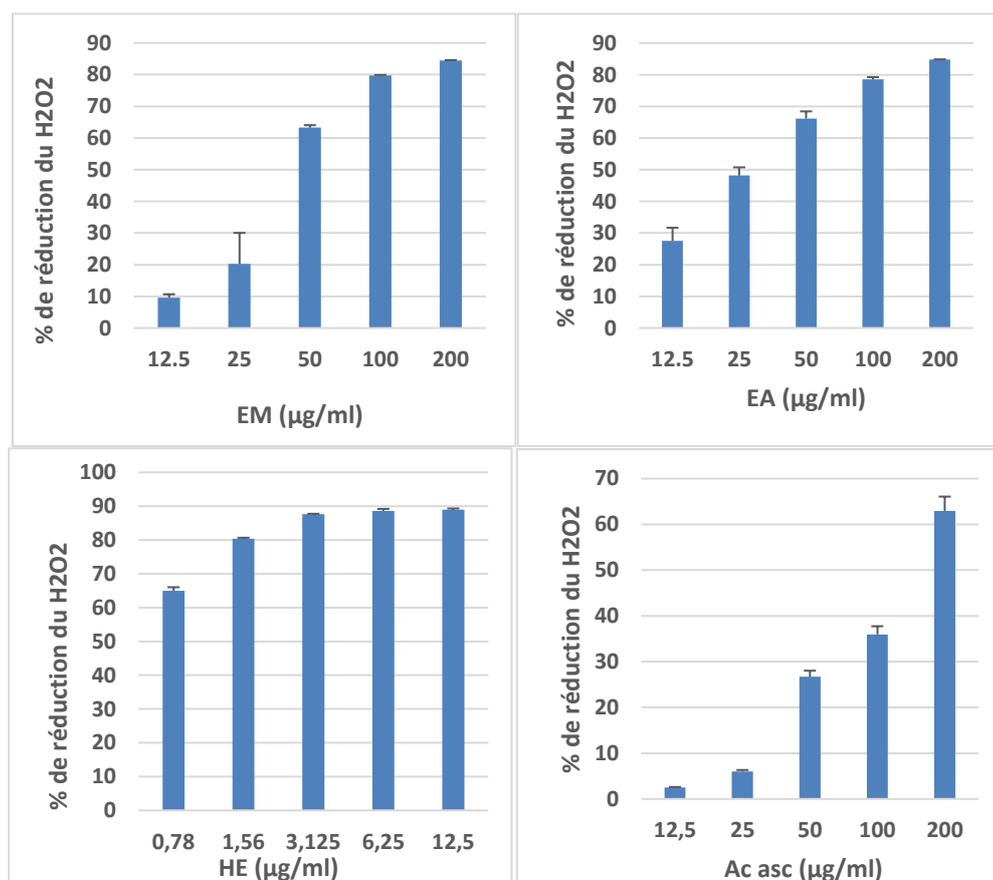


Figure 21. Pourcentage de réduction du peroxyde d'hydrogène de l'extrait méthanolique, aqueux, des huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*, et de l'acide ascorbique à différentes concentrations.

Tableau 8. Les valeurs d'IC50 de l'extrait méthanolique aqueux et les huiles d'*Artémisia herba alba* et de l'acide ascorbique pour le test de H₂O₂.

	Extrait méthanolique	Extrait Aqueux	Les huiles essentielles	Acide ascorbique
IC50 µg/ml	745.1±10.9***	360.8±11.5**	19.8±1.4***	151.3±6.9

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * . (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. Comparaison avec l'acide ascorbique.

A partir des résultats obtenus, nous avons constaté que les huiles essentielles présentent une IC50 de 19.8 µg/ml contre 745.1 µg/ml, 360.8 µg/ml et 151.3 µg/ml notée avec l'extrait méthanolique, aqueux et l'acide ascorbique respectivement. Les huiles essentielles ont montré le meilleur pouvoir de réduction mieux par rapport aux extraits et aussi la molécule de référence.

D'après ces résultats on prouve que les huiles essentielles ont montré un pouvoir de réduction important par rapport à l'acide ascorbique (référence). L'extrait aqueux est deux fois plus efficace que l'extrait méthanolique.

Le peroxyde d'Hydrogène (H₂O₂) est un dérivé non radicalaire de l'O₂ et l'une des principales espèces réactives non chargés qui traverse facilement les membranes et provoque des dégâts énormes au niveau cellulaire, conduisant à la dégradation des lipides par oxydation d'acides gras insaturés membranaires (Pisochi et Pop, 2015)

Les résultats de Ayad et al., (2022) suggèrent que la capacité de piégeage de H₂O₂ de divers extraits d'*A. herba-alba* est lié à leur richesse en composés phénoliques, qui peuvent donner des électrons à H₂O₂ et ainsi le neutraliser.

2.3. Piégeage du radical « ABTS^{o+} »

L'ABTS est utilisée pour évaluer la capacité anti-oxydante des extraits de des huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*. Les résultats de ce test sont présentés dans la figure 22 ci-dessous.

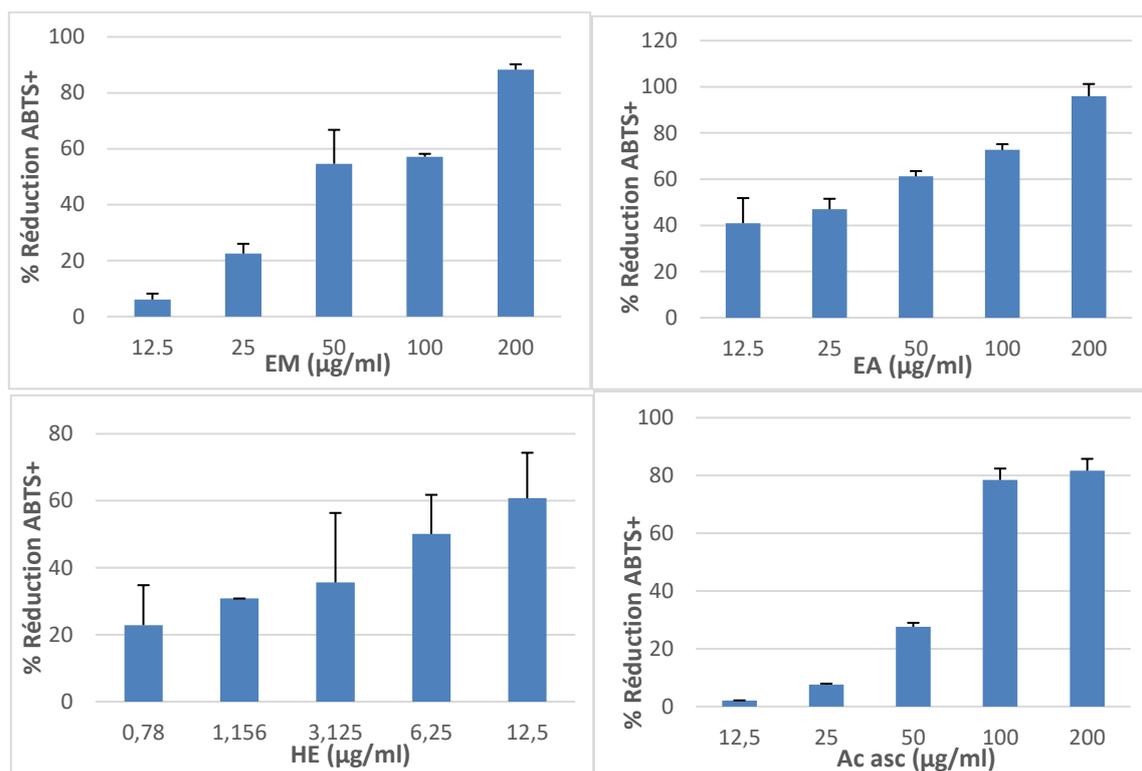


Figure 22. Pourcentage de récupération des radicaux pour le cation radical ABTS⁺ de l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*, et de l'acide ascorbique à différentes concentrations.

Le radical cation ABTS (ABTS⁺) est réactif vis-à-vis de la plupart des antioxydants et est soluble dans les solvants aqueux et organiques, il peut donc être utilisé pour déterminer les antioxydants hydrophiles et lipophiles dans diverses matrices (Khlifi *et al.*, 2013).

Les valeurs d'IC₅₀ des extraits méthanolique aqueux et des huiles d'*Artémisia herba alba* et de l'acide ascorbique sont représentées dans le tableau 9.

Tableau 9. Les valeurs d'IC₅₀ de l'extrait méthanolique aqueux et les huiles d'*Artémisia herba alba* et de l'acide ascorbique pour le test d'ABTS⁺.

	Extrait Méthanolique	Extrait Aqueux	Huiles essentielles	Acide ascorbique
IC ₅₀ µg/ml	903.1±12.3***	297.8±23**	8.05±0.71***	101

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. Comparaison avec l'acide ascorbique.

La figure 22 montre que le radical cation ABTS⁺ a été inhibé à toutes les concentrations testées, et de manière concentration dépendante par les trois extraits étudiés et la molécule de référence. Comme pour le test DPPH, l'huile essentielle a montré la meilleure activité que celle des extraits et de l'acide ascorbique. A 100µg/ml, les taux de réduction du radical cation sont de l'ordre de 88.27% ; 72.67% et

78.48% avec l'EM, l'EA et l'acide ascorbique. L'huile essentielle à 12.5µg/ml, présente un taux de réduction qui dépasse 60%.

D'après ces résultats, les huiles essentielles avec un IC50 de 8.05 µg/ml a montré une activité de piégeage du radical mieux par rapport à l'extrait méthanolique et aqueux avec un IC50 de 903.1 µg/ml et 297.8 µg/ml d'*Artémisia herba alba*. Et l'acide ascorbique avec un IC50 de 101 µg/ml a montré une activité de piégeage du radical mieux que celui obtenu avec l'extrait méthanolique et aqueux. Les résultats de Akrouf *et al.*, (2010) suggèrent que la capacité de piégeage d'ABTS + de divers extraits d'*A. herba-alba* montrent qu'il existe une corrélation positive entre l'activité antioxydant avec les taux de polyphénols et de flavonoïdes.

2.4. Pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP)

Le pouvoir réducteur ferrique est une méthode de mesure de la puissance des substances de nos extraits à réduire le fer ferrique Fe³⁺ en fer ferreux Fe²⁺ qui est l'un des mécanismes antioxydants. C'est une technique rapide, facile et reproductible. La capacité réductrice d'un composé peut servir comme un indicateur significatif de son activité anti-oxydante potentielle (Bentabet *et al.*, 2014).

Les variations du pouvoir réducteur de l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*, et de l'acide ascorbique à différentes concentrations est représenté dans la figure 23 et les IC50 sont regroupé dans le tableau 10.

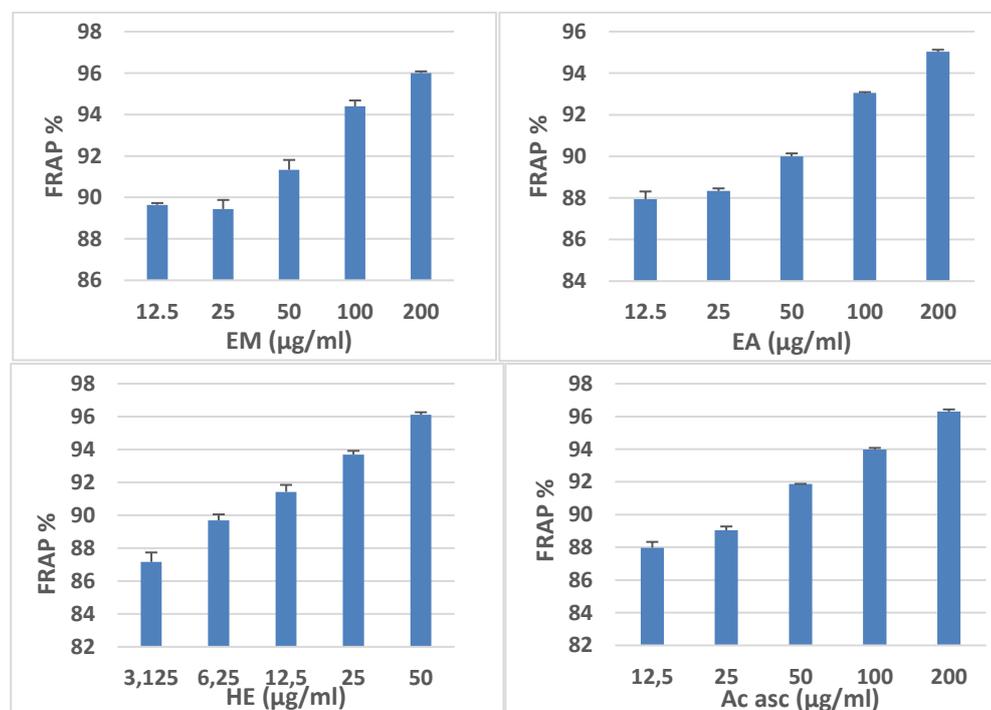


Figure 23. Pourcentage de Pouvoir réducteur de l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*, et de l'acide ascorbique à différentes concentrations.

Tableau 10. Les valeurs d'IC50 de l'extrait méthanolique aqueux et les huiles d'*Artémisia herba alba* et de l'acide ascorbique pour le test de FRAP.

	Extrait méthanolique	Extrait Aqueux	Les huiles essentielles	Acide ascorbique
IC50 µg/ml	144.86±11.3***	148.46±9.3***	2.65±0.7**	11.24±0.76

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. Comparaison avec l'acide ascorbique.

Nos résultats ont montré que les huiles essentielles présentent une importante capacité de réduction du fer avec une IC50 de 2.65 µg/ml, par rapport à celle obtenus avec l'acide ascorbique 11.24 µg/ml. Mais l'extrait méthanolique et aqueux présentent une capacité de réduction du fer moyenne avec une IC50 de 144.86 µg/ml et 148,46 µg/ml. L'activité anti-radicalaire de l'extrait méthanolique est similaire à celle de l'extrait aqueux.

Les résultats de Bouzidi et *al.*, (2016) suggèrent que l'activité antioxydant de l'huile essentielle d'*Artemisia herba-alba* pourrait être attribuée à la présence de camphre, d' α -thujène, de pinen. C'est ce que nous avons trouvé dans notre étude, les huile essentielle d'*Artémisia herba-alba* testée possède une teneur élevée en camphre et alpha-pinène (5.51%, 1.50% respectivement). De nombreuses études ont rapporté que la capacité antioxydante des extraits d'*Artémisia herba alba* pouvait être attribuée à la teneur totale en composés phénoliques (Khlif et *al.*, 2013).

Cheraif et *al.*, (2020) a rapporté que le pouvoir réducteur FRAP des HE d'*A. herba-alba* est probablement due à sa richesse en camphre (10,0 %).

2.5. Activité anti-oxydante contre le radical OH°

La réactivité du radical hydroxyle avec une large gamme de molécules, comme les sucres, les acides aminés, lipides et les nucléotides, se fait par échange d'électron, addition sur les doubles liaisons ou arrachement d'un atome d'hydrogène conduisant à des effets délétaires (Leyane et *al.*, 2022).

Les variations de l'activité anti-oxydante contre le radical °OH de l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*, et de l'acide ascorbique à différents concentrations est représenté dans la figure 24. Les valeurs d'IC50 des extraits sont regroupées dans le tableau 11.

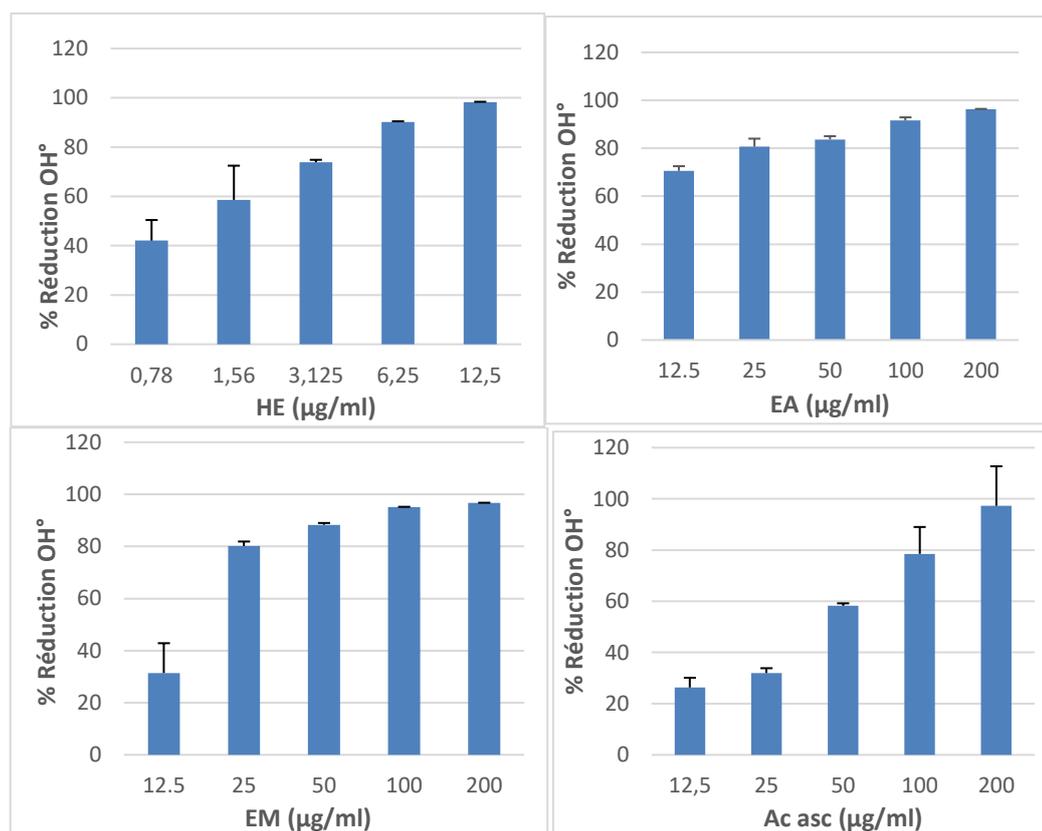


Figure 24. Pourcentage de l'activité anti-oxydante contre OH° de l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*, et de l'acide ascorbique à différentes concentrations.

Tableau 11. Les valeurs d'IC50 de l'extrait méthanolique aqueux et les huiles d'*Artémisia herba alba* et de l'acide ascorbique pour le test de OH°.

	Extrait méthanolique	Extrait Aqueux	Les huiles essentielles	Acide ascorbique
IC50 µg/ml	16.20±0.6**	36.87±1.1**	9.75±0.76***	54.9 ±0.54

Test de student : (P>0.5), différence non significative ns. (p<0.05), différence significative *(p<0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. Comparaison avec l'acide ascorbique.

Selon la figure 24 l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles présentent une forte activité anti-oxydante *via* le piégeage des radicaux hydroxyles OH° de façon concentration dépendante. A 200µg/ml, le pouvoir anti-radicalaire dépasse 90% pour les extraits et l'acide ascorbique. Le même effet est enregistré avec l'HE à 12.5µg/ml. Comparant les IC50, l'HE (9.75 µg/ml) présente le meilleur effet, suivi par l'extrait méthanolique, aqueux puis l'acide ascorbique.

Il est bien établi que l'activité anti-oxydante est corrélée positivement avec la structure des polyphénols. Généralement, les polyphénols avec un nombre élevé des groupements hydroxyles présentent l'activité anti-radicalaire la plus élevée due à leur pouvoir de donner plus d'atomes d'hydrogènes pour stabiliser les radicaux libres. L'activité anti-radicalaire est donc dépendante du nombre, de la position et de la nature des substituant sur les cycles B et C (groupements hydroxyles,

glycosylés) et le degré de polymérisation. Ainsi, l'effet anti-radicalaire n'est pas seulement dose-dépendant mais également structure-dépendant (Sekiou et *al.*, 2019).

3. Etude de l'activité anti-inflammatoire

3.1. Test d'inhibition de la dénaturation des protéines BSA

La dénaturation des protéines est parmi les causes de l'inflammation (Barros et *al.*, 2008 ; Bagad et *al.*, 2011). La production d'auto-antigènes dans les maladies inflammatoires peut être due à la dénaturation des protéines *in vivo*. Le mécanisme possible de la dénaturation consiste à l'altération des liaisons électrostatique, hydrogène, hydrophobe et disulfure qui maintien la structure tridimensionnelle des protéines (Barros et *al.*, 2008).

Les variations d'inhibition de la dénaturation des protéines de l'extrait méthanolique, aqueux et des huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*, et de l'acide ascorbique à différentes concentrations sont représenté dans la figure 25.

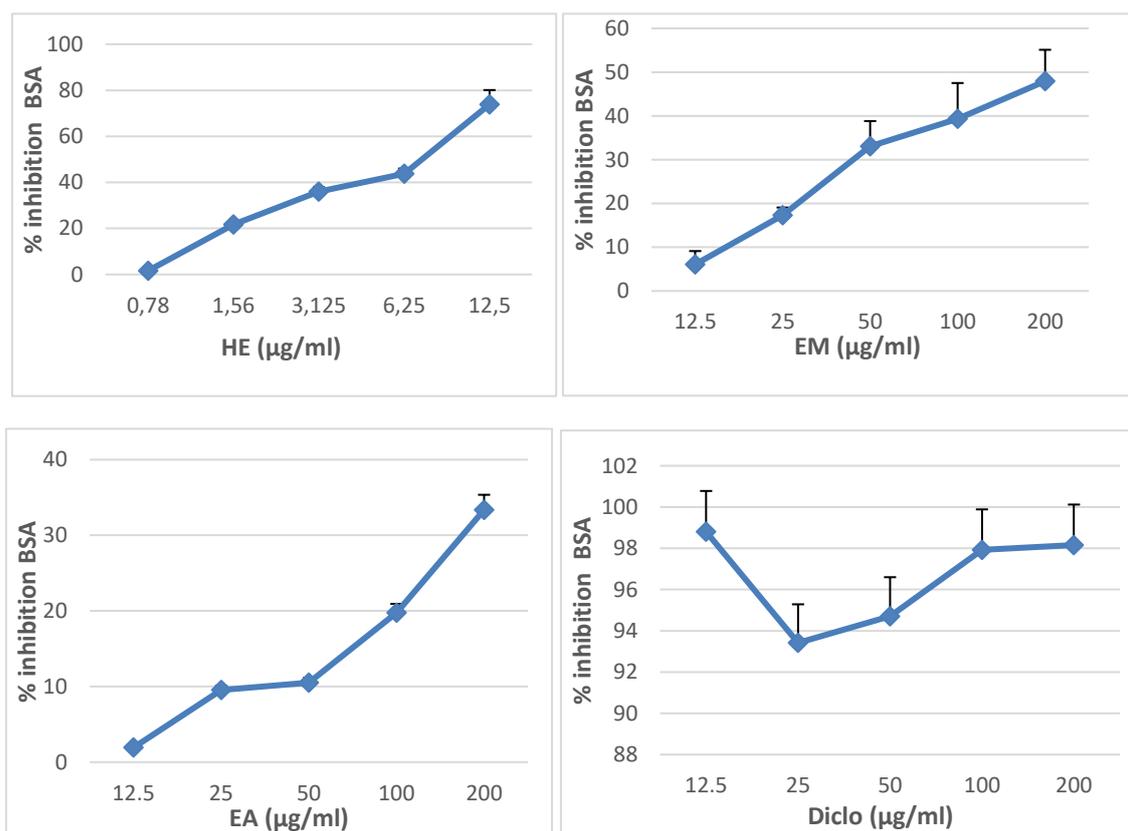


Figure 25. Pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines de l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*, et le diclofenac à différentes concentrations.

Les courbes montrent que le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de la BSA augmentait de façon concentration dépendante pour les extraits méthanolique et aqueux et pour les huiles

essentielles. Le diclofénac donne une inhibition maximale qui dépasse les 90% et ce à toutes les concentrations étudiées.

D'après ces résultats on prouve que les huiles essentielles avec un IC50 de 7.57 µg/ml a montré une activité anti-inflammatoire important par rapport à l'extrait méthanolique et aqueux présentant des IC50 de 191.63 µg/ml et 3135.9 µg/ml respectivement.

La dénaturation des protéines tissulaires est l'une des causes de maladies inflammatoires, ainsi que des maladies auto-immunes telles que l'arthrite (Umapathy et *al.*, 2010). Par conséquent, la capacité d'une substance à inhiber la dénaturation d'une protéine signifie un potentiel apparent d'activité anti-inflammatoire (Al Noman et *al.*, 2016 ; Osman et *al.*, 2016).

Ces molécules sont donc capables d'inhiber la production d'auto-antigènes protéiques induisant une réponse immunitaire et participant ainsi à l'entretien de l'inflammation ce qui a pour incidence de nombreuses maladies inflammatoires notamment la polyarthrite rhumatoïde (Sharma, 2011 ; Habibur et *al.*, 2015).

3.2. Activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'*Artemisia herba alba*

L'œdème de patte de rat induit par la carragénine est un test largement utilisé pour déterminer l'activité anti-inflammatoire et constitue un modèle animal simple et routinier pour l'évaluation de la douleur au site de l'inflammation sans blessure ou dommage à la patte enflammée. L'œdème de la patte de souris est de plus en plus utilisé pour tester de nouveaux anti-inflammatoires ainsi que pour étudier les mécanismes impliqués dans l'inflammation (Vipul et *al.*, 2014).

Nous avons testé sur ce modèle l'effet d'une dose unique de 50mg/kg par voie orale de l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles d'*Artémisia herba alba* pendant une heure de traitement. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux de diclofénac (12mg/kg) et à ceux du contrôle ayant reçu la carragénine à 1%.

La figure 26 montre l'évolution de volume de l'œdème induit par la carragénine en absence et en présence de traitement par le diclofenac (20 mg/kg), l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles d'*Artémisia herba alba* à la dose de 50 mg/kg.

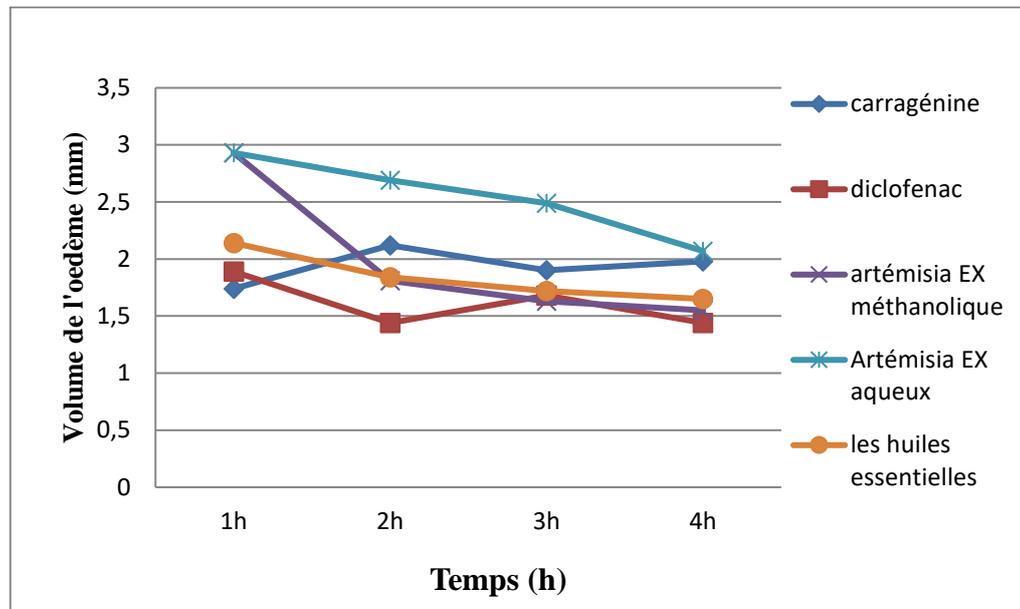


Figure 26. Effet d'extrait méthanolique et aqueux et des huiles essentielles d'*Artémisia herba alba*, et de diclofenac, sur le volume de l'œdème induit par la carragénine (mm) chez la souris.

D'après la figure 26, l'injection de la carragénine à 1% entraîne une augmentation très significative ($P \leq 0,01$) du volume de l'œdème chez tous les lots après 1 heure d'injection, la circonférence de la patte passe de $1,74 \pm 0,29$ mm après 1 heure pour atteindre son maximum au bout de 4 heures avec une valeur de $1,98 \pm 0,36$ mm chez les souris traitées par la carragénine seule.

La carragénine est un mucopolysaccharide sulfaté. L'injection de cette substance provoque la libération des médiateurs chimiques qui sont responsables du processus inflammatoire. L'œdème induit par cet agent pathogène est considéré comme un signe caractéristique de l'inflammation et un paramètre très important dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de plusieurs composés (Chatter et *al.*, 2013).

L'administration de diclofenac comme anti-inflammatoire de référence à la dose de 12 mg/kg induit une diminution significative ($P \leq 0,05$) du diamètre de la patte de la souris. Le volume de l'œdème passe de $1,89 \pm 0,18$ mm après 1 heure à $1,44 \pm 0,4$ mm après 4 heures contre $1,02 \pm 0,08$ mm enregistrés chez le témoin.

L'administration de l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles à la dose de 50mg/kg par voie orale a induit une diminution significative ($P \leq 0,05$) du volume de l'œdème après 4 heures du traitement. Elle passe de $2,93 \pm 0,005$ mm après 1 heure à $1,55 \pm 0,04$ mm après 4h pour l'extrait méthanolique, et de $2,93 \pm 0,011$ mm après 1 heure à $2,07 \pm 0,01$ mm après 4h pour l'extrait aqueux, et de $2,14 \pm 0,02$ mm après 1 heure à $1,65 \pm 0,005$ mm après 4h pour les huiles essentielles.

Si on procède à une comparaison, on note que l'extrait méthanolique donne un effet meilleur puis l'extrait aqueux et en fin les huiles essentielles.

La figure 27 montre les pourcentages d'inhibition de l'inflammation induite par la carragénine à 1% après traitement par le diclofénac (12 mg/kg), l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles d'*Artémisia herba alba* à la dose de 50 mg/kg.

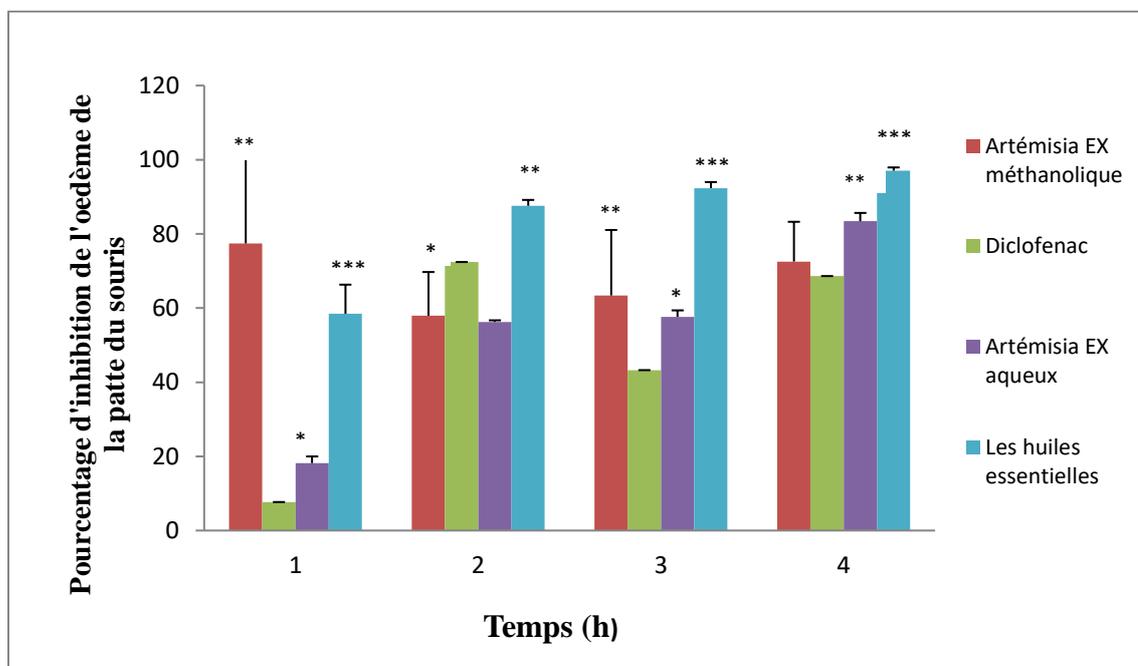


Figure 27. Pourcentage d'inhibition de l'inflammation induite par la carragénine à 1% après traitement par le diclofénac (12 mg/kg), l'extrait méthanolique, aqueux et les huiles essentielles à la dose de 50 mg/kg.

Test de student : comparaison avec le diclofenac : ($P > 0.5$), différence non significative ns. ($p < 0.05$), différence significative $^*(p < 0.01)$, différence très significative $^{**}(p < 0.001)$, différence très hautement significative *** .

L'évaluation du pourcentage d'inhibition montre que l'administration par voie orale de diclofénac à la dose de (12 mg/kg) entraîne une diminution significative de l'œdème ($P \leq 0,05$) à 1, 2, 3 et 4 h de traitement avec un pourcentage d'inhibition de $7.69 \pm 1.61\%$, $72.41 \pm 15.6\%$, $43.26 \pm 5.71\%$ et $68.62 \pm 8.85\%$ respectivement. Les AINS peuvent être classés comme inhibiteurs non sélectifs (inhibant COX-1 et COX-2) ou comme inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Cependant, la plupart des médicaments anti-inflammatoires sont cliniquement efficaces au cours de la seconde phase de l'inflammation. Le diclofénac, comme produit de référence, réduit l'inflammation par l'inhibition des cyclo-oxygénases enzymes responsables de la production des prostaglandines et du thromboxane (Mehmood *et al.*, 2016).

Les pourcentages d'inhibition de l'œdème chez les souris des lots traités par l'extrait méthanolique ou l'extrait aqueux ou les huiles essentielles à la dose de (50 mg/kg) montrent que les trois traitements possèdent une activité anti-inflammatoire importante. Après 4 heures, l'extrait méthanolique et l'extrait aqueux et les huiles essentielles montrent respectivement un pourcentage d'inhibition de $72.54 \pm 1.07 \%$, $83.42 \pm 2.22\%$ et $97.05 \pm 0.85\%$.

De plus, les huiles essentielles sont révélées plus actives que l'extrait méthanolique, aqueux et le diclofénac. Cet effet est probablement dû à l'effet de terpénoïdes de l'huile essentielle ou aux flavonoïdes des extraits de la plante qui se sont avérés être des inhibiteurs efficaces du métabolisme de l'acide arachidonique en inhibant l'expression génique de la cyclooxygénase-1 (COX-1) et de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) (Yassine *et al.*, 2016). Une autre caractéristique anti-inflammatoire des flavonoïdes est la capacité d'inhiber la biosynthèse des eicosanoïdes. Les eicosanoïdes, tels que les prostaglandines, sont impliqués dans diverses réponses immunologiques et sont les produits finaux des voies de la cyclooxygénase et de la lipoxygénase (El Ouahdani *et al.*, (2021).

Les huiles essentielles à la dose de 50mg/kg montrent un pourcentage d'inhibition de 97,05% plus élevée à celui de diclofénac à la dose de 12mg/kg (68,62%). Nos résultats sont cohérents avec ceux de El Ouahdani *et al.*, (2021) pour les huiles essentielles, qui indiquent que l'effet anti-inflammatoire d'huiles essentielles d'*Artémisia herba alba* (50 mg/kg) est très élevée par rapport au groupe recevant le produit de référence diclofénac (12 mg/kg) après 6 h. Nos résultats confirment ceux rapportés par Ashok et Upadhyaya, 2012 et Amrollahi *et al.*, (2014).

4. Evaluation de l'effet gastro-protecteur d'*Artémisia herba alba* in vivo

4.1. Etude macroscopique

La macroscopie et les types de lésions gastriques observés chez les souris traitées par le diclofénac seul à (150 mg/kg) ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique à (50mg/kg), les huiles essentielles à (50 mg/kg) ou par Ranitex (20 mg/kg), pendant 3 jours, sont représentées dans la figure 28.

Macroscopiquement, de nombreuses lésions perforation, des ulcérations de la muqueuse gastriques au niveau de la portion glandulaire ont été enregistré chez les souris traitées par le diclofénac seule à (150 mg/kg) (B), par rapport aux estomacs des souris traités par le véhicule (A), où la muqueuse gastrique présente un aspect normal et sain, résultats montrant l'effet ulcérogène

du diclofenac. Ces observations sont identiques à ceux obtenues par Saiah et *al.*, (2017) qui ont effectués le même modèle d'ulcère.

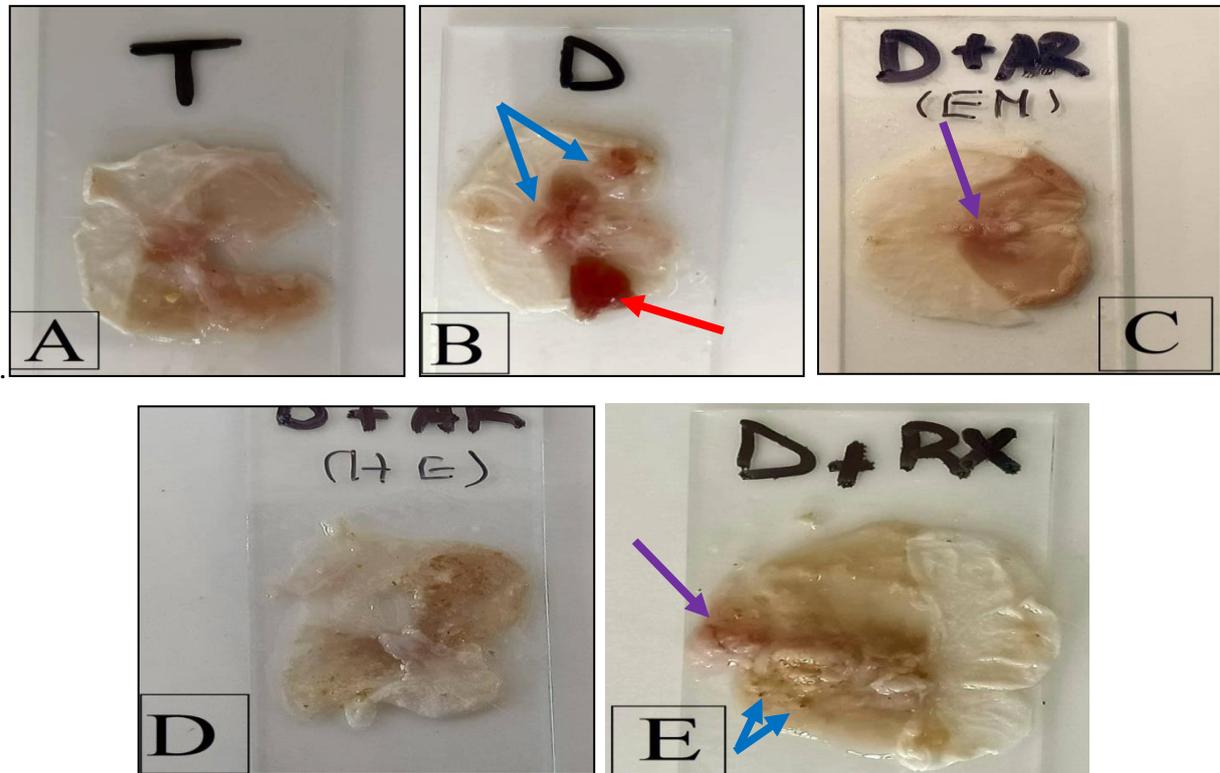


Figure 28. Macroscopie des estomacs des souris (A) : Témoins traités par le véhicule. (B): diclofénac seul 150mg/kg. (C): Prétraités par AR.EM à 50mg/kg. (D): Prétraités par Ranitex à 20 mg/kg. (E): Prétraités par AR.HE à 50mg/kg.

→ Lésion superficielle
 → Ulcère profonde
 → Perforation

Chez les souris prétraitées par l'extrait méthanolique à 50 mg/kg (C), une protection se traduisant par la réduction nette des lésions gastriques par rapport à celles signalées sous l'effet du diclofénac seul a été enregistrée (B), ces lésions étaient superficielles, et peu nombreuses.

Chez les souris prétraitées par les huiles essentielles à 50 mg/kg (D), une protection se traduisant par la réduction nette des lésions gastriques par rapport à celles signalées sous l'effet du diclofénac seul a été enregistrée (B) ces lésions étaient profondes, et peu nombreuses

Ces observations sont identiques à ceux obtenues par Abushwereb et Tolba (2016) qui ont effectués le même modèle d'ulcère avec l'extrait aqueux d'*Artémisia herba alba*. D'après Roy et ses collaborateurs (2015), le diclofénac est associé à de graves effets indésirables gastro-intestinaux, apparaissent en raison de la réduction de la sécrétion de mucus et de bicarbonate qui

protègent la muqueuse gastrique contre les lésions à cause de la diminution de synthèse des prostaglandines (Sinha *et al.*, 2013).

Il est connu que les dommages aux cellules gastriques dans l'inflammation aiguë et chronique sont dus à la toxicité des espèces réactives d'oxygène [ROS] générées dans l'estomac, de sorte que les ROS jouent un rôle important dans la progression des ulcères gastriques. Le modèle d'induction d'éthanol des lésions gastriques est largement utilisé dans la recherche de médicaments anti-ulcères. Les lésions de ce modèle sont associées à une production accrue de ROS, avec une peroxydation lipidique accrue, une diminution de la production de mucus et une sécrétion de bicarbonate (Abushweref et Tolba, 2016).

Des études antérieures ont montré que l'*Artemisia* est riche en flavonoïdes. Les flavonoïdes inhibent de façon marquée l'expression induite par le lipopolysaccharide [LPS] de l'oxyde nitrique synthase [iNOS] et de la cyclooxygénase 2 [COX-2], en agissant sur les cytokines et la production d'oxyde nitrique, ce qui entraîne des effets immunomodulateurs potentiels. Comme plusieurs rapports ont montré que les polyphénols, en particulier les flavonoïdes exercent des effets gastro-protecteurs contre les lésions gastriques induites expérimentalement. Le mécanisme impliqué dans ces effets gastro-protecteurs des polyphénols est susceptible d'agir par l'amélioration de la barrière muqueuse gastrique par l'inhibition de la pompe à protons ; aussi, il fonctionne comme radicaux libres charognards. D'autre part, des études sur l'extrait de plantes ont montré qu'il a un effet de stimulation sur les PG et la sécrétion de mucus (Abushweref et Tolba, 2016).

4.2. Indice d'ulcère et pourcentage de protection

Après observation macroscopique, la détermination du nombre et du grade des lésions observées, nous a permis de calculer l'indice d'ulcère et le pourcentage de protection sous l'effet des différents traitements. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12. *Indice d'ulcère et pourcentage de protection chez les souris traitées par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique ou les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.*

	T	D	D + RX	D +AR.EM	D + AR.EH
Indice d'ulcère (IU)	0	1.8 ± 0.74	1.26 ± 0.46**	0.275 ± 0.15***	0.4 ± 0.16 ***
% de protection	100	0	26.21	80.64	77.69

*Test de student : comparaison avec le Diclofenac : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***.*

Le traitement par le D à (150 mg/kg) a provoqué des lésions de la muqueuse gastrique se traduisant par une augmentation très significative ($P < 0.01$) de l'indice d'ulcère ($IU = 1.8 \pm 0.74$) par rapport au groupe témoin. Cependant le prétraitement par les huiles essentielles à (100mg/kg) a réduit de manière hautement significative ($P < 0.001$) la sévérité des lésions gastriques dont l'indice d'ulcère est de 0.4 ± 0.16 IU avec un taux de réduction de 77.69% par rapport au groupe D.

Le prétraitement par l'extrait méthanolique à (100 mg/kg) a réduit l'indice d'ulcère de manière très significative ($P < 0.01$) à 0.275 ± 0.15 IU contre 1.8 ± 0.74 IU observé sous l'effet du traitement par le diclofénac seul, avec un taux de protection de 80.64%. Ranitex à (20 mg/kg) utilisé comme médicament de référence a montré une réduction significative ($P < 0.1$) de l'indice d'ulcère atteint 1.26 ± 0.46 reflétant une protection de 26.21%.

Les pourcentages de protection obtenus dans cette étude sont mieux que ceux rapportés par Abushwereb et Tolba (2016). Ils ont démontré que l'extrait aqueux d'*Artémisia herba alba* aux doses 5 et 10 mg/kg possédaient respectivement une protection de 56,4% et 74,8% contre l'ulcère gastrique induit par l'aspirine. Mais le pourcentage de protection obtenue par Yeo et *al.*, 2018 pour l'extrait aqueux d'*Artémisia vulgaris* est très élevée de 91.46 % à dose de 400 mg/kg.

4.3. Production de mucus

La production de mucus gastrique a été évaluée dans le cas de l'ulcère gastrique induit par le diclofénac en présence et en absence de l'extrait méthanolique, aqueux et Ranitex. Les résultats obtenus sont illustrés dans la figure 29 ci-dessous.

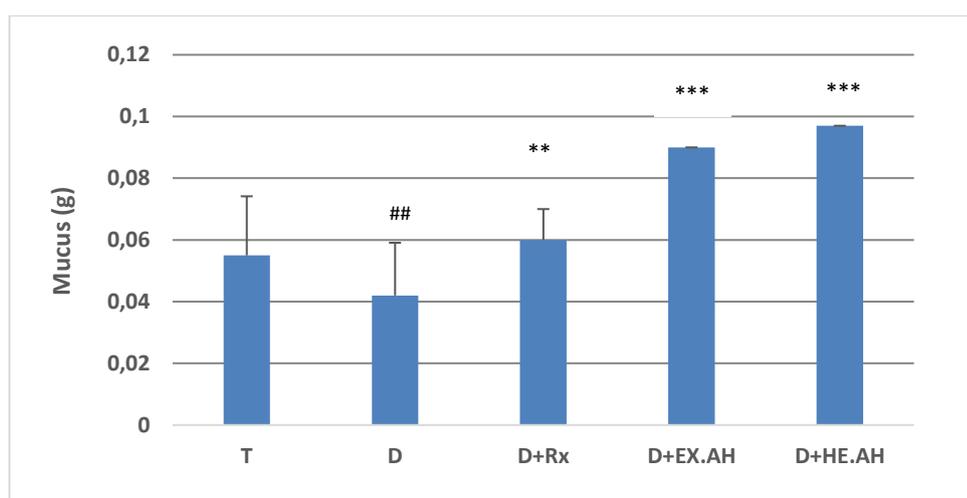


Figure 29. Production de mucus chez les souris traités par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, ou les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.

Test de student : comparaison avec le DCF : ($P > 0.5$), différence non significative ns. ($p < 0.05$), différence significative * ($p < 0.01$), différence très significative **: ($p < 0.001$), différence très hautement significative ***. # Comparaison avec le témoin.

Nous avons enregistré une réduction significative de la quantité de mucus chez la souris traitée par le diclofénac. Cette quantité est de $0,042 \pm 0.017$ g contre $0,055 \pm 0.019$ g chez les souris témoins. Le prétraitement par l'extrait méthanolique (100mg/kg) ou par les huiles essentielles (100mg/kg) a conduit à une augmentation hautement significative de la production de mucus, qui atteint $0,09 \pm 0.016$ g et $0,097 \pm 0.025$ g respectivement.

Le prétraitement par Ranitex a provoqué une augmentation significative de la production de mucus avec $0,06 \pm 0.01$ g par rapport aux souris traités par le diclofénac seul.

Le mécanisme de toxicité du diclofénac affectant la muqueuse gastrique n'est pas encore clairement comprise, mais on sait qu'il présente une inflammation gastrique de diverses façons, comme la suppression du leucotriène, la thromboxane A2 (TXA2) prostaglandine E2 (PGE2), inhibition de la détection des canaux ioniques et des gammas des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR- γ). Au cours du processus de pathogenèse de la muqueuse gastrique, le diclofénac peut augmenter la sécrétion d'acide gastrique et réduire le pH luminal gastrique par l'action de la prostaglandine. Le métabolisme toxique et l'acide gastrique seraient éliminés par le flux sanguin, mais la sécrétion accrue d'acide gastrique causée par le diclofénac entraînerait une inflammation (Simon et Prince, 2021).

4.4. Evaluation du stress oxydant gastroduodénale

4.4.1. Taux du glutathion (GSH)

La cellule dispose pour sa protection au glutathion, thiol intracellulaire vital qui constitue un acteur essentiel de la défense antioxydante cellulaire en se liant par son pôle SH aux métabolites toxiques. Il joue son rôle antioxydant également en synergie avec les enzymes antioxydants telle que la Gpx et la GST (Kebsa, 2006).

Les variations des taux du GSH cytosolique gastrique pour l'estomac et l'intestin après traitement par le diclofénac à (150 mg/kg), ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique et les huiles essentielles d'*Artémisia herba alba* (100 mg/kg) ou avec Ranitex (100 mg/kg) pendant 3 jours matin et soir ont présentées dans les tableaux 13 et 14 ci-dessous.

Tableau 13. Variation des taux du GSH cytosolique gastrique après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (50mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.

	T	D	D + Rx	D + AR.EX	D + AR.HE
GSH (mmol/mg de protéines)	$0,024 \pm 0.002$	$0,016 \pm 0.001$ ##	$0,030 \pm 0.005$ **	$0,035 \pm 0.009$ **	$0,166 \pm 0.21$ ***

Test de student : comparaison avec le DCF : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. # comparaison avec le témoin.

D'après les résultats de l'estomac obtenus dans le tableau 13, les souris traitées par le diclofénac présentent une diminution hautement significative de $0,016 \pm 0.001$ mmol/mg de protéines contre 0.024 ± 0.002 mmol/mg de protéines enregistrées chez le témoin.

Le taux de GSH augmente de façon hautement significative chez les souris prétraitées par les huiles essentielles ($0,166 \pm 0.21$ mmol/mg de protéines) et de façon très significative chez les souris prétraitées par l'extrait méthanolique ($0,035 \pm 0.009$ mmol/mg de protéines) et aussi chez les souris prétraitées par Ranitex ($0,030 \pm 0.005$ mmol/mg de protéines) par rapport à souris traitées par le diclofénac seul.

L'activité anti-oxydante de la GSH peroxydase est associée à l'oxydation de GSH en GSSG (glutathion disulfure), qui peut ensuite être réduite par GSH réductase avec NADPH comme agent réducteur. La peroxydase de GSH est importante dans l'élimination du peroxyde d'hydrogène et des peroxydes d'hydro lipidiques dans la cellule muqueuse gastrique. Ainsi, l'inhibition de cette activité enzymatique dans la muqueuse gastrique par les ulcérogènes (éthanol, DEM and DOC) peut entraîner l'accumulation de peroxyde d'hydrogène avec oxydation subséquente des lipides (Maity et al., 1998).

Tableau 14. Variation des taux du GSH cytosolique intestinal après traitement parle diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (50mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.

	T	D	D + Rx	D + AR.EX	D + AR.HE
GSH (mmol/mg de protéines)	$0,020 \pm 0.005$	$0,010 \pm 0.002$ ##	$0,019 \pm 0.0009$ **	$0,016 \pm 0.003$ *	$0,025 \pm 0.01$ ***

Test de student : comparaison avec le DCF : ($P > 0.5$), différence non significative ns. ($p < 0.05$), différence significative * ($p < 0.01$), différence très significative **. ($p < 0.001$), différence très hautement significative ***. # comparaison avec le témoin.

D'après les résultats obtenus dans le tableau 14, les souris traitées par le diclofénac présentent une diminution hautement significative de $0,01 \pm 0.002$ mmol/mg de protéines contre 0.020 ± 0.005 mmol/mg de protéines enregistrées chez le témoin.

Le taux de GSH augmente de façon hautement significative chez les souris prétraitées par les huiles essentielles ($0,025 \pm 0.01$ mmol/mg de protéines) et de façon non significative chez les souris prétraitées par l'extrait méthanolique ($0,016 \pm 0.003$ mmol/mg de protéines) et de façon significative chez les souris prétraitées par Ranitex ($0,019 \pm 0.0009$ mmol/mg de protéines) par rapport aux souris traités par le diclofénac seul.

Le glutathion réduit se trouve en concentration élevée dans la muqueuse gastrique (Saiah et al., 2017). Il est important pour le maintien de l'intégrité de la muqueuse, et sa déplétion induit des ulcérations accrues au niveau de la muqueuse gastrique (Cnubben et al., 2001 ; Devi et al., 2007 ; Saiah et al., 2017).

La diminution des taux de GSH chez les souris traitées par le diclofénac, peut être liée à la consommation de GSH par la GST pour la neutralisation du peroxyde d'hydrogène H₂O₂ (Farzaei et al., 2015). Cet effondrement est peut-être dû également à sa conjugaison directe avec les espèces radicalaires ou en raison de l'inhibition des enzymes impliquées dans sa régénération. Le prétraitement par l'extrait méthanolique, aqueux et huile essentielle d'*Artémisia herba alba* augmente la concentration du GSH, cela montre leurs effets préventifs contre la déplétion du GSH induite par diclofénac. Cette augmentation des taux du GSH, est peut-être due à l'induction de sa synthèse, sa régénération ou aux deux effets. Comme elle peut être due à l'effet scavenger des flavonoïdes des métabolites réactifs toxiques du médicament (Kebsa, 2006).

4.4.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

Le tableau 15 et la figure 30 représente les variations des taux du MDA cytosolique gastrique pour l'estomac et l'intestin après traitement par le diclofénac seul (150 mg/kg), ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique (100mg/kg), les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.

Tableau 15. Variation des taux du MDA cytosolique gastrique et intestinale chez la souris après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.

	T	D	D + Rx	D + AR.EX	D + AR.HE
MDA gastrique (mmoles/mg deprotéine)	1,09 ± 0.32	2,32 ± 0.49 ###	1,10 ± 0.26 ***	0,51 ± 0.43 ***	0,40 ± 0.33 ***
MDA intestinale (mmoles/mg de protéine)	0,76 ± 0.22	2,02 ± 0.45 ###	0,63 ± 0.044 ***	0,31 ± 0.14 ***	0,33 ± 0.06 ***

Test de student : comparaison avec le DCF : (P > 0.5), différence non significative ns. (p < 0.05), différence significative *. (p < 0.01), différence très significative **. (p < 0.001), différence très hautement significative ***. # comparaison avec le témoin.

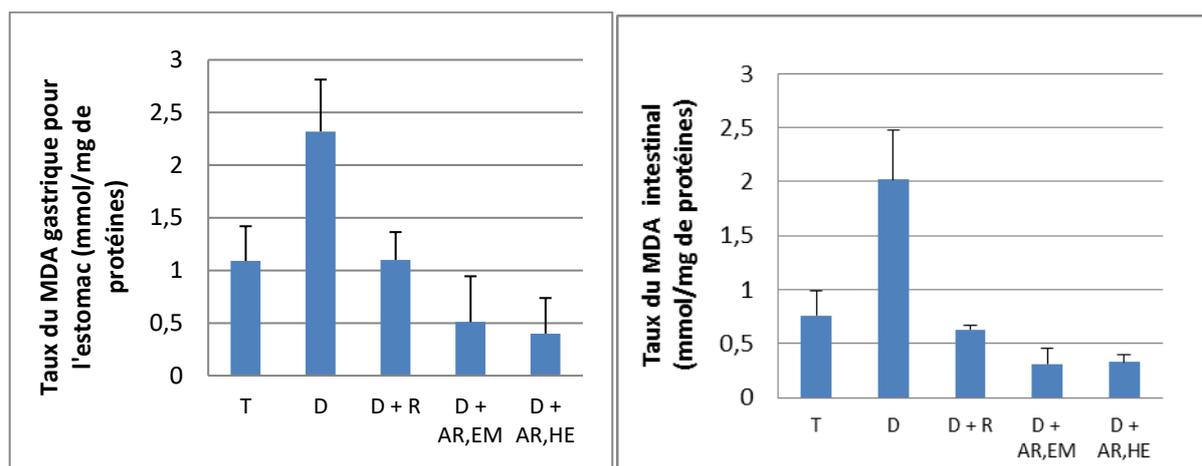


Figure 30. Variation des taux du MDA cytosolique gastrique (A) et intestinal(B) après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles ou Ranitex.

Les souris traitées par le diclofénac seul présentent une augmentation très significative des taux du MDA gastrique qui atteint 2.32 ± 0.49 mmoles/mg contre 1.09 ± 0.32 mmoles/mg de protéines chez les souris témoins.

Le taux de MDA gastrique diminue de façon hautement significative chez les souris prétraitées par l'extrait méthanolique (0.51 ± 0.43 mmoles/mg), les huiles essentielles (0.40 ± 0.33 mmoles/mg), le Ranitex (1.10 ± 0.26 mmoles/mg) par rapport aux souris traitées par le diclofénac seul. Ce résultat est similaire à celui obtenu par Marghich et *al.*, (2022).

Le MDA est un produit de l'oxydation des acides gras insaturés induite par les radicaux libres, dont le contenu pourrait indirectement refléter l'étendue de l'oxydation des graisses corporelles (Umar et *al.*, 2015).

Les mêmes résultats ont été obtenus au niveau intestinal, les souris traitées par le diclofénac présentent une augmentation très significative des taux du MDA intestinal qui atteint 2.02 ± 0.45 mmoles/mg de protéines contre 0.76 ± 0.22 mmoles/mg de protéines chez les souris témoins.

Le taux de MDA intestinal diminue de façon hautement significative chez les souris prétraitées par l'extrait méthanolique (0.31 ± 0.14 mmoles/mg), les huiles essentielles (0.33 ± 0.06 mmoles/mg), le Ranitex (0.63 ± 0.044 mmoles/mg) par rapport à souris traitées par le diclofénac seul.

L'augmentation des taux du MDA chez les souris traitées par le diclofénac, est peut-être due à l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou à la diminution des taux d'enzymes antioxydants. L'ulcération induite par les AINS provoque l'accumulation des radicaux libres d'oxygène, qui jouent un rôle crucial dans la physiopathologie de l'ulcération gastrique (Szelenyi et *al.*, 1988). Les radicaux libres oxygénés provoquent une peroxydation lipidique qui augmente

la fluidité membranaire et l'entrée du Ca²⁺ dans les cellules épithéliales ce qui entraîne une diminution de l'intégrité membranaire et ainsi des ulcères gastriques (Bandyopadhyay et al., 1999).

Il a été constaté que les radicaux libres sont impliqués dans le mécanisme d'ulcération aiguë et chronique (Loguercio et al., 1993). Une augmentation des niveaux de produits de peroxydation lipidique pourrait accélérer le processus ulcératif chez les souris traitées par le DCF. Alors que l'inhibition de la peroxydation lipidique lors de l'administration de l'extrait méthanolique, aqueux et huile essentielle d'*Artémisia herba alba* peut empêcher les lésions ulcéreuses induites par le DCF. Cet effet protecteur est peut-être dû à la captation des molécules du MDA par les principes actifs ou bien à l'inhibition des réactions en chaîne de la peroxydation lipidique (Kebsa, 2006). Ces Résultats sont en accord avec plusieurs auteurs (Chidambara et al., 2002 ; Lai et al., 2009).

4.4.3. Activité enzymatique de la superoxyde dismutase SOD

La variation de l'activité enzymatique de SOD gastrique et intestinale en cas du traitement par le diclofénac seul (150 mg/kg), ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique (50mg/kg), les huiles essentielles (50mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours est représentée dans le tableau 16.

Tableau 16. Variation de l'activité enzymatique de la SOD gastrique et intestinale après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.

	T	D	D + Rx	D + AR.EX	D + AR.HE
SOD gastrique (UI/mg de protéines)	706,33 ± 160.69	649,12 ± 180.66 #	652,90 ± 497.16 Ns	893,74 ± 511.30 ***	804,32 ± 231.74 ***
SOD intestinale (UI/mg de protéines)	443,23 ± 38.69	433,62 ± 50.66 ns	450,77 ± 15.54 Ns	506,11 ± 17.54 **	564,21 ± 18.09 **

*Test de student : comparaison avec le DCF : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative *. (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. # comparaison avec le témoin.*

Une réduction significative de l'activité enzymatique de la SOD cytosolique gastrique a été enregistrée chez les souris traitées par le diclofénac, elle atteint 649,12 ± 180.66 UI/mg de protéines contre 706.33 ± 160.69 UI/mg de protéines chez les souris témoins. Cependant, l'activité de la SOD a augmenté de façon hautement significative chez le groupe prétraité par l'extrait méthanolique (893.74 ± 511.30 UI/mg de protéines), des huiles essentielles (804.32 ± 231.74 UI/mg de protéines) et ceux recevant le Ranitex à 20mg/kg (652.90 ± 497.16 UI/mg de protéines)

par rapport au groupe traité par le Diclofénac seul. Ces résultats sont en accord avec les résultats obtenus par Yeo et *al.*, (2018).

Une réduction significative de l'activité enzymatique de la SOD cytosolique intestinale a été enregistrée chez les souris traitées par le diclofénac, elle atteint 433.62 ± 50.66 UI/mg de protéines contre 443.28 ± 38.69 UI/mg de protéines chez les souris témoins. L'activité de la SOD cytosolique intestinale a augmenté de façon très significative dans les groupes qui ont reçu 100 mg/kg de l'extrait méthanolique (506.11 ± 17.54 UI/mg de protéines) et des huiles essentielles (564.21 ± 18.09 UI/mg de protéines). Cependant, le Ranitex n'a aucun effet significatif sur l'activité de la SOD.

Le superoxyde dismutase (SOD), la principale enzyme responsable de la neutralisation des ROS, catalyse la dismutation de l'O₂ en H₂O₂ moins nocif. Lorsque la muqueuse gastrique est exposée au stress, une peroxydation lipidique accrue (augmentation de la MDA et du 4-HNE) induit une diminution de l'activité de la SOD indiquent des altérations des mécanismes de protection et contribuent de manière significative aux dommages gastriques (Yeo et *al.*, 2018).

La réduction de l'activité enzymatique de la SOD cytosolique gastrique chez les souris traitées par le diclofénac, est peut-être due à la destruction de cette enzyme suite au stress cellulaire induit par les métabolites toxiques du DCF ou encore suite à son oxydation par les ERO (Kebsa, 2006). Cependant, l'activité de la SOD a augmenté de façon très significative ($P \leq 0,01$) dans les groupes traités par l'extrait méthanolique, aqueux et huile essentielle d'*Artémisia herba alba* est peut-être due à l'induction de l'expression génétique ou à l'activation de cette enzyme (Kebsa, 2006). Ceci prouve l'effet préventif de ces traitements contre la toxicité gastrique du DCF.

4.4.4. Activité enzymatique de la catalase (CAT)

L'activité enzymatique de la catalase dans le tissu gastrique des souris pour l'estomac et l'intestin traités par le diclofénac seul à (150mg/kg) et en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique à (100mg/kg), les huiles essentielles à (50mg/kg) ou par Ranitex à (20mg/kg) pendant 3 jours sont représentés dans le tableau 17 ci-dessous.

Tableau 17. Variation de l'activité enzymatique de la catalase dans le tissu gastrique pour l'estomac après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.

	T	D	D + Rx	D + AREX	D + AR.HE
CAT gastrique (UI/mg de protéines)	0,029 ± 0.014	0,020 ± 0.007 ##	0,020 ± 0.019 Ns	0,025 ± 0.021 *	0,037 ± 0.015 ***
CAT intestinale (UI/mg de protéines)	0,003 ± 0.002	0,017 ± 0.003 ###	0,0026 ± 0.0023 ***	0,0013 ± 0.001 *	0,0026 ± 0.001 ns

Test de student : comparaison avec le DCF : ($P > 0.5$), différence non significative ns. ($p < 0.05$), différence significative * ($p < 0.01$), différence très significative **. ($p < 0.001$), différence très hautement significative ***. # comparaison avec le témoin.

L'administration de diclofénac (150mg/kg) aux souris a entraîné une diminution de la concentration de CAT gastrique, elle atteint (0,020 ± 0.007## UI/mg de protéines contre 0,029 ± 0.014 UI/mg) de protéines chez les souris témoins.

Le prétraitement des souris par l'extrait méthanolique et les huiles essentielles a augmenté l'activité enzymatique de CAT gastrique dans les groupes qui ont reçu 100 mg/kg de l'extrait méthanolique (0,025 ± 0.021*UI/mg de protéines) et des huiles essentielles reçu 50mg/kg (0,037 ± 0.015***UI/mg de protéines) par rapport aux souris qui reçoit le diclofénac.

La réduction de l'activité enzymatique de la CAT gastrique chez les souris traités par le diclofénac, est peut-être due à la destruction de cette enzyme suite au stress cellulaire induit par les métabolites toxiques du DCF ou encore suite à son oxydation par les ERO (Kebsa, 2006). Cependant, l'augmentation de l'activité enzymatique de la CAT gastrique dans les groupes traités par l'extrait méthanolique, aqueux et huile essentielle d'*Artémisia herba alba* est peut-être due à l'induction de l'expression génétique ou à l'activation de cette enzyme (Kebsa, 2006). Ceci prouve l'effet préventif de ces traitements contre la toxicité gastrique du DCF.

L'administration de diclofénac (150mg/kg) aux souris a entraîné une augmentation de la concentration de la CAT intestinale (0,017 ± 0.003###). Le prétraitement des souris par l'extrait méthanolique et les huiles essentielles a diminué l'activité enzymatique de la CAT intestinale dans les groupes qui ont reçu 100 mg/kg de l'extrait méthanolique (0,0013 ± 0.001*UI/mg de protéines) et des huiles essentielles reçu 50mg/kg (0,0026 ± 0.001ns UI/mg de protéines) par rapport aux souris qui reçoit le diclofénac. Ces résultats nécessitant d'être confirmé dans l'avenir.

4.4.5. La glutathion peroxydase (GPx)

Le tableau 18 illustre les variations de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GSH-

Px) pour l'estomac et l'intestin traités par le diclofénac seul à (150mg/kg) et en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique à (100mg/kg), les huiles essentielles à (100mg/kg) ou par Ranitex à (20mg/kg) pendant 3 jours.

Tableau 18. Variation de l'activité enzymatique de la GPx gastrique et intestinale après traitement par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (50mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.

	T	D	D + Rx	D + AR.EX	D + AR.HE
GPx gastrique (µmol/mg de protéines)	0,0022 ± 0.0007	0,003 ± 0.001 ##	0,0027 ± 0.0009 ns	0,0007 ± 0.0005 ***	0,0001 ± 0.0002 ***
GPx intestinale (µmol/mg de protéines)	0,00044 ± 0.0003	0,0017 ± 0.0008 ###	0,00076 ± 0.0001 ***	0,00072 ± 0.0002 ***	0,0016 ± 0.0004 ns

Test de student : comparaison avec le DCF : ($P > 0.5$), différence non significative ns. ($p < 0.05$), différence significative * ($p < 0.01$), différence très significative **. ($p < 0.001$), différence très hautement significative ***, # comparaison avec le témoin.

Pour l'estomac : Une augmentation significative de l'activité enzymatique de la GPx a été enregistrée chez les souris traitées par le DCF seul ($0,003 \pm 0.001$ µmol/mg de protéine) par rapport aux rats témoins avec une activité de ($0,002 \pm 0.0007$ µmol/mg de protéine).

Cependant, une réduction significative a été enregistrée chez les souris prétraitées par l'extrait méthanolique ($0,0007 \pm 0.0005$ µmol/mg de protéine), avec les huiles essentielles ($0,0001 \pm 0.0002$ µmol/mg de protéine) et avec Ranitex ($0,002 \pm 0.0009$ µmol/mg de protéine).

Pour l'intestin : Une augmentation significative de l'activité enzymatique de la GPx a été enregistrée chez les souris traitées par le DCF seul ($0,0017 \pm 0.0008$ µmol/mg de protéine) par rapport aux rats témoins avec une activité de ($0,0004 \pm 0.0003$ µmol/mg de protéine).

Cependant, une réduction significative a été enregistrée chez les souris prétraitées par l'extrait méthanolique ($0,0007 \pm 0.0002$ µmol/mg de protéine), avec les huiles essentielles ($0,0016 \pm 0.0004$ µmol/mg de protéine) et avec Ranitex ($0,0007 \pm 0.0001$ µmol/mg de protéine).

La GPx est une sélénoprotéine (cinq isoformes) qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). Son rôle principal consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés (Haleng et al., 2007).

Il est bien établi que l'activité antioxydant et corrélé positivement avec la structure de polyphénols qui améliorer les taux de GPx par l'induction de sa biosynthèse et sa régénération ou également

par la capacité des polyphénols à piéger les radicaux libres. Ces résultats nécessitants d'être confirmé dans l'avenir.

4.4.6. Evaluation de l'activité enzymatique de la glutathion S-transférase (GST)

Le tableau 19 ci-dessous représentent les variations des taux de la GST cytosolique pour l'estomac et l'intestin des souris prétraités par le diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique (100mg/kg), les huiles essentielles à (100mg/kg) ou le Ranitex à (20mg/kg).

Tableau 19. Variation de l'activité enzymatique de la GST cytosolique gastrique pour l'estomac après traitement parle diclofénac seul ou en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles (100mg/kg) ou Ranitex (20mg/kg) pendant 3 jours.

	T	D	D + Rx	D + AR.EX	D + AR.HE
GST gastrique (UI/mg de protéines)	0,081 ± 0.07	0,0072 ± 0.01 ##	0,074 ± 0.06 **	0,237 ± 0.19 ***	0,310 ± 0.069 ***
GST intestinale (UI/mlde protéines)	0,050 ± 0.011	0,051 ± 0.02 ns	0,048 ± 0.01 ns	0,038 ± 0.008 *	0,004 ± 0.002 *

Test de student : comparaison avec le DCF : ($P > 0.5$), différence non significative ns. ($p < 0.05$), différence significative * ($p < 0.01$), différence très significative **. ($p < 0.001$), différence très hautement significative ***. # comparaison avec le témoin.

A partir des résultats obtenus on a remarqué une diminution significative de l'activité de la GST chez les souris traitées par le diclofénac seul ($0,007 \pm 0.018$ UI/ml de protéine) en comparaison avec les souris témoins ($0,081 \pm 0.07$ UI/ml de protéine). Par contre une augmentation très significative a été enregistrée chez les souris prétraités par l'extrait méthanolique, les huiles essentielles ou le Ranitex, ces activités sont dans l'ordre ($0,237 \pm 0.19$; $0,31 \pm 0.069$; $0,074 \pm 0.06$ UI/ml de protéine).

A partir des résultats obtenus on a remarqué une augmentation non significative de l'activité de la GST intestinale chez les souris traitées par le diclofénac seul ($0,051 \pm 0.02$ UI/ml de protéine) en comparaison avec les souris témoins ($0,05 \pm 0.01$ UI/ml de protéine). Par contre une diminution significative a été enregistrée chez les souris prétraités par l'extrait méthanolique et les huiles essentielles. Ces résultats nécessitent d'être confirmé. Le fait que ces extraits présentent des effet antioxydants et ont un effet inducteur sur l'activité des enzymes antioxydantes selon la littérature. L'augmentation de l'activité de la GST sous l'effet des différents traitements est surtout en cas de prétraitement par l'extrait méthanolique et les huiles essentielles, est peut-être due à l'induction directe de cet enzyme par les polyphénols et les huiles essentielles. Ces résultats nécessitants d'être confirmé dans l'avenir.

4.5. Etude histologique microscopique

Les figures 31 et 32 ci-dessous montre les résultats de l'étude histologique microscopique des tissus gastriques et l'intestinaux des souris traitées par le diclofénac seul (150 mg/ml), en association avec l'extrait méthanolique (50 mg/kg), les huiles essentielles (50) ou le Ranitex (20 mg/kg).

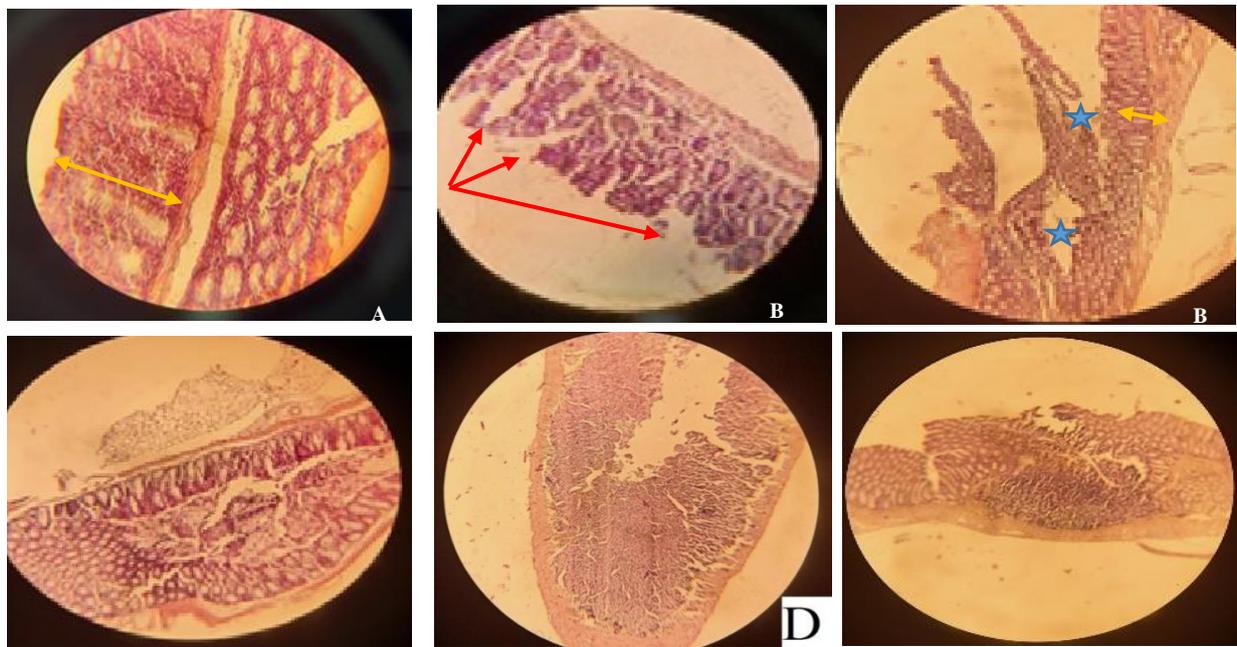


Figure 31. Coupes histologiques colorées à l'hématoxyline et à l'éosine des tissus gastriques (X100) : Témoin (A), traité par le diclofénac seul (B), prétraités par les huiles essentielles (C), prétraités par l'extrait méthanolique (D) et prétraité par Ranitex (E).

→ Nécrose ← Epaisseur de la muqueuse gastrique ★ Dénudation de l'épithélium de revêtement.

La figure 31 montre que la muqueuse gastrique du témoin, a révélé une architecture normale et saine (A). Cependant, l'examen histopathologique des estomacs du groupe traité par le diclofénac a montré des dommages gastriques étendus : réduction de l'épaisseur de la muqueuse gastrique (la flèche jaune), une dénudation de l'épithélium de revêtement (étoile bleu) ou nécroses (les flèches rouges).

Par contre, le prétraitement par l'extrait méthanolique à 50 mg/kg (C), et les huiles essentielles (D) ou Ranitex (E) a offert une atténuation considérable de ces anomalies avec conservation de l'épaisseur de la muqueuse gastrique. Dans le tissu prétraité par Ranitex (DCF + Rx) des foyers nécrotiques persistent (la flèche rouge).

Il est connu que l'inflammation aiguë et chronique induit par les AINS sont dus à la toxicité des espèces réactives d'oxygène [ROS] générées dans l'estomac, de sorte que les ROS jouent un rôle important dans la progression des ulcères gastriques. Les lésions de ce modèle sont associées à

une production accrue de ROS, avec une peroxydation lipidique accrue, une diminution de la production de mucus et une sécrétion de bicarbonate.

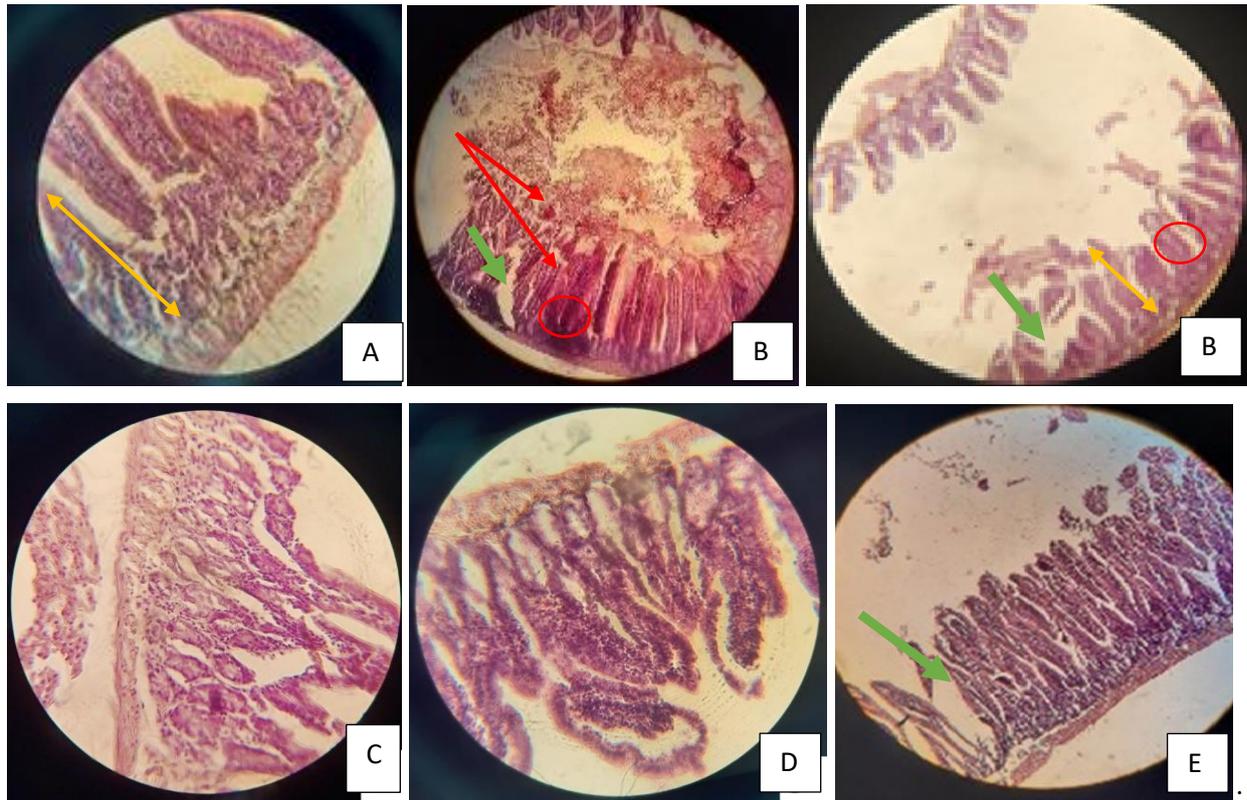


Figure 32. Coupes histologiques colorées à l'hématoxyline et à l'éosine des tissus intestinaux (X100) : Témoin (A), traité par le diclofénac seul (B), prétraités par les huiles essentielles (C), prétraités par et l'extrait méthanolique (D) et prétraité par Ranitex (E).

→ Hémorragie → Dénudation de l'épithélium de revêtement ← Épaisseur de la muqueuse,
 ○ Nécrose

Au niveau intestinal (Figure 32), la muqueuse a révélé une architecture normale et saine (A). Cependant, chez le groupe traité par le diclofénac (B), on a détecté des dommages sévères : réduction de l'épaisseur de la muqueuse (la flèche jaune), une dénudation de l'épithélium de revêtement (la flèche verte), associées à des nécroses (le cercle rouge) et des hémorragies.

Par contre, le prétraitement par l'extrait méthanolique à 50 mg/kg (C), ou par les huiles essentielles (D) a offert une atténuation considérable de ces anomalies avec conservation de l'épaisseur de la muqueuse intestinale. Dans le tissu prétraité par Ranitex (E) des foyers nécrotiques persistent.

Ces résultats montrent clairement l'effet protecteur d'*Artemisia herba alba*. Elle présente une activité anti-radicalaire, anti-inflammatoire et un bon effet gastro-protecteur et anti-ulcérogène contre l'ulcère gastro duodéal induit par le Diclofenac.

*Conclusion et
Perspective*

Un grand nombre des plantes médicinales possèdent des propriétés biologiques très importantes, liées certainement aux vertus thérapeutiques attribués à une gamme extraordinaire de molécules bioactives synthétisées par les plantes.

Notre étude a été consacrée à l'étude phytochimique d'une plante médicinale de la flore Algérienne « *Artemisia herba alba* », suivie par l'évaluation de son activité antioxydante, anti-inflammatoires et anti- ulcérogène.

A l'issue de ce travail, visant à vérifier expérimentalement le bienfondé de l'usage traditionnel de cette plante nous pouvons ressortir les points suivants :

- L'étude phytochimique a montré que les extrait méthanolique et aqueux sont riches en polyphénols, en flavonoïdes et en tanins condensés. L'extraction des composés bioactifs d'*Artemisia herba alba* a fourni un rendement de 23.73% de l'extrait méthanolique, un rendement de 36.82% avec l'extrait aqueux, 0.66% d'huiles essentielles.
- Sur le volet chimique, l'analyse CG-MS a révélé la présence de 24 composés, d'une part 24 composés dans l'extrait méthanolique avec (chrysanthenone, 1,3-cyclopentadiène, 5,5-diméthyl-1-éthyl-, camphre, Eucalyptol comme composants majoritaires. D'autre part les huiles essentielles contiennent 67 composés dont (chrysanthenone, camphre, Eucalyptol et Camphène) comme composants majoritaires.
- L'évaluation de l'activité anti-oxydante : a montré que nos extraits présentent des propriétés anti-radicalaires concentration dépendante et plus puissantes que celle de l'acide ascorbique, déterminé par les tests : DPPH°, FRAP, OH°, ABTS+ et H₂O₂.
- L'activité anti-inflammation *in vitro* déterminé par la méthode de BSA, et *in vivo* déterminé par un modèle de l'œdème aiguë de la patte de souris induit par la carragénine 1%, a montré que l'extrait méthanolique et aqueux et les huiles essentielles, présente des propriétés anti-inflammatoires remarquables concentration-dépendantes.
- L'évaluation de l'effet antiulcérogène : a montré que l'extrait méthanolique et les huiles essentielles à la dose de 50 mg/kg montrent un effet anti-ulcérogène très puissant contre l'ulcère gastroduodéal induit par le diclofénac chez la souris. Ils préviennent les lésions gastriques provoquées par le Diclofenac, améliorent la production du mucus et renforcent les capacités antioxydantes enzymatiques (CAT, SOD, GPx et GST) et non

enzymatiques (GSH) responsables de l'inhibition de la peroxydation lipidique et la réduction des dommages gastroduodénaux causés par le diclofénac. Sur le plan histologique, l'extrait méthanolique et les huiles essentielles à 50 mg/kg présentent un effet gastro-protecteur comparable à celui de Ranitex médicament de référence.

En fin, si l'armoise blanche est considérée comme matière pleine de substances médicinales, elle est aussi une source des substances qui possèdent des effets remarquables sur le plan biologique.

Ce travail ne représente donc qu'une étude préliminaire qu'elle est certes prometteuse mais qui nécessite des études supplémentaires pour mieux élucider les mécanismes moléculaires impliqués dans l'effet anti-inflammatoire et anti-ulcérogène de nos extraits.

*Références
bibliographiques*

A

- **Abad, M. J., Bedoya, L. M., Apaza, L., & Bermejo, P.** (2012). The *Artemisia L.* genus: A review of bioactive essential oils. *Molecules*, 17(3), 2542-2566.
- **Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezme, M. N. M.** (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary world*, 11(5), 627.
- **Abu-Darwish, MS., Cabral C, Gonçalves MJ et al.** (2015) *Artemisia herba-alba* essential oil from Buseirah (South Jordan): chemical characterization and assessment of safe antifungal and antiinflammatory doses. *J Ethnopharmacol* 174:153–160.
- **Abushwereb, H., & Tolba, M.** (2016). Gastroprotective activity of *Artemisia herba alba* aqueous extract on aspirin-induced gastric lesions in Albino rats. *Journal of Pharmaceutical and Applied Chemistry*, 2(3), 69-74.
- **Akrout, A.,** (2004). Etude des huiles essentielles de quelques plantes pastorales de la région de Matmata (Tunisie). CIHEAM – IAMZ, 2004. 489 P. (Cahiers Options méditerranéennes ; v. 62).
- **Akrout, A., Gonzalez, L. A., El Jani, H., & Madrid, P. C.** (2011). Antioxidant and antitumor activities of *Artemisia campestris* and *Thymelaea hirsuta* from southern Tunisia. *Food and Chemical Toxicology*, 49(2), 342-347.
- **Albasher, G., Aljarba, N., Al Sultan, N., Alqahtani, W. S., & Alkahtani, S.** (2020). Evaluation of the neuro-protective effect of *Artemisia judaica* extract in a murine diabetic model. *Journal of Food Biochemistry*, 44(8), e13337.
- **Alberto, B., Chiara, M., Alessandra, V., Ginevra, C., Antonio, N., Mario, C., ... & Gian, L. D. A.** (2018). A non-invasive method for the diagnosis of upper GI diseases. *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis*, 89(Suppl 8), 44.
- **Al-Mustafa, A. H., & Al-Thunibat, O. Y.** (2008). Antioxidant activity of some Jordanian medicinal plants used traditionally for treatment of diabetes. *Pakistan journal of biological sciences : PJBS*, 11(3), 351–358.
- **Aloui, Z., Messaoud, C., Haoues, M., Neffati, N., Bassoumi Jamoussi, I., Essafi-Benkhadir, K., ... & Karoui, H.** (2016). Asteraceae *Artemisia campestris* and *Artemisia herba-alba* essential oils trigger apoptosis and cell cycle arrest in *Leishmania infantum* promastigotes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016.
- **Alshehri, M. A.,** (2022). Cardioprotective properties of *Artemisia herba alba* nanoparticles against heart attack in rats: A study of the antioxidant and hypolipidemic activities. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(4), 2336-2347.

- **Alves-Silva, JM., Romane, A., Efferth, T., Salgueiro, L.** (2017). North African medicinal plants traditionally used in cancer therapy. *Front Pharmacol* 26:383.
- **Ancerewicz, J., Migliavacca, E., Carrupt, P. A., Testa, B., Brée, F., Zini, R., ... & Le Ridant, A.** (1998). Structure–property relationships of trimetazidine derivatives and model compounds as potential antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 25(1), 113-120.
- **Andreyev, AY., Hushnareva, YE., et Starkov, AA.** (2005). Mitochondrial Metabolism of reactive oxygen species. *Biochem.*, 70(2): 200-214.
- **Aouadi, D., Luciano, G., Vasta, V., et al.** (2014). The antioxidant status and oxidative stability of muscle from lambs receiving oral administration of *Artemisia herba alba* and *Rosmarinus officinalis* essential oils. *Meat Sci* 97:237–243.
- **Ashok, P. K., & Upadhyaya, K.** (2013). Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of aerial parts of *Artemisia vulgaris* L. in experimental animal models. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 3(1), 101-105.
- **Ayad, N., Benaraba, R., Hemida, H., & Abdellah, F.** (2022). Biological activities of phenolic extracts from *Artemisia herba-alba* Asso grown in western Algeria. *European Journal of Biological Research*, 12(1), 46-61.
- **Ayad, N., Hellal, B., Ayache, A., Cherif, K., & Hellal, T.** (2014). Biomasse et taux de recouvrement de l'armoise blanche des parcours steppiques du sud de la préfecture de Tlemcen. *Revue Ecologie-Environnement*, 10, 2014.

B

- **Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M.** (2008). Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology*, 46(2), 446-475.
- **Bandyopadhyay, U., Das, D., Bandyopadhyay, D., Bhattacharjee, M., et Banerjee, M.** (1999). Role of reactive oxygen species in mercaptomethylimidazole-induced gastric acid secretion and stress-induced gastric ulceration. *Current Science*. 76 : 55–63.
- **Barros MP., Lemos M., Maistro EL., Leite MF., Sousa JP., Bastos JK et Andrade SF.** (2008). Evaluation of antiulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian green propolis. *Journal of Ethnopharmacology*.120: 372-377.
- **Barton, G. M.** (2008). A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *The Journal of clinical investigation*, 118(2), 413-420.

- **Bekka-Hadji, F., Bombarda, I., Djoudi, F., Bakour, S., & Touati, A.** (2022). Chemical Composition and Synergistic Potential of *Mentha pulegium* L. and *Artemisia herba alba* Asso. Essential Oils and Antibiotic against Multi-Drug Resistant Bacteria. *Molecules*, 27(3), 1095.
- **Belhattab, R., L. Amor, Barroso, J.G., Pedro, L.G., and Cristina Figueiredo, A.** (2014). Essential oil from *Artemisia herba-alba* Asso grown wild in Algeria: Variability assessment and comparison with an updated literature survey. *Arabian Journal of Chemistry*, 2014. 7(2): p. 243-251).
- **Bencheqroun, H. K., Ghanmi, M., Satrani, B., Aafi, A., & Chaouch, A.** (2012). Activité antimicrobienne des huiles essentielles d'*Artemisia mesatlantica*, plante endémique du Maroc. *Bulletin de la société Royale des sciences de Liège*, 81, 4-21.
- **Ben-Salem, H., Nefzaoui, A., & Ben-Salem, L.** (2000). Sheep and goat preferences for Mediterranean fodder shrubs. Relationship with the nutritive characteristics. *Cahiers Options Méditerranéennes (CIHEAM)*.
- **Bentabet, N., Boucherit-Otmani, Z., & Boucherit, K.** (2014). Composition chimique et activité antioxydante d'extraits organiques des racines de *Fredolia aretioides* de la région de Béchar en Algérie. *Phytothérapie*, 12(6), 364-371.
- **Bezza L., Mannarino A.** (2010). Composition chimique de l'HE d'*artemesia herba-alba* provenant de la région de Djelfa (Algérie) in *springer-verlag phytothérapie*, n.8,p.p 277-281.
- **Bezza, L., Mannarino, A., Fattarsi, K., Mikail, C., Abou, L., Hadji-Minaglou, F., & Kaloustian, J.** (2010). Composition chimique de l'huile essentielle d'*Artemisia herba-alba* provenant de la région de Biskra (Algérie). *Phytothérapie*, 8(5), 277-281.
- **Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., & Crowe, S. E.** (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological reviews*, 94(2), 329-354.
- **Bora, K. S., & Sharma, A.** (2011). The genus *Artemisia*: a comprehensive review. *Pharmaceutical Biology*, 49(1), 101-109.
- **Bouchenak, F., Degaichia, H., Lamgharbi, A., & Benrebiha, F.** (2018). Evaluation in vitro du potentiel antifongique de l'huile essentielle et des extraits méthanoliques d'une Asteraceae (*Artémisia absinthium* L.). *Agrobiol*, 8, 886-95.
- **Boukhatem, M. N., Ferhat, A., & Kameli, A.** (2019). Méthodes d'extraction et de distillation des huiles essentielles : revue de littérature. *Une*, 3(4), 1653-1659.

- **Boukhenoufa, A., Benmagnia, S., Maizi, Y., Touil, A. M. T., & Meddah, B.** (2021). Antifungal and antioxidant activities of *Artemisia herba-alba* Asso. *European Journal of Biological Research*, 11(4), 493-500.
- **Bouterfas, K., Mehdadi, Z., Latrèche, A., & Cherifi, K.** (2013). Autoécologie du Marrube blanc (*Marrubium vulgare* L.) et caractérisation de la biodiversité végétale dans le Djebel de Tessala (Algérie nord-occidentale). *ecologia mediterranea*, 39(2), 39-57.
- **Bouterfas, K., Mehdadi, Z., Latreche, A., Hazem, Z., & Bouredja, N.** (2013). Quantification de quelques polyphénols de *Marrubium vulgare* L. du mont de Tessala (Algérie occidentale) pendant les deux périodes de végétation et de floraison. *Les technologies de laboratoire*, 8(31).
- **Bouzidi, N., Mederbal, K., Raho G.** (2016). Antioxidant Activity of Essential Oil of *Artemisia herba alba*. *Journal of Applied Environmental and Biological Sciences.*, 6(5)59-65, 2016.
- **Bradford, MM.** (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*.72: 248-254.

C

- **Charles, N. S., Peter, A. W. & Derek, W. G.** (2010). *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press, 2-3.
- **Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... & Zhao, L.** (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204.
- **Cheraif, K., Bakchiche, B., Gherib, A., Bardaweel, S. K., Çol Ayvaz, M., Flamini, G., ... & Ghareeb, M. A.** (2020). Chemical composition, antioxidant, anti-tyrosinase, anti-cholinesterase and cytotoxic activities of essential oils of six Algerian plants. *Molecules*, 25(7), 1710.
- **Chew, YL., Goh, JK., et Lim, YY.** (2009). Assessment of in vitro antioxidant capacity and polyphenolic composition of selected medicinal herbs from leguminosae family in Peninsular Malaysia. *Food Chemistry*.116 :13-18.
- **Chidambara, MKN., Singh, RP., et Jayaprakasha, GK.** (2002). Studies on the antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel and seed extracts using in vitro models. *Journal of agricultural and food chemistry*. 50(1):81-6.

- **Claiborne, A.** (1985). Catalase activity. Dans: CRC Handbook of methods for oxygen radical research. Édition Greenwald R.A. p. 283-284.
- **Cnubben, NHP., Rietjens, IMCM., Wortelboer, H., Zanden, JV., Bladeren, PJV.** (2001). The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 10 :141–152.
- **Correa, P.** (1996). Helicobacter pylori and gastric cancer: State of the art. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 5(6), 477–481.

D

- **Dahmani-Hamzaoui, N., & Baaliouamer, A.** (2010). Chemical composition of Algerian Artemisia herba-alba essential oils isolated by microwave and hydrodistillation. *Journal of Essential Oil Research*, 22(6), 514-517.
- **Da Silva, J. A. T.** (2004). Mining the essential oils of the Anthemideae. *African Journal of biotechnology*, 3(12), 706-720.
- **Das, NU.** (2011). Inflammation. Chapitre 3. In: *Molecular Basis of Health and Disease*. Springer. New Work. pp. 15-100.
- **De Barros, M. P., Lemos, M., Maistro, E. L., Leite, M. F., Sousa, J. P. B., Bastos, J. K., & de Andrade, S. F.** (2008). Evaluation of antiulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian Green Propolis. *Journal of ethnopharmacology*, 120(3), 372-377.
- **Dent, M., Dragović-Uzelac, V., Penić, M., Bosiljkov, T., Et Levaj, B.** (2013). The effect of extraction solvents, temperature and time on the composition and mass fraction of polyphenols in Dalmatian wild sage (*Salvia officinalis* L.) extracts. *Food technology and biotechnology*, 51:1, 84- 91.
- **Devi, RS., Narayan, S., Vani, G., et Devi, CSS.** (2007). Gastroprotective effect of Terminalia arjuna bark on diclofenac sodium induced gastric ulcer. *Chemico-Biological Interactions*.167 :71–83.
- **Dewanto, V., Xianzhong, WU., Adom, K.K et al.** (2002). Thermal processing enhances the nutritional value of tomatoes by increasing total antioxidant activity. *J. agricult and food chem.* 50(10) : 3010-3014.
- **Dhifallah, A., Selmi, H., Ouerghui, A., Sammeri, H., Aouini, D., & Rouissi, H.** (2022). Comparative Study of Phenolic Compounds and Antiradical Activities of Four Extracts of Tunisian *Artemisia herba alba*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 56(2), 226-232.

- **Dib, I., Tits, M., Angenot, L., Wauters, J. N., Assaidi, A., Mekhfi, H., ... & Ziyat, A.** (2017). Antihypertensive and vasorelaxant effects of aqueous extract of *Artemisia campestris* L. from Eastern Morocco. *Journal of ethnopharmacology*, 206, 224-235.
- **Dib, K., Cherrah, Y., Rida, S., Filali-Maltouf, A., & Ennibi, O.** (2021). In vitro antibacterial activity of *Myrtus communis* L. and *Marrubium vulgare* L. leaves against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Eikenella corrodens*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.
- **Djamila, B. B. F. C. H., & Afaf, H. A. D. J. I.** (2022). Etude de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits et de l'huile essentielle d'*Artemisia herba-alba* (Doctoral dissertation, UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA).
- **Djamila, M. O. R. Z. O. U. G. L. A. L., & Khadra, R. A. B. O. U. H.** (2019). Contribution à l'étude de l'activité anti-oxydante des extraits de feuilles d'olivier (Doctoral dissertation).
- **Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker P., and Vidal, N.** (2006). Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry*, 97, 654-660.
- **Duraffourd, C., et Lapraz, J.C.** (2002). *Traité de phytothérapie clinique, médecine et endobiogénie*. Ed Masson, Paris. p.555–579.

E

- **Eddine, L.S., Redha, O.M., & Ladjel, S.** (2016). Influence of solvent extraction on phenolic content, antioxidant and anti-inflammatory activities of aerial parts extract from Algerian *Artemisia Herba-alba*.
- **Ellman, G.L.** (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*. 82: 70-77.
- **El Ouahdani, K., Es-Safi, I., Mechchate, H., Al-Zahrani, M., Qurtam, A. A., Aleissa, M., ... & Bousta, D.** (2021). *Thymus algeriensis* and *Artemisia herba-alba* essential oils: chemical analysis, antioxidant potential and in vivo anti-inflammatory, analgesic activities, and acute toxicity. *Molecules*, 26(22), 6780.

F

- **Farias, JHC., Reis, AS., Araujo MAR et Araujo MJMA.** (2014). Effects of stingless bee propolis on experimental asthma. *Evidence- Based Complementary Alternative Medicine*. p. 2-3.

- **Farzaei, M. H., Abdollahi, M., & Rahimi, R.** (2015). Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(21), 6499§.
- **Fellah, S., Romdhane, M., et Abderraba M.** (2006). Extraction et étude des huiles essentielles de la *Salvia officinalis* L. cueillie dans deux régions différentes de la Tunisie. *Journal de la Société Algérienne de Chimie*. 16 :2,193-202.
- **Ferchichi, A., Chaieb, C., Ferjani E.,** (2004). Caractérisation de la variabilité du comportement phytologique de certaines populations d'*Artemisia herba-alba* du sud tunisien. *CIHEMA*.vol. (62):211 - 216p.
- **Fiebich, BL., Chrubasik, S.** (2004). Effects of an ethanolic *Salix* extract on the release of selected inflammatory mediators in vitro. *Phytomedicine*, 11: 135–138.
- **Fleisher, Z., Fleisher, A., & Nachbar, R. B.** (2002). Chemovariation of *Artemisia herba alba* Asso. Aromatic Plants of the Holy Land and the Sinai. Part XVI. *Journal of Essential Oil Research*, 14(3), 156-160.
- **Flohé, L., et Gúnzler, WA.** (1984). Analysis of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol.*105:114-121.

G

- **Gacem, M. A., Ould El Hadj-Khelil, A., Boudjemaa, B., & Gacem, H.** (2020). Phytochemistry, Toxicity and Pharmacology of *Pistacia lentiscus*, *Artemisia herba-alba* and *Citrullus colocynthis*. In *Sustainable Agriculture Reviews 39* (pp. 57-93). Springer, Cham.
- **Gacem, M. A., Telli, A., Gacem, H., & Ould-El-Hadj-Khelil, A.** (2019). Phytochemical screening, antifungal and antioxidant activities of three medicinal plants from Algerian steppe and Sahara (preliminary screening studies). *SN Applied Sciences*, 1(12), 1-13.
- **Gambini, J., & Stromsnes, K.** (2022). Oxidative stress and inflammation: From mechanisms to therapeutic approaches. *Biomedicines*, 10(4), 753.
- **Ghazi, S., Rouani, M., Sekkat, Z. L., Idrissi, A. I., Arahou, M., & Hassikou, R.** (2016). Activité anticandidosique de divers extraits d'*Artemisia mesatlantica* M. *Phytothérapie*, 14(5), 293-303.
- **Ghorbani, A., & Esmailzadeh, M.** (2017). Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(4), 433-440.
- **Goodwin, R.D., Keyes, K.M., Stein, M.B et Talley, N.J.** (2009). Peptic ulcer and mental disorders among adults in the community: the role of nicotine and alcohol use disorders. *US National Library of Medicine*, 71 (4): 463-468.

- **Gorzalczany, S., Moscatelli, V., & Ferraro, G.** (2013). *Artemisia copa* aqueous extract as vasorelaxant and hypotensive agent. *Journal of ethnopharmacology*, 148(1), 56-61.

H

- **Habibur, R., Eswaraiah, M. C., Et Dutta, A. M.** (2015). In-vitro anti-inflammatory and antiarthritic activity of *Oryza Sativa* Var. Joha rice (an aromatic indigenous rice of Assam). *Am Eurasian J Agric Environ Sci*, 15:1, 115-121.
- **Habig, WH., Pabst, M., et Jacobi, WB.** (1974). The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *The Journal of Biological Chemistry*. 249 :7130 -7139.
- **Hadi, A., Hossein, N., Shirin, P., Najmeh, N., & Abolfazl, M.** (2014). Anti-inflammatory and analgesic activities of *Artemisia absinthium* and chemical composition of its essential oil. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 38, 237-244.
- **Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P.** (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62(10).
- **Hamza, N., Berke, B., Cheze, C. et al.** (2015) Effect of *Centaurium erythraea* Rafn, *Artemisia herbaalba* Asso and *Trigonella foenum-graecum* L. on liver fat accumulation in C57BL/6J mice with high-fat diet-induced type 2 diabetes. *J Ethnopharmacol* 171:4–11.
- **Handa, O., Naito, Y., & Yoshikawa, T.** (2011). Redox biology and gastric carcinogenesis: the role of *Helicobacter pylori*. *Redox Report*, 16(1), 1-7.
- **Hannoodee, S., Nasuruddin, DN.** Acute Inflammatory Response. [Updated 2021 Nov 21]. In: StatPearls [Internet].
- **Harlev, E., et al.** (2013). Antidiabetic attributes of desert and steppic plants: a review. *Planta medica*, 79(6), 425–436.
- **Hasan, A., Biswas, P., Bondhon, T. A., Jannat, K., Paul, T. K., Paul, A. K., ... & Rahmatullah, M.** (2022). Can *Artemisia herba-alba* be useful for managing COVID-19 and comorbidities?. *Molecules*, 27(2), 492.
- **Henrotin, Y., Deby-Dupont, G., & Reginster, J. Y.** (2001). Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *Revue medicale de Liege*, 56(6), 433-42.
- **Hopp U, Baltensweiler J.** Ulcère de l'estomac, ulcère gastrique, ulcère du duodénum, ulcère duodénal, ulcère gastroduodénal www.css.ch/fr/home_derniere_actualisation_06_/03/2007.

I

- **Iwalewa, E. O., McGaw, L. J., Naidoo, V., & Eloff, J. N.** (2007). Inflammation: the foundation of diseases and disorders. A review of phytomedicines of South African origin used to treat pain and inflammatory conditions. *African Journal of Biotechnology*, 6(25).

J

- **Jaleel GARA, Abdallah HMI, Gomaa NELLS.** (2016). Pharmacological effects of ethanol extract of Egyptian *Artemisia herba-alba* in rats and mice. *Asian Pac J Trop Biomed* 6:44–49.
- **John-Africa, L. B., T. A. Yahaya, et al.** (2014). "Anti-ulcer and wound healing activities of *Sida corymbosa* in rats." *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 11(1): 87-92.

K

- **Kadri, A., Chobba, I. B., Zarai, Z., Békir, A., Gharsallah, N., Damak, M., & Gdoura, R.** (2011). Chemical constituents and antioxidant activity of the essential oil from aerial parts of *Artemisia herba-alba* grown in Tunisian semi-arid region. *African Journal of Biotechnology*, 10(15), 2923-2929.
- **Kandil, O., Radwan, N. M., Hassan, A. B., Amer, A. M. M., El-Banna, H. A., & Amer, W. M. M.** (1994). Extracts and fractions of *Thymus capitatus* exhibit antimicrobial activities. *Journal of ethnopharmacology*, 44(1), 19-24.
- **Karagözler, A., Erdag, CS., Çalmaz Emek, Y.** (2008). Antioxydant activity and proline content of leaf extracts from *Dorystoechas hastate*. *Food Chem* 111: 400–7.
- **Kar, B., Kumar, R.S., Karmakar, L., Narayan Dola, N., Bala, A., Mazumder, U.K. and Hadar, P.K.** (2012). Antioxidant and in vitro anti-inflammatory activities of *Mimusops elengi* leaves. *J. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. P. 976-980.
- **Kavishankar, G. B., Lakshmi Devi, N., Murthy, S. M., Prakash, H. S., & Niranjana, S. R.** (2011). Diabetes and medicinal plants-A review. *Int J Pharm Biomed Sci*, 2(3), 65-80.
- **Kebsa, W.** (2006). Effet de la propolis Algérienne sur le stress oxydatif mitochondrial. Thèse de magister. Mohamed Sedik Ben Yahia-Jijel. p.128-132.
- **Khireddine, H.** (2014). Comprimés de poudre de dattes comme support universel des principes actifs de quelques plantes médicinales d'Algérie (Doctoral dissertation).
- **Khelifi, D., Sghaier, R. M., Amouri, S., Laouini, D., Hamdi, M., & Bouajila, J.** (2013). Composition and anti-oxidant, anti-cancer and anti-inflammatory activities of *Artemisia*

herba-alba, Ruta chalpensis L. and Peganum harmala L. Food and chemical toxicology, 55, 202-208.

- **Khan, R. A., Khan, M. R., Sahreen, S., & Ahmed, M.** (2012). Evaluation of phenolic contents and antioxidant activity of various solvent extracts of *Sonchus asper* (L.) Hill. *Chemistry Central Journal*, 6(1), 1-7.
- **Koc, M., Imik, H., & Odabasoglu, F.** (2008). Gastroprotective and anti-oxidative properties of ascorbic acid on indomethacin-induced gastric injuries in rats. *Biological trace element research*, 126(1), 222-236.

ℒ

- **Lai, S., Zhou, Q., Zhang, Y., Shang, J., et Yu, T.** (2009). Effects of pomegranate tannins on experimental gastric damages. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* . 34: 1290-1294.
- **Lee, S. K.** (2018). Gastritis and Gastric Ulcers. In *Clinical Gastrointestinal Endoscopy* (pp. 117-141). Springer, Singapore.
- **Le Tourneur, P.** (2014). Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons par les médecins généralistes normands : état des lieux en 2014, Université de Rouene.
- **Leyane, T. S., Jere, S. W., & Houreld, N. N.** (2022). Oxidative Stress in Ageing and Chronic Degenerative Pathologies: Molecular Mechanisms Involved in Counteracting Oxidative Stress and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7273.
- **Liberale, L., Badimon, L., Montecucco, F., Lüscher, T. F., Libby, P., & Camici, G. G.** (2022). Inflammation, aging, and cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(8), 837-847.
- **Loguercio, C., Taranto, D., Beneduce, F., Balanco, CV., Vincentis, A., Nardi, G., et Romano, M.** (1993). Glutathione prevents ethanol-induced gastric mucosal damage and depletion of sulfhydryl compound in humans. *Gut*. 34 :161–165.
- **Lou, L., Fang, Y., Jing, Z., Chun Shui, P., Li, C., Yong Fen, Q.,-Ya, K., Xian, W., et al.** (2006). Endoplasmic reticulum stress response is involved in the pathogenesis of stress induced gastric lesions in rats. *Life Sciences*, 79: 1856–1864.

ℳ

- **Maity, S., Vedasiromoni, J. R., & Ganguly, D. K.** (1998). Role of glutathione in the antiulcer effect of hot water extract of black tea (*Camellia sinensis*). *Japanese journal of pharmacology*, 78(3), 285-292.

- **Marklund, S., et 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: 469-474.
- **Medzhitov, R.** (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771-776.
- **Merradi, M., Bouguerra, K., Bayou, S.** (2021). Healing based on White Wormwood in Traditional Medicine in Aures (Algeria) -Anthropological Study. *Tributaries Journal*, 05 (02) : pp 1065-1074.
- **Mighri, H., Hajlaoui, H., Akrouf, A., et al .** (2010). Antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia herba-alba* essential oil cultivated in Tunisian arid zone. *C R Chim* 13:380–386.
- **Miloudi, K., Hamimed, A., Tilmatine, A., Taibi, A., Benmimoun, Y., & Bellebna, Y.** (2018). Intensification of Essential Oil Extraction of *Artemisia herba alba* Using Pulsed Electric Field Intensification d'extraction de l'huile essentielle d'*Artemisia herba alba* par champ électrique pulsé.
- **Miloudi, K., Tilmatine, A., Benmimoun, Y., Hamimed, A., Taibi, A., & Bellebna, Y.** (2018). Intensification of Essential Oil Extraction of *Artemisia herba alba* Using Pulsed Electric Field. In 2018 International Conference on Electrical Sciences and Technologies in Maghreb (CISTEM) (pp. 1-5). IEEE.
- **Mohamed, A. E. H. H., El-Sayed, M., Hegazy, M. E., Helaly, S. E., Esmail, A. M., & Mohamed, N. S.** (2010). Chemical constituents and biological activities of *Artemisia herba-alba*. *Records of Natural Products*, 4(1).
- **Mohamed, T. A., Hegazy, M. F., Abd El Aty, A. A., Ghabbour, H. A., Alsaid, M. S., Shahat, A. A., & Paré, P. W.** (2017). Antimicrobial sesquiterpene lactones from *Artemisia sieberi*. *Journal of Asian natural products research*, 19(11), 1093–1101.
- **Mohammed, A. Z. I. Z., Marghich, M., Daoudi, N. E., Mamri, S., Mekhfi, H., Ziyat, A., & Bnouham, M.** (2022). Antiulcer activity of Moroccan *Artemisia campestris* L. subsp. *glutinosa* against ethanol-induced gastric ulcer in Mice. *Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 8(2), 20-39.
- **Mohammed, M. J., Anand, U., Altemimi, A. B., Tripathi, V., Guo, Y., & Pratap-Singh, A.** (2021). Phenolic composition, antioxidant capacity and antibacterial activity of white wormwood (*Artemisia herba-alba*). *Plants*, 10(1), 164.
- **Mole, S., & Waterman, P. G.** (1987). A critical analysis of techniques for measuring tannins in ecological studies. *Oecologia*, 72(1), 137-147.

N

- **Ngenge, T., Domgnim, E., Talla, E., Vernyuy, T., Mbafor, T., Popova, M., et Bankova, V.** (2016). Chemical Constituents and Anti-ulcer Activity of propolis from the North-West Region of Cameroon. *Research journal of phytochemistry*.10: 45-57.
- **Nostro, A., Germano, M. P., D'angelo, V., Marino, A., & Cannatelli, M. A.** (2000). Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. *Letters in applied microbiology*, 30(5), 379-384.
- **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.
- **Nyilimana, C.** (2007). Contribution à l'étude de l'activité anti-ulcèreuse de *Leptadenia hastata* (Pers) Université Cheikh Anta Diop de Dakar.

O

- **Ohkawa, H., Ohishi, N., et Yagi, K.** (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*. 95: 351-358.
- **Osman, A. Y., Ali, F. M., & Luqman, M.** (2017). Therapeutic Activities of *Artemisia Herba-Alba* and *Rosmarinus Officinalis* against Microbial Infection: A Review. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 12(4), 34-38.
- **Osman, N. I., Sidik, N. J., Awal, A., Adam, N. A. M., & Rezali, N. I.** (2016). In vitro xanthine oxidase and albumin denaturation inhibition assay of *Barringtonia racemosa* L. and total phenolic content analysis for potential anti-inflammatory use in gouty arthritis. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 5(4), 343.
- **Ouedrhiri, W., Mechchate, H., Moja, S., Baudino, S., Saleh, A., Al Kamaly, O. M., ... & Greche, H.** (2022). Optimized Antibacterial Effects in a Designed Mixture of Essential Oils of *Myrtus communis*, *Artemisia herba-alba* and *Thymus serpyllum* for Wide Range of Applications. *Foods*, 11(1), 132.
- **Ouedrhiri, W., Mechchate, H., Moja, S., Mothana, R. A., Noman, O. M., Grafov, A., & Greche, H.** (2021). Boosted Antioxidant Effect Using a Combinatory Approach with Essential Oils from *Origanum compactum*, *Origanum majorana*, *Thymus serpyllum*, *Mentha spicata*, *Myrtus communis*, and *Artemisia herba-alba*: Mixture Design Optimization. *Plants*, 10(12), 2817.

P

- **Pahwa, R., Goyal, A., Jialal, I.** Chronic Inflammation. [Updated 2021 Sep 28]. In: StatPearls [Internet].
- **Paje, L. A., Choi, J., Lee, H. D., Kim, J., Yu, A. R., Bae, M. J., ... & Lee, S.** (2022). Phenolic acids and flavonoids from *Salvia plebeia* and HPLC-UV profiling of four *Salvia* species. *Heliyon*, 8(3), e09046.
- **Payne, DNR., Adcock, IM.** (2001). Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2: 145-150.
- **Pinhasov, A., & Kirby, M.** (2022). Linking stress and inflammation—is there a missing piece in the puzzle? *Expert Review of Clinical Immunology*, 18(4), 321-323.
- **Pisoschi, A. M., & Pop, A.** (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 55-74.
- **Pospai, D., & Vallot, T.** (1999). Mignon M. Traitement actuel des ulcères gastroduodénaux *ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE* 9-023-B-10.
- **Prajapati, V. D., Maheriya, P. M., Jani, G. K., & Solanki, H. K.** (2014). RETRACTED: Carrageenan: A natural seaweed polysaccharide and its applications. *Carbohydrate polymers*, 105, 97-112.

Q

- **Qnais, E., Raad, D., Bseiso, Y.** (2014). Analgesic and anti-inflammatory effects of an extract and flavonoids from *Artemisia Herba-Alba* and their mechanisms of action. *Neurophysiology* 46:238–246.

R

- **Rafi, R., Hayek, SA., Anyanwu, U., et al.** (2016). Antibacterial and antioxidant activities of essential oils from *Artemisia herba-alba* Asso., *Pelargonium capitatum* × *radens* and *Laurus nobilis* L. *Foods* 5(28).
- **Renate, L.-R.** (2008). *Histologie*, De Boeck Supérieur.
- **Rouz, S., Ben Farhat, M., & Gammar-Ghrabi, Z.** (2015). The aqueous extract effect of six species on the chicory adventitious of the berseem fields in Tunisia. *Journal of New Sciences, Agriculture and Biotechnology*, 20(4), 798-803.

- **Roy, S., Siahipirani, AF., Chasman, D., Knaack, S3., Ay, F., Stewart, R., Wilson, M., et Sridharan, RA.** (2015). predictive modeling approach for cell line-specific long-range regulatory interactions. *Nucleic Acids Research*. 43(18): 8694-712.
- **Ruch, R.J., Cheng, S.J., et Klaunig, J.E.** (1989). Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogenesis*, 10(6): 1003-1008.

S

- **Saiah, W., Halzoune, H., Djaziri, R., Tabani, K., Koceir, EA., et Omari, N.** (2017). Antioxidant and gastroprotective actions of butanol fraction of *Zingiber officinale* against diclofenac sodium induced gastric damage in rats. *Journal of Food Biochemistry*.42: 1-12.
- **Said, M.E.-A., Vanloot, P., Bombarda, I., Naubron, J.-V., Dahmane, E.M., Aamouche, A., Jean, M., Vanthuyne, N., Dupuy, N. & Roussel, C.** (2015). Analysis of the major chiral compounds of *Artemisia herba-alba* essential oils (EOs) using reconstructed Vibrational Circular Dichroism (VCD) spectra: en route to a VCD chiral signature of EOs, *Analytica Chimica Acta*.
- **Sanmugapriya, E., et Venkataraman, S.** (2006). Studies of hepatoprotective and antioxidant actions of *Strychnos potatorum* linn. Seeds on CCl₄ induced acute hepatic injury in experimental rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 105: 154 -160.
- **Seddiek, S. A., Ali, M. M., Khater, H. F., & El-Shorbagy, M. M.** (2011). Anthelmintic activity of the white wormwood, *Artemisia herba-alba* against *Heterakis gallinarum* infecting turkey poults. *J Med Plants Res*, 5(16), 3946-3957.
- **Sekiou, O., Boumendjel, M., Taibi, F., Boumendjel, A., & Messarah, M.** (2019). Mitigating effects of antioxidant properties of *Artemisia herba alba* aqueous extract on hyperlipidemia and oxidative damage in alloxan-induced diabetic rats. *Archives of physiology and biochemistry*, 125(2), 163-173.
- **Sekiou, O., Boumendjel, M., Taibi, F., Tichati, L., Boumendjel, A., & Messarah, M.** (2021). Nephroprotective effect of *Artemisia herba alba* aqueous extract in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of traditional and complementary medicine*, 11(1), 53-61.
- **Schwartz, K.** (2011). Inflammation et maladies: clés de compréhension. Inserm, 2012, 74.
- **Shaikh, RU., Pund, M., Gacche, RN.** (2016). Evaluation of anti-inflammatory activity of selected medicinal plants used in Indian traditional medication system in vitro as well as in vivo. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(4): 355-361.

- **Sharma, P.** (2011). Inflammation and the metabolic syndrome. *Indian J Clin Biochem.* 26:4, 317- 318.
- **Simon, J. P., & Evan Prince, S.** (2021). Ameliorative activity of aqueous leaf extract from *Madhuca longifolia* against diclofenac-administered toxicity on rat stomach and intestine. *Journal of Histotechnology*, 44(3), 114-126.
- **Singleton, V.L., et Rossi, J.A.** (1965). Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *American J. of Eno. and Viticul.* 16(3): 144-158.
- **Sinha, M., Gautam, L., Shukla, PK., Kaur, P., Sharma, S., et Singh, TP.** (2013). Current perspectives in NSAID-induced gastropathy. *Mediators of Inflammation.* p. 258 -209.
- **Skiker, M., Mekhf, H., Ami, M., et al.** (2010). *Artemisia herba-alba* Asso relaxes the rat aorta through activation of NO/cGMP pathway and KATP channels. *J Smooth Muscle Res* 46:165–174.
- **Sofo, A., Scopa, A., Nuzzaci, M., et Vitti, A.** (2015). Ascorbate Peroxidase and Catalase Activities and Their Genetic Regulation in Plants Subjected to Drought and Salinity Stresses. *Int J molec Sci.*,16(6): 13561-13578.
- **Søreide, K., Thorsen, K., M Harrison, E., Bingener, J., Møller, M., Yeboah, MO., et Søreide, J.** (2015). Perforated peptic ulcer. *Emergency surgery.* 2(386): 1288–98.
- **Souhila, T., Fatma Zohra, B., & Tahar, H. S.** (2019). Identification and quantification of phenolic compounds of *Artemisia herba-alba* at three harvest time by HPLC–ESI–Q–TOF–MS. *International Journal of Food Properties*, 22(1), 843-852.
- **Strehl, A., Spies, CM., Buttgereit, F.** (2011). Pharmacodynamics of glucocorticoids. *Clinical and Experimental Rheumatology*,5 (68): 13-18.
- **Swain, T., and Hillis, W.E.** (1959). The phenolics constituents of *Prunus domestica* -I- the quantitative analysis of phenolics constituents. *J. Sci. Food Agric.* ,10, 63-81.
- **Szelenyi, I., et Brune, K.** (1988). Possible role of oxygen radicals in ethanol induced gastric mucosal damage in rats. *Digestive Diseases and Sciences.* 33 : 865–871.

T

- **Taleghani, A., Emami, S. A., & Tayarani-Najaran, Z.** (2020). *Artemisia*: a promising plant for the treatment of cancer. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28(1), 115180.
- **Talia, F., Malik., Karthik Gnanapandithan., Kevin Singh.** (2022). Peptic Ulcer Disease. In: *Stat Pearls. Stat Pearls Publishing; Island.*

- **Tawaha, K., Alali, F. Q., Gharaibeh, M., Mohammad, M., & El-Elimat, T.** (2007). Antioxidant activity and total phenolic content of selected Jordanian plant species. *Food chemistry*, 104(4), 1372-1378.
- **Telli, A., Mahboub, N., Boudjeh, S., Siboukeur, O. E. K., Moulti-mati, F.** (2010). Optimisation des conditions d'extraction des polyphénols de Dated lyophilisées (PhoenixdactyliferaL) varieteghars. *Annales des Sciences et technologie*. 2 ,107-114.
- **Tilaoui, M., Mouse, H. A., Jaafari, A., Aboufatima, R., Chait, A., & Zyad, A.** (2011). Chemical composition and antiproliferative activity of essential oil from aerial parts of a medicinal herb *Artemisia herba-alba*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 21, 781-785.
- **Tréchet, P., Jouzeau, JY.** (2014). Bases chimiques et pharmacologiques des AINS: Revue Francaise d'Allergologie, 54 (3) : 212–217.
- **Türkan, K., Kasim, T., Bircan, Ç., Murat, K.** (2014). DNA damage protecting activity and in vitro antioxidant potential of the methanol extract of Cherry (*Prunus avium* L). Pp. 715-726.
- **Hh Umapathy, E., Ndebia, E. J., Meeme, A., Adam, B., Menziwa, P., Nkeh-Chungag, B. N., & Iputo, J. E.** (2010). An experimental evaluation of *Albuca setosa* aqueous extract on membrane stabilization, protein denaturation and white blood cell migration during acute inflammation. *J Med Plants Res*, 4(9), 789-795.
- **Umar, A., Iskandar, G., Aikemu, A., Yiming, W., Zhou, W., Berké, B., ... & Moore, N.** (2015). Effects of *Cydonia oblonga* Miller leaf and fruit flavonoids on blood lipids and anti-oxidant potential in hyperlipidemia rats. *Journal of ethnopharmacology*, 169, 239-243.

V

- **Venukumar, M. R., & Latha, M. S.** (2002). Antioxidant effect of *Coscinium fenestratum* in carbon tetrachloride treated rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 46(2), 223-228.
- **V Stankov, S.** (2012). Definition of inflammation, causes of inflammation and possible anti-inflammatory strategies. *The open inflammation journal*, 5(1).

W

- **Wang, Y., Sun, Y. W., Wang, Y. M., Ju, Y., & Meng, D. L.** (2019). Virtual screening of active compounds from *Artemisia argyi* and potential targets against gastric ulcer based on Network pharmacology. *Bioorganic Chemistry*, 88, 102924.

- **Wendel, G. H., Maria, A. O. M., Guzmán, J. A., Giordano, O., & Pelzer, L. E.** (2008). Antidiarrheal activity of dehydroleucodine isolated from *Artemisia douglasiana*. *Fitoterapia*, 79(1), 1-5.
- **Winter, C A., Risley, EA., et Nuss, GW.** (1963). Carragenine-induced edema in indpaw of rat as an assay for anti-inflammatory drug. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 141:369-373.
- **Woolf, A., Rehman, RB., Rose, R.** Gastric Ulcer. [Updated 2022 Apr 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.

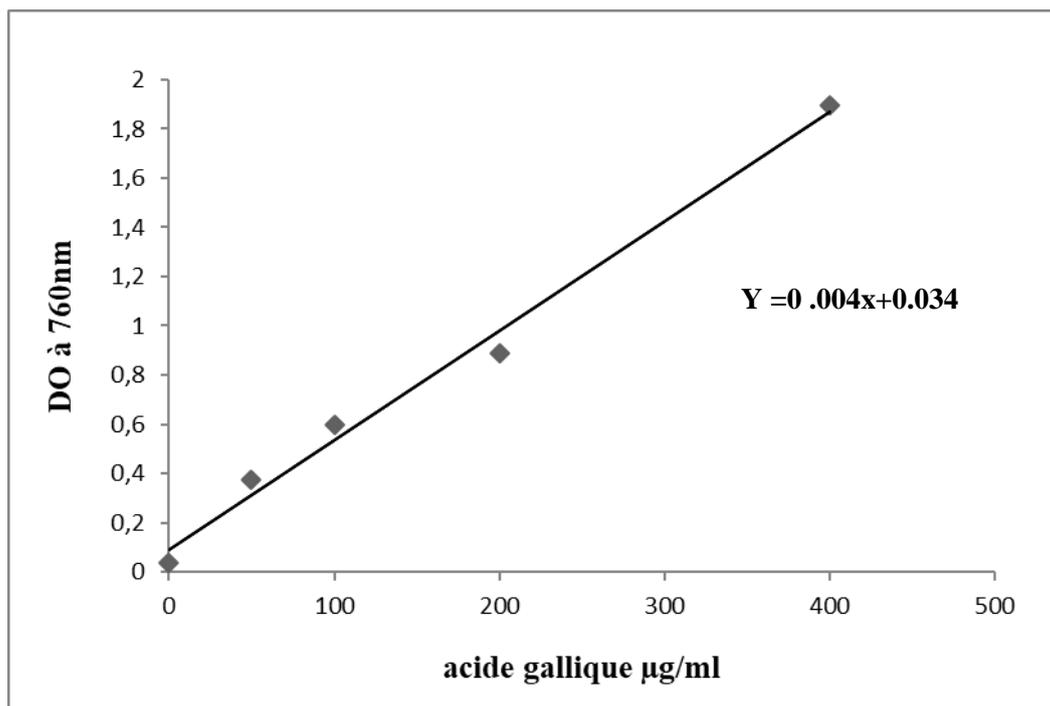
Y

- **Yeo, D., Hwang, S. J., Kim, W. J., Youn, H. J., & Lee, H. J.** (2018). The aqueous extract from *Artemisia capillaris* inhibits acute gastric mucosal injury by inhibition of ROS and NF-kB. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 681-687.

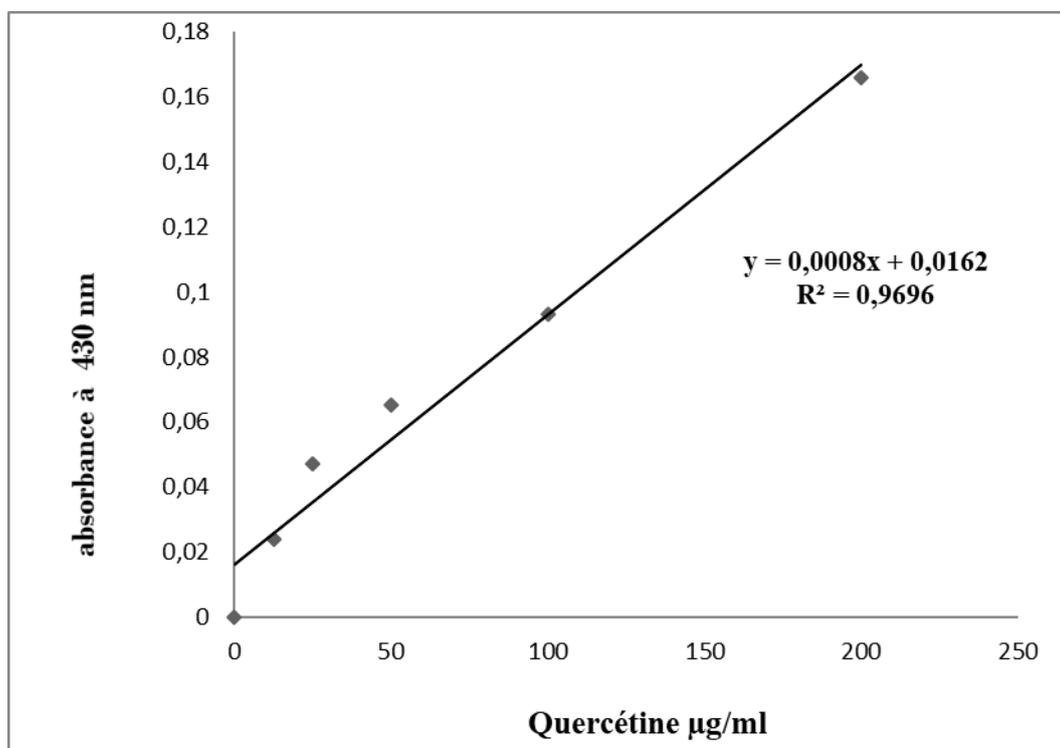
Z

- **Zeggwagh, NA., Farid, O., Michel, JB., et al.** (2008). Cardiovascular effect of *Artemisia herba alba* aqueous extract in spontaneously hypertensive rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 30:375–381.
- **Zeggwagh, NA., Michel, JB., Eddouks, M.** (2014). Acute hypotensive and diuretic activities of *Artemisia herba alba* aqueous extract in normal rats. *Asian Pac J Trop Biomed* 4: S644–S648.
- **Zheng, H., Chen, Y., Zhang, J., Wang, L., Jin, Z., Huang, H., Man, S. et Gao,W.** (2016). Evaluation of protective effects of costunolide and dehydrocostuslactone on ethanol induced gastric ulcer in mice based on multi-pathway regulation. *Chemico-Biological Interactions*, P. 3-4.
- **Ziani, BEC., Calhella, RC., Barreira, JCM., et al.** (2015). Bioactive properties of medicinal plants from the Algerian flora: selecting the species with the highest potential in view of application purposes. *Ind Crop Prod* 77:582–589.

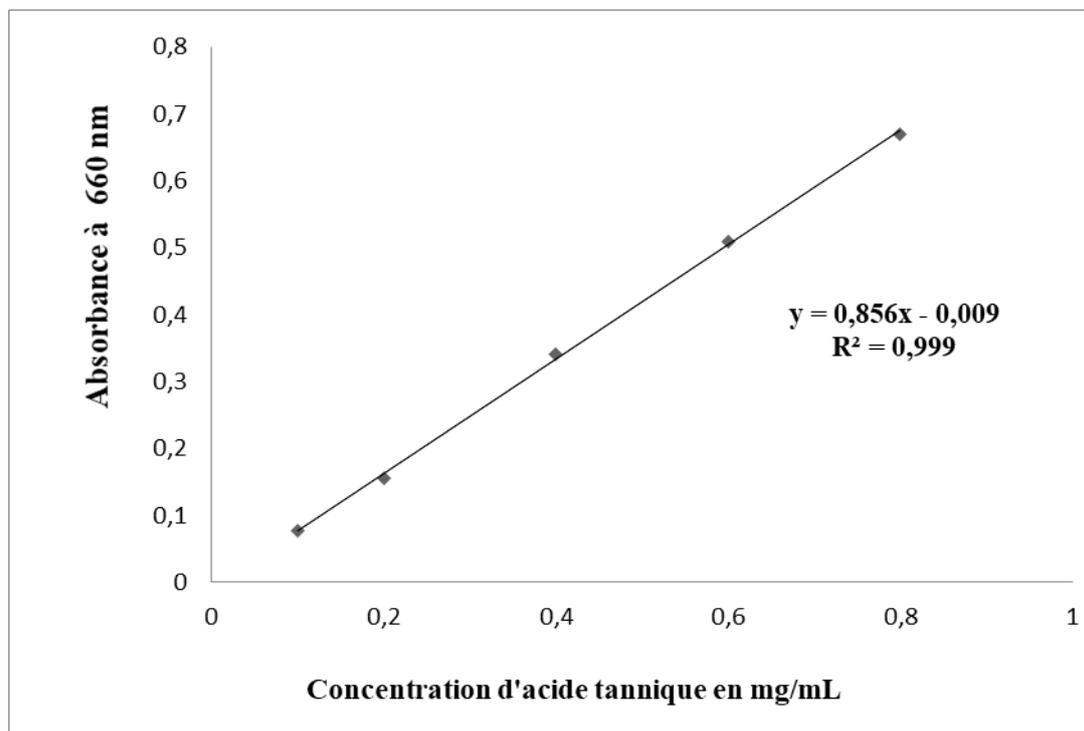
Annexe



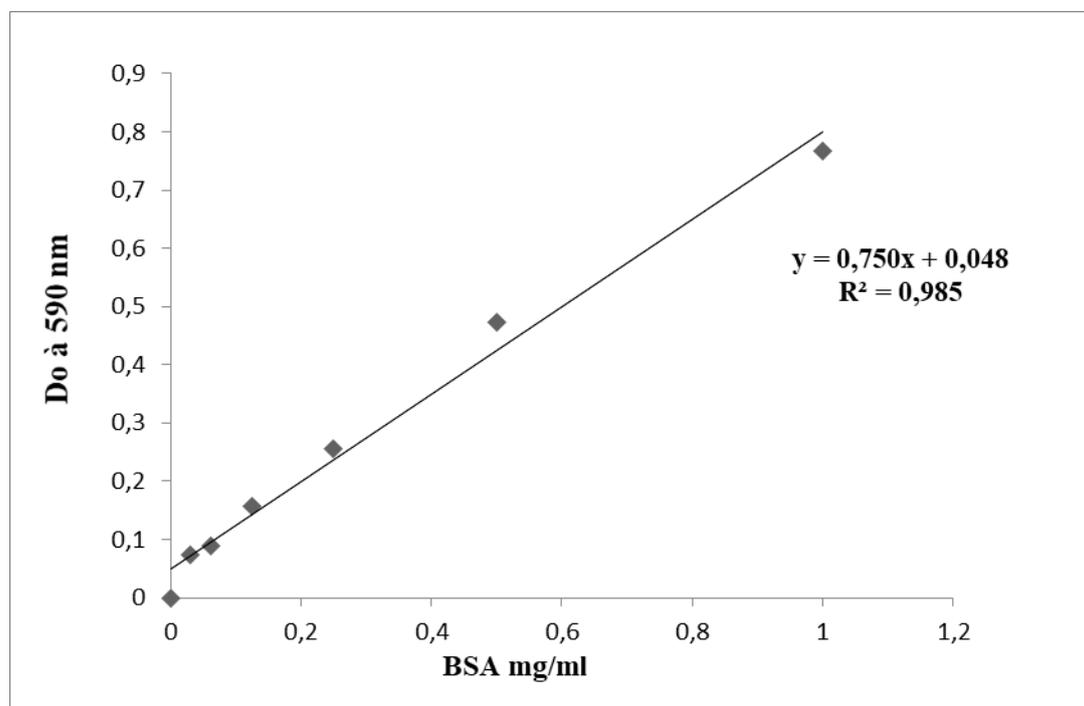
Annexe 1. Courbe d'étalonnage du dosage des polyphénols (acide gallique comme standard).



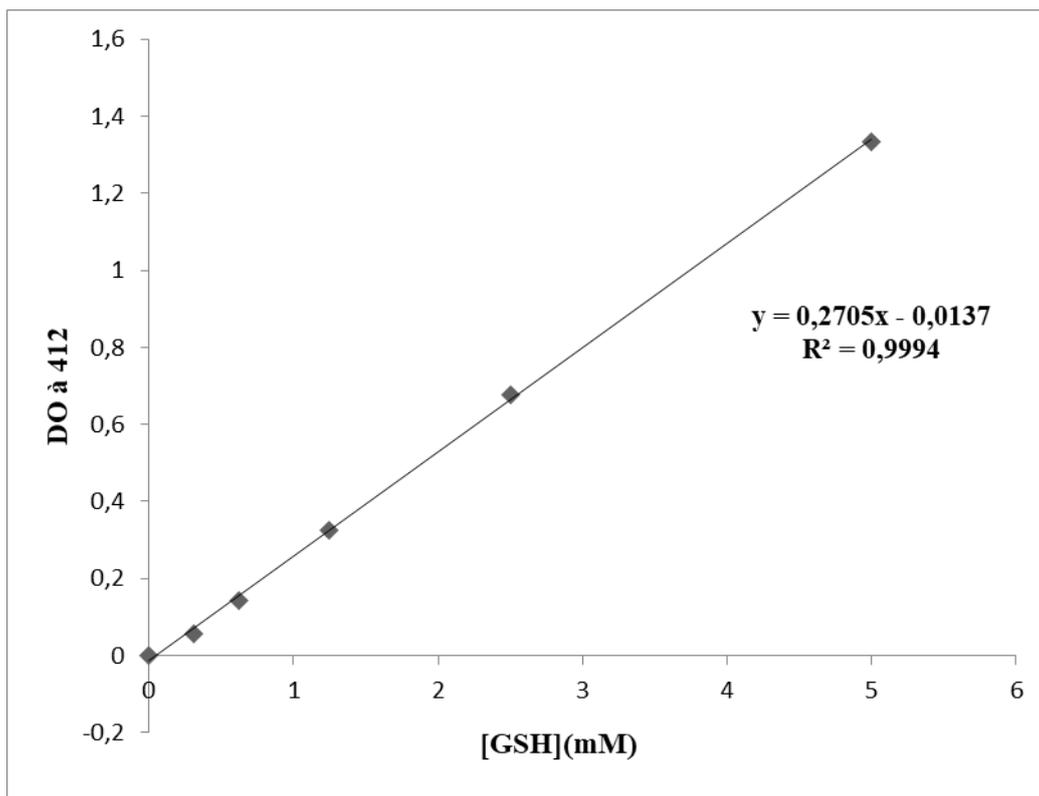
Annexe 2 : Courbe d'étalonnage de dosage des flavonoïdes en µg/ml (quercétine comme standard), (moyennes de 3 essais).



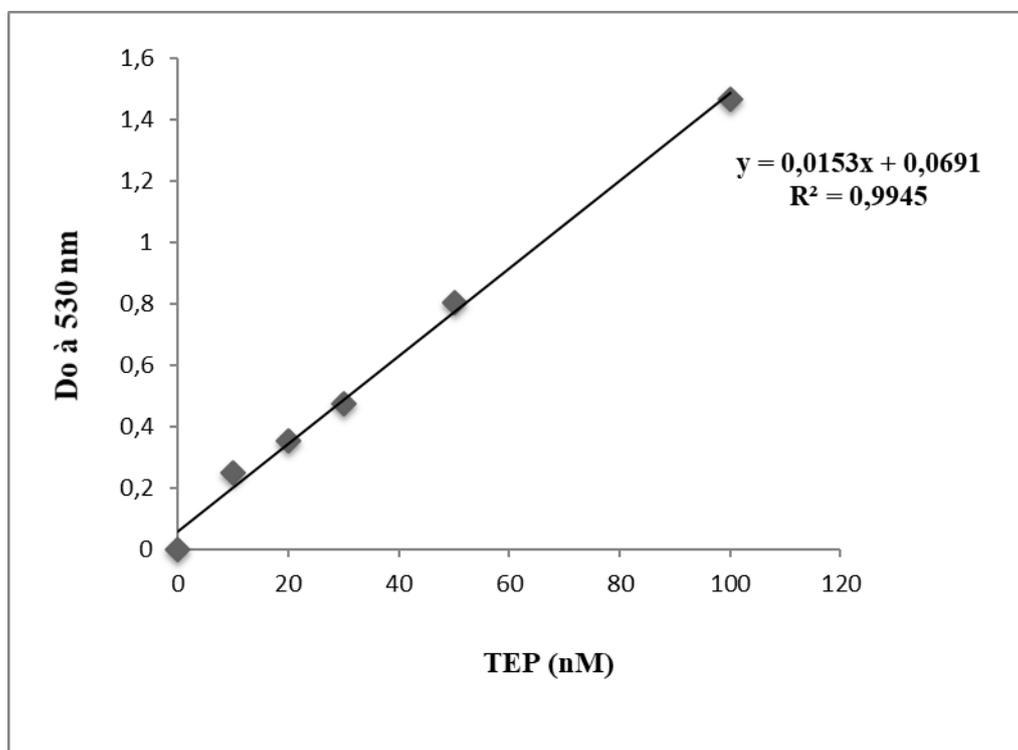
Annexe 3. Courbe d'étalonnage du dosage des tanins hydrolysables (acide tannique comme standard).



Annexe 4. Courbe d'étalonnage des protéines (BSA comme standard).



Annexe 5. Courbe d'étalonnage de glutathion.



Annexe 6. Courbe étalon du MDA (TEP comme standard).

Résumé

Artemisia herba-alba Asso (Chih) est une herbe aromatique sauvage. Elle est populaire pour ses effets curatifs et médicinaux et a été utilisée dans la médecine conventionnelle ainsi que moderne. La présente étude vise à évaluer l'effet antioxydants, anti-inflammatoires et anti-ulcéreuses de l'extrait méthanolique, aqueux et des huiles essentielles d'*Artemisia herba-alba*. L'étude phyto-chimique a montré que l'extrait méthanolique et aqueux d'*Artemisia herba-alba* est très riche en polyphénols et en tanins condensés. Il possède une activité anti-radicalaire concentration dépendante contre le radical libre DPPH°, H₂O₂, ABTS^{°+}, OH° et FRAP. D'autre part, l'EM et les HE d'*Artemisia herba alba* ont été testés *in vitro* par la méthode de BSA contre l'inflammation, et *in vivo* sur un modèle d'œdème aiguë de la patte de souris induit par la carragénine à 1%. L'EM et les HE d'*Artemisia herba alba* administrés par voie orale à la dose de 50 mg/kg ont montré un effet anti-inflammatoire significatif concentration-dépendantes. Diclofénac à la dose de 150 mg/kg induit chez l'animal un ulcère gastrique accru caractérisé par une altération des paramètres gastriques, une élévation du (MDA) comme principal marqueur de la peroxydation lipidique et une diminution des systèmes de défense antioxydant (GSH, CAT, SOD, GST, GPx). Le prétraitement par l'extrait méthanolique et les huiles essentielles d'AH à 50 mg/kg, ou par le Ranitex à 20 mg/kg, entraîne une nette amélioration des paramètres gastriques et ceux du statut antioxydant dans l'estomac et l'intestin. L'étude histologique a confirmé la toxicité du DCF par l'apparition des altérations tissulaires sévères dans les portions glandulaires de l'estomac et l'intestin, et l'effet cyto-protecteur de l'EM et les HE d'*Artemisia* par la réduction de ces dommages. Ces résultats démontrent le potentiel remarquable de cette plante comme antioxydants, anti-inflammatoire et anti-ulcérogène.

Mots clés : *Artemisia herba-alba* Asso, antioxydants, Diclofénac, Ranitex, anti-inflammatoires, ulcère gastrique.

Abstract

Artemisia herba-alba Asso (wormwood) is a wild aromatic herb that is popular for its healing and medicinal effects and has been used in conventional as well as modern medicine. The present study aims to evaluate the antioxidant, anti-inflammatory and anti-ulcer effect of the methanolic, aqueous extract and essential oils of *Artemisia herba-alba*. The phytochemical study showed that the methanolic and aqueous extract of *Artemisia herba-alba* is very rich in polyphenols and condensed tannins. It has a concentration-dependent anti-radical activity against the free radical DPPH°, H₂O₂, ABTS^{°+}, OH° and FRAP. On the other hand, EM and HE of *Artemisia herba alba* were tested *in vitro* by the BSA method against inflammation, and *in vivo* on a model of acute mouse paw edema induced by carrageenan at 1%. ME and HE of *Artemisia herba alba* administered orally at a dose of 50 mg/kg showed a significant concentration-dependent anti-inflammatory effect. Diclofenac at a dose of 150 mg/kg induced in animals an increased gastric ulcer characterized by an alteration of gastric parameters, an elevation of (MDA) as the main marker of lipid peroxidation and a decrease in antioxidant defense systems (GSH, CAT, SOD, GST, GPx). Pretreatment with methanolic extract and essential oils of HA at 50 mg/kg, or with Ranitex at 20 mg/kg, leads to a marked improvement in gastric parameters and those of antioxidant status in the stomach and intestine. The histological study confirmed the toxicity of DCF by the appearance of severe tissue alterations in the glandular portions of the stomach and intestine, and the cyto-protective effect of EM and HE of *Artemisia* by the reduction of these damages. These results demonstrate the remarkable potential of this plant as antioxidants, anti-inflammatory and anti-ulcerogenic effect.

Key words: *Artemisia herba-alba* Asso, antioxidants, Diclofenac, Ranitex, anti-inflammatories, gastric ulcer.

المخلص

يعتبر الشج عشب عطرية برية تشتهر بأثارها العلاجية والطبية فقد استخدمت في الطب التقليدي والحديث على حد سواء. تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم التأثير المضاد ، المضاد للالتهابات والمضاد للقرحة للمستخلص الميثانولي والمائي وكذا الزيوت الأساسية لنبات الشج *Artemisia herba-alba*. أظهرت الدراسة الكيميائية النباتية أن المستخلص الميثانولي والمائي غني جدًا بالبوليفينول والعص المكثف. له نشاط مضاد للأكسدة واسر للحدور الحرة يعتمد على التركيز وهذا ضد الجذور الحرة ° DPPH - OH° ABTS H2O2 و FRAP. ومن ناحية أخرى، تم اختبار للمستخلص الميثانولي والزيوت الأساسية لنبات الشج في المختبر ضد الالتهاب ، وفي الجسم الحي باستخدام نموذج من وذمة مخلب الفأر الحادة التي يسببها الكاراجينان بنسبة 1%. أظهر المستخلصان بجرعة 50مجم / كجم عن طريق الفم ، تأثيرًا مضادًا للالتهاب يعتمد على التركيز. أدى ديكلوفيناك بجرعة 150 ملجم / كجم إلى ظهور قرحة معدية متزايدة في عند الحيوانات تتميز بتغيير في معاملات المعدة، ارتفاع معامل بيروكسيد الدهون MDA وانخفاض في أنظمة الدفاع المضادة للأكسدة GSH ، CAT ، SOD ، GST ، GPx. ادت المعالجة المسبقة بمستخلص الميثانول والزيوت الأساسية بمعدل 50 مجم / كجم ، أو استخدام دواء الرانيتكس 20 مجم / كجم ، إلى تحسن ملحوظ في معايير المعدة وحالة مضادات الأكسدة في المعدة والأمعاء. أكدت الدراسة النسيجية سمية الديكلوفيناك من خلال ظهور تغيرات شديدة في نسيج كل من المعدة والأمعاء، كما أكدت التأثير الوقائي للمستخلص الميثانولي والزيوت الأساسية لنبات الشج عن طريق الحد من هذه الأضرار. توضح هذه النتائج الإمكانيات القيمة لهذا النبات كمضاد أكسدة مضاد للالتهاب ومضاد للقرحة.

الكلمات المفتاحية: الشج، مضادات الأكسدة، ديكلوفيناك، رانيتكس، مضادات الالتهاب، قرحة المعدة.