

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Ferhat Abbas Sétif 1  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie



جامعة فرحات عباس، سطيف 1  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALE

N°...../SNV/2017

## THÈSE

Présentée par

**BENTAHAR Assia**

Pour l'obtention du diplôme de

**DOCTORAT EN SCIENCES**

**Filière: BIOLOGIE**

**Spécialité: PHYSIOLOGIE ANIMALE**

**THÈME**

**L'ulcère gastroduodéal à *Helicobacter pylori* : Aspects  
épidémiologique et phytothérapeutique traditionnel en Nord-Est  
Algérien**

Soutenue publiquement le 03/07/2017

DEVANT LE JURY

Président	<b>HARZALLAH Daoud</b>	Pr. UFA Sétif 1
Directeur	<b>KHENNOUF Seddik</b>	Pr. UFA Sétif 1
Examineurs	<b>AMIRA Smain</b>	Pr. UFA Sétif 1
	<b>MEZIANE Toufik</b>	Pr. Université de Batna
	<b>BOUGHANDJIOUA Nadia</b>	Pr. Université d'Annaba
	<b>MAALEM Leila</b>	Pr. Université d'Annaba

*Laboratoire de Phytothérapie Appliquée aux maladies chroniques*

---

## Remerciements

---

*J'adresse mes sincères remerciements à mon directeur de thèse Prof. **KHENNOUF Seddik**, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe et pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail ainsi que pour la grande autonomie qu'il m'a accordé. Sa rigueur scientifique, son enthousiasme et sa chaleur humaine resteront toujours pour moi des modèles.*

*Je suis particulièrement reconnaissante à Prof. **HARZALLAH Daoud**, pour l'honneur qu'il m'a fait d'avoir accepté la présidence du jury de ma thèse. Qu'il soit assuré de ma respectueuse considération.*

*Mes remerciements vont également aux membres de jury : Prof. **AMIRA Smain**, Prof. **MEZIANE Toufik**, Prof. **BOUGHANDJIOUA Nadia** et Prof. **MAALEM Leila**, pour avoir accepté la lourde tâche de lire l'intégralité de ce manuscrit et examiner ces travaux de recherche. Veuillez agréer ma reconnaissance, mon profond respect et mes salutations les plus respectueuses de m'a voir accompagné dans cette dernière étape de travail.*

*Je tiens à remercier également Prof. **DAHAMNA Saliha**, Prof. **BAGHIANI Abderrahmane**, Dr. **BOUAZIZ Amel**, Dr. **DJIDEL Saliha**, Dr. **AMIRA Fatima**. Tous sont à l'origine de ce travail. Je les remercie pour la confiance qu'ils m'ont accordée et pour tout ce qu'ils m'ont apporté tant professionnellement que humainement. Le travail présenté dans ce manuscrit est aussi le leur.*

*Je tiens à remercier très sincèrement Melle. **RAAF Naima** pour sa disponibilité et son aide dans la réalisation des tests d'activité antibactérienne.*

*Une thèse ne se fait jamais seule et je remercie tous ceux qui m'auront épaulé d'une façon ou d'une autre.*

**Un immense Merci à Tous ...**

يهدف هذا العمل الى تحديد الجوانب الوبائية و النباتات العلاجية التقليدية للقرحات المعدية-المعوية المرتبطة بالملوية البوابية (HP) في منطقة سطيف مع تقدير النشاطية المضادة للأكسدة وكذا النشاطية المضادة لهذه البكتيريا لبعض النباتات الطبية المنتقاة. أظهرت دراستنا الاحصائية أن الملوية البوابية تتسبب في 37% من التهابات المعدة و 8.56 % من قرحة المعدة (UG) و 10.92 % من تقرحات الاثني عشر (UD) و 3.17 % قرحات مزدوجة (UGD) و 1.67 % من سرطان المعدة. قدر التكرار الاجمالي للـ UGD بـ 36.1 % مع سيادة لـ UD على UG. تعتبر بكتيريا الملوية البوابية العامل الأهم والمتسبب في المرض القرصي بـ 64,41%. يتراوح السن السائد ما بين 21 و 30 سنة مع ارتفاع طفيف عند الرجال مقارنة بالنساء. يساهم المستوى الاجتماعي والاقتصادي المنخفض والاختلاط ونوعية الماء والغذاء والاستعداد الوراثي وعادات التدخين والكحول في نقل العدوى. تحدث التقرحات المرتبطة بالعدوى عموما بدون أعراض، لكن يتم التعبير عنها عادة بالآلام فوق المعدة (72.89 % )، نزيف بالجهاز الهضمي (54.21 % )، قيء (51.8 % )، فقر الدم (18.07 %). تستعمر الملوية البوابية بصفة عامة كافة المخاط المعدية، حيث تتمركز القرحة المرتبطة بهذه البكتيريا غالبا على مستوى فؤاد المعدة (45.48%) و قاع المعدة (36.83%). كما يتم التعبير عن بعض الأشكال فوريا عن طريق إشارات تعقيدية مثال ذلك نزيف الجهاز الهضمي (16.26%). في الحالات الأكثر حدة، يمكن للعدوى أن تظهر مع وجود تعقيدات مثل نزيف الجهاز الهضمي (52,29%)، ثقب المعدة (25,68%) وسرطان المعدة (5,5%). سمحت الدراسة الاحصائية للنباتات الطبية بتحديد 32 نوعا نباتيا موزعا على 20 جنسا و 21 عائلة مع تمثيل مهم للعائلات التالية : الشفوية (83.55%)، الرمانية (25.33%) و الصنوبري (15.9%). شكلت الأوراق العضو الأكثر استخداما (41%) والمنقوع هو الشكل الصيدلاني الأكثر استعمالا (48%) مع أخذها حصريا عن طريق الفم. تكون هذه النباتات مستعملة بشكل منفرد أو مختلطة مع عناصر أخرى وتستهمل إما خضراء، مجففة، مهروسة أو على شكل مسحوق. تم تقدير عديدات الفينول الكلية والفلافونويدات والديباغ في المستخلصات المائية. أعطت مستخلصات *A. ferox* نشاطية مهمة مضادة للأكسدة *in vitro* باستعمال اختبار إزاحة جذر DPPH واختبار القدرة الارجاعية. غير أن مستخلصات *C. spinosa* أعطت نشاطية استقلاب الحديد أكبر من المستخلصات الأخرى. أظهرت جميع المستخلصات تثبيط الأكسدة الليبيدية بصفة نوعا ما قوية وذلك باستعمال اختبارات زوال لون  $\beta$ -carotène و thiocyanate ferrique وحمض thiobarburique. إضافة إلى هذا، أظهرت النشاطية المضادة للأكسدة المقدره *in vivo* للمستخلصات (150 و 500 مغ/كغ) ارتفاع القدرة المضادة للأكسدة للبلازما باستعمال جذر الـ DPPH في حين أن مستخلص *C. erythraea* (500 مغ/كغ) هو الوحيد الذي رفع القدرة الارجاعية بصفة معتبرة. لم ترفع نفس الجرعات المعطاة مستوى البروتينات لا في الكبد ولا في الكلى. أظهرت النتائج أيضا أن المستخلصات فعالة في تحسين النظام المضاد للأكسدة في الكبد والكلى وذلك بخفض مستوى MDA ورفع نشاطية إنزيم catalase ومستوى GSH. بالنسبة للاختبارات المضادة لـ HP، لاحظنا أن المستخلصات تملك نشاطية قوية جدا مع أقطار مناطق تثبيط مختلفة تتراوح بين 9 و 42 ملم. أعطت المستخلصات الفعالة ضد HP تراكيز مثبطة دنيا تتراوح بين 0.01 و 6.25 مغ/مل. من جهة أخرى، تعتبر النتائج المتحصل عليها مصدرا لمعلومات ذات أهمية فائقة للمنطقة المدروسة وللنباتات الطبية الوطنية. تستطيع هذه النتائج أن تكون قاعدة لمعلومات من أجل الأبحاث اللاحقة في مجالات كيمياء العقاقير ومجالات الصيدلة ومن أجل البحث عن مركبات جديدة طبيعية لمعالجة UGD والاصابة بـ HP وأمراض أخرى على مستوى الجزائر.

**الكلمات المفاتيح:** القرحات المعدية-المعوية المرتبطة بالملوية البوابية ، دراسة وبائية، احصاء النباتات الطبية، النشاطية المضادة للأكسدة، النشاطية المضادة للملوية البوابية.

## Résumé

Le but de ce travail est de déterminer les aspects épidémiologique et phytothérapeutique traditionnel des ulcères gastroduodénaux associés à *Helicobacter pylori* dans la région de Sétif avec une évaluation de l'activité antioxydante et l'activité anti-*Helicobacter pylori* de quelques plantes médicinales sélectionnées. Notre étude épidémiologique rétrospective a démontré que l'HP est impliqué dans 37,70 % des gastrites, 8,56 % des ulcères gastrique, 10,92 % des ulcères duodénaux, 3,17 % des ulcères doubles, 1,67 % des cancers gastriques. La fréquence globale des UGD est de 36,1 % avec prédominance des UD sur des UG. L'HP est le facteur étiologique majeur dans la maladie ulcéreuse par 64,41%. L'âge dominant se balance dans l'intervalle de 21 et 30 ans ; avec une légère prévalence chez les hommes que chez les femmes. Il semble que le bas niveau socio-économique, la promiscuité, la qualité de l'eau et l'alimentation, la prédisposition génétique et les habitudes de tabac et d'alcool favorisent la transmission de l'infection. Les ulcères liés à l'infection sont généralement asymptomatiques mais ils s'expriment classiquement par les douleurs épigastriques (72,89 %), les hémorragies

digestives (54,21 %), les vomissements (51,8 %), l'anémie (18,07 %). La colonisation par HP concerne d'une manière générale l'ensemble de la muqueuse gastrique. L'ulcère lié à HP siègeait très souvent au niveau de l'antrum (45,48 %) et le fundus (36,83 %). Certaines formes vont s'exprimer d'emblée par des signes de complication comme les hémorragies digestives (16,26 %). Dans les cas les plus graves, l'infection peut se manifester par des complications telles qu'une hémorragie digestive (52,29 %), une perforation de l'estomac (25,68%) et un cancer gastrique (5,5%). L'étude ethnobotanique nous a permis d'identifier 32 espèces végétales réparties en 20 genres et 21 familles avec une représentativité importante des familles suivantes: Lamiaceae (83,55%), les Punicaceae (25,33 %) et les Pinaceae (15,9 %). Les feuilles constituent l'organe le plus employé (41%) et la forme pharmaceutique la plus employée est l'infusé (48%) avec une administration exclusive par voie orale. Ces plantes sont utilisées seules ou mélangées à d'autres ingrédients, elles sont utilisées vertes, asséchées, écrasées ou mises en poudres. Les teneurs en phénylphénols totaux, en flavonoïdes et en tannins dans les extraits aqueux ont été estimées. Les extraits de *A. ferox* présente une activité antioxydante *in vitro* importante en utilisant le test de piégeage des radicaux de DPPH et le test du pouvoir réducteur. Cependant, Les extraits de *C. spinosa* présentent une activité chélatrice plus élevée que celle des autres extraits. Tous les extraits ont révélé une inhibition de la peroxydation lipidique plus ou moins puissante en utilisant les tests du blanchissement de  $\beta$ -carotène, de thiocyanate ferrique et d'acide thiobarburique. En outre, l'activité antioxydante des extraits qui a été évaluée *in vivo* par l'administration des extraits (150 et 500 mg/kg) ont entraîné une augmentation de la capacité antioxydante plasmatique en utilisant le radical DPPH tandis que seulement l'extrait de *C. Erythraea* (500 mg/kg) a augmenté significativement le pouvoir réducteur du plasma. Les mêmes doses administrées n'ont pas augmenté le taux des protéines ni dans le foie ni dans les reins. De même, les résultats ont montré que les extraits sont efficaces dans l'amélioration du statut antioxydant dans le foie et le rein en réduisant le niveau du MDA, et en augmentant l'activité de la catalase et le niveau de GSH. Au terme des tests anti-HP, nous avons constaté que les extraits possèdent une très forte activité avec des diamètres des zones d'inhibition variant entre 9 à 42 mm. Les extraits exerçant les effets anti-HP ont donné les CMI variant entre 0,01 et 6,25 mg/ml. Par ailleurs, les résultats obtenus constituent une source d'informations très précieuse pour la région étudiée et pour la flore médicinale nationale. Ils pourraient être une base de données pour les recherches ultérieures dans les domaines de la phytochimie et de la pharmacologie et dans le but de chercher de nouvelles substances naturelles pour traiter l'UGD, l'infection à HP et d'autres maladies au niveau de l'Algérie.

**Mots clés:** Les ulcères gastroduodénaux liés à *Helicobacter pylori*, étude épidémiologique, étude ethnobotanique, activité antioxydante, activité anti-*Helicobacter pylori*.

---

## Abstract

---

The aim of this work was to determine the traditional epidemiological and phytotherapeutic aspects of *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal ulcers (GDUs) in Setif region. Also, the antioxidant and anti-*Helicobacter pylori* (HP) activities of selected Medicinal plants were evaluated. Our retrospective epidemiological study demonstrated that HP was involved in 37,70% of gastritis, 8,56% of gastric ulcers (GUs), 10,92% of duodenal ulcers (DUs), 3,17% of double ulcers, and 1,67% of gastric cancers. The global frequency of GDUs is 36,1% with predominantly DUs on UGs. HP is the major etiological factor in ulcerative disease by 64,41%. The dominant age was ranged from 21 to 30 years; With a slight prevalence in men than in women. It appeared that low socio-economic status, promiscuity, water quality and diet, genetic predisposition, tobacco and alcohol favor the transmission of infection. Infection-related ulcers are usually asymptomatic, but are usually characterized by epigastric pain

(72,89%), digestive hemorrhage (54,21%), vomiting (51,8%), anemia (18,07%). HP colonization generally was related to the entire gastric mucosa. The ulcer associated to HP was very often located at the antrum (45,48%) and the fundus (36,83%). Some forms will express themselves from the outset by signs of complications such as digestive hemorrhages (16,26%). In the most severe cases, infection can be manifested by complications such as digestive hemorrhage (52,29%), perforation of the stomach (25,68%) and gastric cancer (5,50%). The ethnobotanical study revealed to identify 32 plant species divided into 20 genera and 21 families with a significant representativeness of the following families: Lamiaceae (83,55%), Punicaceae (25,33%) and Pinaceae (15,9%). Leaves are the most widely parts used (41%) while the infusion was the most widely pharmaceutical form used (48%) with exclusive oral administration. These plants are used alone or mixed with other ingredients; they are used fresh, dried, crushed or powdered. The total polyphenols, flavonoids and tannins contents in aqueous extracts were estimated. The extract of *A. ferox* exhibited significant *in vitro* antioxidant activity using the DPPH radical scavenging assay and the reducing power test. However, extracts of *C. spinosa* exhibited a higher chelating activity than that of the other extracts. All extracts revealed an inhibition of lipid peroxidation using the  $\beta$ -carotene bleaching, ferric thiocyanate and thiobarburic acid tests. In addition, the *in vivo* antioxidant activity of the extracts that was evaluated by administration of the extracts (150 and 500 mg / kg) resulted in an increase in plasma antioxidant capacity using the DPPH radical while only the extracts of *C. Erythraea* (500 mg / kg) significantly increased the plasma reducing power. The same doses administered did not increase the level of proteins either in the liver or in the kidneys. Similarly, the results showed that the extracts are effective in improving antioxidant status in the liver and kidney by reducing the level of MDA, and increasing catalase activity and GSH level. The anti-HP tests revealed that the extracts had a very high activity with diameters of the inhibition zones varying between 9 and 42 mm. The extracts exerting the anti-HP effects gave the MICs varying between 0,01 and 6,25 mg / ml. Moreover, the results obtained constitute a very valuable source of information for region and for the national medicinal flora. They could be a database for further research in the fields of phytochemistry and pharmacology and with the aim of seeking new natural substances to treat the UGD, HP infection and other diseases in Algeria.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*-related gastroduodenal ulcers, epidemiological study, ethnobotanical study, antioxidant activity, anti-*Helicobacter pylori* activity.

---

## Liste des abréviations

---

<b><math>^1\text{O}_2</math></b> : Oxygène singulet	<b>If</b> : Infusion
<b>AAS</b> : Acide acétylsalicylique	<b>LDL</b> : Low-density lipoprotein
<b>AGPI</b> : Acides gras poly-insaturés	<b>LOX</b> : Lipoxygénases
<b>AGS</b> : Acides gras saturés	<b>LPS</b> : Lipopolysaccharide
<b>AINS</b> : Anti-inflammatoire non stéroïdiens	<b>MDA</b> : Malonedialdéhyde
<b>ANDI</b> : Agence national de développement et d'investissement	<b>Mn-SOD</b> : Superoxydes dismutases à manganèse
<b>BHIB</b> : Bouillon cœur-cervelle	<b>MPO</b> : Myéloperoxydase
<b>BHT</b> : Butylated hydroxytoluene	<b>NAP</b> : Protéine activatrice des neutrophiles
<b>Cag A</b> : Cytotoxin associated antigène A	<b>NO•</b> : Monoxyde d'azote
<b>CAT</b> : Catalases	<b><math>\text{O}_2\cdot^-</math></b> : Radical superoxyde
<b>COX</b> : Cycloxygénases	<b>OH•</b> : Radical hydroxyl
<b>Cu/Zn-SOD</b> : Superoxydes dismutases à cuivre zinc	<b>ONAB</b> : Office national des aliments de bétails
<b>Dc</b> : Décoction	<b>ONOO<sup>-</sup></b> : Peroxynitrite
<b>DPPH</b> : 2, 2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl.	<b>PGN</b> : Peptidoglycane
<b>DSA</b> : Direction de Santé et de Population	<b>PRXs</b> : Les peroxyredoxines
<b>EDTA</b> : Ethylène diamine tétra acetic	<b>R•</b> : Le radical lipidique
<b>ELISA</b> : Enzyme Linked immuno sorbed assay	<b>RN I</b> : Réactifs azotés intermédiaires
<b>ERO</b> : Espèces réactives d'oxygène	<b>RO•</b> : Radical alkoxyde
<b>G6PD</b> : Glucose-6-phosphate déhydrogénase	<b>ROI</b> : Réactifs d'oxygène intermédiaires
<b>GPx</b> : Glutathions peroxydases	<b>ROO•</b> : Radical peroxyde
<b>GR</b> : Glutathion réductase	<b>ROOH</b> : Hydroperoxyde
<b>GSH</b> : Le glutathion réduit	<b>SH</b> : Acides aminés soufrés
<b>GSSG</b> : Le glutathion oxydé	<b>SOD</b> : Superoxydes dismutases
<b>GST</b> : Glutathione S-transferase	<b>TNF</b> : Tumornecrosis factor
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> : Peroxyde d'hydrogène	<b>TSS4</b> : Système de sécrétion de type IV
<b>HNE</b> : 4-hydroxynonéol	<b>UD</b> : Ulcère duodénal
<b>HO<sub>2</sub>•</b> : Radical hydroperoxyde	<b>UG</b> : Ulcère gastrique
<b>HP</b> : <i>Helicobacter pylori</i>	<b>UGD</b> : Ulcère gastroduodénal
<b>i NOS</b> : Oxyde nitrique synthase	<b>VacA</b> : Cytotoxine vacuolisante

<b><i>Introduction générale</i></b> .....	<b>1</b>
<b><i>Chapitre 1: Etude bibliographique</i></b> .....	<b>5</b>
<b>I. l'ulcère gastroduodéal à l'<i>Helicobacter pylori</i></b> .....	<b>6</b>
1.1. Présentation de la maladie .....	6
1.1.1. Histoire de la maladie.....	6
1.1.2. Définition de l'ulcère gastroduodéal .....	6
1.1.3. L'agent pathogène .....	8
1.1.3.1. La taxonomie et la morphologie bactérienne .....	8
1.3.2. Les caractères biochimiques et culturels .....	8
1.1.3.3. Les caractères génomiques.....	9
1.1.3.4. Epidémiologie de l'infection à l'HP .....	10
1.1.3.5. Réservoir et mode de transmission de la bactérie .....	11
1.1.3.6. Les facteurs favorisant l'infection par l'HP .....	11
1.2. La physiopathologie et les facteurs de virulence de l'ulcère à l'HP .....	12
1.3. Les méthodes de diagnostic de la maladie.....	15
1.3.1. Tests sur biopsies gastriques : Les méthodes invasives (Directes).....	15
1.3.1.1. Test rapide à l'uréase .....	15
1.3.1.2. Examen anatomopathologie .....	16
1.3.1.3. La culture .....	17
1.3.1.4. L'amplification génique .....	18
1.3.2. Tests non endoscopiques : Les méthodes non invasives (Indirecte).....	18
1.3.2.1. Test Respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 .....	18
1.3.2.2. Les méthodes de recherche de la réponse immunitaire.....	19
1.3.2.2.1. Détection des anticorps dans le sang.....	19
1.3.2.2.2. Détection d'anticorps dans la salive et les urines .....	20
1.3.2.2.3. Détection d'antigènes dans les selles : .....	20
1.4. Le traitement.....	20
<b>II. Le stress oxydant</b> .....	<b>23</b>
2.1. Système pro-oxydant .....	23
2.1.1. Radicaux libres et espèces réactives (ERO/ ERN).....	23
2.1.2. Les principales sources des ERO et ERN .....	24
2.1.2.1. De source endogène .....	25
2.1.2.2. De source exogène .....	26
2.1.3. Rôles physiologiques .....	27
2.1.4. Cibles biologiques et conséquences pathologiques du stress oxydant.....	28
2.1.4.1. Cibles biologiques.....	28
2.1.4.2. Conséquences pathologiques .....	31
2.2. Système de défense antioxydant .....	32
2.2.1. Systèmes de défense enzymatiques.....	32
2.2.2. Systèmes de défense non enzymatiques.....	34
2.3. Le stress oxydant et la maladie ulcéreuse gastroduodénale liée à l'HP.....	38
<b>III. Les infections bactériennes et antibiothérapie</b> .....	<b>39</b>
3.1. La problématique globale des maladies infectieuses .....	39
3.2. Mécanismes de résistances bactériennes .....	40
3.3. Stratégies moléculaires de lutte contre la résistance bactérienne .....	41
3.4. Les composés phénoliques, une source potentielle d'antibactériens .....	42

<b>IV. Les plantes médicinales sélectionnées .....</b>	<b>43</b>
4.1. <i>Aloe ferox</i> Miller .....	44
4.1.1. Description botanique .....	44
4.1.2. Origine et répartition géographique .....	44
4.1.3. Composition chimique .....	44
4.1.5. Utilisation traditionnelle et activités biologiques.....	45
4.2. <i>Capparis spinosa</i> L. ....	45
4.2.1. Description botanique .....	45
4.2.2. Origine et répartition géographique .....	46
4.2.3. Composition chimique .....	46
4.2.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques.....	46
4.3.2. Origine et répartition géographique .....	47
4.3.3. Composition chimique .....	47
4.3.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques.....	48
4.4. <i>Centaurium erythraea</i> L. ....	48
4.4.1. Description botanique .....	48
4.4.2. Origine et répartition géographique .....	49
4.4.3. Composition chimique .....	49
4.4.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques.....	49
4.5. <i>Marrubium vulgare</i> L. ....	50
4.5.1. Description botanique .....	50
4.5.2. Origine et répartition géographique .....	50
4.5.3. Composition chimique .....	51
4.5.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques.....	51
4.6. <i>Linum usitatissimum</i> L.....	51
4.6.1. Description botanique .....	51
4.6.2. Origine et répartition géographiques.....	52
4.6.3. Composition chimique .....	52
4.6.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques.....	52
4.7. <i>Lawsonia inermis</i> L. ....	53
4.7.1. Description botanique .....	53
4.7.2. Origine et répartition géographique .....	53
4.7.3. Composition chimique .....	53
4.7.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques.....	54
4.8. <i>Zizyphus vulgaris</i> Lamk .....	54
4.8.1. Description botanique .....	54
4.8.2. Origine et distribution .....	55
4.8.3. Composition chimique .....	55
4.8.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques.....	55

## ***Chapitre 2: Etude épidémiologique .....*** **56**

<b>1. Introduction .....</b>	<b>57</b>
<b>2. Patients et méthodes .....</b>	<b>57</b>
2.1. Patients.....	57
2.2. Méthodes.....	57
2.3. Analyse statistique .....	57
<b>3. Résultats et discussion.....</b>	<b>58</b>
3.1. Etude des pathologies gastroduodénales.....	58
3.1. 1. La fréquence des différentes affections gastriques .....	58
3.1.2. Le sexe et l'âge.....	58
3.1.3. La fréquence des différentes affections gastroduodénales selon l'infection à l'HP .....	59
3.1.4. La fréquence de l'infection à l'HP selon l'âge et sexe .....	61

3.2. Etudes des UGD.....	63
3.2.1. La fréquence des UGD.....	63
3.2.2. Répartition des UGD selon le sexe et l'âge .....	64
3.2.3. Les facteurs ulcérogènes .....	65
3.2.4. Les données cliniques .....	69
3.2.6. Les complications de l'UGD.....	71
3.3. Etude des UGD lié à l'HP .....	73
3.3.1. La fréquence des UGD lié à l'HP .....	73
3.3.2. Facteurs de risque de l'infection à l'HP .....	74
3.3.4. Données endoscopiques .....	81
3.3.5. Les complications de l'UGD lié à l'HP.....	83

## ***Chapitre 3: Etude ethnobotanique ..... 85***

<b>1. Introduction .....</b>	<b>86</b>
<b>2. Matériels et méthodes.....</b>	<b>86</b>
2.1. Cadre géographique d'étude.....	86
2.2. La collette des données .....	87
2.3. Identification des espèces végétales .....	88
2.4. Analyses statistiques .....	88
<b>3. Resultats et discussion.....</b>	<b>88</b>
3.1. Données sociodémographiques.....	89
3.2. Diversité des plantes médicinales utilisées dans la région d'étude .....	90
3.3. Selon la partie utilisée.....	100
3.4. Selon le mode d'utilisation .....	101
3.5. Mélanges de plantes utilisées pour traiter l'UGD.....	103

## ***Chapitre 4: Etude experimentale ..... 107***

<b>1. Introduction .....</b>	<b>108</b>
<b>2. Matériels et méthodes.....</b>	<b>108</b>
2.1. Matériels .....	108
2.1.1. Matière végétale .....	108
2.1.2. Animaux.....	109
2.1.3. Souches microbiennes .....	109
2.2. Méthodes.....	110
2.2. 1. Préparation des extraits des plantes.....	110
2.2. 2. Evaluation de la teneur en composés phénoliques.....	110
2.2.2.1. Dosage des polyphénols totaux .....	110
2.2.2.2. Dosage des flavonoïdes totaux .....	111
2.2. 2. 3. Dosage des tannins .....	112
2.2. 3. Evaluation de l'activité antioxydante.....	113
2.2.3.1.1. Effet scavenger du radical DPPH (2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl) par les extraits des plantes .....	113
2.2. 3.1.2. Chélation du fer ferreux des extraits des plantes .....	113
2.2. 3.1.3. Pouvoir réducteur des extraits des plantes .....	114
2.2. 3.1.4. Blanchissement du $\beta$ -carotène.....	114
2.2. 3.1. 5. La méthode au thiocyanate ferrique (FTC).....	115
2.2.3.1.6. Méthode de l'acide thiobarbiturique (TBA) .....	115
2.2.3.2. Activité antioxydante <i>in vivo</i> .....	115
2.2.3.2.1. Conception expérimentale.....	115

2.2.3.2.2. La capacité antioxydante du plasma .....	116
2.2.3.2.2.1. Effet des extraits sur la capacité antioxydante plasmatique vis-à-vis du radical de DPPH.....	116
2.2. 3.2.2.2. Effet des extraits sur le pouvoir réducteur plasmatique .....	116
2.2. 3.2.3. Effet des extraits sur le statut antioxydant hépatique et rénal .....	117
2.2. 3.2.3.1. Évaluation du niveau de protéines totales .....	117
2.2. 3.2.3.2. Évaluation de l'activité de la catalase.....	117
2.2. 3.2.3.3. Évaluation de la concentration de GSH .....	117
2.2.3.2.3.4. Évaluation de la peroxydation des lipides (MDA).....	117
2.2.4. Evaluation de l'activité anti- <i>H pylori</i> .....	118
2.2.4.1. Isolats et conditions de culture bactérienne .....	118
2.2.4.2. Activité antibactérienne: Méthode de diffusion par puits sur l'agar.....	118
2.2.4.3. Détermination de la concertation minimale inhibitrice (CMI) en milieu solide par dilution en gélose.....	120
2.2. 5. Analyses statistiques .....	121
<b>3. Résultats et discussion .....</b>	<b>121</b>
3.1. Préparation des extraits aqueux .....	121
3.2. Dosage des polyphénols totaux, flavonoïdes et tannins .....	122
3.3. Evaluation de l'activité antioxydante .....	125
3.3.1. Activité antioxydante <i>in vitro</i> .....	126
3.3.1.1. Effet antiradicalaire .....	126
3.3.1.2. Effet chélateur du fer ferreux .....	128
3.3.1.3. Pouvoir réducteur .....	130
3.3.1.4. Effet sur le blanchissement du $\beta$ -carotène .....	132
3.3.1.5. L'activité antioxydante des extraits en utilisant la méthode FTC .....	135
3.3.1.6. L'activité antioxydante des extraits en utilisant la méthode TBA.....	137
3.3.2. Activité antioxydante <i>in vivo</i> .....	139
3.3.2.1. La capacité antioxydante du plasma .....	140
3.3.2.1.1. Effet des extraits sur la capacité antioxydante plasmatique vis-à-vis du radical de DPPH .....	140
3.3.2.1.2. Effet des extraits sur le pouvoir réducteur plasmatique .....	140
3.3.2.2. Effet des extraits sur le statut antioxydant hépatique et rénal .....	141
3.3.2.2.1. Évaluation de niveau de protéines totales .....	141
3.3.2.2. 2. Évaluation d'activité de catalase .....	143
3.3.2.2.3. Évaluation de la concentration de GSH .....	145
3.3.2.2.4. Évaluation de peroxydation des lipides (MDA).....	146
3.4. Evaluation de l'activité anti-HP .....	149
3.4.1. Evaluation l'activité antibactérienne des extraits vis-à-vis des souches .....	150
3.4.2. Détermination CMI des souches de l'HP .....	153
<b><i>Discussion générale</i> .....</b>	<b>158</b>
<b><i>Conclusion générale et perspectives</i> .....</b>	<b>162</b>
<b><i>Annexes</i>.....</b>	<b>166</b>
<b><i>Références bibliographiques</i> .....</b>	<b>172</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Systématisation des pertes des substances gastriques. ....	7
<b>Figure 2.</b> Vue en microscopie électronique de formes bacillaires (A) et coccoïdes (B) de l'HP .....	9
<b>Figure 3.</b> La prévalence de l'infection a l'HP dans les différentes régions du monde .....	10
<b>Figure 4.</b> Le mécanisme d'installation de l'ulcère lie a l'HP au niveau de la muqueuse gastroduodénale .....	12
<b>Figure 5.</b> Test rapide a l'uréase .....	16
<b>Figure 6.</b> L'aspect histologique de l'HP dans le mucus par la coloration (A) crésyl violet (B) hématoxyline et éosine. ....	17
<b>Figure 7.</b> Culture de l'HP sur gélose au sang .....	18
<b>Figure 8.</b> Le principe du test respiratoire a l'urée marquée au carbone 13 .....	19
<b>Figure 9.</b> Algorithme des trois lignes de traitement de l'infection a l'HP .....	22
<b>Figure 10.</b> La balance d'équilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydants .....	23
<b>Figure 11.</b> Différentes voies de la genèse des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote dans l'organisme .....	24
<b>Figure 12.</b> Origine extra- et intracellulaire des radicaux libres oxygènes .....	27
<b>Figure 13.</b> Origine des différents radicaux libres oxygènes et leur cibles biologiques .....	29
<b>Figure 14.</b> Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules .	31
<b>Figure 15.</b> Systèmes de défense enzymatiques cellulaires .....	34
<b>Figure16.</b> Classification et constitution chimique des classes principales des polyphénols .....	37
<b>Figure 17.</b> <i>Aloe ferox</i> Miller .....	44
<b>Figure18.</b> <i>Capparis spinosa</i> L. ....	46
<b>Figure 19.</b> <i>Lepidium sativum</i> L. ....	47
<b>Figure 20.</b> <i>Centaurium erythraea</i> L. ....	49
<b>Figure 21.</b> <i>Marrubium vulgare</i> L. ....	50
<b>Figure 22.</b> <i>Linum usitatissimum</i> L .....	52
<b>Figure23.</b> <i>Lawsonia inermis</i> L .....	53
<b>Figure 24.</b> <i>Zizyphus Vulgaris</i> Lamk. ....	54
<b>Figure 25.</b> La répartition selon le niveau socio-économique. ....	75
<b>Figure 26.</b> La répartition selon l'habitat. ....	76
<b>Figure 27.</b> La répartition selon le statut matrimonial. ....	77
<b>Figure 28.</b> La répartition selon les sources d'eau. ....	78
<b>Figure 29.</b> La répartition selon la nutrition. ....	78
<b>Figure 30.</b> Répartition des utilisateurs des plantes médicinales selon le sexe (A) et l'âge (B), le niveau académique (C). ....	91
<b>Figure31.</b> Répartition des pourcentages des différents organes de plantes utilisées. ....	101
<b>Figure 32.</b> Répartition des pourcentages des modes de préparation des plantes médicinales utilisées.....	103

<b>Figure 33.</b> Droite d'étalonnage de l'acide gallique ( $\mu\text{g/ml}$ ) .	111
<b>Figure 34.</b> Droite d'étalonnage de la quercétine ( $\mu\text{g/ml}$ ) .	112
<b>Figure 35.</b> La gamme d'étalonnage de l'acide tannique ( $\mu\text{g/ml}$ ) .	112
<b>Figure 36 .</b> les concentrations inhibitrices a 50 % de BHT et les extraits aqueux des différentes plantes avec une comparaison entre l'infusé et le décocté de chaque plante; vis a vis le test de DPPH. ....	127
<b>Figure 37.</b> Les concentrations inhibitrices a 50 % d'EDTA et les extraits aqueux des différentes plantes avec une comparaison entre l'infuse et le décocté de chaque plante. ....	129
<b>Figure 38.</b> Le pouvoir réducteur des extraits aqueux des plantes et du BHT avec une comparaison entre l'infuse et le décocté de chaque plante.. ....	131
<b>Figure 39.</b> Cinétique de blanchissement du $\beta$ -carotène a 490 nm en fonction du temps par les différents extraits et le BHT .....	133
<b>Figure 40.</b> Activité antioxydante relative des extraits et du BHT dans le système $\beta$ -carotène/acide linoléique a 24 h . ....	134
<b>Figure 41.</b> Cinétique de la peroxydation de l'acide linoléique des extraits aqueux des plantes et du BHT a 500 nm. ....	136
<b>Figure 42.</b> Activité inhibitrice de la peroxydation des lipidique des différents extraits aqueux et du BHT (2 mg/ml a 96 h d'incubation) en utilisant la méthode FTC; avec une comparaison entre l'infuse et le décocté de chaque plante. ....	137
<b>Figure 43.</b> Activité inhibitrice de la peroxydation lipidique des différents extraits aqueux et du BHT (2 mg/ml) en utilisant la méthode TBA; avec une comparaison entre l'infuse et le décocté de chaque plante. ....	138
<b>Figure 44.</b> Une comparaison entre la capacité antioxydante plasmatique en utilisant le radical de DPPH des différents extraits de plantes. ....	140
<b>Figure 45.</b> Une comparaison de pouvoir réducteur plasmatique entre les différents extraits de plantes. ....	141
<b>Figure 46.</b> L'effet de différents extraits de plantes et la vitamine c sur les protéines totales dans le foie (A) et le rein (B) des rats. ....	142
<b>Figure 47.</b> Effet des différents extraits et de la vitamine c sur l'activité de catalase dans le foie (A) et le rein (B) des rats. ....	144
<b>Figure 48.</b> Effet des différents extraits de plantes et de la vitamine c sur le niveau de GSH dans le foie (A) et le rein (B) des rats.. ....	146
<b>Figure 49.</b> Effet des différents extraits de plantes et de la vitamine c au niveau de MDA dans le foie (A) et le rein (B) des rats. ....	148
<b>Figure 50.</b> Mise en évidence de l'effet inhibiteur de quelques extraits des plantes sur la croissance de l'HP. ....	152
<b>Figure 51.</b> Mise en évidence de l'effet inhibiteur des extraits des plantes sur la croissance de l' <i>E. Coli</i> . ....	152
<b>Figure 52.</b> Mise en évidence de l'effet inhibiteur des extraits des plantes sur la croissance de <i>S. Aureus</i> . ....	153
<b>Figure 53.</b> C M I des extraits des plantes vis-à-vis des souches de l'HP.....	154

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Composition et posologie des différents traitements proposes pour traiter l'HP. ....	22
<b>Tableau 2.</b> Plantes sélectionnes pour notre étude. ....	44
<b>Tableau 3.</b> Répartition des patients selon les affections gastroduodénales. ....	59
<b>Tableau 4.</b> Répartition des patients selon le sexe et la tranche d'âge. ....	60
<b>Tableau 5.</b> Répartition des pathologies gastriques selon l'infection a l'HP. ....	61
<b>Tableau 6.</b> La prévalence de l'HP dans la population étudiée. ....	63
<b>Tableau 7.</b> Répartition des patients selon le type d'ulcère. ....	64
<b>Tableau 8.</b> Répartition des UGD selon le sexe et l'âge. ....	65
<b>Tableau 9.</b> Les facteurs ulcérogènes. ....	67
<b>Tableau 10.</b> Les symptomologies cliniques des UGD. ....	71
<b>Tableau 11.</b> Siege des UGD. ....	72
<b>Tableau 12.</b> Les complications selon le type d'ulcère. ....	73
<b>Tableau 13.</b> Les UGD lie a l'HP. ....	74
<b>Tableau 14.</b> Répartition selon le sexe et l'âge. ....	75
<b>Tableau 15.</b> Les signes cliniques d'UGD lie a l'HP. ....	81
<b>Tableau 16.</b> Le siège d'ulcère a l'HP. ....	83
<b>Tableau 17.</b> Les complications d'UGD a l'HP selon le type d'ulcère. ....	84
<b>Tableau 18.</b> Liste des plantes médicinales recensées au cours l'enquête ethnobotanique menée dans la région de Sétif. ....	95
<b>Tableau 19.</b> Liste des plantes médicinales recensées auprès des malades. ....	97
<b>Tableau 20.</b> Liste des plantes médicinales conseillées par les herboristes. ....	99
<b>Tableau 21.</b> Ensemble des mélanges de plantes declares. ....	105
<b>Tableau 22.</b> Plantes sélectionnées et parties utilisées. ....	110
<b>Tableau 23.</b> Les teneurs en polyphénols totaux, en flavonoïdes et la teneur en tannins respectivement. ....	125
<b>Tableau 24.</b> Résultats de l'activité antibactérienne des extraits des plantes vis-à-vis des souches testes. ....	153
<b>Tableau 25.</b> Résultats de la CMI des extraits des pantes. ....	155

# *Introduction générale*

Dans les années 1980, l'idée que *Helicobacter pylori* (HP) puisse être la cause principale des ulcères gastroduodénaux (UGD) s'est imposée difficilement. Elle est maintenant bien établie et a bouleversé le traitement proposé aux personnes atteintes. Mais au delà des ulcères gastroduodénaux, cette bactérie serait également responsable de différentes maladies plus ou moins graves (gastrites chroniques et cancer).

Dans le monde entier, elle infecte sans distinction les hommes et les femmes. Elle est ainsi considérée comme une infection précoce dans l'enfance ayant une évolution silencieuse et qu'elle se manifeste avec l'âge par l'apparition des maladies ulcéreuses et des troubles digestifs importants. L'infection à l'HP constitue un défi de santé publique avec une mobilisation importante des autorités sanitaires dans certains pays en voie de développement, en raison de la morbidité importante. Ceci a conduit non seulement à réviser le traitement des ulcères, mais aussi à chercher à éradiquer cette bactérie qui infecte plus de 50% de la population mondiale. C'est pourquoi, la question se pose de la pertinence d'un dépistage systématique et d'un traitement préventif de toutes les personnes infectées.

La compréhension de l'épidémiologie de l'infection par l'HP et de l'UGD liés à l'HP est une étape essentielle dans le développement de mesures de santé publique appropriées. Les recherches ont permis de faire la lumière sur certains aspects de son épidémiologie mais nos connaissances à ce sujet restent toujours limitées. Ainsi, à ce jour, seulement quelques études ont été effectuées auprès d'échantillons de populations et ont fourni certaines informations sur la prévalence et les facteurs de risque de l'infection par l'HP.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 80% de la population mondiale a recours aux médecines traditionnelles pour satisfaire des besoins en soins de santé primaires (OMS, 2003). L'utilisation des plantes en phytothérapie est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt auprès du public. Il est possible d'utiliser les plantes entières ou les produits d'extraction qu'elles fournissent (El Hilah *et al.*, 2015). Il est estimé qu'au moins 25% de tous les médicaments modernes sont dérivés, directement ou indirectement, à partir de plantes médicinales, principalement grâce à l'application des technologies modernes aux connaissances traditionnelles (Selles, 2012). D'après l'agence américaine pour le Développement International, l'importance des plantes médicinales ne cesse d'augmenter en relation, d'une part, avec la forte augmentation de la demande mondiale enregistrée ces dernières décennies pour les plantes médicinales et leurs produits dérivés et, d'autre part, avec le nombre croissant d'utilisateurs et la diversité des domaines de leur valorisation (USAID, 2008). En Algérie, les

plantes médicinales et les remèdes n'ont jamais été totalement abandonnés et les gens n'ont jamais cessé de faire appel à la médecine traditionnelle, ce qui a conduit à maintenir une tradition thérapeutique vivante malgré le développement spectaculaire de la médecine moderne. Les plantes médicinales trouvent encore leurs indications thérapeutiques dans le traitement de plusieurs maladies en Algérie, y compris les UGD à l'HP, mais ce traitement traditionnel n'est pas mis en place au niveau des hôpitaux et reste limité aux patients, tradithérapeutes et herboristes.

Le stress oxydant peut être défini comme un déséquilibre de la balance des espèces prooxydantes et des systèmes de défense dits antioxydants avec comme conséquence l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour la cellule. Il est largement accepté comme étant un composant critique de plusieurs pathologies y compris les UGD liés à l'HP. Les cellules utilisent de nombreuses stratégies antioxydantes pour éliminer ou minimiser le dommage oxydatif. Sous certaines conditions, ces systèmes antioxydants ne peuvent pas fonctionner efficacement. Cependant, la dysfonction antioxydante qui en résulte peut être manipulée par la supplémentation en antioxydants exogènes alimentaires, soit naturels ou de synthèse. L'utilisation de ces derniers est restreinte en raison des effets indésirables sur la santé humaine.

Par ailleurs, le phénomène de résistance des organismes microbiens face aux traitements qui ont été développés prend rapidement de l'ampleur et vient nous rappeler que la lutte contre les maladies infectieuses n'est pas terminée. Actuellement, cette résistance est considérée comme la principale cause de l'échec du traitement de l'HP. D'autre part, le faible taux d'éradication et un taux de réinfection considérable indiquent l'importance de la lutte contre l'infection à l'HP comme un problème de santé important dans le monde.

Cependant, en plus du contexte économique défavorable ; la toxicité des antioxydants synthétiques et le développement de la résistance microbienne aux antibiotiques ont conduit les chercheurs à explorer de nouvelles avenues potentielles pour assurer un développement continu de nouvelles classes de molécules naturelles. Récemment, de nombreuses études ont mis en évidence la présence de métabolites secondaires issus des plantes médicinales doués des activités antioxydantes et antimicrobiennes telles que les polyphénols, les flavonoïdes, les tannins, etc. De ce fait, l'exploitation de nouvelles molécules bioactives efficaces et dénuées de tout effet adverse sont devenues des objectifs prioritaires pour les recherches scientifiques et les industries alimentaires et pharmaceutiques.

C'est ainsi que la présente thèse est structurée en 5 volets :

- Une évaluation des aspects épidémiologiques, cliniques et endoscopiques des UGD et aussi de déterminer la prévalence de l'infection à l'HP dans la région de Setif (Est algérien). Nous décrivons aussi les principaux facteurs associés à la prévalence de l'infection et les maladies les plus fréquemment rencontrées chez les populations atteintes.
- Une étude ethnobotanique dans la même région, consiste à l'élaboration et au dépouillement d'une série d'enquêtes ethnobotaniques afin d'inventorier les plantes médicinales et de collecter le maximum d'informations concernant les usages thérapeutiques pratiqués dans cette région pour traiter les UGD liés à l'HP.
- Une évaluation de la teneur en polyphénols totaux, en flavonoïdes et en tannins des extraits aqueux des plantes sélectionnées.
- Une évaluation de l'effet antioxydant de ces extraits *in vitro* et *in vivo* utilisant différentes méthodes.
- Une évaluation de l'activité anti- *Helicobacter pylori* de ces extraits *in vitro* vis-à-vis des souches cliniques par le test de diffusion sur l'agar.

***Chapitre 1: Etude  
bibliographique***

## I. l'ulcère gastroduodéal à l'*Helicobacter pylori*

### 1.1. Présentation de la maladie

#### 1.1.1. Histoire de la maladie

Les bactéries spiralées colonisant la muqueuse de l'estomac de mammifères et également de l'homme avaient été décrites depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle à plusieurs reprises sans que leur importance physiopathologique ne fût reconnue (Bouarioua *et al.*, 2007). Le premier rapport à propos de l'ulcération gastrique a été écrit en 1586 par le médecin Italien Marcello Donati (Boyanova *et al.*, 2011). En 1889, un professeur Pologne, Jaworski a signalé la présence d'organismes spiralés dans des lavages gastriques humains (Konturek, 2003). En 1893, Bizzozero a pu observer microscopiquement pour la première fois ces organismes spiralés dans l'estomac d'un animal, Puis en 1896, Salomon, les a mis en évidence chez le rat et le chat (Chagri, 2016). C'est en 1982 que Marshall Barry et Warren John Robin, médecins Australiens, ont identifié puis cultivé pour la première fois une bactérie présente à la surface de la muqueuse gastrique, car capable de survivre et de persister malgré l'acidité gastrique et la forte réponse immunitaire. Leur hypothèse est qu'elle pouvait être à l'origine de pathologies inflammatoires chroniques gastro-duodénales comme la maladie ulcéreuse (Mignon, 2005; Breurec, 2011), Ce n'est que plusieurs années plus tard que le bien-fondé de celle-ci fut largement accepté (Bommelaer et Stef, 2009). La découverte ultérieure de l'uréase par Langenberg *et al.* (Calop *et al.*, 2008) a permis de comprendre comment l'HP pouvait survivre en milieu très acide. En 1994, le « National Institutes of Health » affirmait que la plupart des ulcères gastriques récurrents étaient causés par l'HP et recommandait l'adjonction d'antibiotiques. En effet, avant que ne soit reconnu le rôle de l'HP, les ulcères gastriques étaient traités par des antiacides qui n'évitaient pas les rechutes. Dans la même année, l'HP a été classé parmi les agents carcinogènes de classe I par l'OMS, il s'agit de la première bactérie carcinogène reconnue (Breurec, 2011). Dans leur publication originelle, Marshall et Warren (1984) soutenaient que la plupart des ulcères duodénaux et gastriques, mais aussi la dyspepsie non ulcéreuse et le cancer gastrique étaient causés par cette bactérie et non par le « stress » ou la nourriture épicée comme on le pensait auparavant. Cette découverte a provoqué un bouleversement des conceptions, non seulement en gastroentérologie mais également en microbiologie (Suerbaum et Michetti, 2002 ; Kuipers et Michetti, 2005). En plus, elle leur valut le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2005.

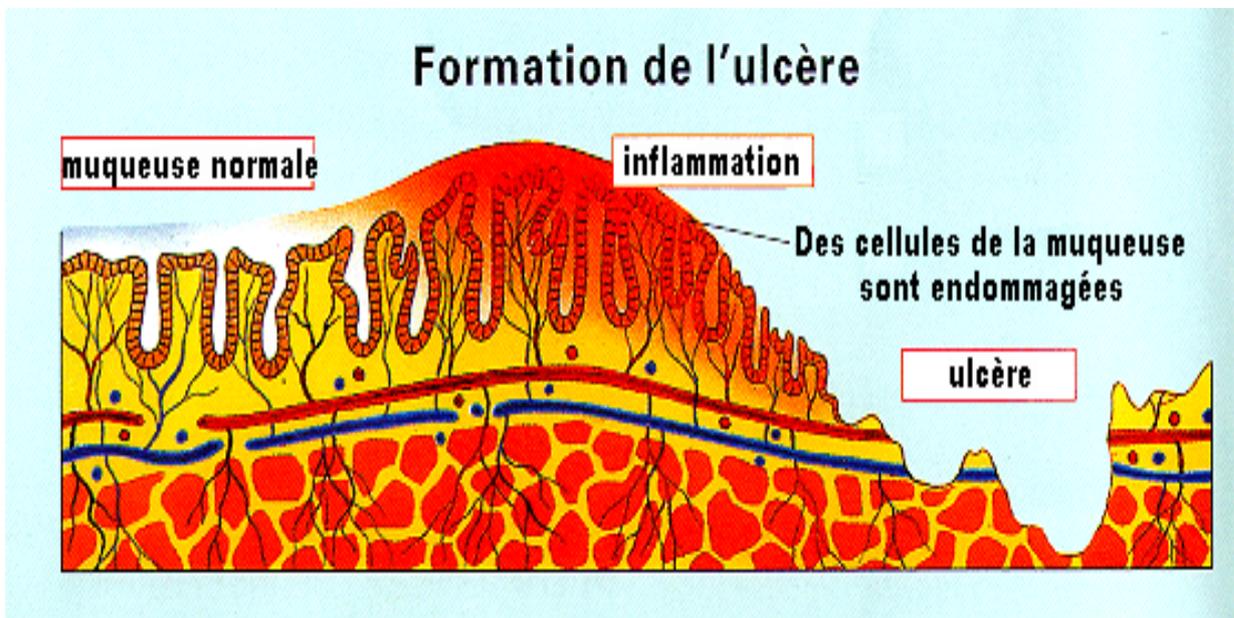
#### 1.1.2. Définition de l'ulcère gastroduodéal

L'ulcère, qu'il soit gastrique ou duodéal, est une perte de substance plus ou moins étendue de la paroi digestive qui atteint la couche musculaire. Il guérit en laissant une cicatrice. On le

différencie des érosions, abrasions, exulcérations superficielles qui n'atteignent pas la couche musculaire et qui guérissent sans cicatrice.

Sur le plan anatomopathologique, l'UGD se traduit par l'interruption de la muqueuse et de la musculature associée à des lésions vasculaires et à une hypertrophie nerveuse. (Labayle *et al.*, 2001; Calop *et al.*, 2008)(Fig.1).

Sur le plan physiologique, les ulcères gastroduodénaux surviennent quand il y a un déséquilibre entre les facteurs de protection de la muqueuse gastrique (mucus, bicarbonates, flux sanguin muqueux, cytoprotection) et les facteurs d'agression chlorhydropeptique de l'estomac (HCl, Pepsine, Gastrine). Or un déséquilibre de cette balance envers l'un des plateaux, augmentation de l'agression ou diminution de la résistance de la muqueuse gastrique, pourrait être responsable de l'apparition des ulcères (Gimenez *et al.*, 2000; Sherwood, 2006; Calop *et al.*, 2008).



**Figure 1.** Systématisation des pertes des substances gastriques.  
(<http://www.prevention.ch/ulcere.htm>)

La maladie ulcéreuse gastrique ou duodénale est une affection plurifactorielle évolue de façon chronique avec des poussées évolutives et répétitives, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues (Thierry et Jean-François, 2008). Le lien entre l'HP et la maladie ulcéreuse peptique a été clairement établi. Elle peut être asymptomatique sans manifestations cliniques dans la majorité des cas ou symptomatique caractérisé d'une douleur brûlante qui survient 2 à 3 h après les repas ou le réveil et qui peut être soulagée par la nourriture et des antiacides (Christophe *et al.*, 2008). Les lésions anatomopathologiques susceptibles de se compliquer d'hémorragie digestive (hématémèse, méléna), de perforation avec péritonite ou de sténose (Pospai *et al.*, 2000).

La maladie ulcéreuse gastroduodénale touche presque 10 % de la population, avec une incidence globale de 3 nouveaux cas pour 100 000 habitants. L'ulcère du bulbe est plus fréquent chez l'homme (sex ratio 3/1), la parité est respectée pour l'ulcère gastrique. En détail, la maladie ulcéreuse duodénale a une incidence annuelle de 60 à 80 000 nouveaux cas par an. L'HP est alors retrouvé dans la muqueuse gastrique 9 fois sur 10. L'incidence annuelle de la maladie ulcéreuse gastrique est quatre fois plus rare (jusqu'à 20 000 cas par an), une infection à l'HP est retrouvée 7 fois sur dix (Cadiot, 2003)

### 1.1.3. L'agent pathogène

#### 1.1.3.1. La taxonomie et la morphologie bactérienne

La classification actuelle de l'espèce de l'HP montre une appartenance au règne des Bacteria, la division des Proteobacteria, la classe des Epsilonproteobacteria, l'ordre des Campylobacterales, la famille des Helicobacteraceae, le genre des Helicobacter et l'espèce *Helicobacter pylori* (Garrity *et al.*, 2005 ; Bouyssou, 2014)

A ce jour, le genre *Helicobacter* regroupe plus de 20 espèces reconnues, avec de nombreuses espèces en attente de reconnaissance. Elles colonisent les muqueuses digestives de l'homme ou d'animaux (François *et al.*, 2007; Christine et Francis, 2013).

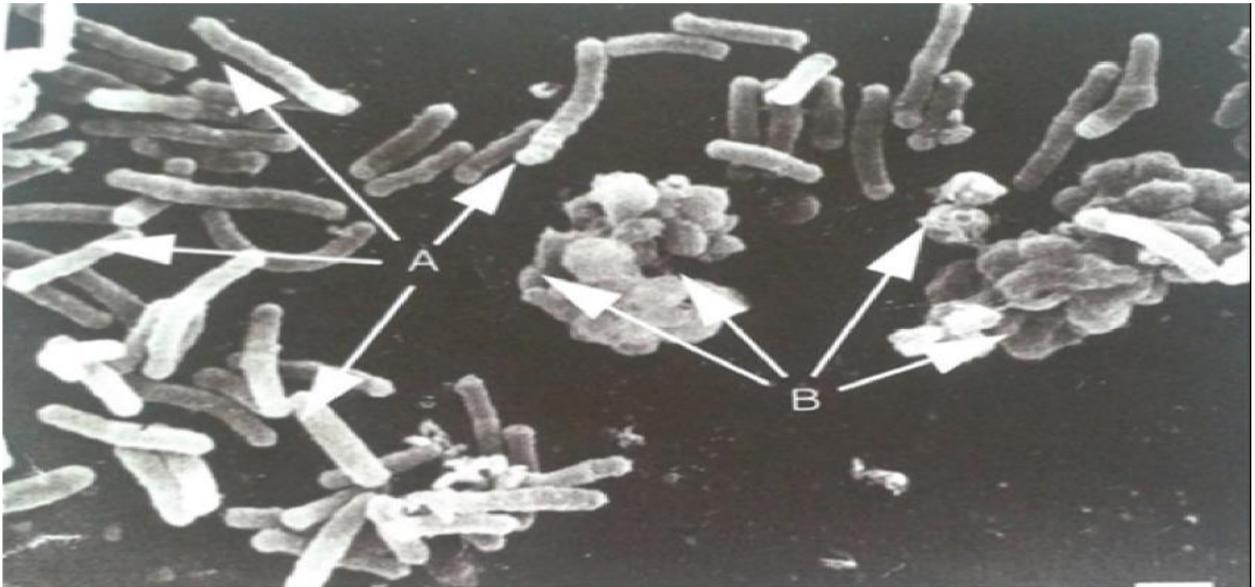
L'HP est un bacille hélicoïdal à Gram négatif, a une forme spiralée de 3 à 5 µm de long et 1 µm de diamètre. Il est mobile par 4 à 6 flagelles polaires et engagés. La bactérie ne forme pas de spores mais peut adopter une forme coccoïde lorsqu'elle atteint la phase du plateau de croissance (Philippe, 2003; Ferrand, 2009; De Korwin *et al.*, 2010) (Fig. 2).

#### 1.3.2. Les caractères biochimiques et culturels

L'HP est micro-aérophile mais capable de croître en anaérobiose en présence de CO<sub>2</sub>. Elle possède des enzymes qui lui permettent de coloniser la muqueuse gastrique, d'assurer l'équilibre du métabolisme bactérien et d'exercer son pouvoir pathogène, il s'agit de : une catalase, une oxydase, une nitrate réductase ainsi qu'une uréase très active. (Ferrand, 2009 ; Gueneau *et al.*, 2002). Elle possède également les phosphatases alcalines et acides et la gammaglutamyl transpeptidase ainsi que l'absence de capacité à fermenter les sucres et à hydrolyser l'hippurate (Nauciel, 2005 ; Ferrand, 2009; De Korwin *et al.*, 2010 ; Bessède, 20012).

Sa culture est délicate, elle se multiplie de façon extracellulaire dans l'estomac humain, microaérophile (les concentrations optimales sont : 3 à 5% d'oxygène; 10% de gaz carbonique; 85% d'azote). L'oxygène est à la fois nécessaire et délétère; elle l'utilise pour tirer son énergie respiratoire et est tuée par les dérivés de l'oxygène ou l'oxygène lui-même et à croissance lente (3 à 4 jours minimum), la température idéale de croissance est de 35°C à 37°C, le pH optimal

entre 6.9 et 8. Grâce à son activité uréasique permet d'augmenter le pH à son contact, ce qui expliquerait qu'il supporte l'acidité de l'estomac. (Van et Rob, 2001; De Korwin *et al.*, 2010). Selon De Korwin *et al.*(2010), lorsque la bactérie est cultivée sur un milieu solide, elle perd son aspect spiralé et ressemble à un bâtonnet légèrement incurvé (coccoïde)(Fig.2).



**Figure 2.** Vue en microscopie électronique de formes bacillaires (A) et coccoïdes (B) de l'HP (François *et al.*, 2007).

### 1.1.3.3. Les caractères génomiques

Le séquençage du génome de l'HP a été considéré comme une avancée importante dans la compréhension de la pathogénicité de cette bactérie. Il est de petite taille comparativement à d'autres bactéries et code à peu près 27000 protéines dont 500 n'ont pas d'homologue connu dans le monde vivant (Boneca *et al.*, 2003). A l'intérieur même de l'espèce, une grande variabilité génétique peut être retrouvée entre les différentes souches, certains auteurs allant même jusqu'à parler de quasi-espèce. Cette variabilité peut être retrouvée par une variabilité de l'organisation des gènes souches (De Reuse et Bereswill, 2007; Josenhans *et al.*, 2007) ou par des taux de mutations et recombinaisons importants (Vale and Vitor, 2007 ; Lehours *et al.*, 2007).

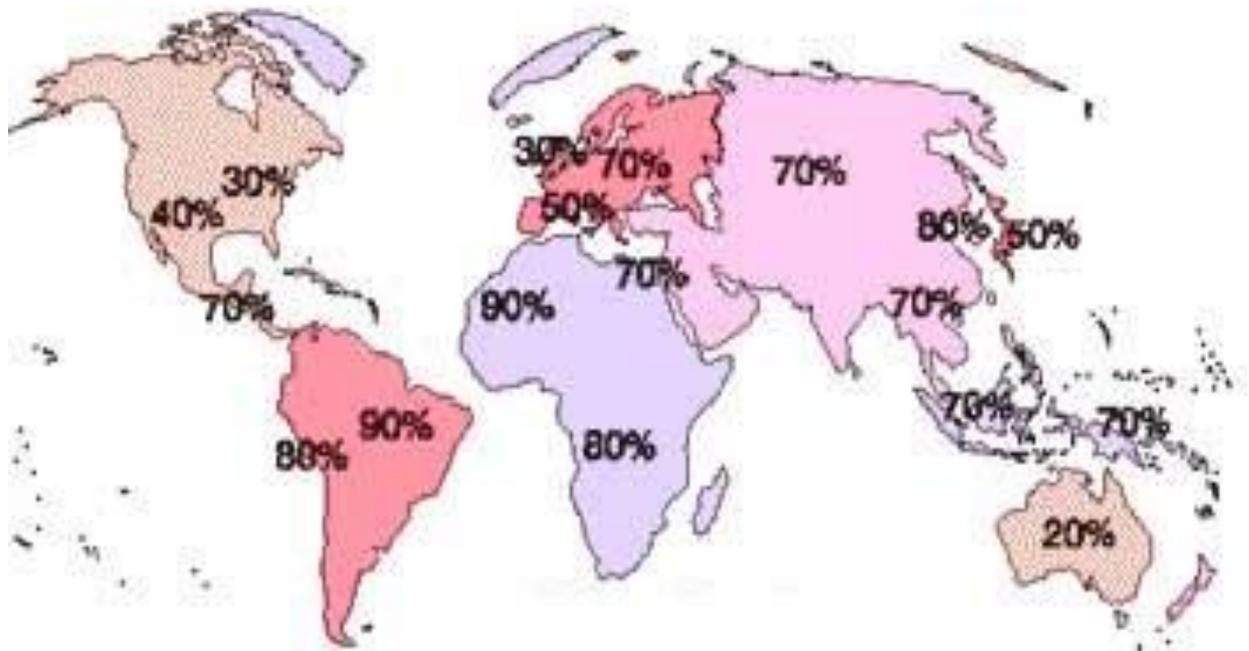
Le génome de l'HP est composé d'une partie stable (assurer l'homogénéité de l'espèce), partie variable (adaptabilité de la bactérie à son environnement) et une troisième région a récemment été décrite et serait déterminante pour la virulence (Basso *et al.*, 2008; De Korwin et Lehours, 2010). De nombreux éléments de ce génome suggèrent qu'il est fréquemment modifié par des remaniements intragéniques ou par acquisition d'ADN exogène. Cette diversité pourrait avoir une influence sur la pathogénicité de certaines souches ou avoir un rôle dans la capacité de survie de la bactérie au niveau de l'hôte (De Reuse et Bereswill, 2007) et jouerait un rôle dans l'échappement à la réponse immunitaire, ce qui pourrait expliquer le caractère chronique de

l'infection (Kraft *et al.* 2006 ; Suerbaum et Josenhans, 2007). En effet, la diversité génétique est importante au niveau des gènes associés à la virulence. C'est l'une des raisons qui rend difficile l'élaboration d'un vaccin efficace contre tous les types de souche (Frexios et Buscaïl, 2003).

#### 1.1.3.4. Epidémiologie de l'infection à l'HP

L'infection à l'HP figure parmi les infections bactériennes chroniques les plus répandues dans le monde (plus de 50 % de la population dans le monde). Particulièrement dans les pays en voie de développement, la très forte prévalence de l'infection à l'HP constitue un réel problème de santé publique. En effet, dans certains pays africains, la prévalence de l'infection à l'HP dépasse 95% et elle se contracte dans la petite enfance (70 à 80 % des enfants de 10 ans sont atteints). Actuellement la prévalence dans les pays industrialisés diminue en raison de l'amélioration constante des conditions de vie, d'une part, et d'un accès plus large aux antibiotiques durant l'enfance, d'autre part (Luman, 2002; Rothenbacher et Brenner, 2003 Joutei *et al.* ,2010; Bessède, 2012; Razafimahefa *et al.*, 2012; Essadik *et al.*,2013; Chagri, 2016) (Fig.3).

En Algérie, il y a très peu d'étude sur l'épidémiologie de l'infection, cependant les résultats fournis par certaines études montrent que la prévalence de l'infection est similaire à celle des pays en voie de développement.



**Figure 3.** La prévalence de l'infection à l'HP dans les différentes régions du monde (<http://www.microbes-edu.org/professionel/diag/helicob.html>).

### 1.1.3.5. Réservoir et mode de transmission de la bactérie

Dans l'état actuel de nos connaissances, le seul réservoir significatif de l'HP est l'estomac humain, même si la bactérie peut être retrouvée au niveau du duodénum, de l'œsophage, du rectum, des selles, de la salive et de la plaque dentaire (Ferrand, 2009; Chagri, 2016). Malgré de nombreuses recherches, un réservoir environnemental n'a pas encore été mis en évidence de façon formelle. Cependant, il pourrait jouer un rôle majeur, particulièrement dans les pays en voie de développement. Plusieurs hypothèses ont été explorées (l'eau, les aliments, sol,..) (Ferrand, 2009).

Bien qu'identifiée comme bactérie strictement humaine, la voie de transmission reste cependant mal comprise. Ainsi, il apparaît que le mode de contamination privilégié de la bactérie dans les pays en voie de développement soit une contamination fécale-orale (diarrhée, les selles). En revanche, dans les pays développés et grâce à des niveaux d'hygiène supérieurs, le mode de transmission prépondérant serait une contamination oro-orale (la salive, La pré-mastication d'aliments, le partage d'un même plat) ou gastro-orale (le reflux gastro-intestinal et les vomissements). Ainsi, il apparaît que le niveau socio-économique constitue le déterminant principal de la prévalence de l'infection (Ferrand, 2009; Bouyssou, 2014). Elle peut aussi être transmise par la voie iatrogène (matériels médicaux mal stérilisé : appareillages d'endoscopie....) (De Korwin, 2007; Bouyssou, 2014).

La transmission de l'HP est essentiellement interhumaine. Ces différents modes de transmission mènent tous à une contamination a lieu essentiellement dans l'enfance et intrafamiliale (Wizla *et al.*, 2001; Ferrand, 2009). L'une des conséquences les plus inattendues de cette transmission intrafamiliale est la possibilité de retracer les grandes migrations humaines à partir de l'Afrique de l'Est en étudiant la diversité génétique des souches bactériennes (Ferrand, 2009). Cependant, l'infection à l'HP reste fréquente en Europe dans les populations immigrées provenant des pays émergents ou en voie de développement (Calvet *et al.*, 2013).

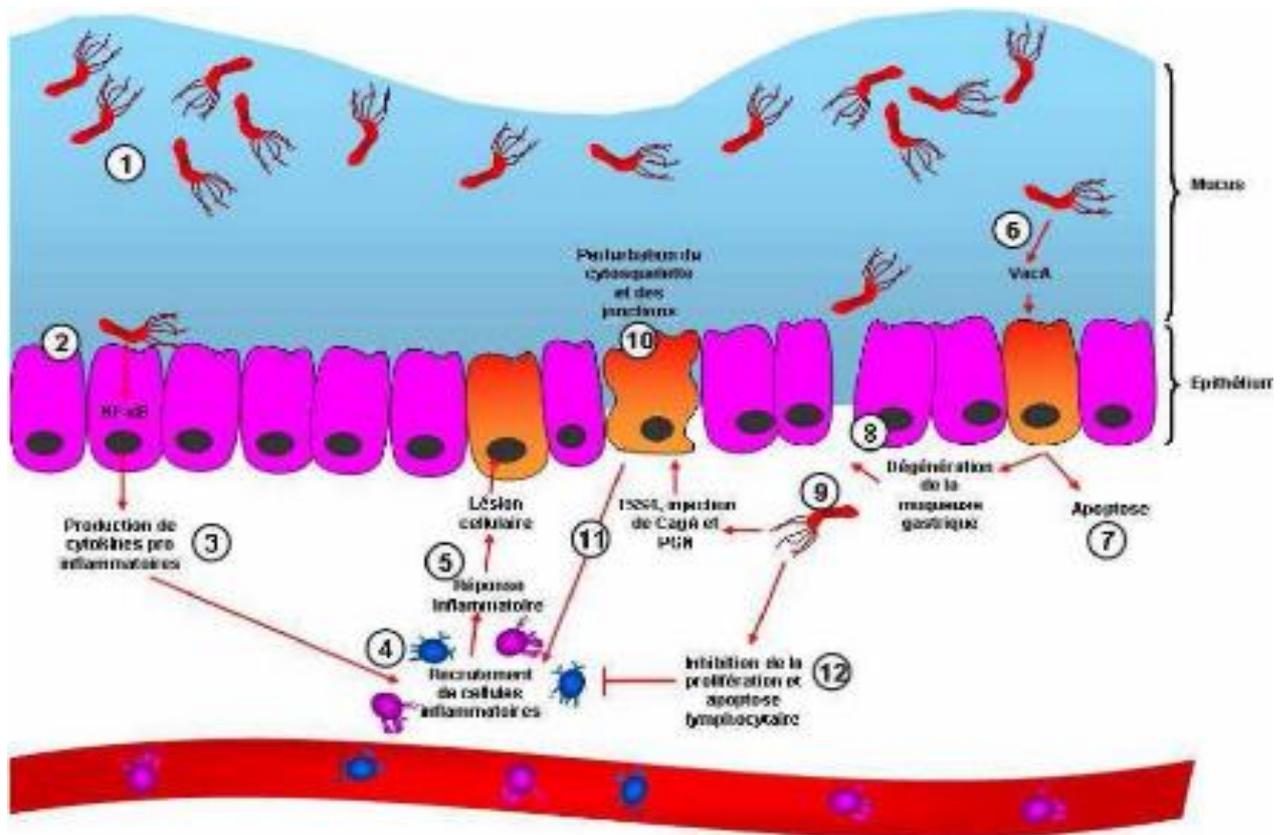
### 1.1.3.6. Les facteurs favorisant l'infection par l'HP

Les principaux facteurs de risque sont , les facteurs génétiques (type de souche de HP, le groupe sanguin, l'hyperpepsinogénémie familiale de type I)( Breurec, 2011; Razafimahefa *et al.*,2012), les facteurs environnementaux( la promiscuité, le manque d'hygiène, de l'eau de boisson souillée, le tabagisme, l'éducation bas des parents, les habitudes culturelles) (Bommelaer et Stef, 2009 ; Joutei *et al.*, 2010 ; Breurec, 2011 ; Razafimahefa *et al.*, 2012 ), les facteurs iatrogènes ( La consommation importante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et

d'aspirine à faible dose et l'appareillages médicaux ) ( De Korwin, 2007), l'âge (Breurec, 2011), le stress ( Mignon, 2005) et les maladies associées (diabète de type 1) (El Eshrawy *et al.*, 2011).

## 1.2. La physiopathologie et les facteurs de virulence de l'ulcère à l'HP

Le modèle physiopathologique admis actuellement est celui décrit ci-dessous (Fig.4).



**Figure 4.** Le mécanisme d'installation de l'ulcère lié à l'HP au niveau de la muqueuse gastroduodénale (Ferrand, 2009).

**1-** Les flagelles polaires, engainés et la forme spiralée de HP permettent une mobilité dans le mucus. La bactérie hydrolyse l'urée présente dans l'environnement gastrique grâce à sa propriété d'uréase, et permet de créer un microenvironnement tamponné favorable à sa survie (Monica et Agnès, 2003; Ferrand, 2009; Bessède, 2012; White *et al.*, 2015).

**2-** Les capacités d'adhérence bactérienne sont indispensables à une bonne colonisation et à la persistance de l'infection. En effet, l'HP doit adhérer aux cellules épithéliales gastriques (des récepteurs spécifiques pour les adhésines de l'HP) pour éviter d'être éliminé par les mouvements péristaltiques gastriques et le renouvellement du mucus. L'adhérence bactérienne constitue ainsi la première étape de pathogénicité en mettant intimement en contact la bactérie

et la cellule cible et permet des interactions directes entre bactéries et cellules hôtes. La présence de ces adhésines, et leur capacité à être exprimées ou non en fonction de l'environnement, permet au pathogène de moduler son adhérence et son profil de protéines de surface et ainsi d'échapper aux mécanismes de défenses de l'hôte (Ferrand, 2009; Bessède, 2012; White *et al.*, 2015; Chagri, 2016).

**3-** Ce contact permet l'injection de différents facteurs de pathogénicité (toxines et autres) et une récupération des nutriments libérés par les cellules cibles avec stimulation de la production de cytokines proinflammatoires (Ferrand, 2009).

**4-** Ces cytokines pro-inflammatoires recrutent les cellules de l'immunité circulante.

**5-** Ces cellules sont responsables d'une inflammation locale entraînant des lésions cellulaires.

**6-**D'autre part, l'HP secrète la cytotoxine vacuolisante (VacA) qui est une fois dans le cytoplasme elle serait capable d'activer des voies conduisant à l'apoptose cellulaire (Ferrand, 2009; Bessède, 2012; White *et al.*, 2015):

- a) La protéine VacA peut être retrouvée au niveau membranaire où elle joue le rôle d'adhésine.
- b) VacA peut également être sécrétée et activer des voies de signalisation proinflammatoires après activation de récepteurs cellulaires.
- c) L'internalisation de VacA et sa localisation mitochondriale induit un relargage du cytochrome C et l'apoptose cellulaire (**Etape 7**).
- d) Les protéines VacA endocytées forment des pores à l'intérieur des vésicules d'endocytose responsables de l'apparition de vacuoles, celles-ci proviendraient des vésicules d'endocytose après la liaison de VacA au niveau de la membrane cellulaire. Plusieurs molécules de VacA s'organisent en canaux permettant le passage de certains ions chlorure. Ce passage anionique serait compensé par l'entrée d'ions hydrogènes par les canaux cellulaires. Les vacuoles seraient alors une conséquence du rétablissement de la pression osmotique
- e) La cytotoxine peut également interférer avec les lymphocytes T présents au niveau de la *lamina propria*.

**8-** D'une dégénération de la muqueuse gastrique. Cette altération de l'intégrité de l'épithélium permet un passage de la bactérie à travers l'épithélium.

**9-** Les bactéries retrouvées sur la face basale des cellules épithéliales se lient spécifiquement aux intégrines  $\alpha 5 \beta 1$  et injectent la protéine CagA et le peptidoglycane (PGN) via le système de sécrétion de type IV (TSS4) (Ferrand, 2009; White *et al.*, 2015).

**10-** Cette activation de Cag A perturbe les voies de signalisation cellulaire et entraîne une déstabilisation des jonctions cellulaires, induire une perte de la polarité cellulaire et induire une mobilité et une élongation cellulaire (Bessède, 2012).

**11-** La sécrétion de protéine activatrice des neutrophiles (NapA) et la production de cytokines pro-inflammatoires induite par CagA et le PGN sont responsables d'un recrutement de cellules immunitaires. Elle permettra l'induction de la sécrétion d'interleukines IL- 8, IL-10 et IL-12. Cette réponse épithéliale est aussi augmentée par la présence des cytokines pro inflammatoires et le TNF qui vont aboutir à l'activation des neutrophiles. Ces derniers sont capables de rompre la barrière endothéliale vasculaire à l'aide des élastases, catalases et myéloperoxydases libérées par ces cellules (Rambaud, 2000; Bouarioua *et al.*, 2007; White *et al.*, 2015; Chagri, 2016).

**12-** L'HP bloque également la maturation des lymphocytes et induit leur apoptose.

Enfin, la diminution de rétrocontrôle négatif exercé par la somatostatine sur les cellules à gastrine antrale avec pour conséquences une augmentation de la quantité de gastrine produite lors des repas. Cette hypergastrinémie faible en basal, mais importante après les repas est peut-être en cause dans l'augmentation de la masse cellulaire pariétale et par suite de la sécrétion acide.

Au niveau gastrique, les ulcères se localisent préférentiellement au niveau de la petite courbure à la limite entre l'antré et le fundus. S'agissant des ulcères duodénaux, l'apparition des métaplasies gastriques est une réponse à l'augmentation d'acidité dans la lumière duodénale. Cette métaplasie peut secondairement être colonisée par l'HP et être le siège d'une lésion ulcéreuse. Ce modèle apparaît séduisant car la métaplasie est constamment retrouvée en cas d'ulcère duodéal (Monica et Agnès, 2003; Bessède, 2012; White *et al.*, 2015).

L'agression de la muqueuse gastrique va stimuler le système immunitaire et la réponse humorale spécifique et locale. Toutefois, l'HP persiste pendant longtemps dans la muqueuse de l'estomac aboutissant à une infection chronique (Monica et Agnès, 2003), en échappant aux systèmes de défense de l'organisme. Différents mécanismes expliquent l'échec de la réponse immunitaire :

En effet, l'HP est phagocyté mais peut retarder cette internalisation et rester viable après fusion des phagosomes (Allen *et al.*, 2000). La bactérie est également capable d'induire l'apoptose des macrophages permettant une évasion de la réponse immunitaire innée (Chaturvedi *et al.*, 2004). Ces mécanismes de résistance seraient portés par des facteurs de virulence, les souches dépourvues de l'îlot de pathogénicité Cag et du gène *vacA* étant plus

sensibles à la phagocytose (Lamarque et Peek, 2003; Ferrand, 2009). Pour se défendre, l'HP possède différentes enzymes lui permettant de résister au stress oxydatif généré par les cellules phagocytaires comme l'alkylhydroperoxyde-réductase, la CAT, la SOD et l'arginase (Ferrand, 2009; Bessède, 2012; White *et al.*, 2015). De plus, la grande quantité d'antigènes relégués par la bactérie, pourrait saturer les anticorps et rendre inefficace la réponse immunitaire locale (Tididani, 2003). En fin, les lipopolysaccharide (LPS) de l'HP sont considérés comme étant des facteurs de virulence importants. Ils stimulent la libération de cytokines et possède des activités faibles endotoxiques. Il inhibe la synthèse de la mucine et stimule la sécrétion de pepsinogène (Szczepanik, 2006). Ils entraînent aussi une perte de l'intégrité de la muqueuse gastrique et par la suite une apoptose cellulaire et un échappement à la réponse immunitaire, favorisant la colonisation et l'adhésion cellulaire tout en contribuant ainsi à la chronicité de l'infection et à l'apparition d'une atrophie gastrique (Bessède, 2012; White *et al.*, 2015).

### **1.3. Les méthodes de diagnostic de la maladie**

Les tests diagnostiques sont de deux types, soit directs, nécessitant des biopsies gastriques, soit indirects, ne nécessitant pas de biopsies gastriques. L'annexe 1 présente la sensibilité et la spécificité des différentes techniques de dépistage. Aucun test ne peut être considéré comme le plus performant. L'usage de ces tests dépend des circonstances cliniques, de la nécessité de connaître la sensibilité aux antibiotiques, de la disponibilité et du coût individuel (Burri *et Meier*, 2011; Lamarque *et al.*, 2012). Quel que soit le test utilisé, il faut garder en tête que la recherche de l'infection à HP doit être réalisée en dehors de toute prise récente d'antibiotique ou d'anti-sécrétoire du fait du risque de faux négatifs. Ces derniers doivent être arrêtés 14 jours avant la réalisation du test (Delchier, 2012).

#### **1.3.1. Tests sur biopsies gastriques : Les méthodes invasives (Directes)**

##### **1.3.1.1. Test rapide à l'uréase**

Il est considéré comme l'un des moyens diagnostiques de première ligne de l'infection à l'HP chez les patients bénéficiant d'une endoscopie haute (Burri *et Meier*, 2011; Lahmidani *et al.*, 2013). La sensibilité de cette méthode est moins 80%, mais spécifique (95%) permet d'obtenir un résultat en moins de 60 minutes (De Korwin, 2003; Burri *et Meier*, 2011; Lamarque *et al.*, 2012). Du fait de cette sensibilité insuffisante, ce test nécessite une histologie complémentaire afin de détecter les infections de faible densité et peut être améliorée en mettant deux biopsies dans un même test (Rambaud, 2000).

Ce test détecte la bactérie par son activité uréasique qui transforme l'urée en ammoniac et dioxyde de carbone provoquant une augmentation du pH dans l'environnement bactérien et induisant le virage d'un indicateur coloré de pH. Une température de 37°C permet d'accélérer le virage coloré (Rambaud, 2000; Burri *et Meier*, 2011; Lamarque *et al.*, 2012) (Fig.5).

En période hémorragique, la sensibilité de ce test diminue en présence de sang dans l'estomac et notamment sous la consommation d'AINS ou après une éradication incomplète (Lamarque *et al.*, 2012; Lahmidani *et al.*, 2013).



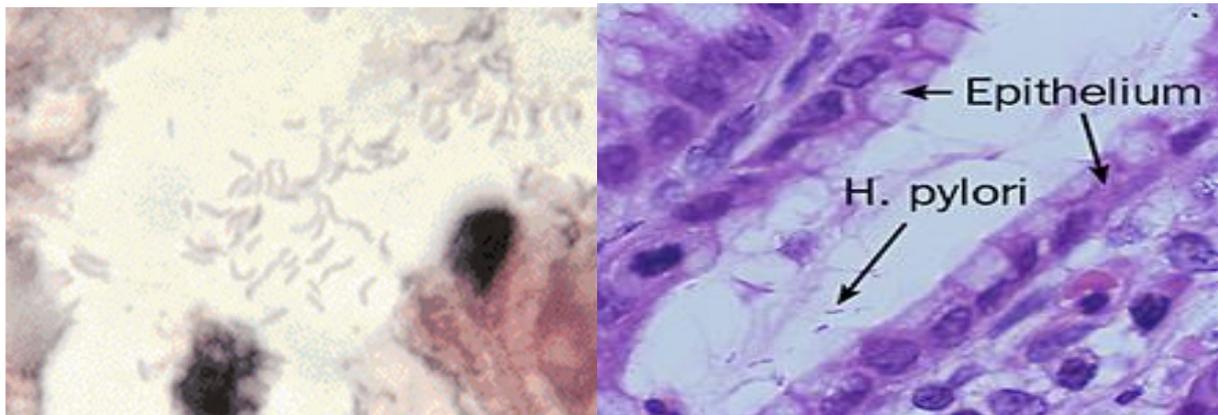
**Figure 5.** Test rapide à l'uréase ([https://en.wikipedia.org/wiki/Rapid\\_urease\\_test](https://en.wikipedia.org/wiki/Rapid_urease_test); <http://www.microbes.edu.org/professional/diag/helicob.html>).

### 1.3.1.2. Examen anatomopathologie

C'est l'examen le plus fréquemment utilisé en routine endoscopique (De Korwin, 2003). C'est une pièce opératoire et prélèvements tissulaires post-mortem permet d'obtenir une bonne qualité morphologique et a également l'avantage de permettre une conservation quasi-illimitée des prélèvements à température ambiante (Joutei *et al.*, 2010). La détection de la bactérie dépend de la densité bactérienne, du nombre et de la taille des biopsies, de la méthode de coloration et de l'expérience de l'anatomo-pathologiste (Burri *et Meier*, 2011; Lamarque *et al.*, 2012); avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 % (Mégraud, 2008).

La recherche histologique repose sur l'identification de la bactérie à l'aide de colorations simples (Giemsa modifié, crésyl violet...) ou plus complexes, mais très précises (coloration de Warthin-Starry, coloration trichrome de Genta ou d'El-Zimaity). L'examen anatomopathologique est utilisé pour détecter l'infection, la présence d'un contingent faible de bactéries ou dans des conditions particulières (formes coccoïdes...) (De Korwin, 2003; Mégraud, 2008). L'examen microscopique a l'avantage supplémentaire de préciser l'état de la muqueuse gastrique et d'évaluer le degré et l'activité de la gastrite associée à HP (Mégraud, 2008; Burri *et Meier*, 2011; Bouyssou, 2014) (Fig.6).

La densité de la population bactérienne étant hétérogène et pouvant être affectée par un traitement antérieur par antibiotique ou par IPP, de multiples biopsies sont nécessaires pour affirmer l'infection (Lamarque *et al.*, 2012).



**Figure 6.** L'aspect histologique de l'HP dans le mucus par la coloration (A) crésyl violet (B) Hématoxyline et éosine.

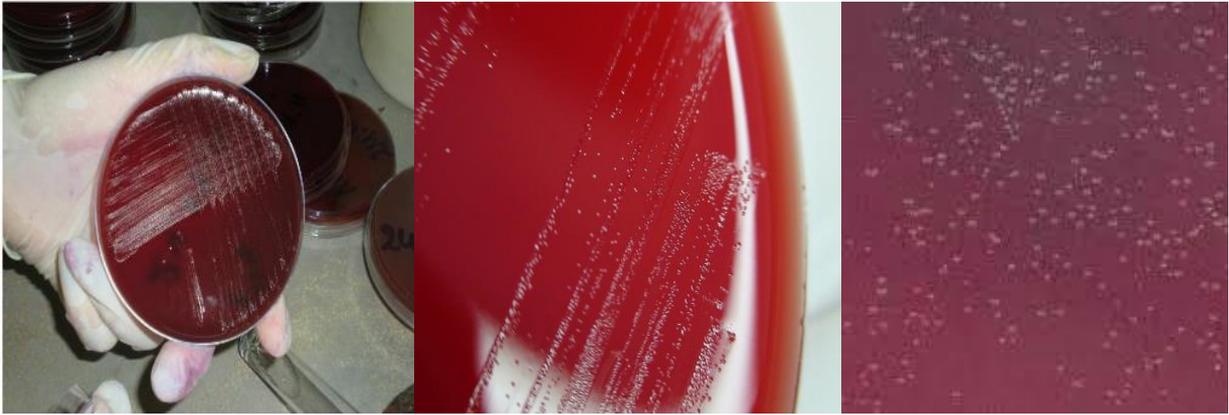
### 1.3.1.3. La culture

à partir des biopsies, est la seule méthode totalement spécifique (100%) et la plus difficile (Mégraud, 2008 ; Karidia *et al.*, 2015). Sa sensibilité dépend cependant des conditions techniques (des conditions particulières de transport, nombre de biopsies, de traitement au laboratoire sont délicates, des milieux de cultures adaptés, L'incubation se fait à 37°C en atmosphère micro aérobie humide...) (Nauciel et Vildé, 2005 ; Mégraud, 2008). Le délai de réponse est de plusieurs jours jusqu'à 15 jours (Rambaud, 2000; Mégraud, 2008).

L'identification est réalisée par l'observation des caractéristiques morphologiques des colonies (Les colonies sont petites, rondes, brillantes et non hémolytiques) après coloration de Gram ou de Giemsa modifiée ou à l'orange d'acridine fluorescent; ainsi que par les caractéristiques biochimiques (catalase<sup>+</sup>, oxydase<sup>+</sup> et surtout uréase<sup>+</sup>...). La bactérie peut être observée directement à partir des colonies suspectes, par un examen à l'état frais ou après coloration de Gram (Mégraud, 2008) (Fig.7).

Elle permet; en plus d'affirmer la présence de l'HP ; l'étude de la sensibilité aux antibiotiques en cas d'échec d'éradication (De Korwin, 2003; Mégraud, 2008; Burri et Meier, 2011), de caractériser des facteurs de virulence et de faire un typage génétique pour étude épidémiologique (Rambaud, 2000).

Cependant, l'inconvénient principal est son long temps de réponse. Un autre inconvénient est sa dépendance de la viabilité des bactéries, ce qui oblige à respecter des conditions spéciales de prélèvement et de transport de la biopsie (Mégraud, 2008).



**Figure 7.** Culture de l'HP sur gélose au sang (<http://examens-directs.over-blog.com/article-le-quizz-n-7-43470683.html> ; <http://www.microbes-edu.org/professionnel/diag/helicob.html>).

#### 1.3.1.4. L'amplification génique

L'amplification génique (polymérisation en chaîne: PCR) a une excellente sensibilité (>90 %) et spécificité (100%) pour le diagnostic de l'infection (Burri et Meier, 2011; Lamarque *et al.*, 2012; Karidia *et al.*, 2015).

Elle permet d'obtenir rapidement de multiples copies d'un fragment d'ADN bactérien cible (Lamarque *et al.*, 2012 ). L'application de cette technique à la recherche de l'HP a permis le clonage et le séquençage d'importants gènes responsables de la colonisation et de la pathogénicité de cette bactérie (De Korwin, 2003).

Elle permet en outre d'étudier les empreintes génomiques des souches et de faire ainsi des suivis épidémiologiques avec possibilité d'études rétrospectives sur biopsies conservées dans le formol (Rambaud, 2000).

Elle permet l'obtention de résultats rapides sans demander des conditions strictes de transport. Cependant, elle ne permet pas la détermination de la sensibilité aux antibiotiques sauf pour les principales mutations impliquées dans la résistance bactérienne aux macrolides et aux fluoroquinolones (Burri et Meier, 2011; Lamarque *et al.*, 2012; Karidia *et al.*, 2015).

### 1.3.2. Tests non endoscopiques : Les méthodes non invasives (Indirecte)

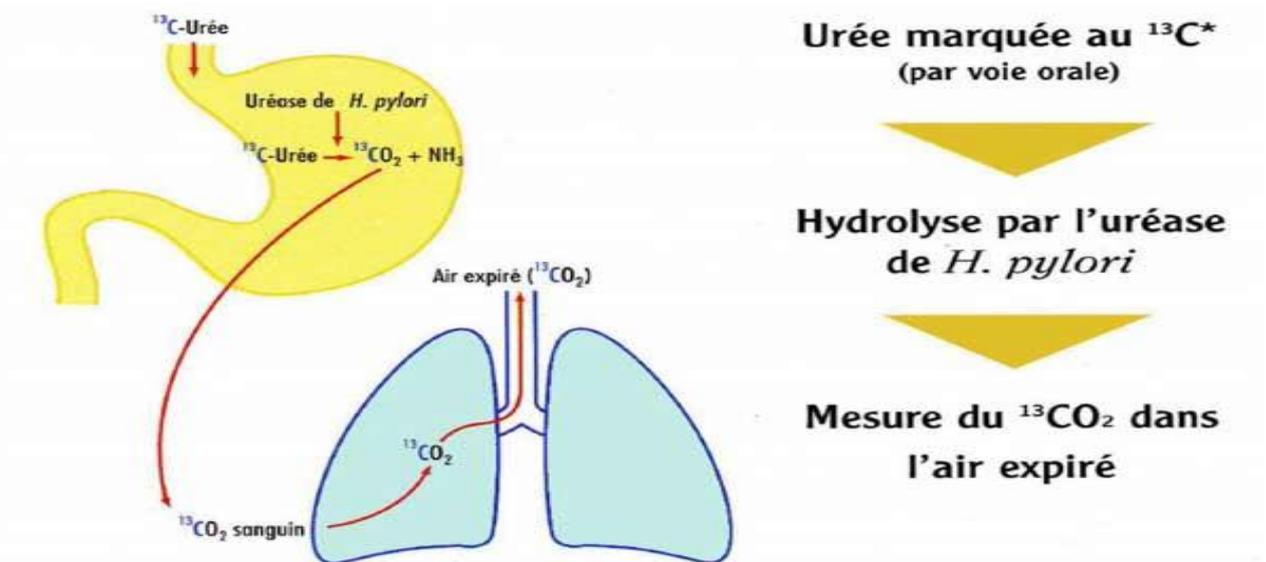
#### 1.3.2.1. Test Respiratoire à l'urée marquée au carbone 13

Ce test détecte une infection active par la mise en évidence d'une activité uréasique. En présence de l'HP, l'ingestion d'urée marquée par un isotope non radioactif du carbone ( $^{13}\text{C}$ ) est suivie du rejet de  $\text{CO}_2$  marqué dans l'air expiré dont la quantité peut être mesurée (chromatographe en phase gazeuse et un spectromètre de masse) (Fig.8).

C'est la méthode la plus performante quelle que soit la classe d'âge avec une bonne sensibilité de 90-100% et une spécificité de 90-95 %, évaluant la présence de la bactérie quelle que soit

sa localisation dans la cavité gastrique et aussi bien avant qu'après traitement d'éradication d'HP (De Korwin, 2003; Mégraud, 2008; Burri et Meier, 2011; Spalinger, 2012; Delchier, 2012 ; Lamarque *et al.*, 2012).

Elle détecte une infection active et fortement recommandé pour le contrôle de l'éradication, si au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement par IPP, et il est également recommandé chez la personne âgée et certains kits sont adaptés à l'enfant (Salles, 2007 ; Guarner *et al.*, 2010 ; Burri et Meier, 2011; Lamarque *et al.*, 2012).



**Figure 8.** Le principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 (Bouyssou, 2014).

### 1.3.2.2. Les méthodes de recherche de la réponse immunitaire

Les analyses de sang, de la salive, des urines ou des selles identifieront l'infection à l'HP en détectant la présence des anticorps spécifiques. Si les tests sont positifs (c'est-à-dire les anticorps sont présents) les bactéries sont actuellement présentes, ou étaient présentes dans le passé récent (dans les trois ans passés) (Rambaud, 2000).

#### 1.3.2.2.1. Détection des anticorps dans le sang

La méthode immunoenzymatique (ELISA) est la plus couramment utilisée pour détecter les anticorps anti-HP dans le sérum (De Korwin, 2003; Spalinger, 2012).

Cette méthode permet ainsi la détection de certains marqueurs sérologiques de virulence des souches (anticorps anti CagA, par exemple). Les avantages de la sérologie sont son faible coût, sa large disponibilité et sa rapidité de réalisation (Lamarque *et al.*, 2012).

Des études antérieures ont montré que la sensibilité et la spécificité des tests sérologiques pour la détection de l'HP variaient entre 80% et 90% (Karidia *et al.*, 2015).

La sérologie permet de confirmer la négativité des tests dans les situations où les autres tests pourraient être faussement négatifs du fait de la présence de sang (ulcère hémorragique) ou d'une faible densité bactérienne (traitement antibiotique ou antisécrétoire) (De Korwin, 2003 ; Burri et Meier, 2011; Lamarque *et al.*, 2012). Cependant, cette méthode de diagnostic est incapable de différencier une infection active d'une infection guérie par l'HP à cause de la persistance des anticorps longtemps après la guérison, ce qui limite son utilisation pour le contrôle précoce de l'éradication. Elle a surtout une place dans les études épidémiologiques (Burri et Meier, 2011; Lamarque *et al.*, 2012; Karidia *et al.*, 2015).

### **1.3.2.2.2. Détection d'anticorps dans la salive et les urines**

D'autres méthodes de diagnostic rapide ont été proposées mais leurs performances sont très inférieures. La détection des anticorps IgG anti HP dans la salive et l'urine à l'intérêt d'être encore moins invasive qu'un prélèvement sanguin. Elle consiste à obtenir de la salive et les urines à l'aide d'un matériel de prélèvement spécial et ensuite utilisée pour le test ELISA (Spalinger, 2012). Ces tests ont aussi des performances limitées (Lamarque *et al.*, 2012). Plusieurs chercheurs ont découvert qu'il y a une bonne corrélation entre IgG spécifique sériques avec les anticorps salivaires et urinaires, ce qui permet de considérer ces méthodes comme un diagnostic simple de l'HP (Mégraud, 2008).

### **1.3.2.2.3. Détection d'antigènes dans les selles :**

Ce test détecte la présence d'antigènes de l'HP dans les selles par une technique ELISA ou immuno-chromatographique. Il présente une très bonne sensibilité et spécificité qui dépasse 90%. Le test antigénique dans les selles, est utilisable à tous les âges, et est sans doute la méthode la plus pratique en pédiatrie, du fait que la collecte de selles ne pose pas de problème à cet âge (Burri et Meier, 2011; Spalinger, 2012; Lamarque *et al.*, 2012).

La recherche d'antigènes fécaux de l'HP a une valeur diagnostique proche de celle du test respiratoire, de sa simplicité et de l'utilisation d'anticorps monoclonaux (Dominique, 2003; Burri et Meier, 2011; Delchier, 2012).

En pratique, rappelons qu'il ne faut utiliser que des échantillons de selles fraîches. Jusqu'à l'analyse, les selles doivent être stockées au maximum pendant 72 heures, dans un récipient étanche, et à une température de 2 à 8°C, pour le transport au laboratoire. Si ce n'est pas possible, les selles doivent être congelées au laboratoire (François *et al.*, 2007; Mégraud, 2008).

## **1.4. Le traitement**

Les indications de l'éradication de l'HP font l'objet de discussions. Les schémas thérapeutiques sont choisis en fonction des facilités d'observance, des effets indésirables et du coût. L'éradication de l'HP étant bactériologiquement difficile, les traitements doivent associer deux antibiotiques et un traitement anti-sécrétoire (IPP) à forte posologie pour élever le pH intragastrique (Tab.1 et Fig.9).

Afin d'augmenter l'efficacité de l'éradication, différentes propositions ont été proposées, on note : la quadrithérapie bismuthé, le traitement séquentiel, les traitements adjuvants comme les probiotiques (Bergonzelli *et al.*, 2005; Gotteland *et al.*, 2006; Vitor et Vale, 2011 ; Patel *et al.*, 2013, La N-acétylcystéine, La réglisse (Wittschier *et al.*, 2009), La vitamine C (Sezikli *et al.*, 2012) ; ainsi les chercheurs tendent à développer un vaccin anti-HP afin de prévenir la survenue de l'infection (Selgrad et Malfertheiner, 2008).

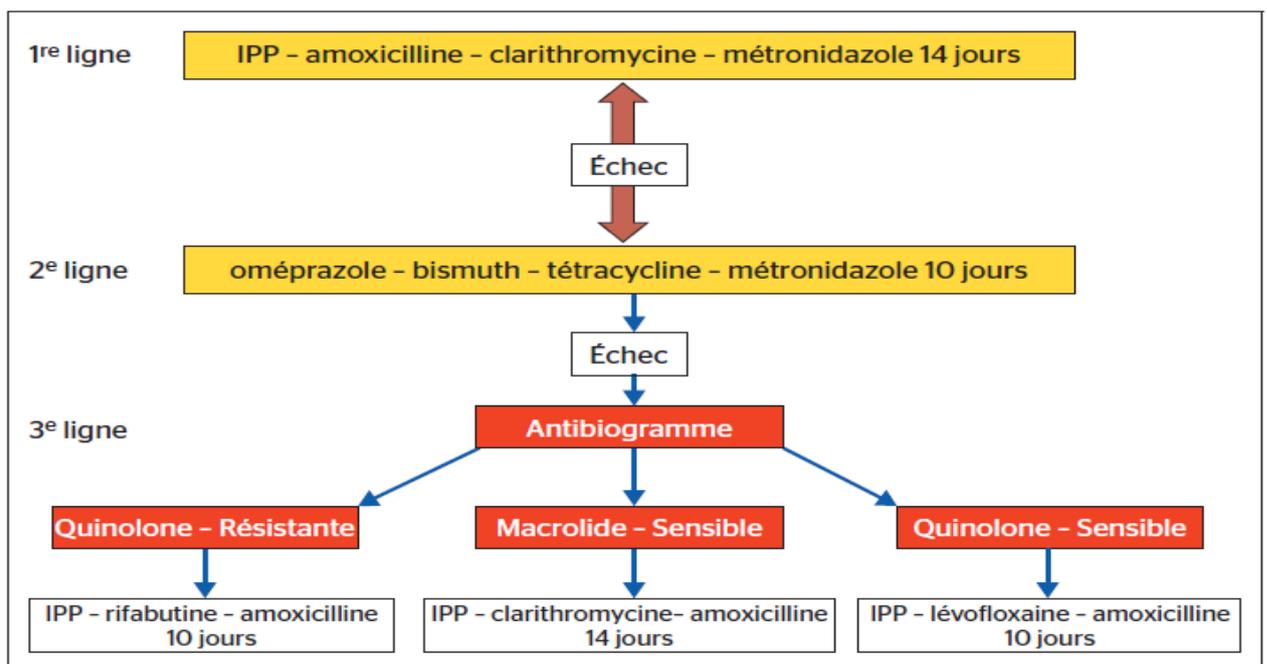
En raison du risque d'échec du traitement d'éradication, un contrôle est nécessaire après toute tentative d'éradication de la bactérie (Delchier, 2012; Bouyssou, 2014).

En cas d'ulcère gastrique ou duodéal avec infection prouvée par l'HP, le traitement de cette infection améliore le taux de cicatrisation de l'ulcère et diminue la fréquence des complications notamment hémorragiques, et des récurrences.

La chirurgie pour l'ulcère gastrique ou duodéal est réalisable devant un ulcère persistant et/ou malin ou des conditions d'urgence comme une hémorragie ou une perforation. Il s'agit dans la majorité des cas pour l'ulcère gastrique d'une gastrectomie partielle distale, associée à une vagotomie tronculaire. Pour l'ulcère duodéal une vagotomie hypersélective (fundique) ou une vagotomie tronculaire avec antrectomie associée à une pyloroplastie. La chirurgie est rare en dehors de ces complications (Frexios et Buscail, 2003).

**Tableau 1.** Composition et posologie des différents traitements proposés pour traiter l'HP (Delchier, 2012).

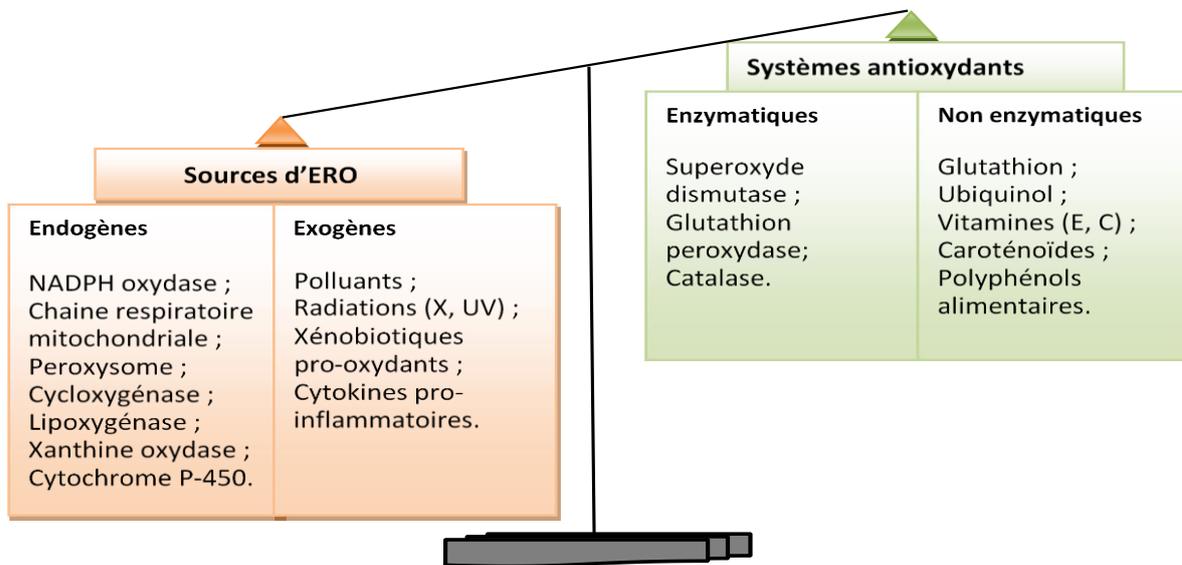
<p><b>Trithérapies (7 à 14 jours)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IPP : pleine dose × 2 par jour</li> <li>- amoxicilline : 1 g × 2 par jour</li> <li>- clarithromycine : 500 mg × 2 par jour</li> <li>- lévofloxacine : 250 mg (½ comprimé) × 2 par jour</li> <li>- rifabutine : 150 mg × 2 par jour</li> </ul>	
<p><b>Traitement séquentiel (10 jours)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pendant 10 jours : IPP pleine dose × 2 par jour</li> <li>- pendant 5 jours : amoxicilline 1 g × 2 par jour</li> <li>- pendant 5 jours : métronidazole 500 mg × 2 par jour</li> </ul> <p>ou tinidazole 400 mg × 2 par jour</p> <p>clarithromycine 500 mg × 2 par jour</p>	
<p><b>Quadrithérapies bismuthées (10 jours)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- triple gélule : sous citrate de bismuth 140 mg</li> </ul> <p>métronidazole 125 mg <span style="float: right;">3 gélules × 4 par jour</span></p> <p>tétracycline 125 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oméprazole 20, 1 comprimé matin et soir</li> </ul>	



**Figure 9.** Algorithme des trois lignes de traitement de l'infection à l'HP (Delchier, 2012; Bouyssou, 2014; De Korwin, 2016).

## II. Le stress oxydant

Le stress oxydatif est un fonctionnement de l'organisme qui est normal tant qu'il ne dépasse pas certaines limites. En effet, les cellules des êtres aérobies produisent en permanence et en faible quantité des espèces réactives oxygénées (ERO) et azotées (ERN) à l'issue de nombreux processus cellulaires. Le contrôle rigoureux des systèmes de défense préserve les cellules de leurs effets néfastes, dans ces circonstances on dit que Le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités antioxydantes (en faveur des premiers) d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire (Christophe, 2011; Wu *et al.*, 2015), et par conséquent le métabolisme cellulaire perd sa réglementation causant des dommages aux constituants cellulaires (Breitenbach et Eckl, 2015) (Fig.10).



**Figure 10.** La balance d'équilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydants (Nkhili, 2009).

### 2.1. Système pro-oxydant

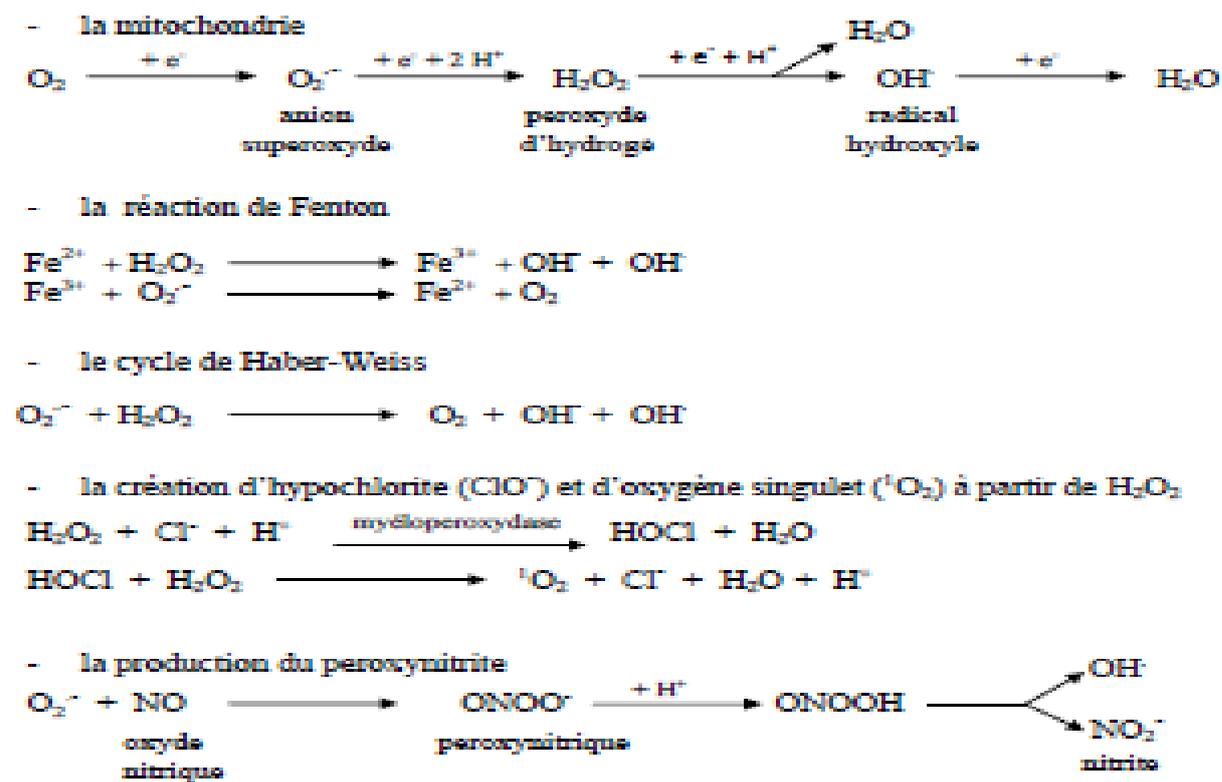
#### 2.1.1. Radicaux libres et espèces réactives (ERO/ ERN)

En révisant la littérature, on remarque souvent un point symbolique à côté d'une abréviation chimique telle que ( $\cdot\text{OH}$ ), ce point signifie un radical libre (Scheibmeir *et al.*, 2005). Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié) sur leur couche externe (Valko *et al.*, 2007; Birben *et al.*, 2012), rendant cette espèce chimique beaucoup plus réactive que l'atome ou la molécule dont il est issu (Maritim, 2003). Cette réactivité est très variable selon la nature du radical, de sa demi-vie et de son lieu de production. En effet, plus l'électron est instable, plus la demi-vie du radical est courte, moins il diffuse, et plus il risque d'attaquer les molécules

voisines contenues dans les cellules, notamment les lipides, les protéines, et l'ADN (Halliwell et Gutteridge, 2007).

Parmi les ERO, on peut distinguer espèces radicalaires principales: radical superoxyde  $O_2^{\bullet-}$ , radical hydroxyl  $OH^{\bullet}$ , Le radical hydroperoxyde  $HO_2^{\bullet}$ , radical peroxyde  $ROO^{\bullet}$ , radical alkoxyde  $RO^{\bullet}$ . Les ERN issues du métabolisme de l'azote (via les NO synthases) sont représentées principalement par monoxyde d'azote  $NO^{\bullet}$  et dioxyde d'azote  $NO_2^{\bullet}$ . Les Radicaux libres d'oxygène et d'azote peut facilement être convertie en dérivés réactifs non radicalaires dont la toxicité est importante qui peuvent en être des précurseurs : l'oxygène singulet  $^1O_2$ , peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , anhydride nitreux  $N_2O_3$  et l'ion peroxydinitrite  $ONOO^-$  (Yoshikawa, 2000; Favier, 2003; Halliwell et Gutteridge, 2007) (Fig.11).

Les radicaux dérivés d'oxygène représentent la classe la plus importante d'espèces radicalaires générées dans les systèmes vivants à cause de l'importance du métabolisme aérobie (Valko *et al.*, 2007). En effet, les ERO sont majoritaires mais des radicaux nitrogénés, soufrés, phosphorés ou carbonés sont également formés (Sekli-Belaidi, 2011).



**Figure 11.** Différentes voies de la genèse des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote dans l'organisme (Sekli-Belaidi, 2011).

### 2.1.2. Les principales sources des ERO et ERN

Les radicaux libres sont naturellement présents dans l'organisme et sont générés essentiellement par des mécanismes physiologiques (enzymatiques et non enzymatiques)

(Kumari et Kakkar, 2008). Ils sont aussi produits dans des circonstances pathologiques intrinsèques telles que le dysfonctionnement de la mitochondrie et l'involution thymique favorisant l'inflammation chronique (Montagnier, 2009). Ils peuvent avoir différentes origines, endogènes ou exogènes (Fig.12) :

### 2.1.2.1. De source endogène

les systèmes intracellulaires sont plus importants du fait que les ERO sont produits en continu durant toute la vie de chaque cellule dans l'organisme ; mais elle peut s'effectuer dans le milieu extracellulaire par des phénomènes d'auto- oxydation de l'hémoglobine, des flavines réduites, des quinones réduites et des catécholamines.

**a)** Dans les conditions physiologiques normales, la mitochondrie est la source majeure de la production cellulaire de  $O_2^{\bullet-}$ , par la réduction partielle de NADH déshydrogénase et de l'ubiquinone/ubisemiquinone/ubiquinol par le complexe I et III respectivement (Turrens, 2003; Carrière *et al.*, 2006; Roede et Jones, 2010). Par ailleurs, autres chaînes de transport d'électrons (ex. peroxyosomes et microsomes) semblent être les sources endogènes majeures des ERO (principalement  $H_2O_2$ ) via la  $\beta$ -oxydation des acides gras dans les cellules en aérobiose (Gulcin *et al.*, 2006).

**b)** La flambée respiratoire des cellules phagocytaires activées (neutrophiles, éosinophiles et macrophages) est par ailleurs une source importante d'ERO face aux stimuli inflammatoires. Rodrigo et ses collaborateurs (2011) ont rapporté que lors des processus inflammatoires, les neutrophiles activés produisent  $O_2^{\bullet-}$  via l'action de la NADPH oxydase liée à la membrane sur l'oxygène moléculaire. Les neutrophiles produisent aussi le radical de  $NO^{\bullet}$  qui est à l'origine d'une molécule plus réactive, le  $ONOO^{\bullet}$ , un puissant oxydant qui peut se décomposer pour former le  $OH^{\bullet}$ . Ce mécanisme, lorsqu'il est contrôlé, est capital dans la lutte anti-infectieuse car il permet la digestion du matériel phagocyté (Babior *et al.*, 2002; Favier, 2003). De même, la myéloperoxydase lysosomiale des phagocytes participe dans ce processus par sa production du  $HOCl$  à partir du  $H_2O_2$  et du  $Cl^-$  (Rodrigues *et al.*, 2002).

**c)** Plusieurs systèmes enzymatiques produisent les ERO au cours des réactions biochimiques. Le cytochrome P450 peut réduire directement  $O_2$  en  $O_2^{\bullet-}$  en causant le stress oxydatif (Goepfert *et al.*, 1995). Les cytochromes P450 de la chaîne de transport d'électrons des microsomes peut produire des EOR quand ils interrompent le cycle redox normal et détournent le flux d'électrons vers l' $O_2$  (Beckman et Ames, 1998). Les cytochromes réductases impliquées dans les réactions redox des cytochromes P450 peut, à son tour, produire l' $O_2^{\bullet-}$  et le  $OH^{\bullet}$  suite à son auto-oxydation (Kohen et Nyska, 2002).

**d)** Au cours du catabolisme des purines, la xanthine oxydoréductase catalyse l'hydroxylation oxydative de l'hypoxanthine en xanthine et par la suite de la xanthine en acide urique en produisant des ERO (particulièrement  $O_2^{\bullet-}$  et  $H_2O_2$ ) (Vorbach *et al.*, 2003; Chan, 2003; Sousa *et al.*, 2012).

**e)** Durant le métabolisme de l'acide arachidonique, des lipoxygénases (LOX) et des cyclooxygénases (COX 1 et 2) génère également des ERO (métallo-enzymes à fer) (Ahsan *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2004 ; Valko *et al.*, 2007). De plus, dans des conditions normales, l'oxyde nitrique synthase convertit l'arginine en citruline et en  $NO^{\bullet}$  (Guzik *et al.*, 2003).

### 2.1.2.2. De source exogène

Elles sont surtout d'origine physique et chimique et existent de part les interactions avec le milieu environnant ; par exemple :

**a)** la pollution diverses, les solvants industriels (Antiseptiques, Pesticides) et les réactifs chimiques peut générer la formation d'espèces réactives de l'oxygène (Zadak *et al.*, 2009; Sen and Chakraborty, 2011).

**b)** La fumée de tabac apporte directement des radicaux oxygénés dans les poumons et en libère aussi par des mécanismes indirects au total, la fumée de cigarette contiendrait plus de 200 composés pro-oxydants (Gaston, 2016).

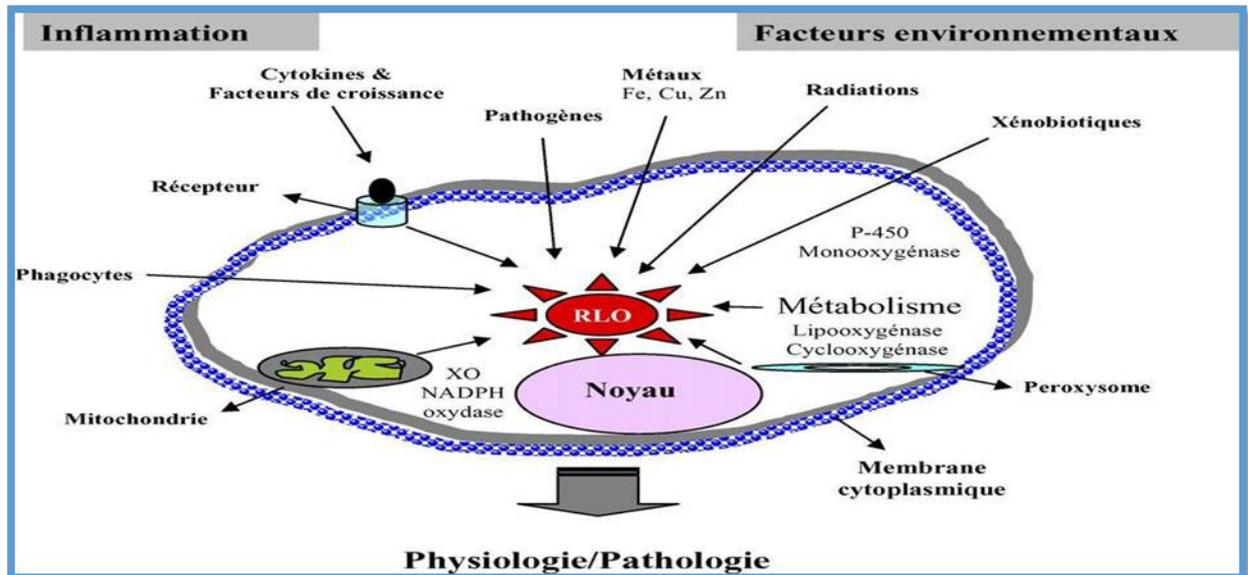
**c)** Les métaux toxiques (chrome, vanadium, cuivre) et aussi le fer libres génèrent en présence de  $H_2O_2$  les radicaux  $HO^{\bullet}$  par la réaction de Fenton (Flora *et al.*, 2008 ; Zadak *et al.*, 2009).

**d)** De même les rayonnements ionisants comme les rayons X ou gamma sont capables directement générer des  $OH^{\bullet}$  par radiolyse alors que les rayonnements ultra-violet A génèrent des  $O_2^{\bullet-}$  et de  $^1O_2$  par photo-activation de molécules présentes dans la peau (Birben *et al.*, 2012; Rahal *et al.*, 2014; Gaston, 2016).

**e)** L'inhalation de certaines particules comme l'amiante ou la silice qui sont aussi génératrices de ERO, d'une part parce qu'elles exacerbent la phagocytose, d'autre part parce que leur surface est tapissée de sels de fer (Favier, 2003).

**f)** L'ingestion d'alcool, et l'usage mal contrôlé de certains médicaments (antibiotiques, acétaminophène [tylénol], adriamycine [médicament anti-cancer], phénacétine [anti-inflammatoire non stéroïdien]) est suivie de formation des radicaux libres selon divers mécanismes métaboliques *in vivo* (Sen et Chakraborty, 2011; Rahal *et al.*, 2014, Ye *et al.*, 2014).

**g)** Une grande partie des aliments qu'on consomme est oxydée et contient différents types d'oxydants tels que les peroxydes, les aldéhydes, les acides gras oxydés et les métaux de transition (Sen et Chakraborty, 2011; Birben *et al.*, 2012).



**Figure 12.** Origine extra- et intracellulaire des radicaux libres oxygénés (RLO) (XO : xanthine oxydase; P-450 : cytochrome P-450) (Afonso *et al.*, 2007).

### 2.1.3. Rôles physiologiques

En conditions physiologiques, le dioxygène, élément indispensable à la vie, produit au niveau de la mitochondrie des ERO particulièrement toxiques pour l'intégrité cellulaire. Ces ERO sont produits donc en permanence par divers mécanismes physiologiques, car ils ont des rôles vitaux très importants en agissant à faibles concentrations. En effet, elles modulent le maintien du statut Redox de l'organisme, ainsi l'implication dans la régulation des réponses biologiques, la transduction du signal et autres voies de signalisation, l'expression de gènes qui participent à l'homéostasie vasculaire, la différenciation cellulaire et l'activation des voies métaboliques (Manea *et al.*, 2010), aussi le fonctionnement de certaines neurones notamment ceux de la mémoire.

Citons aussi le processus de fécondation, au cours duquel les spermatozoïdes secrètent de quantité d'ERO pour percer la paroi membranaire de l'ovule (Haleng *et al.*, 2007).

Cependant, il est important de noter le rôle de second messenger que les radicaux  $O_2^{\bullet-}$  peuvent jouer au niveau des mécanismes de signalisation cellulaire et à la performance de la réponse immunitaire. Ils sont ainsi impliqués dans les phénomènes d'apoptose, dans la prolifération des cellules musculaires lisses (cellules vasculaires), dans l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales, ou bien encore dans l'agrégation plaquettaire (Belkheiri, 2010). Notamment, le  $NO^{\bullet}$  peut réguler de nombreuses fonctions physiologiques tel que le tonus vasculaire, le fonctionnement rénal et la neurotransmission. Les ERO sont par ailleurs, en étant libérées au sein du système phagocytaire, très utiles pour la défense de l'organisme et la destruction des agresseurs (Valko *et al.*, 2007; Rahal *et al.*, 2014; Gaston, 2016).

## 2.1.4. Cibles biologiques et conséquences pathologiques du stress oxydant

### 2.1.4.1. Cibles biologiques

un excès des ERO a pour conséquence l'apparition de dégâts cellulaires et tissulaires souvent irréversibles dont les cibles biologiques les plus vulnérables sont les lipides, les protéines, l'acide désoxyribonucléique, les glucides et activation des gènes codant l'expression de cytokines pro-inflammatoires ou de protéines d'adhésions (Birben *et al.*, 2012; Gaston, 2016).

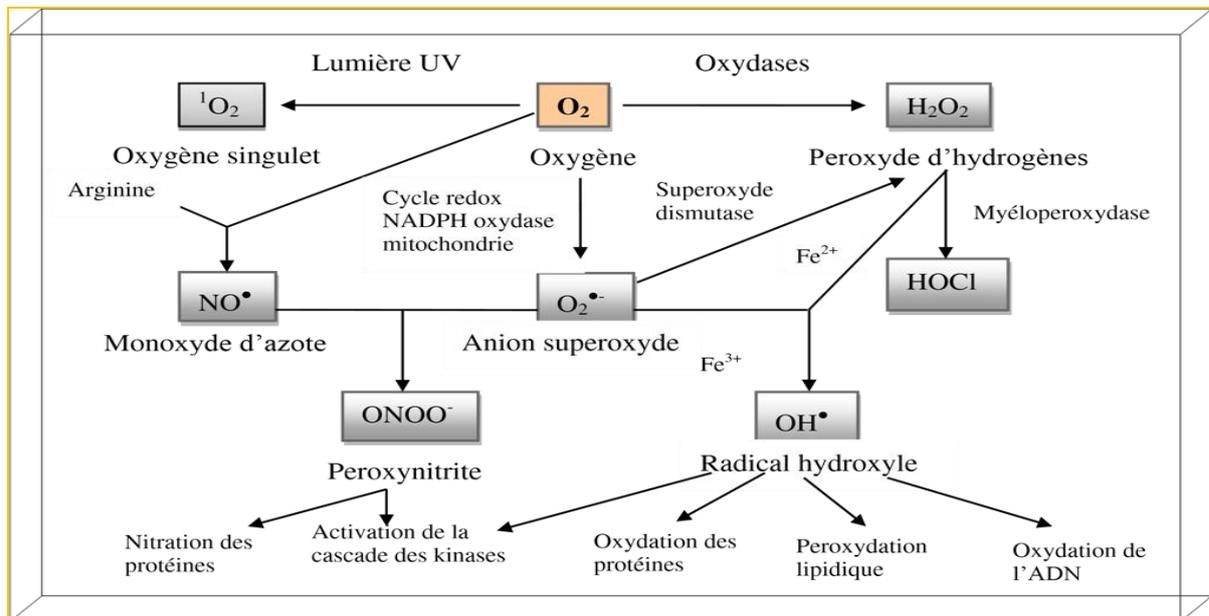
#### A. Peroxydation lipidique

L'oxydation des lipides concerne aussi bien les acides gras non estérifiés qu'estérifiés (triacylglycérols, phospholipides et esters de cholestérol), ou encore le cholestérol libre (Belkheiri, 2010).

Les lipides membranaires sont des cibles de choix pour le radical hydroxyle ( $\text{OH}\cdot$ ) qui peut arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras poly-insaturés (AGPI) tels que les acides linoléiques, linoléique et arachidonique.: ceci est la phase d'initiation. Le radical lipidique ( $\text{R}\cdot$ ) réagit avec une molécule d'oxygène pour former un  $\text{ROO}\cdot$ , assez réactif pour arracher un hydrogène à un AGPI voisin et devient un hydroperoxyde ( $\text{ROOH}$ ). Tandis que le deuxième acide gras subit la même suite de modifications en donnant un autre  $\text{R}\cdot$ , ce dernier peut être réactivé par réaction de Fenton qui le convertit en radical  $\text{RO}\cdot$  très réactif. Etant donné l'arrangement spatial des structures membranaires (bicouches) et la réactivité des  $\text{ROO}\cdot$  formés, on entre alors dans une phase de propagation et la réaction en chaîne ainsi générée peut aboutir à une altération de la fluidité membranaire conduisant à la mort cellulaire (Fig.13) (Birben *et al.*, 2012; Kalyanaraman, 2013 ; Gaston, 2016). D'autre part, les peroxydations des structures membranaires peuvent déclencher la formation d'une série de composés tels que les prostaglandines, les tromboxanes ou les leucotriènes qui sont des substances pro-inflammatoires (Birben *et al.*, 2012; Kalyanaraman, 2013 ; Gaston, 2016).

Il est à noter qu'une oxydation des acides gras saturés (AGS) est possible bien que beaucoup plus rare pour des raisons structurales, ces derniers sont en effet nettement moins oxydables que les AGPI (environ 1000 fois moins réactifs) (Gaston, 2016).

Dans une première étape de la peroxydation, les acides gras se transforment en peroxydes lipidiques puis sous l'action des métaux de transition ils se décomposent en une série de sous-produits à savoir les aldéhydes et les hydrocarbures. La malonedialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéal (HNE) sont des exemples d'aldéhydes résultants de la peroxydation lipidique et sont utilisés comme marqueurs suivis lors de la détection de peroxydation lipidique chez les patients (Birben *et al.*, 2012; Kalyanaraman, 2013; Lavie, 2014).



**Figure 13.** Origine des différents radicaux libres oxygénés et leur Cibles biologiques (Hazout *et al.*, 2008).

Les ERO ainsi que la MDA et le HNE peut toucher aussi les lipoprotéines circulantes LDL (de faible densité et riches en AGPI) aboutissant à leurs oxydation qui, une fois captées par des macrophages, formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome favorisant le développement des maladies cardiovasculaires (Favier, 2003; Birben *et al.*, 2012; Kalyanaraman, 2013; Lavie, 2014). De plus, ces LDL oxydés sont immunogènes et les immuns complexes peuvent engendrer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires suite à l'activation de la voie classique du complément (Gaston, 2016).

### B. Oxydation des protéines

Les protéines, au même titre que les lipides, sont également sensibles aux attaques radicalaires. En effet, leurs structures (primaire, secondaire et tertiaire) et leurs fonctions sont altérées. Ces attaques s'effectuent préférentiellement sur les acides aminés portant des chaînes latérales aromatiques (phénylalanine, tyrosine, histamine, tryptophane) et sur les acides aminés soufrés (SH) (méthionine, cystéine) (Sekli-Belaidi, 2011). Les acides aminés réagissent différemment vis-à-vis des ERO (Gaston, 2016).

L'oxydation induit l'introduction des groupements hydroxyles et carbonyle dans la protéine. Modulées par la présence de métaux de transition ( $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) et selon l'intensité du stress oxydant, les réactions oxydatives peuvent engendrer deux types de modifications structurales plus importantes comme la fragmentation des chaînes, formation des réticulations intra ou intermoléculaires, ce qui affecte leurs fonctionnements et leurs activités (Valko *et al.*, 2007 ; Belkacmi, 2011). Les protéines ainsi modifiées deviennent plus sensibles à l'action des

protéases et alors dirigées vers la dégradation protéolytique au niveau du protéasome (Jung *et al.*, 2007; Gutiérrez *et al.*, 2014; Lavie, 2014).

Le dommage oxydatif des protéines peut affecter la fonction des récepteurs, des enzymes et des protéines de transport, etc., et peut même générer de nouveaux antigènes qui provoquent des réponses immunitaires (Favier, 2003).

Les produits du dommage oxydatif des protéines peuvent contribuer au dommage secondaire comme l'inactivation des enzymes de réparation de l'ADN et la perte de fidélité des ADN polymérases (Aruoma, 1999).

D'autre part, les nitrosylations associées au stress oxydant sont des phénomènes répandus. Une ERO de type peroxy-nitrite est capable de convertir la tyrosine en 3-nitrotyrosine et d'agir au niveau des résidus tyrosine contenus dans les protéines (Valko *et al.*, 2007).

Les altérations structurales occasionnées sur les protéines engendrent leur inactivation et affectent leurs propriétés biologiques dont la perte de leur capacité à se fixer correctement sur un récepteur, ce qui accélère leur dégradation, ou à fixer spécifiquement un ligand, altérant ainsi la signalisation cellulaire (Belkacmi, 2011)

### **C. Oxydation de l'ADN**

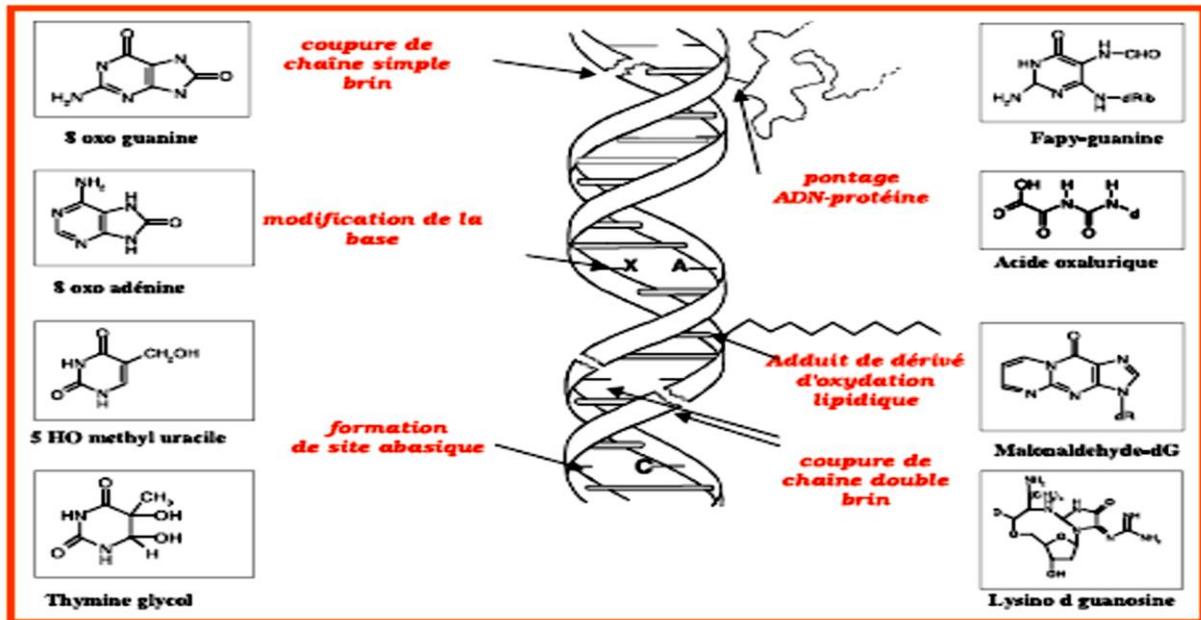
L'ADN, qu'il soit nucléaire ou mitochondrial, est également une cible privilégiée des ERO. Les ERO, en particulier les radicaux hydroxyles, sont capables de léser et de modifier des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN et de réagir avec les désoxyriboses de la molécule d'ADN. Parmi les bases transformées, la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OHdG) a été utilisée comme de bio-marqueur du dommage oxydatif de l'ADN des différentes espèces animales (Sen et Chakraborty, 2011; Birben *et al.*, 2012). Donc, Ils agissent en provoquant des modifications et des altérations des bases nucléiques, mais aussi des adduits intra-caténaux, des pontages ADN-protéines ou des ruptures de chaîne simple ou double brin (Favier, 2003).

Les lésions oxydatives de l'ADN peuvent être efficacement réparées par excision de base ou par excision de nucléotides, en revanche, si les niveaux d'EOA augmentent au-delà de la capacité des défenses anti-oxydantes, la capacité de réparation de l'ADN des cellules peut être submergée, conduisant à l'accumulation de produits oxydatifs de l'ADN et à la formation de mutations, de cassures double brin de l'ADN et d'anomalies chromosomiques pouvant prendre place dans un processus de cancérogénèse (Belkacmi, 2011 ; Gaston, 2016) (Fig.14).

### **D. Oxydation des glucides**

Malgré la chimie de l'attaque radicalaire des polysaccharides a été beaucoup moins étudiée que celle des autres macromolécules, il n'en demeure pas moins que ERO attaquent les mucopolysaccharides et notamment les protéoglycanes du cartilage. Par ailleurs, Favier (2003)

a rapporté que le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques et en présence de traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes,  $H_2O_2$  et  $OH\bullet$ , qui entraîneront la coupure de protéines ou leur glycation par attachement du cétoaldéhyde (très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine).



**Figure 14.** Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier, 2003).

#### 2.1.4.2. Conséquences pathologiques

Le stress oxydatif est impliqué dans de très nombreuses pathologies comme facteur déclenchant ou associé à des complications (Favier, 2003). La variété des conséquences médicales de ce stress ne doit pas nous surprendre car il sera, selon les maladies, localisé à un tissu et un type cellulaire particuliers, mettra en jeu des espèces radicalaires différentes et sera associé à d'autres facteurs pathogènes et à des anomalies génétiques spécifiques d'un individu. En fait, Plusieurs recherches, tant épidémiologiques que clinique, confirment que le stress oxydant est impliqué dans le développement de plus d'une centaine de pathologies humaines différentes allant de l'athérosclérose au cancer tout en passant par les maladies inflammatoires, le diabète, le vieillissement accéléré, l'asthme, l'hépatite, les dermatites, la cataracte, la sclérose latérale amyotrophique, le syndrome de détresse pulmonaire aigu, l'œdème pulmonaire. Il est un facteurs de genèse de maladies plurifactorielles telles la maladie d'Alzheimer, Parkinson, les infections gastro-intestinales, ulcères, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires (Cohen *et al.*, 2000; Packer et Weber, 2001; Atawodi, 2005; Favier, 2006 ; Valko *et al.*, 2007; Roberts et Sindhuk, 2009 ; Alain *et al.*, 2011). La plupart des

maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge, car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux accompagnés d'une diminution de l'efficacité des systèmes de réparation et de dégradation des constituants oxydés (Favier, 2003).

### 2.2. Système de défense antioxydant

Afin de maintenir un niveau non toxique des ERO, l'organisme est doté d'un système de défense antioxydante dont le fonctionnement est complexe et synergique.

Un antioxydant est défini comme étant toute molécule, à concentration relativement faible, capable d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et peut retarder, inhiber ou empêcher l'oxydation des substrats biologiques (Boyd *et al.*, 2003; Berger, 2006. Medina-Navarro *et al.*, 2010), ce sont des composés qui réagissent avec les EOR et les rendent ainsi inoffensifs (Tang et Halliwell, 2010). Un déficit ou un dysfonctionnement de ces systèmes engendre une augmentation des dommages tissulaires (Bandyopadhyay *et al.*, 2007)

Cette définition fonctionnelle s'applique à un grand nombre de substances, comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques ; mais aussi de petites molécules hydro ou liposolubles. Cette grande variété physico-chimique autorise la présence d'antioxydantes dans tous les compartiments de l'organisme, qu'ils soient intracellulaires, membranaires ou extracellulaires (Cano *et al.*, 2006).

Les antioxydants peuvent être des enzymes ou des simples molécules. Certains sont produits par l'organisme, se sont les antioxydants endogènes, ou proviennent de l'alimentation ou la médication, et sont donc exogènes.

#### 2.2.1. Systèmes de défense enzymatiques

Plusieurs enzymes sont impliquées dans la défense antioxydante. Ce système est principalement composé des superoxydes dismutases (SOD), des catalases (CAT), des glutathions peroxydases (GPx) et la glutathion reductase (GR) (Fig.15). On peut citer aussi : les peroxyredoxines (PRXs), l'hème oxygénase, glutathion S-transferase (GST), les thioredoxines reductases ou les thioredoxines peroxydases. La plupart des enzymes décrites, utilisent un donneur d'équivalent réducteur, le NADPH, qui constitue avec le glutathion les plaques tournantes de la défense antioxydante (Favier, 2003; Birben *et al.*, 2012; Ye *et al.*, 2014).

#### A. Superoxydes dismutases (SOD)

Ces métalloprotéines qui représentent la première ligne de défense contre le stress oxydant en assurant l'élimination de  $O_2^{\bullet-}$  par une réaction de dismutation qui transforme ce dernier en  $O_2$

et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Sen et Chakraborty, 2011). Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au cœur de l'enzyme dont la nature permettra de distinguer les superoxydes dismutases à cuivre-zinc (Cu/Zn-SOD1) protégeant le cytosol, les superoxydes dismutases à manganèse (Mn-SOD2) protégeant la mitochondrie, la face externe de la membrane des cellules endothéliales ou le plasma sanguin (Cu/Zn-SOD3) (Favier, 2006; Athiroh *et al.*, 2014; Ye *et al.*, 2014).

### **B. Catalases (CAT)**

Les catalases sont des enzymes localisées dans les peroxysomes et catalysent la conversion du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O et O<sub>2</sub>. Elle est liée à une molécule de (NADPH, H<sup>+</sup>) qui la protège d'une éventuelle inactivation par le peroxyde d'hydrogène (Arockiaraj *et al.*, 2012; Birben *et al.*, 2012). Une molécule de catalase peut convertir des millions des molécules de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (généralement produites par SOD) par seconde (Sen et Chakraborty, 2011). La plupart des cellules aérobiques (présence de dioxygène) contiennent cette enzyme. Elle a une forte concentration dans le foie et dans les globules rouges (Bouguerne, 2012).

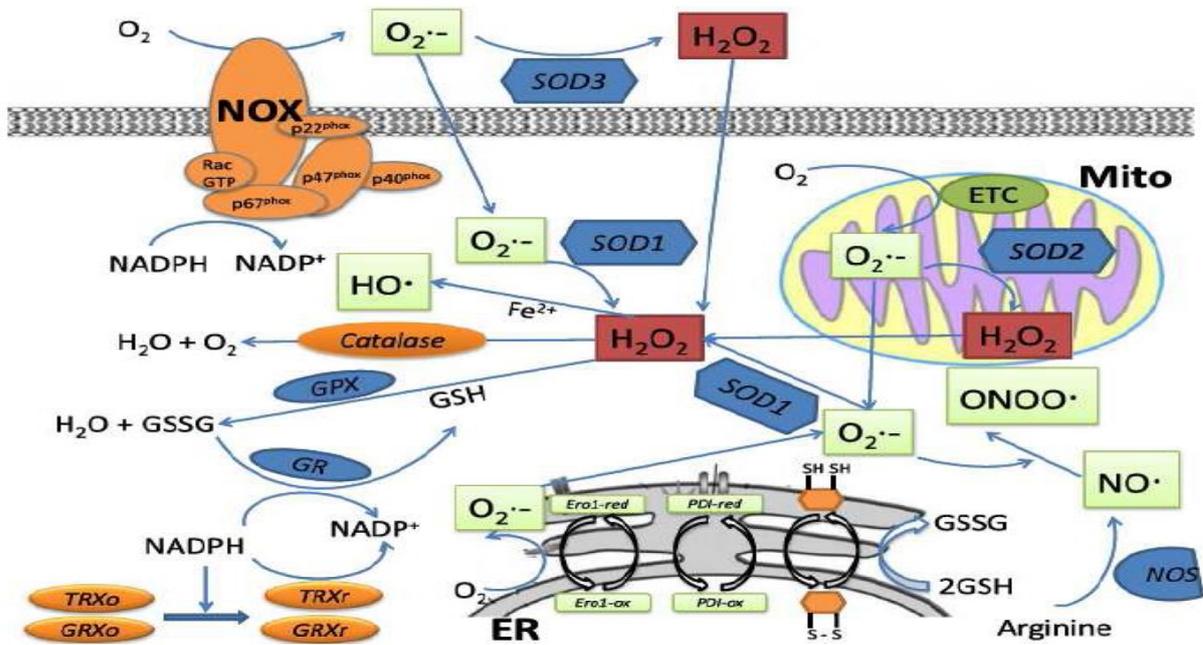
### **C. Glutathions peroxydases (GPx)**

Les glutathions peroxydases constituent l'un des plus importants systèmes enzymatiques de protection car elles sont capables de détoxifier le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mais aussi d'autres H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> résultant de l'oxydation du cholestérol ou des acides gras polyinsaturés, en couplant la réduction de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> avec l'oxydation d'un substrat réducteur comme le glutathion(GSH), le cytochrome c (cytochrome c peroxydases) et le NADH (NADH peroxydases) (Belkacemi,2011). Pratiquement les GPxs sont des sélénoprotéines retrouvées sous plusieurs isoformes (codés par des gènes différents, qui varient dans l'emplacement cellulaire et la spécificité de substrat) (Favier, 2003) sont retrouvées dans le plasma, dans le cytosol, mitochondries et dans la membrane cellulaire. La GPx est effondrée en cas de carence majeure en sélénium, elle est donc un bon reflet de cette carence (Haleng *et al.*, 2007 ; Ye *et al.*, 2014).

### **D. Glutathion réductase (GR)**

La GR a pour rôle de régénérer le glutathion réduit (GSH) à partir du glutathion oxyde (GSSG) tout en utilisant le NADPH comme un cofacteur. Cette activité enzymatique dépend des apports alimentaires de riboflavine. La GSH-réductase se retrouve dans le cytosol et dans les mitochondries, c'est au dire au même niveau que le GSH-peroxydase. Cette réaction produit du NADP<sup>+</sup> qui sera régénéré en NADPH par le G6PD (glucose-6-phosphatedéhydrogénase), enzyme appartenant à la voie des pentoses. La consommation de glutathion réduit provoqué par le fonctionnement de la GSH peroxydase lorsqu'il n'est pas compensé par la GSH-réductase

nécessitant un apport NADPH, crée un déficit cellulaire en glutathion et en groupe R-SH (Sen et Chakraborty, 2011; Birben *et al.*, 2012).



**Figure 15.** Systèmes de défense enzymatiques cellulaires (SOD, Catalase, GPx et GR) (Ye *et al.*, 2014).

### 2.2.2. Systèmes de défense non enzymatiques

Il permet la réduction des ERO qui ont pu passer la première ligne de défense. Il inclut toutes molécules capables de neutraliser un seul radical libre par molécule (Valko *et al.*, 2006). Ce groupe de systèmes antioxydants renferme de nombreuses substances endogènes et exogènes. Parmi les molécules endogènes on peut citer le glutathion (GSH), l'acide urique, la bilirubine, la ferritine, la transferrine, la ceruloplasmine et l'albumine, la lactoferrine et bien d'autres, permettent de chélater les métaux de transition ( $Fe^{2+}/Fe^{3+}$  ou  $Cu^{2+}/Cu^{+}$ ) impliqués dans la formation de radicaux hydroxyles lors des réactions concomitantes de Haber-Weis et Fenton. De nombreuses substances exogènes comme les oligoéléments (Se, Cu, Co, Mn, Fe), les vitamines (E «tocopherol», C «ascorbate», Q «ubiquinone», ou les caroténoïdes (vitamine A et  $\beta$ -carotène) apportées notamment par une alimentation riche en fruits et légumes, agissent en piégeant les radicaux et en captant l'électron célibataire, les transformant en molécules ou ions stables (Pincemail *et al.*, 2002 ; Koechlin–ramonatxo, 2006). La vitamine piégeuse va devenir un radical, puis sera soit détruite, soit regenerée par un autre système. Ce type d'antioxydant est appelé piègeur ou éboueur (scavenger). De très nombreux composés alimentaires peuvent aussi avoir ce comportement : les polyphénols, les alcaloïdes, les phytates, les huiles essentielles et les flavonoïdes (Pietta, 2000; Cotelle, 2001).

### A. GSH

Le GSH est un tripeptide dont la fonction thiol lui confère un rôle d'antioxydant et Pratiquement toutes les cellules en contiennent une concentration élevée. Il joue un rôle essentiel dans la protection contre les ERO comme le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ou le NO• (Favier, 2003), un processus durant lequel le glutathion passe d'une forme réduite (GSH) a une forme oxydée (GSSG), dans une réaction catalysée par la glutathion peroxydase en présence de NADPH comme cofacteur (erythrocytes, le glutathion est responsable d'entretenir le fer sous sa forme réduite, une des conditions préalables pour la fonction de l'hémoglobine (Darmaun *et al*, 2005).

### B. Vitamine C

La vitamine C est un composé réducteur hydrosoluble ; considéré comme le plus important antioxydant dans le compartiment extracellulaire et a de nombreuses activités cellulaires à caractère antioxydant. ces propriétés antioxydantes lui permettent d'une part l'interception les ERO (O<sub>2</sub>•-, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, l'hypochlorite, OH• ainsi que ROO• et <sup>1</sup>O<sub>2</sub>) et la diminution significative de leurs effets négatifs au niveau de la membrane cellulaire et d'autre part la régénération de GSH et de la vitamine E à partir de leurs formes radicalaires ( Gardès-Albert *et al.*, 2003; Birben *et al.*, 2012).

### C. vitamineE

Parmi les tocophérols naturels, le α -tocophérol (vitamine E) est celui qui est le plus efficace *in vivo*. C'est un antioxydant liposoluble, en raison de sa longue chaîne aliphatique comportant 16 atomes de carbone, ce qui le différencie nettement de l'ascorbate. Le α -tocophérol est donc localisé parmi les chaînes d'acides gras des phospholipides constituant les membranes et les lipoprotéines (MR). Son rôle essentiel est de capter les radicaux lipidiques ROO•, RO•et alkyl qui propagent les chaînes de peroxydation lipidique. De plus, l'atocophérol capte les radicaux O<sub>2</sub>•-, OH•, ainsi que <sup>1</sup>O<sub>2</sub>. Bien que la concentration d'a-tocophérol soit relativement faible *in vivo*, la régénération de ce dernier se fait par des systèmes réducteurs dont le plus important est l'ascorbate (Gardès-Albert *et al.*, 2003; Birben *et al.*, 2012).

### D. Caroténoïdes

Sont des pigments liposolubles issus des plantes. Plus de 600 composés ont été identifiés et le P-carotène constitue la forme la plus importante. Elles interagissent avec les radicaux libres par trois mécanismes, soit par l'abstraction d'hydrogène, transfert d'électron et addition du radical (El-Agamey *et al*, 2004). Cette activité antioxydante de ces molécules repose principalement sur la présence de nombreuses doubles liaisons conjuguées au sein de leur structure (Mortensen *et al*, 2001). Les caroténoïdes permettent aussi de neutraliser radicaux OH• et ROO• ce qui les

rend susceptibles d'inhiber les chaînes de peroxydation lipidique. En outre, les caroténoïdes ont un rôle spécifique de capter  $^1\text{O}_2$ , ce qui leur permet d'exercer une protection vis-à-vis des dommages induits par les rayons ultraviolets de la lumière solaire (Gardès-Albert *et al.*, 2003).

### E. Oligoéléments

Le Cu, le Zn, le Mn, le Se et le Fe sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. D'autres constituants de l'alimentation, comme les vitamines du groupe B, le chrome ou le magnésium agissent comme des antioxydants indirects via la régulation de l'homocystéinémie (vitamines du groupe B), l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (chrome) ou la lutte contre l'inflammation (magnésium) (Roussel, 2009). Cependant, certains oligoéléments, notamment le fer, lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme et sous leur forme réduite ( $\text{Fe}^{2+}$ ), peuvent avoir une action pro-oxydante (réaction de Fenton, d'Herber-Weiss) (Pincemail *et al.*, 2007).

### F. Les composés polyphénoliques

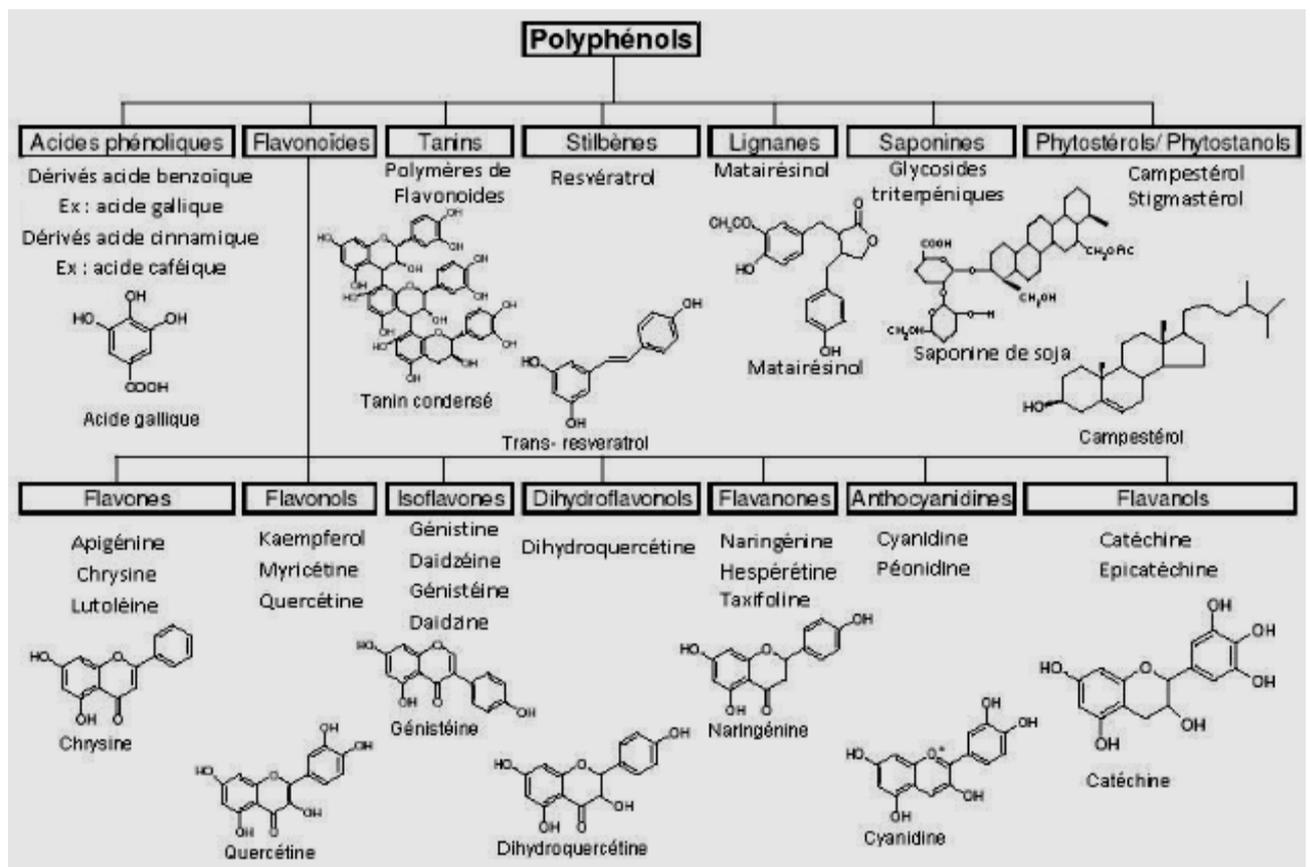
Les polyphénols suscitent depuis une dizaine d'année un intérêt croissant, une des raisons principales est la reconnaissance de leurs propriétés antioxydantes et ainsi leur implication probable dans la prévention des diverses pathologies associées au stress oxydant. En effet, ils sont impliqués dans la prévention des maladies dégénératives (Bubonja-Sonje *et al.*, 2011). Le phénol englobe approximativement 10000 composés naturels identifiés. L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau phénolique à 6 carbones, auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle (OH) libre ou engagé dans une autre fonction éther, ester ou hétéroside. La classification des polyphénols est basée essentiellement sur la structure, le nombre de noyaux aromatiques et les éléments structuraux qui lient ces noyaux (Achat, 2013). Ils peuvent être classés par catégorie en tant que composés phénoliques simples, les acides phénoliques (dérivés des acides cinnamiques et benzoïques), les coumarins, les flavonoïdes, les stilbenes, les tannins, les lignans et lignins (Fraga *et al.*, 2010; Fadel *et al.*, 2011). Les flavonoïdes et les tannins sont les métabolites secondaires les plus largement représentés (Khadiy *et al.*, 2010). Les mécanismes d'action des polyphénols vis-à-vis des radicaux libres sont divers :

**\*Piégeage direct de radicaux libres :** Les polyphénols sont capables de réduire les radicaux libres oxydants ( $\text{R}\bullet$ ) comme le superoxyde, le radical peroxyde, le radical alkoxyde et le  $\text{OH}\bullet$  par transfert d'hydrogène (Delattre *et al.*, 2005 ; Sandhar *et al.*, 2011).

**\*Chélation des ions métalliques :** Les flavonoïdes sont considérés comme de bons chélateurs de ces ions métalliques (Delattre *et al.*, 2005 ; Verdan *et al.*, 2011).

**\*Inhibition de la peroxydation lipidique :** Les polyphénols agissent contre la peroxydation lipidique de deux façons: par la protection des lipides cibles contre les initiateurs de l'oxydation ou par stabulation de la phase de propagation. Dans le premier cas, les antioxydants dits préventifs entravent la formation des ERO ou éliminent les espèces réactives responsables de l'initiation de l'oxydation comme  $O_2^{\bullet-}$ ,  $^1O_2$  et  $OH^{\bullet}$ . Dans le second cas, les antioxydants dits briseurs de chaîne perdent généralement un atome d'hydrogène en faveur des radicaux propagateurs de l'oxydation ( $LOO^{\bullet}$ ) pour stopper la propagation de la peroxydation (Delattre *et al.*, 2005; Laguerre, 2007).

**\*Inhibition enzymatique :** Les flavonoïdes sont capables d'inhiber une large gamme d'enzymes génératrices du  $O_2^{\bullet-}$  et d'autres ERO, comme la xanthine oxydase, la protéine kinase C, la cyclooxygenase, lipooxygenase, monooxygenase microsomal, et la glutathion S-Transferase. Les flavonoïdes ayant une moitié catéchol sur le cycle B inhibent la succinoxidase mitochondriale et la NADH oxydase (Pietta, 2000; Sandhar *et al.*, 2011).



**Figure16.** Classification et constitution chimique des classes principales des polyphénols (Lei *et al.*, 2016).

### 2.3. Le stress oxydant et la maladie ulcéreuse gastroduodénale liée à l'HP

Le stress oxydant est largement accepté comme étant un composant critique de plusieurs pathologies. En effet, l'infection par HP a été associée à la génération d'ERO et à l'azote (ERN), ce qui conduit à un stress oxydatif dans la muqueuse gastrique (Arend *et al.*, 2005 ; Allen *et al.*, 2005 ; Suzuki et Nishizawa, 2014 ; White *et al.*, 2015 ; Zhang *et al.*, 2015). Bien que la principale source de production ERO/ERN est probablement le neutrophile hôte et l'HP lui-même (Handa *et al.*, 2011 ; Suzuki et Nishizawa, 2014).

Cette bactérie induit l'infiltration et l'activation des phagocytes, qui produisent des médiateurs inflammatoires, des cytokines, ERO et ERN. Pour éviter les effets négatifs de ERO/ERN, l'HP comme beaucoup d'autres bactéries, produit des enzymes impliquées dans le balayage des ERO, comme la CAT et SOD. L'HP active également l'iNOS inducible dans la muqueuse gastrique, qui est associée à la lésion des cellules épithéliales et l'apoptose (Baldari *et al.*, 2005; Bonacorsi *et al.*, 2009; White *et al.*, 2015).

Les macrophages sont largement répartis dans différents tissus et jouent un rôle essentiel dans le développement de la réponse immunitaire spécifique et non spécifique. Ces cellules peuvent être activées par une variété de stimuli en tant que composants bactériens, Cytokines et produits chimiques. Une fois activés, les macrophages produisent et libèrent de nombreux produits de sécrétion comprenant plusieurs cytokines, des radicaux réactifs inorganiques, des réactifs d'oxygène intermédiaires (ROI) et des réactifs azotés intermédiaires (RNI) avec des activités biologiques (Forman et Torres, 2001; Bonacorsi *et al.*, 2009). Le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et NO sont importants dans la signalisation cellulaire et elles sont des molécules effectrices pour la réponse microbicide et cytotoxique des macrophages après stimulation (Kayser *et al.*, 2000; Bonacorsi *et al.*, 2009). Si le ROI et le RNI peuvent être considérés comme des intermédiaires bénéfiques (en ce qui concerne ses activités microbicides et tumoricides), Il peut également devenir destructeur pour le tissu hôte dans certaines conditions. Le NO et ERO affectent pratiquement toutes les étapes du développement de l'inflammation (Bonacorsi *et al.*, 2009; White *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015).

Lors de l'infection de l'estomac par l'HP, les ERO peuvent endommager les cellules de la muqueuse gastrique et provoquent la peroxydation des lipides membranaires, ce qui augmente le niveau de peroxyde lipidique (LPO) dans les tissus endommagés. De plus, l'activité de myéloperoxydase (MPO) est un biomarqueur de infiltration neutrophiles en raison de son plus haute expression dans les neutrophiles que dans d'autres cellules (Klebanoff, 2005 ; Zhang *et al.*, 2015). Par conséquent, on pense que des niveaux élevés de LPO et une augmentation de

l'activité MPO reflètent les degrés de dommages oxydatifs et inflammatoire, respectivement, dans les cellules. En effet, les cellules peuvent survivre aux dommages causés par stress oxydatif chronique en augmentant l'activité des enzymes antioxydantes (Zhang *et al.*, 2015).

L'inflammation persistante due à l'infection par l'HP est associée à la formation de produits mutagènes comme les ERO et ERN qui pourraient directement endommager l'ADN des cellules-hôtes et ainsi causer des mutations, ou perturber les voies de signalisation régulant la croissance et la mort cellulaires ( Nguyen, 2006; Daum-Badouard, 2006 ; Handa *et al.*, 2011 ; White *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015). En plus des réactifs ERO/ERN produits par les neutrophiles recrutés en réponse à l'infection, le NO est synthétisé par la iNOS des cellules gastriques épithéliales et non épithéliales, suite à cette infection. L'augmentation de l'activité de la iNOS et la surproduction de NO consécutive contribuent fortement à la cancérogenèse associée à l'infection par la bactérie (Nguyen, 2006; Daum-Badouard, 2006; Handa *et al.*, 2011, Suzuki et Nishizawa, 2014; White *et al.*, 2015 ; Zhang *et al.*, 2015).

### **III. Les infections bactériennes et antibiothérapie**

#### **3.1. La problématique globale des maladies infectieuses**

Dans les sociétés modernes, améliorer l'état de santé de la population est une priorité. La recherche de nouveaux traitements pour les pathologies dont les incidences et les taux de mortalité sont les plus élevés est une contribution importante à l'atteinte de cet objectif. Les maladies infectieuses demeurent donc problématiques pour une grande partie de la population mondiale si bien qu'il est estimé que près de 25 % des décès recensés dans le monde sont encore aujourd'hui causés par des maladies infectieuses (Fauci et Morens ,2012). De nombreux antibiotiques sont développés pour les traiter, cependant leur utilisation abusive est à l'origine de l'apparition de la multirésistance bactérienne. La résistance aux antibiotiques utilisés dans le traitement des infections bactériennes est reconnue par l'OMS comme la menace la plus importante pour le succès des traitements antimicrobiens (Abreu *et al.*, 2012).

L'HP est l'un des plus courantes infections bactériennes, affectant près de la population mondiale. La résistance aux antibiotiques est le facteur déterminant de l'échec du traitement d'éradication de cette bactérie. La résistance à l'amoxicilline est exceptionnelle et n'a jamais été retrouvée en France. En revanche, différentes études réalisées en France montrent, comme en Italie, en Espagne ou au Portugal, un taux élevé de résistance des souches à la clarithromycine qui est passé de 15 à plus de 20 %. Elle concerne essentiellement les

Imidazolés (Métronidazole, Tinidazole) : elle est fréquente, variable avec le groupe ethnique et le pays étudié, de l'ordre de 25 à 30%. Elle se situe autour de 59 % des souches mais l'impact clinique de cette résistance est plus faible. Cette résistance peut être surpassée par l'usage de fortes doses de metronidazole et/ou l'addition d'IPP, de bismuth et de tetracycline. Une importante étude a trouvé qu'un traitement préalable par metronidazole, quelle qu'en soit la raison, augmente le risque de résistance d'HP à cet antibiotique.

Certaines souches d'HP sont résistantes à la fois aux Imidazolés et à la Clarithromycine, ce qui complique la recherche d'une association efficace, même en disposant d'un antibiogramme. La constatation du nombre très élevé de résistance aux Imidazolés est un argument majeur justifiant leur abandon et leur remplacement par exemple par un macrolide, avec lesquels le taux de résistance est encore tolérable.

L'apparition d'une résistance primaire à la clarithromycine est la principale cause de l'inefficacité de la trithérapie à base de clarithromycine. Cette résistance est associée à différentes mutations dans le domaine V du gène de l'ARN ribosomique 23S.

En conséquence, le clinicien doit systématiquement s'enquérir auprès du patient d'un traitement antérieur par macrolide ou metronidazole, quelle qu'en soit l'indication, avant de prescrire un traitement d'éradication. Dans les pays où le bismuth est disponible, la quadrithérapie comprenant un IPP doit entrer préférée en cas de traitement préalables par clarithromycine ou metronidazole. (Reza Malekzadeh *et al.*, 2004; Bommelaer et Stef, 2009; Lamarque *et al.*, 2012).

### 3.2. Mécanismes de résistances bactériennes

La résistance aux antimicrobiens peut être naturelle ou acquise; la résistance naturelle est présente chez tous les membres d'une même espèce ou d'un même genre bactérien. Elle est liée à son patrimoine génétique.

La résistance acquise survient lorsque, seules, quelques souches d'une même espèce, normalement sensibles à un antibiotique, deviennent résistantes. Cette résistance peut être acquise par mutation ou par transfert de gènes. La résistance acquise résulte d'une mutation; modification du patrimoine génétique. Le plus souvent, il s'agit de l'acquisition d'un ADN étranger pouvant provenir de la même espèce ou d'espèces bactériennes différentes. L'acquisition d'ADN se fait le plus souvent par conjugaison, elle se fait alors par l'intermédiaire de plasmides ou de transposons conjugatifs, qui peuvent porter un ou plusieurs

gènes de résistance (Normak et Normak, 2002; Ouattara, 2005; Goossens *et al.*, 2006; Baudry et Brézellec, 2006).

Les bactéries peuvent devenir résistantes aux antibiotiques via différents mécanismes : la diminution de la concentration intracellulaire en antibiotique par diminution de la perméabilité membranaire et/ou sur-activation de l'efflux bactérien, l'inactivation des antibiotiques par dégradation ou modification enzymatique et l'altération de leurs cibles cellulaires (Singleton, 2004; Zéba, 2006).

### **3.3. Stratégies moléculaires de lutte contre la résistance bactérienne**

Deux grandes stratégies, recourant aux progrès récents de la modélisation moléculaire, de la biologie moléculaire, de la génomique et de la protéomique, se dessinent dans le domaine de la recherche de nouvelles molécules face à la perte d'efficacité de l'antibiothérapie et l'émergence de germes multi-résistants.

La plus originale se base sur l'identification de nouvelles cibles bactériennes, en vue de développer des agents susceptibles d'inhiber les mécanismes de résistance ou d'interférer avec la virulence bactérienne (Tan et Darren, 2000 ; Schmidt, 2004 ; Falconner et Brown, 2009). Au lieu de tuer les bactéries, ces nouvelles molécules atténueraient leur pouvoir pathogène en ciblant leurs gènes de résistance, leurs facteurs de virulence ou en entravant la communication intercellulaire. L'idée sous-jacente est d'empêcher les bactéries de s'adapter à leur environnement sans porter atteinte à leur survie, ce qui devrait ainsi limiter l'apparition des résistances. En réduisant la pathogénicité et la résistance bactérienne, ces molécules devraient permettre de restaurer l'activité des antibiotiques conventionnels devenus aujourd'hui inefficaces.

Les efforts se concentrent également sur la recherche d'agents antibactériens, capables d'agir par de nouveaux mécanismes d'action (Tan et Darren, 2000; Schmidt, 2004; Falconner et Brown, 2009). Ces molécules devraient être radicalement différentes des antibiotiques classiques, qui concentrent leurs effets sur une seule et même cible bactérienne. Aussi, pour être innovants, les nouveaux antibactériens devraient pouvoir induire la mort cellulaire en agissant simultanément sur plusieurs cibles bactériennes ou en développant des mécanismes d'action originaux.

Depuis quelques années, les substances naturelles, qui avaient été délaissées au profit des molécules de synthèse, connaissent un regain d'intérêt. Les ressources naturelles sont donc à nouveau exploitées pour mener à terme de telles recherches.

Actuellement, l'accent est mis sur l'exploration de nouveaux réservoirs naturels, comme les peptides antimicrobiens, qui montrent déjà des résultats prometteurs. Les ressources plus anciennes, comme les bactériophages ou les plantes, suscitent également un regain d'intérêt.

### **3.4. Les composés phénoliques, une source potentielle d'antibactériens**

En plus du contexte économique défavorable, il ne faut pas oublier que la découverte de nouvelles classes d'antibiotiques représente aussi un défi important en recherche. Les métabolites secondaires issus des microorganismes ont été largement étudiés pour leurs propriétés antibactériennes et il est possible que les antibiotiques "facile à découvrir" grâce à cette stratégie aient déjà été commercialisés (Coates *et al.*, 2011). Il est donc nécessaire d'explorer de nouvelles avenues potentielles pour assurer un développement continu de nouvelles classes d'antibiotiques. En ce sens, l'étude des métabolites secondaires issus des plantes représente une alternative attrayante.

Parmi les 145 produits naturels antimicrobiens recensés dans la littérature entre 2000 et 2008, 47 sont de la famille des composés phénoliques et la majorité de ceux-ci d'origine végétale (Saleem *et al.*, 2010). Un autre indicateur du potentiel des métabolites secondaires végétaux est la vaste utilisation d'extraits de plantes pour le traitement d'infections en médecine traditionnelle de différentes cultures autour du monde (Omar *et al.*, 2000; Bonjar, 2004; Koné *et al.*, 2004).

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont été focalisées sur l'évaluation des propriétés antimicrobienne des polyphénols notamment les flavonoïdes et les tannins (Daglia, 2011; Sandhar *et al.*, 2011). A l'heure actuelle, cet effet est certain et démontré par de nombreuses recherches expérimentales. Les études du pouvoir inhibiteur des flavonoïdes sur la croissance bactérienne ont démontré que de nombreux composés flavoniques (apigénine, kaempferol et d'autres) sont doués d'un effet important sur différentes souches bactériennes à Gram négatif (*E. coli*) et Gram positif (*S. aureus*) (Ulanowska *et al.*, 2007).

Le mécanisme de toxicité peut être lié à l'inhibition des enzymes hydrolytiques (les protéases et les carbohydrases) ou d'autres interactions pour inactiver les adhésines microbiennes, les protéines de transport et d'enveloppe cellulaire (Daglia, 2011).

#### IV. Les plantes médicinales sélectionnées

Parmi les espèces recensées dans la région d'étude nous avons présentons dans ce travail huit taxons qui sont jugés intéressants par leur utilisation. Le tableau 2 présente la systématique de chaque plante selon Quezel et Santa (1963).

**Tableau 2.** Plantes sélectionnés pour notre étude.

Règne	Division	Classe	Ordre	Famille	Genre	Espèce	Nom français	Nom vernaculaire
Plantae	Magnoliophyta	Liliopsida	Liliales	Aloaceae	<i>Aloe</i>	<i>Aloe ferox</i> Miller	Aloès du Cap	El mor et sbor
	Magnoliophyta	Magnoliopsida	Capparales	Capparaceae	<i>Capparis</i>	<i>Capparis spinosa</i> L.	Caprier épineux	Kabbar
	Magnoliophyta	Magnoliopsida	Capparales	Cruciferesor ou Brassicaceae	<i>Lepidium</i>	<i>Lepidium sativum</i> L.	Cresson alénois	Habb errachad
	Magnoliophyta	Magnoliopsida	Gentianales	Gentianaceae	<i>Centaurium</i>	<i>Centaurium erythraea</i> L.	Petite centaurée	Marart elhnach
	Magnoliophyta	Eudicotylédones	Lamiales	Lamiaceae	<i>Marrubium</i>	<i>Marrubium vulgare</i> L.	Marrube blanc	Merriwt
	Magnoliophyta	Magnoliopsida	Linales	Linaceae	<i>Linum</i>	<i>Linum usitatissimum</i> L.	Lin cultivé	Zeriat ketan
	Magnoliophyta	Magnoliopsida	Myrtales	Lythraceae	<i>Lawsonia</i>	<i>Lawsonia inermis</i> L.	Henné	Henna
	Magnoliophyta	Magnoliopsida	Rhamnales	Rhamnaceae	<i>Ziziphus</i>	<i>Zizyphus vulgaris</i> lamk	Jujubier	Sedra

## 4.1. *Aloe ferox* Miller

### 4.1.1. Description botanique

Aloès du Cap est une plante xérophytique (Fig.17) plus ou moins arborescente de 2 à 3 m de haut ressemblant à des agaves, le tronc est court, les feuilles sont vert terne et dans les périodes chaudes et sèches, elles ont une teinte rougeâtre, la surface supérieure peut être copieusement épineux à épines et la surface inférieure est copieusement épineux à l'exception des quelques épines le long de la ligne médiane près du sommet, accumulant de grandes réserves d'eau, et la hampe florale, pouvant être ramifiée, se termine par un épi dense de fleurs rouges écarlates, cette hampe se développe à partir du bouquet de feuilles charnues dont l'extrémité se courbe vers le bas, chaque plante peut présenter de 6 à 12 épis floraux ( Aubrey, 2001).



**Figure 17.** *Aloe ferox* Miller ( <http://www.aloe-vera-bio.org/generalites/les-differentes-especes-daloes/l-aloe-ferox>).

### 4.1.2. Origine et répartition géographique

*A. ferox* est trouvé principalement en Afrique du sud, elle pousse principalement dans des zones herbeuses située sur les pentes de colline. Elle pousse aussi au milieu des buissons dans des endroits rocheux plats, et sur les pentes rocheuses le long de la rivière vallées et sur les flancs de la montagne. Peu fréquente en Algérie, surtout cultivée, ou alors subspontanée sur le littoral où elle est d'ailleurs confondue avec l'agave (Baba Aissa, 2000; Aubrey, 2001; Wichtl et Anton, 2003).

### 4.1.3. Composition chimique

Des constituants bioactifs divers ont été identifiés à partir des feuilles et des racines d'Aloès du Cap, ces composants appartiennent à différentes catégories telles que des polysaccharides, alcaloïdes, anthraquinones, des enzymes, des acides aminés, des minéraux inorganiques. Cependant, Les principaux composants de cette plante sont l'aloïne, aloé-émodine, aloérésine (Viljoen, 2008), les phénols, les flavonoïdes, les tannins, les pros anthocyanidines, des alcaloïdes et des saponines (Liu, 2007).

#### **4.1.5. Utilisation traditionnelle et activités biologiques**

Traditionnellement, l'extrait de feuilles entières fraîches et séchées d'Aloès du Cap est utilisé directement pour le traitement de diverses maladies telles que les brûlures et le psoriasis (Analley, 2009), la cicatrisation des plaies (Grace *et al.*, 2011), les troubles gastro-intestinaux (Loots *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2012), guérir l'ulcère chronique (Van Wyk et Smith, 2005), lutter contre les parasites internes, guérir les maladies sexuellement transmissibles (Grace *et al.*, 2008; Kambizi et Afolayan, 2008), l'arthrite, la sinusite, la conjonctivite, l'ophtalmie et d'autres affections oculaires (Chen *et al.*, 2012; Crouch *et al.*, 2006), la prévention des maladies cardio-vasculaires, le cancer, la maladie neurodégénérescence, le diabète (Loots *et al.*, 2007), l'eczéma (Van Wyk et Smith, 2005), laxatif significatif (Grace *et al.*, 2008), la drogue cathartique (Wichtl et Anton, 2003), la préparations pharmaceutiques de pilules purgatives, cholagogues, stimuler l'appétit et calmer les maux d'estomacs et les céphalées (Baba Aissa, 2000). Il peut être encore ajouté aux produits cosmétiques tels que les nettoyants, hydratants, shampoings, lotions solaires, pour des applications cosmétiques ou thérapeutiques (Grace *et al.*, 2008).

Aloès du Cap a aussi un effet anti-inflammatoire, immunostimulant, antitumoraux, hypoglycémique, antidiabétique, antioxydant (Loots *et al.*, 2007), antibactérien (Jia *et al.*, 2008), antiviral (Kambizi *et al.*, 2007), antifongique (Chen *et al.*, 2012), anticancéreux (Van Wyk et Smith, 2005).

## **4.2. *Capparis spinosa* L.**

### **4.2.1. Description botanique**

Le Câprier épineux (Fig.18) est un sous-arbrisseau à rameau étalé, d'un mètre ou plus, aux tiges lignifiées à la base, vertes et flexibles plus haut, simples ou parfois ramifiées, feuilles glauques, charnues, ovales, alternes, à pétiole court et muni à la base de 2 épines recourbées, fleurs solitaires, grandes, longuement pédonculées ; calice à 4 sépale concave ; corolle à 4 pétales ovales, arrondis, blanc-rosé et nombreuses étamines à longs filets pourprés, la floraison est au mois de mai, les jeunes pousses se développent chaque année grâce aux souches bien développées. Le fruit est une baie déhiscente, coriace, de 2 à 4 cm de long, de forme ovoïde et d'une couleur verte au début du grossissement et rougeâtre à maturité, contenant plusieurs graines réniformes (Baba Aissa, 2000, Messaoudi, 2005).



Figure18. *Capparis spinosa* L. (<https://godasagardener.com/tag/capparis-spinosa>).

#### 4.2.2. Origine et répartition géographique

Le Câprier épineux se trouve depuis les côtes atlantiques des îles Canariens et du Maroc jusqu'à la Mer Caspienne en Iran, il a été naturalisée dans de nombreux pays au climat méditerranéen, l'Australie, Espagne, France, Italie, Grèce, Türkiye, Maroc et l'Algérie. C'est une espèce spontanée répartie dans les régions humides et semi-arides, les expositions Sud et Sud-Est, les sols marneux et schisteux très fragiles, les rochers calcaires, les pentes argileuses, les terres légères, graveleuses et les sols sablonneux secs; le Câprier s'accommode bien des sols les plus mauvais (Benseghir-Boukharie et Seridi, 2007).

#### 4.2.3. Composition chimique

*C. spinosa* contient des composés volatils à odeur d'ail, principe amer, le sélénium, acides (caprique, rutique, pectique), saponine, tannin, alcaloïde (stachydrine), enzyme (myronase), flavonoïdes (rutine (rutinoside de quercétine 3), rutinoside de la quercétine 7, quercétine 3 glucoside-7-rhamnoside, kaempferol-3-rutinoside, kaempferol-3-glucoside et kaempferol-3-rhamnourutinoside) (Baba Aissa, 2000).

#### 4.2.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques

Le Câprier épineux a un effet bénéfique en tant que plante condimentaire (Baba Aissa, 2000). Les feuilles sont utilisées contre les piqûres d'insectes, laxatif, infections oculaires, dépuratifs, astringentes, faiblisse capillaire (Satynarayana *et al.*, 2008), stomachique, tonique apéritifs, les douleurs de la goutte et des articulations du pied, les plaies et les ulcérations (Baba Aissa, 2000), diurétique (Zeggwagh *et al.*, 2007), Le Câprier épineux est indiqué aussi pour l'atonie intestinale, l'engorgement du pancréas, météorisme, insuffisance hépatique, le rhumatisme, cachexie, excite, céphalique, scorbut (Messaoudi, 2005).

Par ailleurs, la plante s'est révélée une bonne source de composés antiinflammatoire (Rahmani *et al.*, 2013), antidiarrhéique (Satynarayana *et al.*, 2008), activité hépato-protectrice, activité puissante sur la diminution des triglycérides et le cholestérol plasmatique (Eddouks *et al.*, 2005), antihyperglycémiant, anti-obésité, antispasmodique (Baba Aissa, 2000), antioxydante,

antivirales, immuno-modulatrices, antileishmania, antimicrobienne, antifongique (Lam et Ng, 2008), antimutagène, anticancéreuse et antithyroïde (Rahmani *et al.*, 2013).

### 4.3. *Lepidium sativum* L.

#### 4.3.1. Description botanique

Le Cresson alénois est un petit arbrisseau (Fig.19), semi parasitique, avec des branches minces, qui peuvent atteindre une hauteur de 18 cm avec l'obscurité gris ou presque noir ou rougeâtre et une écorce rugueuse, l'aubier est inodore et blanc, mais le duramen est parfumé et brun-jaunâtre ou brun foncé, à feuilles persistantes, minces, opposées, ovale, sou ovales-lancéolées, glabres, les fleurs sont brunâtre pourpre, violet et sont pris en charge dans les panicules terminaux et axillaires, les fruits sont globuleux, 1,2 cm à travers, et endocarpe noir violet avec nervurée dur, les graines sont petites, de forme ovale, triangulaire et à une extrémité pointue, lisse, environ 2-3 mm de long, de 1-1,5 mm de large, brun rougeâtre, un sillon présent à la fois des surfaces allant jusqu'à deux tiers vers le bas, une légère aile comme l'extension présente sur les deux bords de la semence (Bigoniya, 2011).

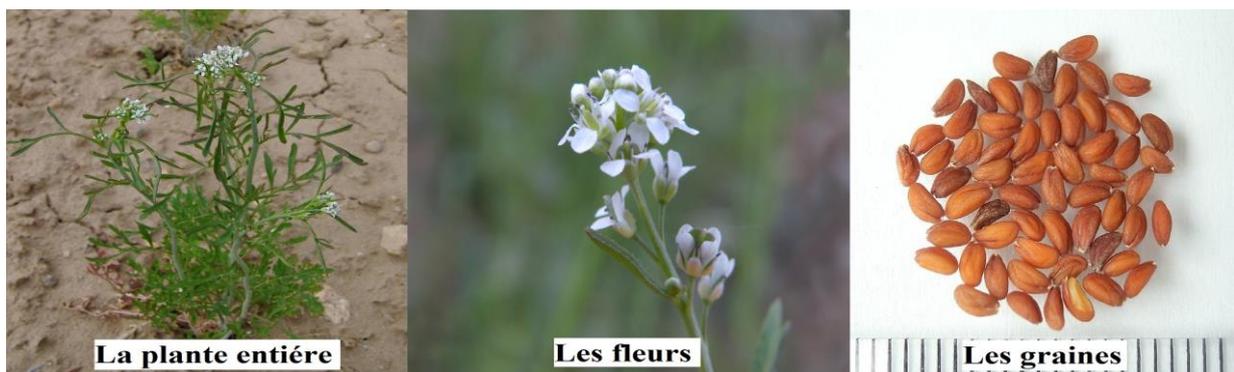


Figure 19. *Lepidium sativum* L.

([http://www.agroatlas.ru/en/content/related/Lepidium\\_sativum/index.html](http://www.agroatlas.ru/en/content/related/Lepidium_sativum/index.html)).

#### 4.3.2. Origine et répartition géographique

*L. sativum* est originaire d'Egypte et Ouest de l'Asie du Sud, il est cultivé en Inde, en Amérique du Nord et dans certaines parties de L'Europe. Cette plante aquatique vivace pousse spontanément dans le fond des ravins du Tell, les oueds et autres courants d'eau, elle est cultivée dans les environs des villes où elle est très appréciée comme salade (Lucienne, 2013).

#### 4.3.3. Composition chimique

D'après les études de Doke et Guh (2014); les graines de Cresson alénois sont riches en protéines, fibres alimentaires, minéraux et acides aminés essentiels, des alcaloïdes (la lépidine), glucotropaeoline, l'acide sinapique et de sonester de choline, lecarotène, la cellulose, le

calcium, le phosphore, le fer, la thiamine, la riboflavine, la niacine, l'acide urique (Lucienne, 2013). Huile de graine connue pour contenir la palmitique, stéarique, oléique, linoléique, arachidique, béhénique, les acides lignocérique, l'isothiocyanate de benzyle, le cyanure de benzyle, de stérol et sitostérol. La feuille contient des protéines, des graisses, des hydrates de carbone, minéraux, calcium et de phosphore, traces des éléments tels que le fer, le nickel, le cobalt et iode. Les parties aériennes de la plante contiennent stigmast-5-en-3 $\beta$ , 27-diol-27-benzoate de méthyle comme l'un des produits chimiques clés, elle contient également le glucotropaeolin, 4-méthoxyglucobrassicin, sinapine, l'acide sinapique, la calmoduline, sinapoy glucose, esters de caféique, p-coumaric, férulique, l'acide quinique, protéines et minéraux (Billor *et al.*, 2005). L'isolement et le fractionnement du contenu glucosinolates de graines de cette plante délectait l'isolement et l'identification des glucotropaeoline et le 2-glucosinolatesphényléthylque tandis que l'étude du contenu en glucosinolates a révélé la présence de butyle 2-éthyleglucosinolates, glucosinolates de méthyle, butyle glucosinolates et glucotropaeoline (Radwan *et al.*, 2007).

#### **4.3.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques**

*L. sativum* est utile dans les dermatoses, les bronchites, les calculs biliaires, les affections hépatiques et urinaires, l'asthénie, l'anémie et le scorbut, tonique, dépuratif, minéralisant, stimulant digestif (Lucienne, 2013), la dysenterie, la diarrhée (Rahimi *et al.*, 2010), diurétique (Lucienne, 2013 ; Doke et Guh, 2014) comme un carminatif, purgatif, pour soulager le hoquet (Kirtikar et Basu, 2006), guérir les fractures (Doke et Guh, 2014), rhumatisme (Rahimi *et al.*, 2010) et l'hypertrophie chronique du foie et de la rate (Kirtikar et Basu, 2006).

*L. sativum* dote de propriété anti-inflammatoire, antipyrétique, antidiarrhéique, antispasmodique, antidiabétique, hépatoprotectrice, antioxydante, hypocholestérolémiant, galactogogue, néphroprotectrice, néphrocurative, antihypertensive, analgésique (Doke et Guh, 2014), hypoglycémiant, antianémique (Lucienne, 2013), fongicide (Radwan, 2007), chimioprotectrice et procinétique (Najeeb *et al.*, 2011).

### **4.4. *Centaureum erythraea* L.**

#### **4.4.1. Description botanique**

La Petite centaurée est une plante herbacée (Fig.20), à tige grêle quadrangulaire, les feuilles caulinaires entières, vert pâle, ovales, opposées, sessiles, à 3 nervures; les basales plus grandes, allongées et disposées en rosette, inflorescence en corymbes denses; périanthe à corolle rose foncé, tubuleuse à 5 lobes profonds et à 5 sépales étroits, aigus; 5 étamines à anthères

s'enroulant en spirale à maturité. Le fruit est une capsule allongée bivalve avec de nombreuses graines, saveur amère (Baba Aissa, 2000 ; Messaoudi, 2005; Verlag, 2007; Bruneton, 2009).



Figure 20. *Centaurium erythraea* L. (<https://www.healthbenefitstimes.com/centaury>).

#### 4.4.2. Origine et répartition géographique

*C. erythraea* est une plante annuelle ou bisannuelle qui pousse en Europe, en Afrique du Nord, dans l'Ouest de l'Asie et acclimatée en Amérique du Nord (Bruneton, 2009). Selon Kechat (2011); elle est une espèce euro-méditerranéenne, commune dans le tell, spontanée. Répandue dans les clairières des forêts et les pelouses, se plaît dans les terres qui ne sont ni trop fortes, ni trop humides.

#### 4.4.3. Composition chimique

La Petite centaurée renferme des hétérosides secoiridoïdiques très amers en faible quantité : la swertiamarine, le swéroside, gentiopicroside (Kumarasamy *et al.*, 2003a/b), le gentioflavoside, la centapicrine, déacétylcentapicrine (Nickolova-Danyanova et Handjieva, 1996), méthylxanthone, des acides phénolique, des phytostérols, coumarine existent en faible quantité (Valentão *et al.*, 2001; 2003), des tannins, flavonoïdes, stérole (Verlag, 2007), huile essentielle, résine, alcaloïdes (erythricine et gentiane), secoiridoïdes, gentianine et erythrocentaurine (Kechat, 2011).

#### 4.4.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques

*C. erythraea* est traditionnellement utilisée pour stimuler l'appétit, faciliter la prise de poids, dyspepsie, fortifiant, tonique (Verlag, 2007), la migraine, les troubles menstruels (Verlag, 2007), la constipation, stomachique, fébrifuge, vulnérable (Baba Aissa, 2000), le diabète l'hypertension artérielle et les maladies cardiaques. (Eddouks *et al.*, 2007; Orch *et al.*, 2015).

L'extrait aqueux de la petite centaurée exerce un effet diurétique, il possède des propriétés anti-inflammatoires et antipyrétiques (Berkan *et al.*, 1991). Selon Haloui *et al.* (2000) et Loizzo *et al.*, (2008), l'extrait chloroformique de la plante exerce *in vitro* une action inhibitrice de deux enzymes digestives l'amylase et l' $\alpha$ -glucosidase. On outre, la Petite centaurée a un effet antioxydant de l'infusion des parties aériennes (Valentão *et al.*, 2003). *In vitro*, l'extrait méthanolique des feuilles de la plante possède une activité hépatoprotectrice en diminuant le taux sanguin des transaminases et du lactate déshydrogénase (Mroueh *et al.*, 2004).

## 4.5. *Marrubium vulgare* L.

### 4.5.1. Description botanique

Le Marrube blanc est une plante herbacée vivace velue à tige cotonneuse de 30-60 cm de hauteur (Fig.21), à odeur forte et désagréable, des thymus très caractéristique, très amère, très rameux, épaisse, les feuilles dentées, blanchâtre, cotonneuses sur les faces inférieures avec des poils laineux appliqués, mais vertes sur la face supérieure, des petit fleurs blanches en petites glomérules à l'aisselle des paires de feuilles, une corolle rose pâle et petite par rapport au calice tubuleux, celui-ci s'allonge considérablement à sa partie supérieure en formant autour du fruit une auréole membraneuse. La florescence de la plante est en juillet-août (Ozenda, 2004; Julve, 2015).



**Figure 21.** *Marrubium vulgare* L.

([https://keyserver.lucidcentral.org/weeds/data/media/Html/marrubium\\_vulgare.htm](https://keyserver.lucidcentral.org/weeds/data/media/Html/marrubium_vulgare.htm)).

### 4.5.2 .Origine et répartition géographique

*M. vulgare* est une plante herbacée, assez commune dans les lieux incultes, également dans les terrains arides, les garrigues provençales, les régions montagneuses de basse altitude, et au bord des chemins, de distribution très vaste, on la rencontre dans presque toutes les régions d'Europe, essentiellement au centre et au sud, en Afrique du Nord (Algérie, Tunisie et Maroc),

au centre et à l'ouest d'Asie surtout au sud du Hedjaz et naturalisée dans l'Amérique du Nord et du Sud (Kaabeche, 1990).

### 4.5.3. Composition chimique

Le Marrube blanc contient des diterpènes amers de la série des furanolabdanes (Wichtl et Anton, 2003) et des terpènes (Cavalli, 2002) et surtout des composés de lactones (marrubiine, préfuranique, prémarrubiine, pérégrinol, vulgareol, marrubénol marrubiol), il y a également des Hétérosides flavoniques, quercétol, lurtéoline ou de l'apigénine, lactoylflavones, et quelques dérivés de l'acide ursolique. En outre, il y a des tanins et de l'acide hydroxycinnamique (Acide chlorogénique, caféique, caféylquinique), et toutefois la présence d'une faible quantité d'huiles essentielles comportant différents composés monoterpéniques ( $\alpha$ -pinène, camphène, lomonène) (Wichtl et Anton, 2003).

### 4.5.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques

Le Marrube est largement utilisé en médecine traditionnelle dans le traitement des troubles digestifs, la perte de l'appétit, la dyspepsie (Raynaud, 2007), l'affection nerveuse, l'insuffisance menstruelles (Bouzouita *et al.*, 2005), la dysménorrhée (Hmamouchi, 2001), bronchites, les catarrhes des voies respiratoires, la toux, expectorant et fluidifiant, les inflammations tonique, hypoglycémiant (Novaes *et al.*, 2001).

*M. vulgarest* également employée comme antinociceptif (Dejesus *et al.*, 2000), analgésique (Meyre-silva *et al.*, 2005), antispasmodique (Rigano *et al.*, 2009), antiinflammatoire, antioedematogénique, antimicrobien (Warda *et al.*, 2009), antioxydant, antifongique (Edziri *et al.*, 2007), anti-leucémique (Alkhatib *et al.*, 2010), antihypertenseur (El bardai *et al.*, 2004). Le Marrube n'a pas eu d'effet significatif sur la glycémie (Herrera *et al.*, 2004).

## 4.6. *Linum usitatissimum* L.

### 4.6.1. Description botanique

Le Lin cultivé est une plante annuelle, herbacée pouvant atteindre 60 à 80 cm (Fig.22). Sa tige dressée (de 0,3 à 1m) et fibreuse se ramifie en forme de corymbe, elle porte des feuilles alternes épaisses, simples, sessiles, entières, linéaires à lancéolées, glabres. L'inflorescence est une cyme ou une grappe terminale lâche qui se manifeste entre juin et août. Les fleurs bleu-ciel assez grandes sont hermaphrodites, solitaires, portées par un pédoncule dressé et allongé à 5 sépales, 5 pétales libres, 5 étamines 5 stigmates en massue, les fruits sont des capsules presque sphériques, brunâtre à cinq loges contenant une dizaine de graines au maximum, à un contenu

huileux. Les graines sont ovales, lenticulaires, luisantes, longues de 4 à 6mm, pointues à une des extrémités, lisses et luisantes (Baba Aissa, 2000).



Figure 22. *Linum usitatissimum* L.

([http://www.fungoceva.it/erbe\\_ceb/centaurium\\_erythraea.htm](http://www.fungoceva.it/erbe_ceb/centaurium_erythraea.htm)).

#### 4.6.2. Origine et répartition géographiques

*L. usitatissimum* est probablement issue du bassin méditerranéen, elle est aujourd'hui cultivée un peu partout sous les climats tempérés et tropicaux, elle préfère un sol sablonneux et argileux, voire limoneux, profond et bien irrigué (Messaoudi, 2005).

#### 4.6.3. Composition chimique

Le Lin cultivé contient des mucilages, les graines constituent une source d'acide alpha-linolénique, d'acides gras oméga-3, de la pectine, de différents acides organiques, ainsi qu'un glucoside cyanogénétique, la linamarine et la linamarase (Beloued, 2009). Il comprend des variétés dites « textiles » dont le produit principal est la fibre et d'autres dites « oléagineuses » utilisées pour la production d'huile et d'aliments (Baba Aissa, 2000).

#### 4.6.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques

Les semences de Lin, très mucilagineuses, ont été prescrites en adjuvant dans la plupart des états inflammatoires et d'abord contre ceux des voies digestives et urinaires : gastrite, dysenterie, entérite, cystite, blennorragie, strangurie, coliques, d'autre part, contre ceux de l'appareil respiratoire ; pneumonie, pleurésie, toux. En effet, l'huile de Lin, à condition d'être très fraîche et pure, est aussi laxative et adoucissante. Alors que la farine de Lin sert à préparer des cataplasmes émollients dont l'effet salubre sur les inflammations, les dermatoses douloureuses, les contusions, les ulcères, les plaies enflammées, les douleurs intestinales, bronchiques (Lieutaghi, 1996)

*L. usitatissimum* a un effet antiulcéreux, cicatrisant, anti-inflammatoire (Messaoudi, 2005). Les graines de Lin accélèrent le transit intestinal (Lucienne, 2013).

## 4.7. *Lawsonia inermis* L.

### 4.7.1. Description botanique

Le Henné est un arbuste très ramifié (Fig.23), glabre et multibranche, présentant parfois de petits rameaux à extrémités épineuses. Les feuilles opposées, luisantes, persistantes, elliptiques ou ovales ont 2 à 3 cm de long sur 5 à 10 mm de large, ses fleurs sont de couleur jaune pâle, blanche ou rouge sont groupées en panicules terminales, elles exhalent une odeur agréable. Ses fruits sont des petites brunâtres capsules cylindriques de 5 mm de diamètre, avec 32-49 graines par fruit, et s'ouvrent irrégulièrement dans quatre fentes (Messaoudi, 2005 ; Kumar *et al.*, 2005).

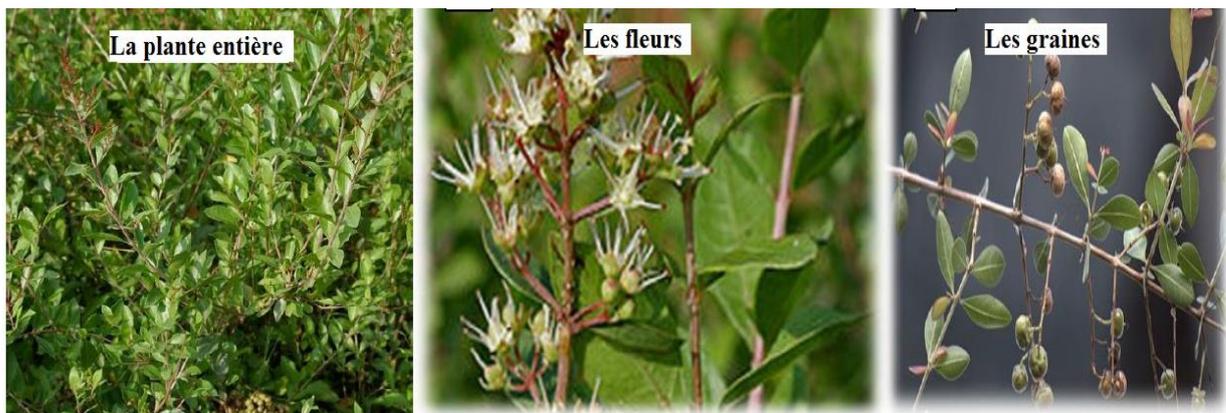


Figure 23. *Lawsonia inermis* L. (<https://fr.wikipedia.org/wiki/Henn%C3%A9>).

### 4.7.2. Origine et répartition géographique

*L. inermis* est une plante originaire d'Arabie et de Perse, occupe actuellement une aire partant de l'Afrique de l'Ouest jusqu'en Asie du sud-est. Cette plante peut atteindre, dans les régions du Sahara, jusqu'à un mètre de hauteur, mais elle est absente du Sahara central en raison de ses besoins en eau. En fin C'est une espèce très répandue, elle est cultivée dans les jardins familiaux pour les bienfaits des feuilles, elle exige un climat doux et un sol léger (Gast, 2000; Messaoudi, 2005).

### 4.7.3. Composition chimique

Les principaux composés que l'on trouve dans le Henné sont le 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (lawsone), les flavonoïdes (la lutéolines, l'acacétine), l'acide gallique, les glucides (la gélatine végétale, le mucilage) les tannins et l'huile essentielle. Les graines renferment environ 10% d'une huile non siccative, visqueuse, composée principalement d'acides oléique, linoléique et stéarique (Aweke *et al.*, 2005).

#### 4.7.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques

Le Henné est utilisé contre les ulcères, l'eczéma, les hémorroïdes, les abcès, la mycose, les furoncles, les fissures des pieds, contre les engelures (Messaoudi, 2005), tuer les poux, soigner les ongles malade (Kadiatou et malle, 2011). purifier, nettoyer la peau, il peut être appliqué sur les cheveux, pour les teindre ou leur apporter des nuances la diarrhées, la lithiase rénale, les ophtalmies, les maux de tête et les migraines, les brûlures, les boutons (Gast, 2000), déclencher l'accouchement et contre la trypanosomiase (Aweke *et al.*, 2005).

*L. inermis* a montré une activité antipelluculaire, antiséborrhéique (Gast, 2000), antiulcéreuse, antidiarrhéique, vermifuge, fongicide (Messaoudi, 2005), anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique, hépatoprotectrice et antioxydante, molluscicides, trypanocides, antitumoraux et tuberculostatiques (Aweke *et al.*, 2005). La feuille réduite en poudre (pilée et tamisée) a des effets antimicrobiens, antifongiques, bactériostatiques et antispasmodiques (Khorrami, 1979).

### 4.8. *Zizyphus vulgaris* lamk

#### 4.8.1. Description botanique

Jujubier est un arbuste épineux vivace qui peut atteindre 5 à 10 m de hauteur (Fig.24), la tige est très ramifiée à écorce brune, et à stipules épineuses, les feuilles caduques sont oblongues, finement dentées, quand elle est bien mûre, la peau de Jujubier se flétrit, sa couleur s'assombrit, les fleurs sont petites et jaunâtres groupées par 3 ou 5, le fruit rond ou ovoïde, est une drupe charnue, douceâtre, rose à l'intérieur, d'abord jaune puis devenant marron rouge à maturité, alors que la pulpe à l'extérieur est rougeâtre, chaque fruit renferme une graine dans l'une des extrémités formant une pointe, leur floraison est au fin du printemps-été (juin-juillet) mellifère (Bremness,2011).



**Figure 24.** *Zizyphus vulgaris* lamk. (<http://www.phytonpathos.net/plante/detail/1027>).

#### **4.8.2. Origine et distribution**

La distribution normale précise de *Z. vulgaris* est due incertain à la culture étendue, mais est vraisemblablement en Asie méridionale, entre le Liban, l'Iran, le Pakistan, l'Inde, le Bangladesh, le Népal, la péninsule coréenne, et méridional et Chine centrale, et également en Europe du sud-est. En Algérie, le jujubier est cultivé depuis longtemps, dans le Tell et sur le littoral, la ville de « Annaba » était réputée pour la culture de jujubier (Baba Aissa, 2000).

#### **4.8.3. Composition chimique**

*Z. vulgaris* renferme des acides triterpéniques, des saponosides, des flavonoïdes, des alcaloïdes isoquinoléiques, de mucilage, des glucides et éléments minéraux (fer, phosphore, calcium, vitamines A, B, C) (Baba Aissa, 2000).

#### **4.8.4. Utilisation traditionnelle et activités biologiques**

Le Jujubier est indiqué comme adoucissant, laxatif, catarrhes bronchiques calmant, diurétique, nutritif, pectoral, sédatif, tonique, antalgique (Baba Aissa, 2000) etremédiant des riens (Messaoudi, 2005).Il est efficace contre dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx, la toux et les affections pulmonaires (Messaoudi, 2005), l'ictère néonatal (Ebrahimi *et al.*, 2011) et la constipation chronique (Naftali *et al.*, 2008).

*Z. vulgaris* a une activité antifongique, antibactérienne, antiulcèreuse, antiinflammatoire, sédative, antispasmodique, antifertilité, contraception, hypotendue, antinéphrotique, cardiotonique, antioxydante, immunostimulante (Jiang *et al.*, 2007; Mill, 2009).

***Chapitre 2: Etude  
épidémiologique***

## **1. Introduction**

L'HP est responsable de multiples pathologies gastroduodénales telles que la gastrite chronique, l'ulcère et l'adénocarcinome gastrique. Dans les pays en voie de développement, l'infection à l'HP constitue un problème de santé publique.

En fait, la maladie ulcéreuse gastrique et duodénale a connu une révolution dans son évolution et son traitement durant les dernières années, depuis la découverte de l'HP. Pour cela l'approche épidémiologique est d'une grande importance dans ce domaine.

Dans ce cadre, le but de ce travail est de déterminer la prévalence de l'infection à l'HP et les ulcères gastroduodénaux liée à ce germe pathogène dans la région de Sétif et de préciser les aspects épidémiologiques, cliniques et endoscopiques des ulcères.

## **2. Patients et méthodes**

### **2.1. Patients**

Notre travail est une étude rétrospective s'étendant sur une période de plus 3 ans, allant de septembre 2013 à mars 2016 et portant sur 2334 patients. Ces patients sont issus :

- Des laboratoires d'anatomo-pathologique.
- Des services de gastroentérologie et de médecine interne des hôpitaux.
- Quelques structures sanitaires privées et des cabinets médicaux spécialisés dans les maladies gastriques et maladies intestinales.

### **2.2. Méthodes**

Les renseignements démographiques, cliniques et endoscopiques des ulcères sont collectes sur des dossiers de patients 1976 archivés et de 358 questionnaires minutieux (Annexe 2).

Le temps choisi pour rencontrer les patients était la matinée durant toute la semaine et l'après midi est réservée aux dossiers archivés. Le temps de l'interrogatoire variait de 10 à 20 minutes, voire plus en fonction de la facilité de compréhension des questions par les sujets.

Tous les patients avaient bénéficié lors de l'endoscopie digestive des biopsies et son statut HP doit être déterminé par des méthodes invasives (histologie et/ou culture et/ou test rapide à l'urée). Ces examens sont souvent effectués, en premier lieu, pour rechercher une anomalie de la muqueuse gastrique, notamment une inflammation ou un processus cancéreux. Il est également utilisé pour dépister HP qui est souvent la cause majeure de cette anomalie.

### **2.3. Analyse statistique**

Après dépouillement des questionnaires, nous avons établi un codage des questions en fonction du type de réponses obtenues pour enquête épidémiologique. On a transformé les résultats en

tableaux et le simple Microsoft Office Excel 2007 et le logiciel informatique SPSS (System Package for Social Sciences, version 11,5) ont été utilisés pour la saisie et le traitement des résultats. L'analyse statistique a fait appel aux méthodes simples d'analyse descriptive ayant consisté au calcul des moyennes et écart-types pour les variables quantitatives et des pourcentages pour les variables qualitatives.

### 3. Résultats et discussion

#### 3.1. Etude des pathologies gastroduodénales

##### 3.1.1. La fréquence des différentes affections gastriques

En Algérie, à l'heure actuelle, rares sont les études traitant de l'aspect épidémiologique de l'HP et des pathologies gastroduodénales.

L'infection par l'HP est devenue le facteur étiologique incontournable de nombreuses pathologies. L'analyse de nos résultats a démontré que 50,42 % de la population était atteinte de gastrites chroniques souvent atrophiques (Tab.3). Concernant les ulcères, sa fréquence était de 36,09 % alors que le cancer n'a été observé que chez 2,05 % de cette population.

**Tableau 3.** Répartition des patients selon les affections gastroduodénales.

Pathologies	Nombre des cas	%
Gastrite chronique	1177	50,42
Gastrite et métaplasie intestinal	83	3,55
Ulcère gastrique	322	13,79
Cancer Gastrique	48	2,05
Duodénite	66	2,82
ulcère duodéal	355	15,20
Ulcère gastrique et métaplasie intestinal	26	1,11
ulcère gastroduodéal	140	5,99
gastrite +duodénite	98	4,19
Polype gastrique	19	0,81
Total	2334	100

##### 3.1.2. Le sexe et l'âge

Nous avons notés une légère prédominance masculine avec 1175 hommes contre 1159 femmes, soit un sexe ration 1,01 en faveurs des hommes.

La moyenne d'âge était de (46,28 ± 21,82 ans) avec pour extrême 7 et 95 ans, la classe modale était 21-30 ans avec 297 cas soit 19,13 % de notre effectifs.

La moyenne d'âge chez les hommes était de (47,54 ± 28,52 ans) avec un âge minimal à 7 ans et un âge maximale 95 ans.

Il faut noter que le sexe féminin a une moyenne d'âge de (45 ± 17,79 ans), les âges extrêmes étaient 11 ans et 95 ans. La classe modale se située dans la tranche d'âge de 21-30 pour les deux sexes avec 221 cas pour les hommes et 225 cas pour les femmes (Tab.4). Nous avons étudié, par conséquent, sa responsabilité dans le cadre de chacune.

**Tableau 4.** Répartition des patients selon le sexe et la tranche d'âge.

Age	Femmes		Hommes		Total	%
	Effectif	%	Effectif	%		
<20	86	3,68	41	1,75	127	5,44
21-30	225	9,64	221	9,46	446	19,10
31-40	221	9,46	215	9,21	436	18,68
41-50	185	7,92	206	8,82	391	16,75
51-60	206	8,82	190	8,14	396	16,96
61-70	129	5,52	160	6,85	289	12,38
>70	107	4,58	142	6,08	249	10,66
<b>Total</b>	1159	49,65	1175	50,34	2334	100

### 3.1.3. La fréquence des différentes affections gastroduodénales selon l'infection à l'HP

Les résultats de ce travail montrent une très grande fréquence de l'infection à l'HP dans la population concernée (71,03%) (Tab.5).

En pratique, peu d'enquêtes ont été menées essentiellement dans la population adulte. Toutefois, l'infection associée à l' HP se produit dans le monde entier, mais la prédominance varie considérablement parmi les pays et parmi les groupes de population dans le même pays (Suerbaum et Michetti, 2002).en effet, l'infection est plus élevée dans les pays en voie de développement (96 % en Algérie, 69 % au Maroc (Essadik *et al.*, 2013), 69 % en Côte d'Ivoire (Joutei *et al.*, 2010), 90% en Iran (Hosseini *et al.*, 2012).

Dans notre étude, l' HP a été mise en évidence dans 71,03 % des cas. Cette fréquence se situe dans les limites des valeurs rapportées par plusieurs études africaines qui varient de 56,4 % à

91,3 % et reste supérieure aux données européennes où cette fréquence ne dépasse pas 50 %. En Europe du Sud; Italie, Espagne et Grèce; la prévalence chez les adultes est d'environ 50% (Renggli, 2016), en France est de 20 à 50% (Bigard *et al.*, 2005), en Angleterre 37%, en Danemark 34% , Irlande du Nord 23%, en Allemagne 35% et en Etats-Unis 30-40% (Rothenbacher et Brenner, 2003).

**Tableau 5.** Répartition des pathologies gastriques selon l'infection à l'HP.

Les pathologies	Patients infecté par l'HP		Patients non infecté par l'HP	
	Effectif	%	Effectif	%
<b>Gastrite chronique</b>	880	37,70	297	12,72
<b>Gastrite et métaplasie intestinal</b>	57	2,44	26	1,11
<b>Ulcère gastrique</b>	200	8,56	122	5,22
<b>Cancer Gastrique</b>	39	1,67	9	0,38
<b>duodénite</b>	38	1,62	28	1,19
<b>ulcère duodéal</b>	255	10,92	100	4,28
<b>Ulcère gastrique et métaplasie intestinal</b>	14	0,59	12	0,51
<b>ulcère gastroduodéal</b>	74	3,17	66	2,82
<b>gastrite +duodénite</b>	86	3,68	12	0,51
<b>Polype gastrique</b>	15	0,64	4	0,17
<b>Total</b>	1658	71,03	676	28,96

Plus de la moitié de la population mondiale est infectée (Luman, 2002 ; Rothenbacher et Brenner, 2003). Mais la prévalence de l'infection varie en fonction des conditions d'hygiène des différents pays, ainsi, plus celles-ci sont défavorables plus la prévalence de l'infection est importante variant de 10 à 80% en fonction des pays). En effet, la prévalence dans les pays en voie de développement atteint 70% ou plus contre 40% ou moins dans les pays développés, et logiquement, dans les pays développés, un statut socio-économique bas est associé à une séroprévalence à l'HP plus élevée. De plus, la prévalence dans les pays développés a diminué, tout au long du XXe siècle, en fonction de l'année de naissance, reflétant l'amélioration

progressive des conditions socio-économiques et de l'environnement (Luman, 2002; Rothenbacher et Brenner, 2003; Bessède, 2012).

Rappelons que l'HP est une bactérie à Gram négatif, colonisant spécifiquement la muqueuse gastrique, avec comme conséquence habituelle une inflammation aigue brève puis un passage à la chronicité (De Korwin, 2016).

C'est la principale cause des gastrites chroniques (Tab.5), dont la nomenclature est en cours de révision. La gastrite à l'HP est une maladie infectieuse, même chez les patients asymptomatiques et indépendamment du développement de maladies associées (UGD, cancer gastrique...) (Luman, 2002; Suerbaum et Michetti, 2002; Rothenbacher et Brenner, 2003; De Korwin, 2016)

La gastrite chronique infectieuse occupe une place plus ou moins importante dans la physiopathologie des maladies associées, ce qui explique que leurs histoires naturelles soient modifiées de façon variable après éradication de l'HP, imposant un suivi adapté. Les modalités évolutives des maladies gastroduodénales dépendent étroitement des conséquences de la gastrite sur la sécrétion acide et du développement ou non d'une atrophie gastrique: UG (pan gastrite non atrophique avec sécrétion acide conservée), UD (gastrite antrale prédominante avec sécrétion acide augmentée), dyspepsie fonctionnelle (profil variable), adénocarcinome gastrique de type diffus (rare) ou intestinal (par le biais de l'atrophie et de la métaplasie intestinale), lymphome du MALT gastrique (mode évolutif particulier de la gastrite chronique, folliculaire). Pour les autres affections digestives en cours de démantèlement, l'inflammation locale et l'interaction avec le microbiote notamment, pourraient jouer un rôle. Ainsi, l'infection pourrait favoriser l'adénocarcinome colique et les cancers hépatobiliaires (résultats variables selon les populations), ou jouer un rôle protecteur dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Ferrand, 2009; De Korwin, 2016).

### **3.1.4. La fréquence de l'infection à l'HP selon l'âge et sexe**

Au cours de notre étude, La fréquence de l'infection à l'HP était légèrement plus élevée chez les hommes (50,30%) comparée à celle des femmes (49,69%). L'infection est plus importante (19,36%) dans le groupe d'âge 21-30, aussi les autres groupes de 31-70 sont plus ou moins infectés. Chez les femmes le groupe d'âge 21-30 est le plus infecté et chez les hommes 31-40 (Tab.6).

**Tableau 6.** La prévalence de l'HP dans la population étudiée.

Age	Femme		Homme		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
<20	26	1,56	62	3,73	88	5,30
21-30	184	11,09	137	8,26	321	19,36
31-40	155	9,34	165	9,95	320	19,30
41-50	134	8,08	150	9,04	284	17,12
51-60	158	9,52	161	9,71	319	19,24
61-70	100	6,03	114	6,87	214	12,90
>70	67	4,04	45	2,71	112	6,75
<b>Total</b>	824	49,69	834	50,30	1658	100

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de fréquence entre les hommes et les femmes comme dans la plupart des études (Essadik *et al.*, 2013) contrairement à certaines où une prévalence plus élevée chez l'homme a été reliée à une exposition plus importante (Botuna Eleko, 2003; Joutei *et al.*, 2010; Essadik *et al.*, 2013 ; Chagri, 2016)

Elmanama et ces collaborateurs ont démontré que les deux sexes sont indifféremment touchés par l'infection due à l'HP, confirmant les résultats de notre série. Cependant, d'autres études ont noté une prédominance masculine (Joutei *et al.*, 2010).

Contrairement aux pays développés où la plus forte prévalence est enregistrée à l'âge de 60 ans (Suerbaum et Michetti, 2002; Bessède, 2012; Czinn, 2005), l'infection à HP prédomine chez le sujet jeune dans les pays en voie de développements (Suerbaum et Michetti, 2002; Botuna Eleko, 2003; Czinn, 200; Essadik *et al.*, 2013). Ces résultats concordent avec ceux retrouvés dans notre étude.

On remarque ainsi un taux faible d'infection chez les sujets âgés >70ans (6,75%) par rapport au sujets adultes. De même dans une autre étude il a été observé un taux faible d'infection chez les sujets âgés >60ans (14.06%) (Joutei *et al.*, 2010; Essadik *et al.*, 2013; Chagri, 2016). Alors que pour des auteurs ivoiriens et palestiniens, aucune différence significative n'a été rapportée concernant les tranches d'âge (Joutei *et al.*, 2010).

Les données épidémiologiques montrent que l'infection survient habituellement dans l'enfance et se prolonge le plus souvent à l'âge adulte (Suerbaum et Michetti, 2002; Luman, 2002;

Rothenbacher et Brenner, 2003; Botuna Eleko, 2003; Lamarque *et al.*, 2012; Chagri, 2016). En effet, certains travaux ont montré que la contamination se fait tôt dans l'enfance, et avant 10 ans plus de 50 % des enfants des pays en développement seraient déjà contaminés. Comparativement à notre étude, nous avons également observé des taux d'infection par l'HP chez des enfants de moins de 13 ans mais leur faible effectif n'autorise pas à porter de conclusion (Joutei *et al.*, 2010; Lamarque *et al.*, 2012).

## 3.2. Etudes des UGD

### 3.2.1. La fréquence des UGD

La maladie ulcéreuse gastrique et duodénale a connu une révolution dans son évolution et son traitement durant les 20 dernières années, depuis la découverte de l'HP.

Sur 2334 sujets, 843 cas d'UGD ont été dépistés soit une fréquence de 36,11 %. Ces ulcères se répartissent de la manière suivante : Ulcères gastriques 348 cas soit 41,28 %, ulcères duodénaux 355 cas soit 42,11% et ulcères doubles 140 cas soit 16,60% (Tab.7).

**Tableau 7.** Répartition des patients selon le type d'ulcère.

Type d'ulcère	Nombre des cas	%
UG	348	41,28
UD	355	42,11
UGD	140	16,60
<b>Total</b>	<b>843</b>	<b>100</b>

Ce travail est la première étude dans la région décrivant les caractères épidémiologiques, cliniques et endoscopiques d'une large population de sujets atteints d'ulcère prouvé endoscopiquement.

L'incidence réelle des ulcères gastriques et duodénaux est difficile à déterminer. Notre étude n'a concerné que des sujets symptomatiques ; les sujets asymptomatiques et les sujets symptomatiques ne consultant pas, n'ont pas été pris en compte. Nos résultats ne peuvent être étendus à l'ensemble du territoire ; cependant notre étude a le mérite de se dérouler aux grandes villes de la wilaya (Setif, El eulma, Ain ouleman, Bougaa, Ain azel, Bir el arch, Djemila, Ain arnat, Hammam sokhna et Ain kabira).

Il nous a pas été possible de comparer nos résultats avec une population de contrôle ou de référence; ce qui nous aurait permis peut être de noter des différences significatives par rapport

à l'ensemble de la population générale et dans la prévalence des facteurs de risque ulcérogènes par rapport à un groupe de patients sans ulcères.

Les fréquences européennes et américaines sont rapportées à partir de la population générale, ce qui est plus conforme à la réalité. Les auteurs africains devraient s'inspirer de ces méthodes afin d'établir de vraies fréquences africaines.

Les estimations concernant la fréquence sont très variables d'un auteur à l'autre suivant les régions, les périodes et surtout les méthodes d'étude utilisées ; ce qui rend les comparaisons difficiles (brown, 2000; Korwin, 2007; Malfertheiner *et al.*, 2009).

La prédominance de l'UD sur l'UG est retrouvé chez tous les auteurs ce qui confirme notre résultat (Brown, 2000; Korwin, 2007; Diarra *et al.*, 2009).

### 3.2.2. Répartition des UGD selon le sexe et l'âge

La maladie ulcéreuse par son importance finit par voir un retentissement social d'autant plus qu'elle frappe les hommes, les femmes, adultes et jeunes.

Le tableau 8 montre que les trois types d'ulcères sont plus fréquents chez les hommes que les femmes. Ces résultats distribué comme suit; 345 femmes (40,92 %) et 498 hommes (59,07 %), avec sex-ratio 1,44 en faveur les hommes et un âge moyen de 46,28 ±21,82 ans.

**Tableau 8.** Répartition des UGD selon le sexe et l'âge.

Age	UG				UD				UGD				Total	
	F	%	H	%	F	%	H	%	F	%	H	%	E	%
<20	7	0,83	7	0,83	13	1,54	4	0,47	2	0,23	3	0,35	36	4,27
21-30	44	5,21	30	3,55	22	2,6	49	5,81	8	0,94	20	2,37	173	20,52
31-40	34	4,03	33	3,91	30	3,55	38	4,5	11	1,3	27	3,2	173	20,52
41-50	17	2,01	26	3,08	26	3,08	37	4,38	6	0,71	17	2,01	129	15,30
51-60	29	3,44	36	4,27	24	2,84	33	3,91	5	0,59	15	1,77	142	16,84
61-70	28	3,32	13	1,54	9	1,06	32	3,79	5	0,59	10	1,18	97	11,50
>70	13	1,54	31	3,67	8	0,94	30	3,55	4	0,47	7	0,83	93	11,03
<b>Total</b>	172	20,4	176	20,87	132	15,65	223	26,45	41	4,86	99	11,74	843	100

**F : Femmes H : Homme.**

Tous les résultats sont concordants. L'homme a une susceptibilité plus grande que la femme à faire une maladie ulcéreuse gastroduodénale, cette susceptibilité est plus marquée pour l'ulcère duodénal que pour l'ulcère gastrique (Merrot, 2008; Lwson-Ananissoh *et al.*, 2015).

Tous les âges sont concernés par la maladie ulcéreuse gastroduodénale, mais la répartition est inégale au cours des périodes de la vie. Le jeune âge de nos malades (21-40 ans) (Tab.8), a été rapportés par d'autres études (Diarra *et al.*, 2009; Joutei *et al.*, 2010; Lwson-Ananissoh *et al.*, 2015), ces constatations viennent de confirmer des faits bien connu qui font de l'ulcère une maladie du sujet jeune.

Les UGD survient à un âge plus avancé chez l'européen que chez l'africain. En effet, tous les auteurs européens situent les âges moyens entre 50 et 60 ans alors que la plupart des auteurs africain les situent avant 40 ans (Lwson-Ananissoh *et al.*, 2015).Ceci peut -être à cause de l'espérance de vie plus élevée en Europe qu'en Afrique.

Selon Merrot (2008), les ulcères gastriques deviennent plus fréquents avec l'âge et affectent autant les femmes que les hommes avec un pic de prévalence se situant de 55 à 65 ans.

### 3.2.3. Les facteurs ulcérogènes

L' UGD est une pathologie typiquement multifactorielle. La présence d'un facteur de risque ne signifie pas qu'il y a une relation de type cause- effet. Dans cette rubrique nous avons étudié l'HP, la prise de médicaments gastrotoxiques, Le régime alimentaire, l'alcool, le tabac et les facteurs psychogènes.

D'après les informations de 843 cas d'UGD, 485cas (57,53%) entre eux sont des dossiers archivés et 358 cas (42,46 %) bénéficiés des questionnaires.

Dans les 485 cas, il y a 377 cas (77,73 %) ulcères lié à l'HP et dans les 358 cas 166 cas (46,36 %) d'infection.

Dans plus de 64,41 % des cas, la notion de l'HP positive a été évaluée. Le régime alimentaire a été incriminé dans 37,70 % des cas suivis de la prise de médicaments gastrotoxiques (30,16 %), les facteurs psychogènes (25,41%), le tabac (22,06 %) et la consommation d'alcool (5,86 %).

**Tableau 9.** Les facteurs ulcérogènes.

Facteurs ulcérogènes.	Femmes		Hommes		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
<b>HP</b>	82	22,90	84	23,46	166	46,36
<b>La pris des médicaments</b>	53	14,80	55	15,36	108	30,16
<b>Le régime alimentaire</b>	64	17,87	71	19,83	135	37,70
<b>Alcool</b>	1	0,27	20	5,58	21	5,86
<b>Tabac</b>	7	1,95	72	20,11	79	22,06
<b>Psychogènes</b>	50	13,96	41	11,45	91	25,41
<b>Autre*</b>	16	4,46	12	3,35	28	7,82
<b>* : Inconnu, drogue, grossesse.</b>						

Dans notre échantillon nous avons évaluées ; environ 20,67 % des patients ayant un UGD ont des antécédents familiaux d'ulcère.

- La notion de gastrites chroniques est retrouvée chez 48 patients soit 13,4 % de l'ensemble des patients ayant un UGD.
- Le reflux gastro-oesophagien confirmé est retrouvé chez 25 patients soit 6,98 % de l'ensemble des patients ayant un UGD.

D'autres tares sont souvent retrouvées :

- 5 patients sont diabétiques de type II sous anti-diabétiques oraux.
- 7 patients ont insuffisance rénale chronique sous traitement, 1 patient suivi pour polykystose rénale et un autre pour hépatorénal syndrome sous traitement.
- 4 cas ont la notion d'hémorragie intra-alvéolaire, et 2 cas ont un antécédent de Troubles du rythme cardiaque sous traitement.
- Des antécédentes hépatites chez 2cas et thrombopénie chez un cas.
- 1 patient suivi pour hernie hiatale par glissement.

L'épidémiologie de la maladie ulcéreuse est déterminée essentiellement par les facteurs de risque infection à l'HP et traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique (AAS). Ces facteurs causent la majorité des UGD (Thiéfin et Jolly, 2004; Burri et Meier, 2011)

Le niveau de preuve est très élevé pour considérer que l'HP est le facteur causal des UGD (Lamarque *et al.*, 2012). Il est aujourd'hui estimé que 10 à 15% des patients infectés par HP développent un ulcère gastrique ou duodéal au cours de leur vie (Ferrand, 2009; Burri et Meier, 2011).

**La prise de médicaments gastrotoxiques** à l'origine de la survenue de l'ulcère a été retrouvée dans 30,16 % des cas, il s'agit presque toujours AINS, de l'aspirine et des corticoïdes. La culpabilité des AINS dans l'ulcérogénèse est un fait reconnu et admis par tous les auteurs (Chan et Leung, 2002; Steuerwald et Meier, 2003; Thiéfin et Jolly, 2004; Lamarque, 2004; Sherwood, 2006; Malfertheiner *et al.*, 2009; Burri et Meier, 2011). Les médicaments fragilisent la couche de mucus protectrice, creusent et attaquent la paroi de l'estomac (Lapinus et Bajer, 2008).

**La toxicité des AINS** et de l'aspirine pour la muqueuse gastroduodénale se manifeste par l'apparition d'érosions et parfois d'un ulcère, le plus souvent de localisation gastrique, il est fréquent que celui-ci soit asymptomatique et que sa présence ne soit révélée qu'à l'occasion de complication. Selon les enquêtes épidémiologiques, la prise d'AINS multiplierait par 5 le risque d'ulcère gastrique et par 2 à 4 celui d'hémorragie ulcéreuse (Capet *et al.*, 2001; Steuerwald et Meier, 2003; Merle *et al.*, 2004; Runge et Greganti, 2011; Burri et Meier, 2011). L'étude menée par Belaksir *et al.*, (2013) montre l'existence d'une relation entre la corticothérapie et le risque d'ulcère peptique.

Les toutes dernières études montrent que les ulcères associés ni à l'HP ni aux AINS sont peu nombreux mais leur proportion est croissante du fait de la régression du nombre liés à l'HP. Aux Etats-Unis ; ils sont en progression ; les étiologies rares des ulcères sont des infections à certains virus (Le cytomégalovirus, virus de l'immunodéficience humaine, Herpes simplex), la maladie de Crohn, la sarcoïdose, les tumeurs sécrétant de la gastrine et une hypertension intracrânienne (Steuerwald et Meier, 2003).

**Le mode alimentaire** paraît jouer un rôle prépondérant dans la maladie ulcéreuse (37,70% dans notre série). Les aliments irritant la muqueuse gastrique telle que les épices et le vinaigre, les aliments hypertoniques trop salés ou trop sucrés, les aliments ou préparation culinaire grasses, les fruits crus acides, les boissons gazeuses très minéralisées et les sodas provoquant une hypersécrétion gastrique. Des résultats des études relatives aux boissons ont montré que le café aussi est nocif. Le lait qui, s'il soulage dans les dix premières minutes, peut accroître la

douleur ulcéreuse par la suite puisque le calcium stimule la sécrétion acide (Chagri, 2016). Par contre la basse fréquence de l'ulcère dans les populations dont l'alimentation est riche en son de blé et d'huile végétale (Abdoulaye, 2009).

De nombreux travaux ont été consacrés aux relations ulcère – **tabac** ont retenu une augmentation de prévalence de fumeurs dans une population ulcéreuse (Abdoulaye, 2009 ; Burri et Meier, 2011). Les effets du tabac sur la fonction gastroduodénale sont multiples. Chez les fumeurs, la concentration salivaire de facteur de croissance épidermique est diminuée, la sécrétion acide de l'estomac est augmentée, le reflux duodéno-gastrique est plus abondant, la sécrétion de bicarbonates par la muqueuse duodénale et le pancréas en riposte à l'acidification du duodénum est moindre (Braudat, 2008 ; Abdoulaye, 2009). On outre plusieurs études suggèrent que la consommation d'**alcool** est un puissant agent ulcérogène et augmente le risque de complications gastro-duodénales sous AINS et une multiplication par 3 du risque de saignement pour les consommations importantes d'alcool (Véronique *et al.*, 2004). Il induit les ulcères par plusieurs mécanismes ; l'action corrosive sur la couche de mucus en l'érodant, ce qui permet à l'acide d'attaquer la muqueuse et il provoque une congestion de la muqueuse, ce qui engendre les ulcères (Apfelbaum et Romon, 2009).

Le rôle **du stress** comme facteur d'aggravation, c-à-d d'évolution négative permanente, n'est pas établi; tout lien entre des facteurs psychologiques et la maladie ulcéreuse est probablement complexe et multifactoriel. Les lésions de stress de la muqueuse gastrique, habituellement superficielles, sont classiquement situées dans le fundus et le corps de l'estomac. En fait, elles peuvent siéger partout dans l'estomac, mais aussi dans le duodénum et l'œsophage. Elles sont superficielles et parfois profondes, à type d'ulcération. En cas de stress, la muqueuse, fragilisée essentiellement par l'ischémie, n'est plus capable de se défendre contre l'agression (Malfertheiner *et al.*, 2009; Offenstadt et Maury, 2010). D'autre part le rôle de l'anxiété, d'émotions réprimées entraînant une hypersécrétion acide est probable (Abdoulaye, 2009).

**La sécrétion des pepsinogènes** érode la couche de mucus qui normalement forme un gel à la surface de la muqueuse. Cependant son action reste très limitée en surface, car elle ne peut diffuser à l'intérieur du gel, lequel est renouvelé en permanence à partir de l'épithélium (Abdoulaye, 2009).

L'ulcère peut n'être qu'un des éléments du **Syndrome de Zollinger-Ellison** considéré comme cause rare. C'est une maladie provoquée par sécrétion ectopique de gastrine par les cellules

bêta des îlot de Langerhans du pancréas qui a comme conséquence l'hypersécrétion de gastrine et une hypersécrétion en résultant d'acide gastrique (Burri et Meier, 2011; Carlos, 2013).

**Les facteurs génétiques** et l'hérédité peuvent également avoir un rôle à jouer dans la causalité des UGD (Stellman et Dufresne, 2000). D'après Abdoulaye (2009), la prévalence de l'ulcère gastro-duodéal est plus élevée chez les parents du premier degré d'un patient atteint d'ulcère gastrique ou duodéal. Dans les familles comptant de nombreux ulcéreux duodéaux, la particularité la plus souvent observée est une augmentation du taux sérique de pepsinogène I, caractère apparemment transmis selon le mode autosomique dominant.

En effet, des antécédents familiaux d'ulcère gastroduodéal chez un sujet augmentent ses risques de développer un ulcère. Il existe une prédominance masculine et le risque d'UGD se révèle plus élevé chez les personnes du groupe sanguin O que chez les sujets des groupes A, B ou AB. Certaines familles d'ulcéreux gastriques présentent une concentration élevée de pepsinogène II dans le sérum (Gimenez, 2000; Abdoulaye, 2009; Malfertheiner *et al.*, 2009).

L'hypertension, l'obésité et le diabète de type II augmentent les risques d'ulcères. Les personnes qui en souffrent présentent un risque élevé d'ulcères que ceux qui n'en ont pas (Renate, 2008).

### 3.2.4. Les données cliniques

Le tableau montre que les douleurs épigastriques sont relevées chez 216 patients (60,33%) parmi 358 cas ; elles sont accompagnées de vomissements ou des nausées chez 172 patients (48,04%). Une anémie est observée dans 56 cas (15,64%). L'UGD se manifeste par une hémorragie digestive dans 142 cas (39,66%) avec une prédominance des UD.

Chez certains porteurs d'ulcère gastroduodéal évolutif, les symptômes ulcéreux sont absents. Il y a donc tout lieu de croire que la fréquence de ce type d'ulcère est sous-estimée (Malfertheiner *et al.*, 2009).

**Tableau 10.** Les Symptologies cliniques des UGD.

Signes	UG		UD		UGD		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
<b>Douleur épigastrique</b>	122	34,07	35	9,77	59	16,48	216	60,33
<b>Douleur abdominale</b>	59	16,48	22	6,14	36	10,05	117	32,68
<b>Vomissement et nausée</b>	90	25,13	36	10,05	46	12,84	172	48,04
<b>Hémorragie digestive</b>	52	14,52	76	21,22	14	3,91	142	39,66
<b>Dyspepsie</b>	25	6,98	15	4,18	7	1,95	47	13,12
<b>perte d'appétits</b>	53	14,8	15	4,18	34	9,49	102	28,49
<b>Anémie</b>	21	5,86	28	7,821	7	1,95	56	15,64
<b>Autre*</b>	71	19,83	28	7,82	52	14,52	151	42,17

\* : Ballonnement, constipation, diarrhée, dysphagie, éruption cutanée, fatigue et gaz.

Le symptôme cardinal d'un ulcère est la douleur épigastrique. Elle est décrite comme « rongeante » ou « perforante », comme une violente sensation de faim. Les ulcères duodénaux sont associés à une douleur à jeun, s'atténuant après un repas, et les douleurs des ulcères gastriques s'aggravent typiquement après les repas. Une autre caractéristique de ces douleurs est leur périodicité: Après des mois d'intervalles asymptomatiques, les symptômes réapparaissent. Cette présentation classique est toutefois l'exception. Chez la plupart des patients, les douleurs sont indéterminées et ne peuvent être différenciées de la dyspepsie fonctionnelle (de type ulcère) nettement plus fréquente, surtout chez les jeunes patients. Souvent, les patients âgés souffrant d'ulcère ne mentionnent que des symptômes non spécifiques et chez environ un tiers d'entre eux, l'évolution est totalement asymptomatique. Lors de l'anamnèse, il convient de questionner de manière ciblée les patients au sujet des signes d'alarme (perte de poids involontaire, baisse des performances, fatigue chronique, signes d'obstruction, hémorragie gastro-intestinale), des antécédents d'ulcères et de la prise de médicaments, tels qu'AINS, AAS et autres inhibiteurs de l'agrégation thrombocytaire, corticoïdes et anticoagulants (Steuerwald et Meier, 2003; Pillon, 2008; Malfertheiner *et al.*, 2009; Alexandre *et al.*, 2009 ; Burri et Meier, 2011; Bessède, 2012).

### 3.2.5. Les données endoscopiques

Les données endoscopiques du (Tab.11) montrent que l'ulcère est plus répandu dans l'antre (44,60%) et la partie antro-fundique (27,75%). Le bulbe était le siège de 11,86 % des ulcères (Tab.11).

**Tableau 11.** Siège des UGD.

siège	Effectif	%
<b>Antre</b>	376	44,60
<b>Cardia</b>	8	0,94
<b>Fundus</b>	96	11,38
<b>Bulbes</b>	100	11,86
<b>Antre + bulbe</b>	29	3,44
<b>Antro- fundique</b>	234	27,75
<b>Total</b>	843	100

Ces résultats sont en accord avec ceux de plusieurs travaux qui mènent à l'association fréquente à la gastropathie antrale ou corporeoantrale ont été rapportés par d'autres études (Brown, 2000; Korwin, 2007; Rothenbacher et Brenner, 2003; Diarra *et al.*, 2009).

### 3.2.6. Les complications de l'UGD

Les complications des UGD sont relativement fréquentes et elles sont quelquefois suffisamment importantes pour mettre la vie du patient en danger. Dans notre série, Parmi 843 cas des ulcères gastroduodénaux, 244 patients souffrent des complications d'ulcère. L'hémorragie digestive est la complication dominat suivie par la perforation, le cancer et en fin la sténose bulbaire. Dans les cas d'UGD la perforation de l'estomac est plus fréquente que la perforation bulbaire. Aucun risque de cancer duodénal n'a été observé.

Le plus souvent, il s'agit d'une hémorragie gastrointestinale, dont le risque augmente avec l'âge, et les hémorragies sont plus fréquentes en cas d'ulcère asymptomatique (Burri et Meier, 2011).

Sur le plan épidémiologique, 20 % des ulcères se compliquent d'hémorragies et 40 % des hémorragies digestives seraient d'origine ulcéreuse. Elles peuvent se manifester soit sous la forme d'une spoliation sanguine à bas bruit avec anémie hypochrome microcytaire ferriprive, soit sous la forme d'une hémorragie aiguë avec hématomèse et/ou méléna (Merle *et al.*, 2004; Pillon, 2008).

**Tableau 12.** Les Complications selon le type d'ulcère.

Les complications d'ulcère	UG		UD		UGD		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Hémorragie digestive	23	9,42	85	34,83	29	11,88	137	56,14
Perforation estomac	0	0	0	0	67	27,45	67	27,45
perforation bulbaire	0	0	2	0,81	5	2,04	7	2,86
Sténose bulbaire	0	0	7	2,86	6	2,45	13	5,32
Sténose pylorique	1	0,40	2	0,81	1	0,40	4	1,63
Cancer	16	6,55	0	0	0	0	16	6,55
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>16,39</b>	<b>96</b>	<b>39,34</b>	<b>108</b>	<b>44,26</b>	<b>244</b>	<b>100</b>

Les UGD hémorragiques sont la principale cause d'hémorragie digestive haute en représentant environ 36 % des cas. L'incidence des ulcères hémorragiques se situe entre 19,4 à 57 cas pour 100000 habitants par an dans les pays européens et de 48 à 160 cas pour 100000 habitants aux Etats-Unis. Bien qu'une diminution des hospitalisations pour UGD soit observée depuis quelques années, la mortalité reste stable entre 2,5 et 5,8 % (Branche et Khaldi, 2016).

Les perforations sont nettement plus rares (2–10%) et s'observent plus fréquemment en cas d'ulcère duodéal qu'en cas d'ulcère gastrique (Burri et Meier, 2011; Rebibo *et al.*, 2016), où la perforation est préférentiellement localisée au niveau de la face antérieure du bulbe duodéal. En effet, les deux principales causes de perforation sont l'infection à HP et la prise d'AINS (Merle *et al.*, 2004; Mouly *et al.*, 2013; Rebibo *et al.*, 2016). Les ulcères sur la paroi antérieur de l'estomac ou du duodénum peuvent perforer directement à la cavité péritonéale, tandis que les ulcères sur la paroi postérieur de l'estomac ou de duodénum résultent habituellement dans muré- ou « ont confiné » la perforation (Baert, 2008).

La sténose du pylore consécutive à un ulcère est particulièrement rare et elle doit faire soupçonner une cause maligne (Burri et Meier, 2011). Pilon (2008) rapporte que cette complication touche 2 % des ulcères duodénaux. Un tableau d'occlusion digestive avec vomissements postprandiaux précoces itératifs est noté. Il s'agit soit d'une sténose inflammatoire oedémateuse cédant sous traitement médical (sonde nasogastrique en aspiration

et inhibiteurs de la pompe à protons), soit d'une sténose fibreuse compliquant l'évolution d'un vieil ulcère chronique et relevant d'un traitement chirurgical après échec du traitement médical. Des études récentes de Yi-Chia *et al.* (2016) ont montré que le cancer gastrique est une grande menace mondiale pour la santé et la troisième principale cause de décès par cancer dans le monde entier ont causé environ plus de 720.000 décès par an à l'échelle mondiale.

### 3.3. Etude des UGD lié à l'HP

#### 3.3.1. La fréquence des UGD lié à l'HP

La maladie ulcéreuse gastrique et duodénale a connu une révolution dans son évolution et son traitement durant les dernières années, depuis la découverte de l'HP par Marshall et Warren. Plusieurs travaux ont été menés sur cette pathologie dans le monde et en Afrique. Ils ont été effectués essentiellement en milieu urbain. Son incidence semble être en diminution marquée ces dernières années (Diarra *et al.*, 2009).

La fréquence globale des UGD lié à l'HP est de (23,26 %) de la population étudié. Parmi 843 cas des UGD, 543 cas entre eux sont des ulcère à HP correspond à 64,41 %. L'UD présente le pourcentage dominant par 46,96 % (Tab.13).

**Tableau 13.** Les UGD lié à l'HP.

Type d'ulcère	Nombre des cas lié à l'HP	%
UG	214	39,41
UD	255	46,96
UGD	74	13,62
<b>Total</b>	<b>543</b>	<b>100</b>

Depuis la découverte de son rôle dans l'ulcérogenèse gastroduodénale, l'éradication de l'HP est responsable d'une diminution de la prévalence de l'ulcère gastroduodénal (Rothenbacher et Brenner, 2003; Malfertheiner *et al.*, 2009; Burriet Meier, 2011; Chagri, 2016). La maladie ulcéreuse semble particulièrement liée à la topographie de la gastrite et à la virulence des souches impliquées (Bessède, 2012).

Selon Botuna Eleko (2003), il est généralement accepté que l'HP soit un facteur étiologique majeur dans la maladie ulcéreuse duodénale et même la relation entre l'HP et l'ulcère gastrique a été rapportée.

Chez la majorité des patients souffrant d'ulcère duodénal (90–95%) et gastrique (60–90%), une infection à l'HP peut être mise en évidence. En effet, une tendance en nette régression dans

l'hémisphère nord industrialisé. Dans le Tiers-Monde, l'infection à l'HP est toujours très élevée (Rothenbacher et Brenner, 2003; Botuna Eleko, 2003; Steuerwald et Meier, 2003; Burri et Meier, 2011; Chagri, 2016). Cependant, l'infection à HP reste fréquente en Europe et en Asie dans les populations immigrées provenant des pays émergents ou en voie de développement (Breurec, 2011; Chagri, 2016).

### 3.3.2. Facteurs de risque de l'infection à l'HP

Vu la fréquence élevée des UGD associée à l' HP, nous avons étudié les différents facteurs favorisant la survenue de cette pathologie. Selon Mégraud (2003), Les modalités de transmission semblent différentes entre les pays développés et les pays en développement.

#### A. Le sexe et l'âge

A partir des résultats de notre enquête, les UGD à HP sont prédominant au groupe d'âge de 21-30 ans. Le sexe masculin était dominant, avec 303 hommes soit 55,8 % et 240 femmes soit 44,1 %. Le sexe Ratio de 1.26 en faveur des hommes (Tab.14).

**Tableau 14.** Répartition selon le sexe et l'âge.

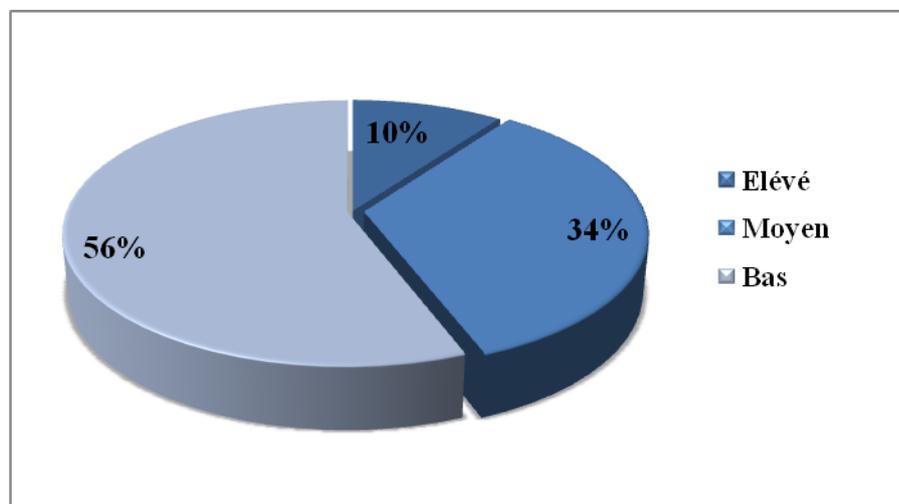
Age	UG				UD				UGD				Total	
	F	%	H	%	F	%	H	%	F	%	H	%	E	%
<20	3	0,35	3	0,35	10	1,18	4	0,47	0	0	2	0,23	22	4,05
21-30	20	2,37	19	2,25	24	2,84	25	2,96	3	0,35	14	1,66	105	19,33
31-40	14	1,66	19	2,25	21	2,49	25	2,96	6	0,71	11	1,3	96	17,67
41-50	11	1,3	19	2,25	22	2,6	24	2,84	4	0,47	9	1,06	89	16,39
51-60	22	2,6	30	3,55	17	2,01	21	2,49	4	0,47	8	0,94	102	18,78
61-70	21	2,49	9	1,06	14	1,66	18	2,13	2	0,23	3	0,35	67	12,33
>70	6	0,71	18	2,13	13	1,54	17	2,01	3	0,35	5	0,59	62	11,41
<b>total</b>	<b>97</b>	<b>11,5</b>	<b>117</b>	<b>13,87</b>	<b>121</b>	<b>14,35</b>	<b>134</b>	<b>15,89</b>	<b>22</b>	<b>2,6</b>	<b>52</b>	<b>6,16</b>	<b>543</b>	<b>100</b>

De nombreuses études démontrent la relation positive entre l'infection à l'HP et le bas âge. L'immaturité de la muqueuse gastrique à l'âge d'enfance est un facteur favorisant l'implantation de la bactérie. Ainsi, la légère prévalence chez les hommes que chez les femmes

(Botuna Eleko, 2003; Essadik *et al.*, 2013 ). Ces résultats concordent avec ceux retrouvés dans notre étude. L'âge d'acquisition peut varier beaucoup selon les communautés et l'époque. Il existe très peu de cohortes suivies pendant de longues périodes qui documentent l'âge d'acquisition (Rothenbacher et Brenner, 2003; Mégraud, 2003).

### B. Situation socio-économique

Le plus important facteur, à part l'âge, en ce qui concerne l'infection à l'HP, est le statut socio-économique. Plus pauvre est la population, plus tôt elle sera infectée dès le jeune âge, et plus élevé sera le taux cumulé de l'infection (Luman, 2002; Rothenbacher et Brenner, 2003; Botuna Eleko, 2003; Essadik *et al.*, 2013). Dans notre série 56 % patients avaient un niveau socio-économique bas (Fig. 25).

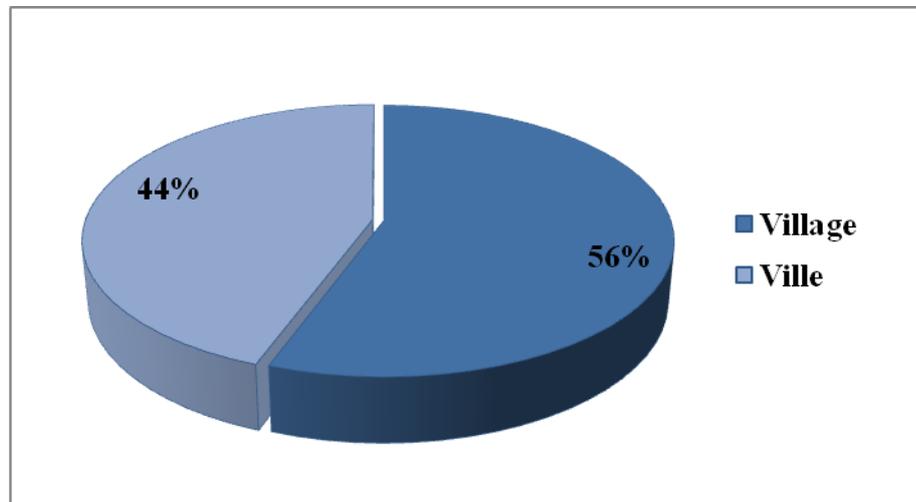


**Figure 25.** La répartition selon le niveau socio-économique.

L'ensemble des études épidémiologiques publiées, suggère très fortement qu'un faible niveau socio-économique, et des conditions précaires d'hygiène (promiscuité, entassement dans la même chambre. partage du lit, absence d'installation sanitaires, ...) particulièrement pendant l'enfance apparaissent comme les facteurs de risque principaux de l'infection. Donc, le sous développement, la faible scolarité ou de faibles revenus interviennent en fait comme marqueurs de situations à risque, situations qu'il faut probablement rattacher aux conditions de vie et à l'hygiène (Luman, 2002; Suerbaum et Michetti, 2002 ; Botuna Eleko, 2003; Czinn, 2005; Burri et Meier, 2011; Breurec, 2011; Essadik *et al.*, 2013). Un autre facteur d'infection se vérifie lorsque des appareillages médicaux (endoscopes, instruments d'hygiène dentaire) sont utilisés sans être désinfectés entre deux patients (Broutet *et al.*, 1995; Chagri , 2016).

### C. Distribution géographique

La répartition des patients selon leur habitat révèle que les villageois prédominent avec un pourcentage de 56% et semble plus exposés à la maladie ulcéreuse liée à l'HP (Fig.26).



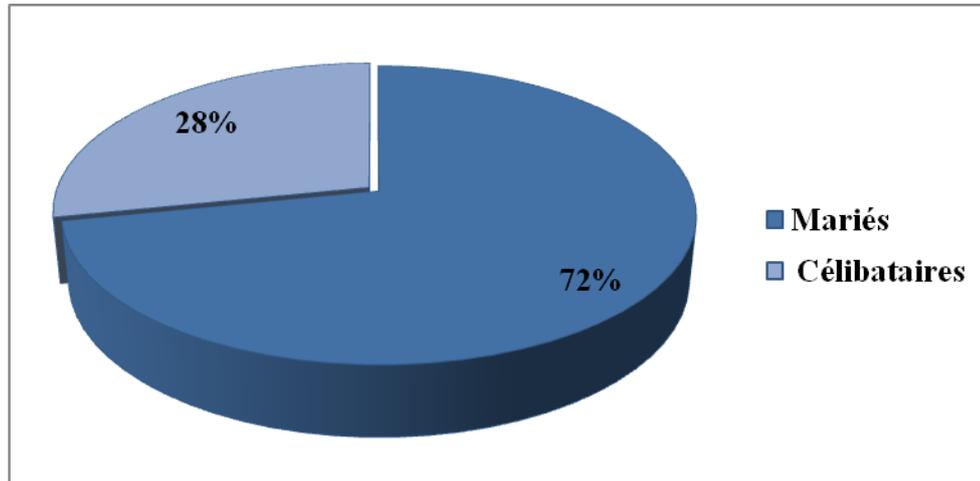
**Figure 26.** La répartition selon l'habitat.

La distribution géographique de l'infection à l'HP est associée principalement à l'état de développement économique (Brown, 2000). En général, le taux d'infection décroît avec l'amélioration des conditions socio-économiques, relation qui prétendument reflète les changements dans le style de vie lesquels influencent l'acquisition de la bactérie. Par ailleurs, la prévalence de l'infection est par conséquent habituellement basse dans les pays industrialisés par rapport aux pays non-industrialisés, un fait qui est particulièrement prononcé chez l'enfant et le jeune adulte (Botuna Eleko, 2003 ; Essadik *et al.*, 2013)

De nombreuses études mettent en exergue le rôle de réservoir de l'HP des animaux, notamment les singes, les chats, le mouton, les cafards, et peut être même les mouches. Les mouches et les cafards peuvent, via des contacts possible matières fécales/aliments, véhiculer de faible quantité de bactérie (Suerbaum et Michetti, 2002 ; Mégraud, 2003 ; Breurec, 2011; Chagri , 2016).

### D. Relation avec l'entourage

La répartition des patients selon le statut matrimonial est résumée dans la figure 27. Nous avons noté 72 % de cas chez des patients mariés et les célibataires représentent 28 %.



**Figure 27.** La répartition selon le statut matrimonial.

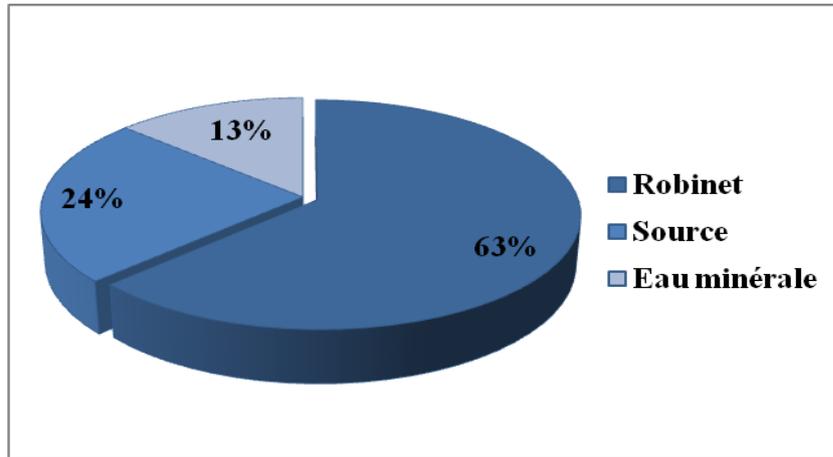
Le taux d'infection, a été étudié dans l'entourage immédiat de sujets porteurs de l'HP. Il a ainsi été montré que les parents d'enfants infectés, avaient significativement plus souvent des anticorps anti HP que les parents des enfants non infectés. Parmi les conjoints, une telle relation a pu être observée également. L'infection à l'HP peut donc s'agréger par foyer (Luman, 2002; Suerbaum et Michetti ,2002; Rothenbacher et Brenner, 2003; Czinn, 2005; Chagri, 2016).

En dehors de la famille, la fréquentation d'une crèche serait un facteur de risque de l'infection. La vie en institution s'accompagne également d'un risque élevé de transmission. Ceci a été bien montré dans une étude où le typage moléculaire des souches a été réalisé (Mégraud, 2003; Breurec, 2011).

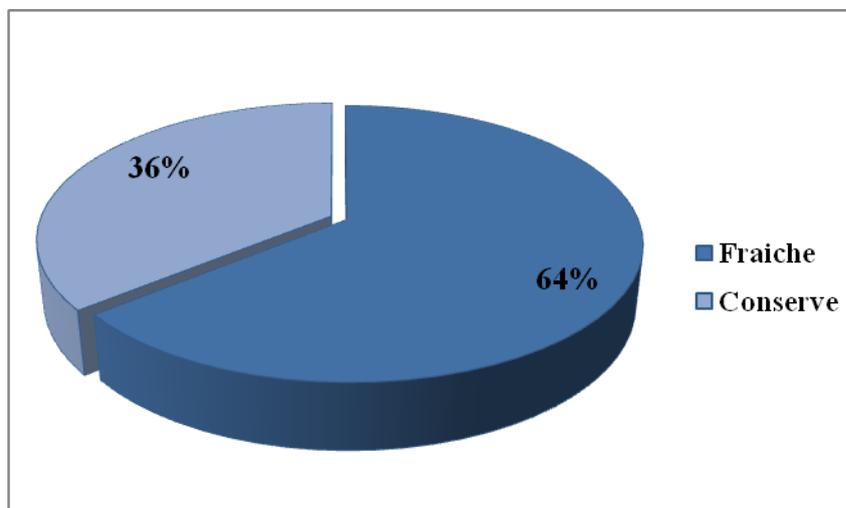
Dans la vie adulte, certaines circonstances amenant une grande promiscuité peuvent être une cause de contamination. La population exposée sera d'autant plus importante que le nombre de sujets contaminés dans l'enfance est bas (Mégraud, 2003; Breurec, 2011).

### **E. La qualité de l'eau et la nutrition**

L'eau et l'alimentation pourraient être des réservoirs occasionnels. puisque la survie de la bactérie a pu être obtenue après contamination artificielle de ces milieux (Luman, 2002; Suerbaum et Michetti, 2002; Botuna Eleko, 2003; Czinn, 2005; Breurec, 2011; Bessède, 2012; Essadik *et al.*, 2013; Chagri , 2016) (Fig.28 et Fig. 29).



**Figure 28.** La répartition selon les sources d'eau.



**Figure 29.** La répartition selon la nutrition.

A l'aide de PCR et d'hybridation *in situ* en fluorescence, l'ADN de l'HP a été retrouvée dans l'eau ou au sein de biofilms présents au niveau de puits, rivières et des réseaux de distribution. Cependant, la détection d'ADN de l'HP par PCR ne prouve en rien que ces bactéries sont viables et donc transmissibles (Breurec, 2011).

La contamination des crudités se ferait par l'intermédiaire d'eau contaminée utilisée pour l'irrigation ou le lavage, ce qui implique que l'HP soit capable de survivre dans l'eau. En plus, l'HP pourrait résister à la chloration (Breurec, 2011; Chagri, 2016). L'HP peut survivre dans un milieu aquatique mais pas pendant de longues périodes en dehors de son environnement normal (Luman, 2002; Bessède, 2012).

Elle a en outre été détecté dans le lait de vache et de mouton, la bactérie était détectée par PCR dans 72 % des échantillons du lait cru et dans 55 % des échantillons du lait pasteurisé testés (Breurec, 2011; Chagri, 2016).

## F. Prédilection génétique

Dans notre série, près de 16.86 % des UGD lié à l'HP se manifestent chez des personnes ayant des antécédents familiaux l'ulcère lié à l'infection dans la famille proche. En plus, plusieurs cas sont liés à des gastrites chroniques.

Il semblerait que le bagage génétique joue un rôle important dans l'infection à l'HP mais ceci n'est pas encore bien élucidé. Plusieurs études de typage génétique ont montré que l'acquisition de l'infection peut survenir à la fois de l'intérieur et de l'extérieur de la famille mais que la transmission intrafamiliale était prédominante (Breurec, 2011; Hosseini *et al.*, 2012).

Des études conduites chez des jumeaux suggèrent par ailleurs une prédisposition génétique aux ulcères associés à l'HP. Les résultats sont néanmoins controversés et ils n'ont pas de signification pour la pratique clinique (Botuna Eleko, 2003; Burri et Meier, 2011). La transmission intrafamilial semble être l'itinéraire de l'infection principal, et le dactylographie d'ADN a prouvé que chez les membres d'une famille ont la même tension des bactéries, avec la diversité génétique autrement élevée, est souvent trouvée (Rothenbacher et Brenner, 2003; Czinn, 2005).

Chagri (2016) a rapporté que de véritables formes familiales d'ulcères duodénaux ont introduit l'hypothèse d'une susceptibilité génétique à la maladie ulcéreuse. L'hyperpepsinogénémie familiale de type I était une cause connue d'ulcère duodéal familial, mais la gastrite à l'HP est également une cause d'hyperpepsinogénémie, faisant supposer que ces familles étaient contaminées par l'HP.

D'après El Eshmawy (2011), la prévalence des infections à l'HP est particulièrement élevée chez les patients atteints de diabète de type 1. Cela s'explique pour certains par la diminution de la motricité gastrique et de l'activité péristaltique chez ces patients, laquelle favoriserait la colonisation bactérienne. D'autres avancent l'hypothèse de modification chimique de la muqueuse gastrique qui faciliterait l'adhérence bactérienne à sa surface.

## G. Tabac et alcool

Dans notre échantillon, les habitudes de tabac et d'alcool sont incriminées dans 22,06 % et 5.86% des cas respectivement (Tab.9). Les résultats obtenus par d'autres études ont été contradictoires, les uns rapportant que la consommation de tabac et d'alcool était négativement associée à l'infection à l'HP (effet protecteur) pendant que d'autres auteurs rapportaient que la prévalence semblait augmenter avec l'augmentation de la dose de nicotine et d'alcool (Botuna Eleko, 2003; Rothenbacher et Brenner, 2003).

## I. Prise des médicaments

Bien que le rôle des médicaments (AINS, l'aspirine...) dans la maladie ulcéreuse gastrique à HP positif reste controversé, la majorité des auteurs suggèrent qu'il n'y a pas de relation entre les AINS et l'HP (Gisbert *et al*, 2006). En effet, l'histologie dans l'ulcère gastrique à HP positif est totalement différente de celle de l'ulcère gastrique par utilisation des AINS (Van Zanten, 2000). Par ailleurs De Korwin (2007) a rapporté que la consommation importante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'aspirine à faible dose augmente la persistance de l'infection dans une population vieillissante favorisant la survenue de l'adénocarcinome gastrique. De même le stress peut être responsable d'un déséquilibre neurohormonal diminuant la résistance à l'infection par l'HP (Chagri, 2016).

### 3.3.3. Les données cliniques

Les douleurs épigastriques sont les symptômes les plus fréquents, retrouvées chez 121 patients sur 166 cas (soit 72,89 %). Ces douleurs souvent accompagnées d'autres signes, tels que :

- Les hémorragies digestives sont observées chez 90 patients (54,21%). En effet, c'est le symptôme dominant dans les UGD à HP.

- Vomissements dans cas 86 (soit 51,8%).

**Tableau 15.** Les signes cliniques d'UGD lié à l'HP.

Signes	UG		UD		UGD		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
<b>Douleur épigastrique</b>	42	25,3	20	12,04	59	35,54	121	72,89
<b>Douleur abdominale</b>	15	9,03	10	6,02	36	21,68	61	36,74
<b>Vomissement et nausée</b>	23	13,85	17	10,24	46	27,71	86	51,8
<b>Hémorragie digestive</b>	28	16,86	48	28,91	14	8,43	90	54,21
<b>Dyspepsie</b>	17	10,24	10	6,02	7	4,21	34	20,48
<b>perte d'appétits</b>	10	6,02	8	4,81	34	20,48	52	31,32
<b>Anémie</b>	10	6,024	13	7,83	7	4,21	30	18,07
<b>Autre*</b>	8	4,81	13	7,83	52	31,32	73	43,97

\* : Ballonnement, constipation, diarrhée, dysphagie, éruption cutanée, fatigue et gaz.

L'infection par l'HP n'entraîne des signes cliniques que pour une partie minoritaire de la population infectée; donc il s'agit d'une infection asymptomatique (Ferrand, 2009; Burri et Meier, 2011).

Cependant les patients atteints peuvent se plaindre de manière caractéristique. Les douleurs abdominales coïncident qui survient 2 à 3 h après les repas ou le réveil et qui peut être soulagée par la nourriture et des antiacides (Czinn, 2005; Chagri, 2016)

Chagri (2016) avancent que l'infection à l'HP multipliait le risque d'ulcère hémorragique par 2 en sachant que tous les patients inclus et leurs contrôles recevaient des AINS.

Le rôle de l'infection à HP dans la survenue de symptômes dyspeptiques a été confirmé. L'éradication de l'HP favorise la disparition des symptômes dyspeptiques (Moayyedi *et al.*, 2003; De Korwin, 2013).

Il existe une relation certaine entre l'infection par l'HP et la modulation des réponses immunitaires. L'HP est associé à l'apparition de maladies auto-immunes, l'éradication de cette bactérie permet donc l'amélioration de nombreux désordres immunologiques (Imai *et al.*, 2009). Des preuves existent également pour les anémies ferriprives inexplicables causées par une malabsorption du fer liée au saignement ou à l'hémorragie d'érosions gastriques causée par l'ulcère (Czinn, 2005 ; Malfertheiner *et al.*, 2007; De Korwin, 2008; Lamarque *et al.*, 2012). La carence en vitamine B12 a été aussi confirmée : Une gastrite atrophique diffuse à HP pourrait diminuer aussi l'absorption de la vitamine B12 par l'hypochlorhydrie et le déficit en facteur intrinsèque induits et provoquer une anémie parobiermérienne, éventualité rare (Sipponen *et al.*, 2003; Lamarque *et al.*, 2012).

Finalement des résultats préliminaires sont en faveur d'une diminution de la production gastrique de ghréline (Hormone qui stimule l'appétit) par l'infection à l'HP, corrélée au degré d'atrophie muqueuse, qui pourrait agir sur le statut nutritionnel, notamment chez la personne âgée (Salles, 2007; De Korwin, 2008; Weigt et Malfertheiner, 2009).

### 3.3.4. Données endoscopiques

La colonisation par l'HP concerne d'une manière générale l'ensemble de la muqueuse gastrique. L'évolution clinique dépend néanmoins de la répartition et du degré de sévérité de l'infection (Burri et Meier, 2011).

Les résultats obtenus ont démontré que la localisation préférentielle de l'HP est l'antre gastrique. En effet, 45,48 % des lésions sont attribuées à l'antre, 36,83 % sont observées au niveau du fundus. Par contre, le cardia reste le siège le moins infecté (0,73 %) (Tab.16)

**Tableau 16.** Le siège d'ulcère à l'HP.

Siège	Effectif	%
<b>Antre</b>	247	45,48
<b>Cardia</b>	4	0,73
<b>Fundus</b>	76	13,99
<b>Antre + bulbe</b>	16	2,94
<b>Antro- fundique</b>	200	36,83
<b>Total</b>	543	100

D'après Joutei et ces collaborateurs (2010), le siège de prolifération de HP est l'antre gastrique par excellence.

Ferrand (2009) a rapporté que pour 10 à 15% des patients, l'infection chronique est responsable d'une gastrite au niveau de l'antre de l'estomac qui évolue vers un ulcère gastrique ou duodénal. La lésion initiale, qui passe le plus souvent inaperçue, est une gastrite aiguë. En l'absence d'éradication d'HP, elle évolue vers une gastrite chronique. La gastrite peut être étendue à tout l'estomac, La gastrite antrale est associée à l'UD alors que l'atteinte fundique prédominante est associée à l'UG et au cancer (Chan et Leung, 2002; Rothenbacher et Brenner, 2003; Burri et Meier, 2011; White *et al.*, 2015; Chagri, 2016).

Dans l'UD, la gastrite chronique est à prédominance antrale, n'étant que superficielle au niveau du fundus, ce qui explique que la sécrétion gastrique acide y soit normale ou excessive. L'hyperchlorhydrie gastrique conduirait à une augmentation de l'acidité au niveau du duodénum qui produirait alors une métaplasie antrale protectrice. Alors qu'en conditions physiologiques HP ne peut infecter le duodénum, cette métaplasie permet la colonisation par HP, résultant en une inflammation locale qui fragilise la muqueuse et prédispose à l'apparition d'un UD. Cependant sa colonisation par HP n'est pas constante, et 10 à 20 % des UD ne sont pas associés à sa présence (Chan et Leung, 2002; Mignon, 2005; Ferrand, 2009; Burri et Meier, 2011; White *et al.*, 2015).

### 3.3.5. Les complications de l'UGD lié à l'HP

L'éradication de HP est indispensable en cas d'infestation. Elle entraîne une réduction majeure des rechutes et des complications ulcéreuses (Mignon, 2005).

L'hémorragie digestive est la complication dominante dans les UGD lié à HP, puis la perforation de l'estomac qui est plus répondu dans l'ulcère double. Le cancer gastrique représente 5,5 % des complications d'UG à HP, mais aucun risque de cancer duodénal a été observé (Tab.17).

**Tableau 17.** Les Complications d'UGD à l'HP selon le type d'ulcère.

Les complications	UG		UD		UGD		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
<b>Hémorragie digestive</b>	13	5,32	33	13,52	11	4,50	57	52,29
<b>Perforation estomac</b>	0	0	0	0	28	11,47	28	25,68
<b>Perforation bulbaire</b>	0	0	1	0,41	4	1,63	5	4,57
<b>Sténose bulbaire</b>	0	0	5	2,04	5	2,04	10	9,17
<b>Sténose pylorique</b>	1	0,40	1	0,41	1	0,40	3	2,75
<b>Cancer</b>	6	2,45	0	0	0	0	6	5,5
<b>Total</b>	20	8,19	40	16,39	49	20,08	109	100

Dans les cas les plus graves: L'infection peut se manifester par des complications telles qu'une hémorragie digestive (hématémèse, méléna), une perforation avec péritonite ou une obstruction gastrique par suite d'un oedème du canal pylorique (Chagri, 2016).

Mais étant donné que le cancer gastrique n'est constaté que sur un petit nombre des personnes infectées par l' HP, ce dernier n'est pas une cause suffisante pour expliquer l'ensemble des cancers gastriques. L'étiologie serait donc multifactorielle. Plusieurs études de cohorte dans des populations différentes soutiennent que l'HP est associé au développement du cancer de l'antra gastrique (Chan et Leung, 2002; Botuna Eleko, 2003; Burri et Meier, 2011; Lamarque *et al.*, 2012).

L'évolution vers le cancer gastrique peut être liée à des facteurs génétiques (polymorphisme des gènes de certaines cytokines), des facteurs environnementaux (consommation de sel, régime carné...) mais les facteurs bactériens sont prédominants (Breurec, 2011; Varon et Mégraud, 2013). Aussi, la gastrite à HP peut entraîner une atrophie et une métaplasie intestinale, et finalement un cancer gastrique dans 1 cas sur 100. Dans une étude 8,4 % des malades ayant une métaplasie intestinale développaient un cancer dans les 10 ans (Delchier, 2004; Burriet Meier, 2011).

Le mécanisme exact par lequel l'infection à l'HP cause le cancer gastrique n'est pas encore connu. Mais plusieurs études ont tenté d'expliquer cette association (Lambert, 2010). Les inflammations chroniques causées par l'infection à l'HP augmenteraient le risque de cancer d'estomac. Les tissus infectieux peuvent générer des facteurs de risque endogènes qui contribuent au développement de cancer d'estomac comme par exemple l'oxygène réactive, les espèces de nitrogène (oxyde nitreux, peroxinitrite) qui induisent un stress oxydatif et peut entraîner les dommages cellulaires et de l'ADN (Botuna Eleko, 2003).

Dans les pays développés, la prévalence de l'infection par l'HP diminué parallèlement à la diminution de l'incidence du cancer gastrique. La prédominance du cancer gastrique dans les populations à faible statuts socio-économique est à rapprocher d'une prédominance de l'infection à l'HP dans ces groupes. Le risque au cours de la vie de développer un cancer gastrique avec infection à l'HP reste cependant faible. Les facteurs de susceptibilité de l'hôte et les facteurs bactériens jouent un rôle majeur dans la progression de l'infection à l'HP jusqu'au stade de cancer gastrique (Lambert, 2010).

*Chapitre 3: Etude  
ethnobotanique*

## **1. Introduction**

Parmi les disciplines scientifiques qui intéressent à la phytothérapie traditionnelle de plusieurs maladies aiguës et chroniques, l'ethnobotanique est considérée comme une science qui permet de traduire le savoir de faire populaire en savoir scientifique. De plus, elle connaît un regain d'intérêt dans nombreux pays à travers le monde, notamment dans les pays du Maghreb. En effet, un grand nombre de plantes sont utilisées en médecine traditionnelle en Algérie dont certaines pour traiter des maladies gastro-intestinales y compris l'UGD à HP.

L'Algérie, par sa situation géographique, offre une végétation riche et diverse. L'intérêt porté à ces plantes n'a pas cessé de croître au cours de ces dernières années. A cet effet, et dans le cadre de la valorisation de la flore algérienne, on s'est intéressé à une étude ethnobotanique dans la région de Sétif (Est algérien), qui présente une diversité lithologique, structurale et floristique assez importante. Cette étude consiste à l'élaboration et au dépouillement d'une série d'enquêtes ethnobotaniques afin d'inventorier les plantes médicinales et de collecter le maximum d'informations concernant les usages thérapeutiques pratiqués dans cette région.

## **2. Matériels et méthodes**

### **2.1. Cadre géographique d'étude**

Notre enquête est effectuée au niveau de la wilaya de Sétif, cette dernière occupe une position centrale. Grâce à l'important réseau de communication notamment les routes nationales, Sétif est devenue un passage obligatoire des flux venant de sud vers les ports de Jijel et Bejaia, et des mouvements entre l'ouest et l'est elle est limitée au Nord par les wilayas de Bejaia et Jijel; à l'Est par la wilaya de Mila; au Sud par les wilayas de Batna et M'Silla et à l'Ouest par la wilaya de Bordj Bou Arreridj. Elle est composée de 60 communes réparties en 20 Daïras (Annexe 3) Elle s'étend sur une superficie de 6.549,64 km<sup>2</sup> et son altitude est comprise entre 900 et 2000m. Le relief est relativement accidenté dans sa partie Nord, dominé par les montagnes boisées ; il est plutôt plat dans ses parties centrale et celle du Sud ou émergent quelques mamelons dénudés (Kaabache et Mebrak, 2010). Elle est classée en deuxième après la capitale en termes de population; 1.699.738 habitants au début de 2014 (DST, 2015).

De nombreux facteurs interviennent pour déterminer le climat de la wilaya de Setif. Ces facteurs sont : L'altitude estimée à 1100 m, l'éloignement de près de 100 Kms de la mer

méditerranée ; sa situation relativement aux hauts plateaux de l'Est et le fait qu'elle soit, bien sur, entourée de montagnes. La conjugaison de ses facteurs fait la wilaya jouit d'un climat continental semi-aride se caractérisant par des étés chauds et secs et des hivers pluvieux et froids. La région enregistre en hiver une importante pluviométrie, mis qui n'est pas uniforme pour toutes les zones (ANDI, 2013).

La végétation de notre zone d'étude est typiquement méditerranéenne cette zone est caractérisée par un climat semi-aride où on rencontre les forêts de Pin et de chêne vert (Alexandrian *et al.*, 1998).

## **2.2. La collette des données**

Notre enquête ethnobotanique a concerné 293 patients qui souffrent de l'ulcère gastrique ou duodéal ou même les deux à la fois et 78 herboristes dans la dite région afin de recueillir des informations sur le citoyen et sur les plantes médicinales utilisées dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal à HP avec quelques notes sur leurs applications et leur mode d'utilisation. Un premier entretien a été effectué pour leur donner une explication succincte des objectifs de l'étude et de l'importance des renseignements qu'ils allaient fournir, afin d'obtenir leur consentement à participer à l'étude. La collecte des données a été ensuite réalisée grâce à des interrogations directes.

La fiche d'enquête auprès des malades a été axée sur les principaux points suivants (Annexe 4):

- Partie 1 : Contient des informations concernant le sujet (sexe, âge, résidence, niveau socio académique) ;
- Partie 2 : Contient des informations concernant les plantes utilisées (nom vernaculaire, la partie utilisée, mode d'utilisation, la quantité consommée et aussi l'état de traitement médical de patient) ;
- Partie 3: Savoir les effets positifs ou même secondaires des plantes utilisées.

On a devisé le questionnaire destiné aux herboristes en trois parties (Annexe 4) :

- Partie 1: Dans cette partie, on a intéressé à l'adresse de l'herboriste ;
- Partie 2 : Les questions sont posées sur les plantes demandées par les malades ;
- Partie 3 : On a notés les plantes médicinales conseillées de part des herboristes et tout ce qui concerne leurs mode d'utilisation (partie utilisée ; quantité consommée et même ses effets).

### **2.3. Identification des espèces végétales**

L'identification taxonomique des espèces a été réalisée ultérieurement à l'aide de la littérature et validée par les botanistes de departement de Biologie végétale et Ecologie de l'Université de Farhat Abbas de Sétif. La récolte des échantillons consiste à l'achat des plantes aussi complètes que possible. Toutes les espèces nommées ont été répertoriées et identifiées.

Les documents ethnobotaniques (Quézel et Santa, 1962-1963; Bruneton, 1999; Baba Aissa, 2000; Messaoudi, 2005) ont été utilisées pour compléter les informations recueillies sur le terrain.

### **2.4. Analyses statistiques**

Après dépouillement des questionnaires, nous avons établi un codage des questions en fonction du type de réponses obtenues pour les deux enquêtes. Les données recueillies à la suite des enquêtes ont été saisies et analysées statistiquement en utilisant le logiciel tableur Excel et le logiciel informatique SPSS qui ont permis d'établir les fréquences d'utilisation des espèces.

## **3. Resultats et discussion**

L'efficacité de la phytothérapie est prouvée et ses bienfaits incontestables pour notre santé ont permis à la médecine naturelle d'entrer dans nos habitudes quotidiennes. Même les pays les plus développés ne sont pas en reste (Pastor, 2006).

En Afrique en général, des millions de personnes utilisent avant tout et parfois exclusivement la médecine traditionnelle pour leurs soins de santé primaire, parce qu'elle demeure la plus abordable et qu'elle semble efficace (Dibong *et al.*, 2011; Tahri *et al.*, 2012; Béné *et al.*, 2016; Ladoh-Yemeda *et al.*, 2016).

L'Algérie bénéficie d'un climat très diversifié, les plantes poussent en abondance dans les régions côtières, montagneuses et également sahariennes. La flore algérienne avec les 3000 espèces appartenant à plusieurs familles botaniques dont 15% endémiques (Quezel et Santa, 1962) reste très peu explorée sur le plan phytochimique comme sur le plan pharmacologique. La valorisation des plantes médicinales antiulcéreuse de la flore nationale sera d'un grand apport pour l'industrie pharmaceutique algérienne.

### **3.1. Données sociodémographiques**

Les résultats obtenus ont montré que les femmes utilisent beaucoup plus les plantes médicinales que les hommes (femmes 61,775 % et homme 38,225 %). Ces valeurs confirment les résultats obtenus dans d'autres travaux sur l'utilisation des plantes médicinales (Mehdioui et Kahouadji, 2007; Lahsissene et Kahouadji, 2010; Salhi *et al.*, 2010; Benkhniqne *et al.*, 2011; Azzi, 2013; Benlamdini *et al.*, 2014 ; El Hafian *et al.*, 2014 ; Bouallala *et al.*, 2014; Bouallala *et al.*, 2014) (Fig.30A). Ceci peut être expliqué par l'utilisation des plantes médicinales par les femmes dans d'autres domaines que la thérapie et par leur responsabilité en tant que mères, ce sont elles qui donnent les premiers soins en particulier pour leurs enfants. Ces résultats confirment d'autres travaux ethnobotaniques (Mehdioui et Kahouadji, 2007; Benkhniqne *et al.*, 2011; El Hilah *et al.*, 2015; Béné *et al.*, 2016; Bouallala *et al.*, 2014) qui ont montré que les femmes sont plus détentrices du savoir phytothérapeutique traditionnel.

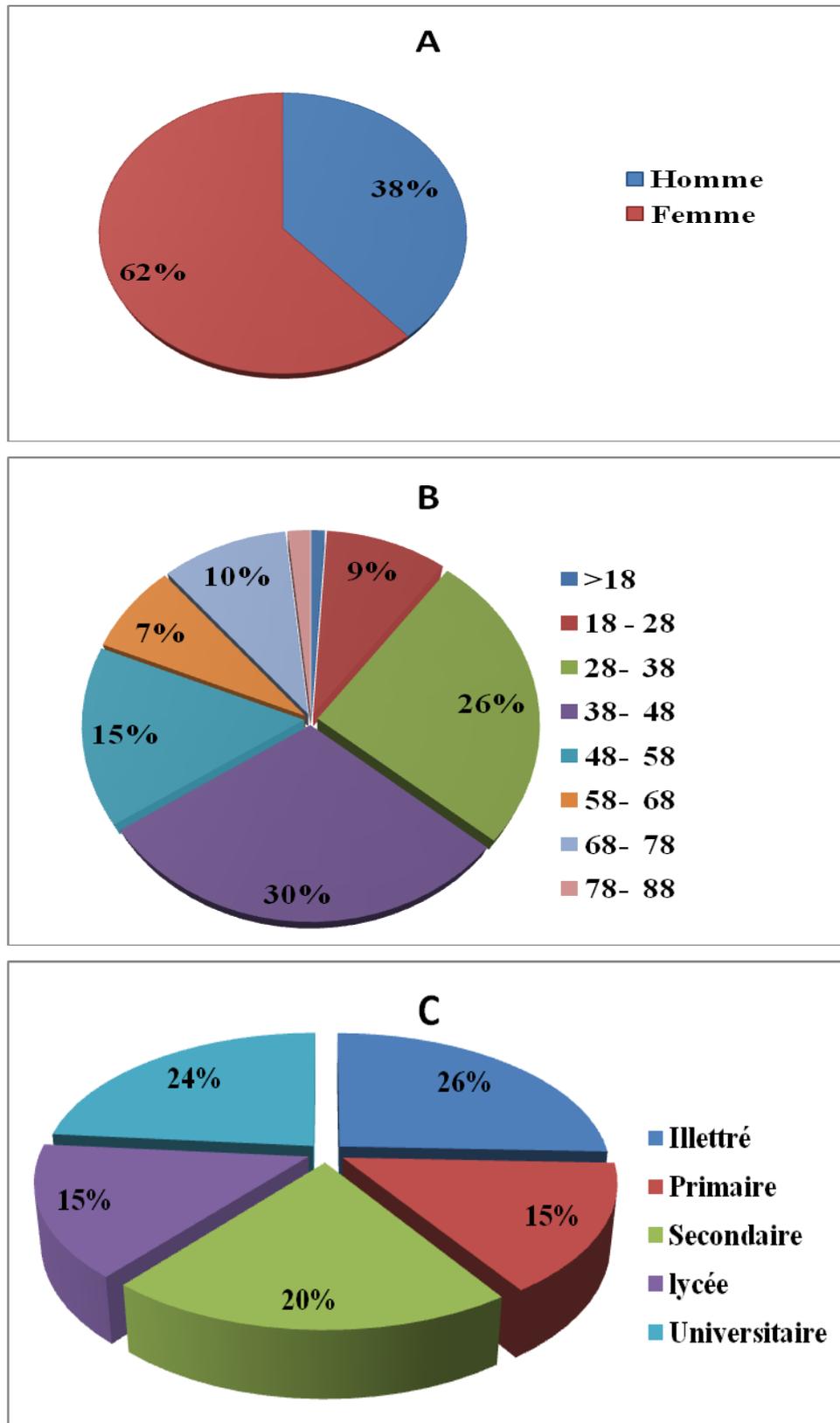
Selon l'âge, nous avons remarqué que les personnes âgées de 38 à 48 ans utilisent beaucoup plus les plantes médicinales (30,03 %), chez les personnes jeunes (âgées de 28 à 38 ans), avec un taux de 25,597 %. Ainsi, les personnes les plus âgées (plus de 58 ans) utilisent les plantes

médicinales avec un taux de 18,75 %. En effet, l'utilisation des plantes médicinales chez les personnes les plus âgées ne représente pas une grande valeur sur le plan thérapeutique (Benkhniq *et al.*, 2011) (Fig.30B). La connaissance des propriétés et usages des plantes médicinales sont généralement acquises suite à une longue expérience accumulée et transmise d'une génération à l'autre. La transmission de cette connaissance est en danger actuellement parce qu'elle n'est pas toujours assurée (Benkhniq *et al.*, 2011 ). Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude, sont similaires à ceux prouvés par Lakouété *et al.* (2009), Ghourri *et al.* (2013), Bouallala *et al.* (2014); El Hilah *et al.* (2015).

Dans la zone d'étude, la grande majorité des usagers des plantes médicinales sont analphabètes, avec un pourcentage de 25,6%. Les personnes ayant le niveau universitaire occupent la deuxième place avec un taux de 23,55 %. Néanmoins, les personnes ayant le niveau d'études secondaires ont un pourcentage d'utilisation non négligeable (20,48 %) des plantes (Fig.30C). Cette représentativité a également été observée, à quelques différences près, au cours des enquêtes ethnomédicinales réalisées dans d'autres recherche (Bouallala *et al.*, 2014; Bouallala *et al.*, 2014; El Hilah *et al.*, 2015).

### **3.2. Diversité des plantes médicinales utilisées dans la région d'étude**

Les enquêtes ethnobotaniques menées sur le terrain nous ont permis d'élaborer un catalogue de 32 espèces médicinales utilisées par la population de la région, en phytothérapie traditionnelle des ulcères gastroduodénaux à HP. Ces espèces médicinales appartiennent à 20 genres et 21 familles botaniques. Parmi ces dernières, les familles les mieux représentées dans la région sont les espèces de Lamiaceae (83,55%) dont *Teucrium polium* (30,18%), *Rosmarinus officinalis* (18,86%) et *Thymus vulgaris* (12,39%). En deuxième lieu, se place les Punicaceae avec un pourcentage de 25,33 % puis les Pinaceae avec 15,9 % de l'effectif global.



**Figure 30.** Répartition des utilisateurs des plantes médicinales selon le sexe (A) et l'âge (B), le niveau académique (C).

Les Fabaceae (*Glycyrrhiza glabra* soit 1,34 %), les Myrtaceae (*Myrtus communis* soit 1,34 %) et les Poaceae (*Hordeum vulgare* soit 1,88%) ont été les moins utilisées par notre population (Tab.18). Les monographies de ces 32 espèces sont présentées selon l'ordre alphabétique des familles, des genres et des espèces. En effet, pour chaque espèce, nous avons précisé la position systématique, le nom vernaculaire arabe, le nom vernaculaire français et la fréquence d'utilisation (%).

Nous avons recensé 32 plantes médicinales auprès des patients ulcéreux (Tab.19). En revanche, l'enquête réalisée auprès des herboristes révèle seulement 21 plantes (Tab.20). Cette seconde enquête permet de confirmer la liste des plantes utilisées par les sujets ulcéreux ou de la compléter par d'autres plantes médicinales antiulcéreuses conseillées par les herboristes. On constate que quelques plantes conseillées par les herboristes ne sont pas rapportées par les sujets ulcéreux.

Dans notre étude, les plantes les plus utilisées par les malades sont : *Teucrium polium*, *Punica granatum*, *Rosmarinus officinalis*, *Quercus ilex*, *Thymus vulgaris*, *Pinus halpensis*, *Foeniculum*. Cependant, les plantes les plus conseillées par les herboristes sont : *Teucrium polium*, *Punica granatum*, *Pinus halpensis*, *Lawsonia inermis*, *Quercus ilex*, *Rosmarinus officinalis*.

La comparaison des deux enquêtes réalisées fait ressortir des plantes utilisées par les malades non conseillées par les herboristes telles que : *Capparis spinosa*, *Marrubium vulgare*, *Zizyphus vulgaris*, *Foeniculum*, *Lepidium sativum*, *Castanea sativa*, *Cynaracardun culus*, *Origanum majorana*, *Artemisia absinthum*, *Hordeum vulgare*, *Santolina africana*. D'autres plantes conseillées par les herboristes ne sont cependant pas utilisées par les malades telle que l'*Ijugaiva*.

Les plantes antiulcéreuses recensées rentrent dans le traitement de nombreuses autres maladies parmi lesquelles les inflammations, les douleurs et les maladies du système digestif qui sont les plus représentées. Ces plantes ont également été identifiées par des auteurs en Afrique et dans le monde. Très peu de données sont disponibles sur les plantes antiulcéreuses en Afrique malgré plusieurs auteurs décrivent la potentialité anti-HP des plantes médicinales à travers le monde dont le but est de valoriser la médecine à base des plantes dans le traitement des pathologies.

En effet, il faut signaler que la réalisation de notre enquête ethnobotanique était relativement facile, même si certains sujets ont refusés d'être interrogés ou étaient réticents. En plus, la majorité des phytothérapeutes ignorent la toxicité des plantes utilisées. Ainsi, cette enquête révèle la richesse de la région en plantes aromatiques et médicinales spontanées et l'existence d'un riche et remarquable patrimoine de traditions et de savoir-faire locaux en termes d'usage médicinal.

Notre population se réfèrent aux expériences des autres, pour utiliser des plantes médicinales comme remèdes contre des maladies bien déterminées. Ceci reflète l'image de la transmission relative des pratiques traditionnelles d'une génération à l'autre. Ou bien, elle se réfèrent aux herboristes et à eux-mêmes soit en consultant les livres de la médecine traditionnelle arabe soit en suivant les programmes télévisés ou bien en se basant sur leur propre expérience grâce à l'existence de nombreuses plantes médicinales dans leur entourage. La majorité de gens de la région estiment que les plantes médicinales permettent une amélioration de l'état de santé et même une guérison des maladies traitées.

**Tableau 18.** Liste des plantes médicinales recensées au cours l'enquête ethnobotanique menée dans la région de Setif.

Famille botanique	Nom scientifique	Nom vernaculaire	Nom français	%
<b>Aloaceae</b>	<i>Aloe ferox</i> Miller	Elmor esbor	Aloès du Cap	<b>7,27</b>
<b>Apiaceae</b>	<i>Foeniculum</i> ssp.	Zeriat Basbas	Fenouil commun	<b>9,97</b>
<b>Asteraceae</b>	<i>Santolina africana</i> L.	Jaada	Santoline	<b>3,77</b>
<b>Asteraceae</b>	<i>Anthemis nobilis</i> L.	Baboundj	Camomilleromaine	<b>12,39</b>
	<i>Artemisia absinthum</i> L.	Chadjert meriem	Absinthe	
	<i>Artemisia herba alba</i> Asso.	Chih	Armoise Blanche	
	<i>Cynaracar dunculus</i> L.	Khourchof	Cardon	
<b>Capparaceae</b>	<i>Capparis spinosa</i> L.	Kabbar	Caprier épineux	<b>4,04</b>
<b>Cruciferes</b>	<i>Lepidium sativum</i> L.	Habb errachad	Cresson alénois	<b>5,12</b>
<b>Cupressaceae</b>	<i>Juniperus oxycedrus</i> L.	Araar	Genévrier commun	<b>6,73</b>
<b>Fabaceae</b>	<i>Ceratonia siliqua</i> L.	Elkharoub	Caroubier	<b>7,54</b>
<b>Fabaceae</b>	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Arq'souss	Réglisse	<b>1,34</b>
<b>Fagaceae</b>	<i>Castanea sativa</i> Mill.	Quastal	Chataignier	<b>15,63</b>
	<i>Quercus ilex</i> L.	Elbaloutt	Chêne vert	
<b>Gentianaceae</b>	<i>Centaurium erythraea</i> L.	Marart elhnach	Petite centaurée	<b>7,27</b>
<b>Lamiaceae</b>	<i>Ijugaiva</i> (L.) Schreb.	Chdgoura	Ivette musquée	

	<i>Lavandula dentata</i> L.	Khzama	lavande	<b>83,55</b>
	<i>Marrubium vulgare</i> L.	Merriwt	Marrube blanc	
	<i>Mentha spicata</i> L.	Naa^na	Menthe poivrée	
	<i>Origanum majorana</i> L.	Mardkoush	Marjolaine ou	
	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Iklil eldjabal	Romarin	
	<i>Teucrium polium</i> L.	Elkhayatta	germandrée	
	<i>Thymus vulgaris</i> L.	Zaatar	Origan	
<b>Linaceae</b>	<i>Linum usitatissimum</i> L.	Zeriat ketan	lin cultivé	<b>6,73</b>
<b>Lythraceae</b>	<i>Lawsonia inermis</i> L.	Henna	Henné	<b>10,78</b>
<b>Myrtaceae</b>	<i>Myrtus communis</i> L.	Raihane	Myrte commun	<b>1,34</b>
<b>Pinaceae</b>	<i>Pinus halpensis</i> L.	Snawbar	Résine dupind'alep	<b>15,9</b>
<b>Poaceae</b>	<i>Hordeum vulgare</i> L.	Chaiir	Orge	<b>1,88</b>
<b>Punicaceae</b>	<i>Punica granatum</i> L.	Rouman	Grenadier	<b>25,33</b>
<b>Rhamnaceae</b>	<i>Zizyphus vulgaris</i> lamk	Sedra	Jujubier	<b>8,35</b>
<b>Rubiaceae</b>	<i>Ruta montana</i> L.	Fijel	Rue fétide	<b>4,85</b>
<b>Zingibéraceae</b>	<i>Zingiber officinalis</i> Rose	Zandjabil	gingembre	<b>3,77</b>

Tableau 19. Liste des plantes médicinales recensées auprès des malades.

Plante	Partie utilisée	Mode d'utilisation	Fréquence d'utilisation	Quantité consommée	Type de consommation	citation	%
<i>Aloe ferox</i>	Gr./Hu	Pr. /If.	Jr. / Js.	Ve. /Vt.	Jn. /Ap.	23	2,8
<i>Anthemis nobilis</i>	Fe.	If.	Jr. / Js.	Vt. / Vc.	Av. /Jn.	06	0,8
<i>Artemisia absinthum</i>	Fe.	If.	Jr. / Js.	Ve. / Vt.	Al./ Jn.	03	0,4
<i>Artemisia herba alba</i>	Fe.	If. / Gm.	Sm./Mo./Jr.	Ve. / Vt.	Ap.	25	3,5
<i>Capparis spinosa</i>	Gr.	If.	Al.	Vt.	Ap.	16	2.3
<i>Castanea sativa</i>	Ft.	Cr.	Js.	Ve.	Al.	02	0,2
<i>Centaurium erythraea</i>	Fr.	If.	Sm. /Al.	Al.	Ap./Al.	24	3.4
<i>Ceratonia siliqua</i>	Ft.	Cr.	Js.	Al.	Al.	15	2,3
<i>Coriandrum sativum</i>	Gr.	If./Dc.	Al./Jr.	Ve.	Al./Ap.	08	1,1
<i>Cynaracac dunculus</i>	Rc. Tg.	Cr. / Dc.	Js.	Al.	Al./Jn.	04	0,6
<i>Foeniculum</i>	Gr.	Pr. / Cr	Sm. /Js.	Ve.	Av./Ap	37	5,3
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Tg.	Dc.	Al. / Sm.	Vt. / Vc.	Ap.	02	0,2
<i>Hordeum vulgare</i>	Gr.	Ct.	Jr. / Js.	Al.	Al.	07	0,9
<i>Juniperus oxycedrus</i>	Fe.	If./Dc./ Pr.	Jr. / Js.	Vt. / Ve.	Ap.	16	2,4
<i>Lavandula dentata</i>	Fe.	If. / Dc.	Al.	Vt. / Vc.	Ap./Al.	05	0,7
<i>Lawsonia inermis</i>	Fe.	If. / Pr.	Al.	Ve.	Al./ Jn.	25	3,7
<i>Lepidium sativum</i>	Tt.	If.	Js. / ljr.	Ve.	Jn. /Ap.	19	2,7
<i>Linum usitatissimum</i>	Gr.	Dc./Mc./If	Al. / Sm.	Ve. / Vt.	Ap./Al.	17	2,6

<i>Marrubium vulgare</i>	Gr.	If.	Al.	Ve./Cu./	Al.	27	3,8
<i>Mentha spicata</i>	Fe.	If.	1Jr. / Js.	Al. /Ve.	Ap.	41	4,8
<i>Myrtus communis</i>	Fe.	If.	Jr. / Js.	Ve.	Ap.	02	0,2
<i>Origanum majorana</i>	Fe.	If.	Al.	Vt. /Ve.	Ap.	03	0,5
<i>Pinus halpensis</i>	Tg.	Dc.	Al. /Js. / Jr.	Ve. /Al.	Ap.	40	5,3
<i>Punica granatum</i>	Ec.	Dc. / Mc.	Sm./Mo./Js.	Ve.	Ap.	65	9,4
<i>Quercus ilex</i>	Rc./ Ft.	Dc.	Sm. /Jr. /Js.	Vc./Vt./Al	Av./Ap	43	6,0
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Fe.	If.	Js.	Ve. / Vt.	Ap.	58	8,4
<i>Ruta montana</i>	Tt.	If.	2Jr. / Al.	Vt. / Ve.	Jn./ Ap.	08	1,1
<i>Santolina africana</i>	Fr.	If.	Sm. /Js.	Ve. /Vt.	Al.	16	2,4
<i>Teucrium polium</i>	Fr./ Fe.	If.	Sm. / Js.	Ve./ Vt.	Ap.	65	9,5
<i>Thymus vulgaris</i>	Fe.	If.	Sm. / Jr.	Ve / Vt.	Jn /Ap.	43	6,0
<i>Zingiber officinalis</i>	Rc.	If. / Cr.	Jr. / Al.	Ve.	Av./Ap	11	1,6
<i>Zizyphus vulgaris</i>	Fe.	If.	Jr. / Al.	Ve.	Av.	31	4,5
<p><b>Fe:</b> Feuille, <b>Gr:</b> Graine, <b>Tg:</b> Tige, <b>Hu:</b> Huile, <b>Fr :</b> Fleure, <b>Tt :</b> Toute la plante, <b>Fr :</b> Fruit, <b>Rc :</b> Racine, <b>Ec :</b> Ecorce, <b>If :</b> Infusion, <b>Ct :</b> Cuit, <b>Dc :</b> Décoction, <b>Mc :</b> Macération, <b>Pr :</b> Poudre, <b>Cr :</b> Crue, <b>Gm :</b> Gomme à mâcher, <b>Sm :</b> Semaine, <b>Js :</b> Jusqu'à la guérison, <b>Jr :</b> Jours, <b>Al :</b> Aléatoire, <b>Mo :</b> Mois, <b>Vt :</b> Verre de thé, <b>Ve :</b> Verre d'eau, <b>Cu :</b> Cuillère à café, <b>Vc :</b> Verre de café, <b>Av :</b> Avant repas, <b>Ap :</b> Après repas, <b>Jn :</b> A jeun.</p>							

Tableau 20. Liste des plantes médicinales conseillées par les herboristes.

Plante	Partie utilisée	Mode d'utilisation	Fréquence d'utilisation	Quantité consommation	Type consommation	citation	%
<i>Aloe ferox</i>	Tg.	If.	Sm./ 1Jr.	Vt. /Vc.	Ap.	04	1,92
<i>Anthemis nobilis</i>	Fr.	If.	Sm./ Js.	Ve.	Ap.	02	0,96
<i>Centaurium erythraea</i>	Gr.	If.	Mo. / 1Jr.	Vt./Vc.	Ap.	03	1,44
<i>Ceratonia siliqua</i>	Fe.	Cr.	Al.	Al.	Al.	13	6,25
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Rc.	Cr.	Al.	Ve.	Al.	03	1,44
<i>Ijugaiva</i>	Fe.	If.	Sm. /Al.	Vt.	Ap.	02	0,96
<i>Juniperus oxycedrus</i>	Fe.	If.	Sm./ Jr./ Js.	Al.	Av./Ap.	09	4,33
<i>Lavandula dentata</i>	Fe.	If.	Sm. /1Jr.	Ve.	Al./ Ap.	01	0,48
<i>Lawsonia inermis</i>	Fe.	If. / Pr.	Al.	Ve./Cu.	Jn.	14	7,2
<i>Linum usitatissimum</i>	Gr.	If.	Al.	Al.	Al./ Jn.	08	3,85
<i>Mentha spicata</i>	Fe.	If.	Sm./ Js.	Ve./ Vt.	Av./ Ap.	03	1,44
<i>Myrtus communis</i>	Fe.	If.	Jr./ Al.	Ve./ Vt.	Av./ Ap.	03	1,44
<i>Pinus halpensis</i>	Ec.	Dc.	Al. / Js. /Jr.	Ve. /Al.	Jn.	19	9,17
<i>Punica granatum</i>	Ec.	Dc./ Pr.	Pl.	Pl.	Pl.	29	14
<i>Quercus ilex</i>	Ec.	Dc.	Js.	Ve./ Vt.	Av.	13	6,25
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Fe.	If.	Al. /Jr.	Ve.	Ap.	12	5,77

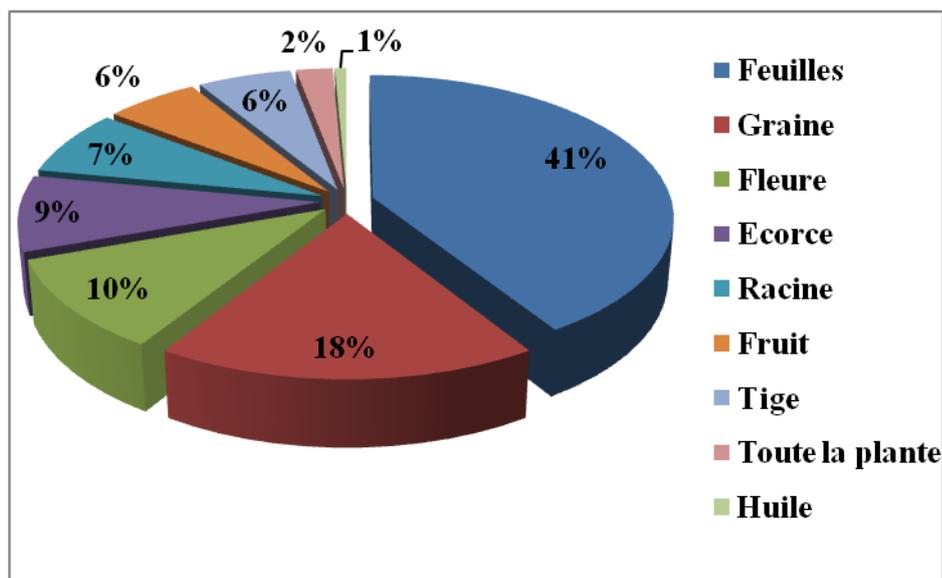
<i>Ruta montana</i>	Fe.	If.	Sm./ Js.	Ve./ Vt.	Ap.	10	4,81
<i>Teucrium polium</i>	Fr. /Fe.	If.	Sm./ Mo.	Ve.	Ap.	47	22,6
<i>Thymus vulgaris</i>	Fe.	Dc./ Pr.	2Jr. /Al.	Vc./ Vt.	Jn. /Ap.	03	1,44
<i>Zingiber officinalis</i>	Rc.	If. /Gm.	Sm./ Jr.	Ve.	Jn./ Ap.	03	1,44
<p><b>Fe:</b> Feuille, <b>Gr:</b> Graine, <b>Tg:</b> Tige, <b>Hu:</b> Huile, <b>Fr :</b> Fleure, <b>Tt :</b> Toute la plante, <b>Fr :</b> Fruit, <b>Rc :</b> Racine, <b>Ec :</b> Ecorce, <b>If :</b> Infusion, <b>Ct :</b> Cuit, <b>Dc :</b> Décoction, <b>Mc :</b> Macération, <b>Pr :</b> Poudre, <b>Cr :</b> Crue, <b>Gm :</b> Gomme à mâcher, <b>Sm :</b> Semaine, <b>Js :</b> Jusqu'à la guérison, <b>Jr :</b> Jours, <b>Al :</b> Aléatoire, <b>Mo :</b> Mois, <b>Vt :</b> Verre de thé, <b>Ve :</b> Verre d'eau, <b>Cu :</b> Cuillère à café, <b>Vc :</b> Verre de café, <b>Av :</b> Avant repas, <b>Ap :</b> Après repas, <b>Jn:</b> A jeun.</p>							

### 3.3. Selon la partie utilisée

Chaque partie de la plante a des propriétés thérapeutiques. Pour cela, les plantes médicinales peuvent être utilisées entières, ou en partie (feuille, fleur, graine, tige, racine, écorce, les huiles et fruit). Dans notre région d'étude, le pourcentage d'utilisation de ces différentes parties (Fig.31) montre que les feuilles sont les parties les plus utilisées avec un taux de 41,037 %; suivies par les graines (17,924 %), les fleurs (10,495 %), les écorces (08,608 %) et les racines (07,42 %). La prédominance d'utilisation d'un organe par rapport à un autre dans le domaine thérapeutique dérive de la concentration en principes actifs dans cet organe (Ould El Hadj *et al.*, 2003; Ladoh-Yemeda *et al.*).

Bien que l'utilisation des feuilles soit représentée par un pourcentage important, il existe une relation manifeste entre la partie utilisée de la plante exploitée et les effets de cette exploitation sur son existence. Ces mêmes résultats ont été trouvés par Lakouéténe *et al.* (2009), Benkhniq *et al.* (2011), Ghourri *et al.* (2013), Bouallala *et al.*, 2014; Béné *et al.* (2016). Sachant que les feuilles sont le siège de la photosynthèse et parfois du stockage des métabolites secondaires responsables des propriétés biologiques de la plante, l'aisance et la rapidité de la récolte peut être la cause du taux d'utilisation élevé du feuillage par la population de la région (Tra Bi *et al.*, 2008; Tahri *et al.*, 2014; Ladoh-Yemeda *et al.*, 2016). Elles fournissent la majorité des alcaloïdes, hétérosides et huiles essentielles (Ould El Hadj *et al.*, 2003). L'utilisation des graines est expliquée par la facilité de leur obtention chez les herboristes et leur stockage aussi (Bakiri *et al.*, 2016). les fleurs trouvent leur utilisation par la concentration en huiles essentielles; il en est de même pour les racines et les graines riches en sucres et vitamines (Ould El Hadj *et al.*, 2003). Les racines, avec 7,42 % des cas sont le groupe d'organes le moins utilisé. Mais leur prélèvement supprime la possibilité de ravitaillement de la plante en éléments nutritifs, ce qui affecte son aspect végétatif ainsi que sa physiologie (Béné *et al.*, 2016). Enfin, les fruits trouvent leur importance par les concentrations de certaines

substances amères, glucidiques ou aromatiques associées à certains pigments leur donnant une coloration caractéristique (Ould El Hadj *et al.*, 2003).



**Figure31.** Répartition des pourcentages des différents organes de plantes utilisées.

### 3.4. Selon le mode d'utilisation

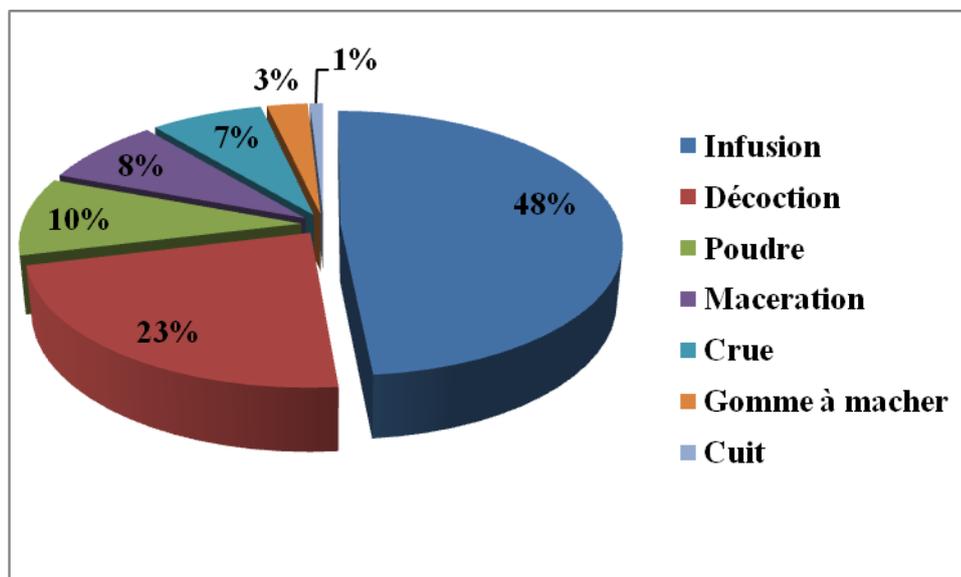
Afin de faciliter l'administration du principe actif, plusieurs modes de préparations sont employés à savoir la décoction, l'infusion, la poudre, la macération, crue, gomme à mâcher et cuit. Les utilisateurs cherchent toujours la méthode la plus simple pour préparer les phytomédicaments. Tous les organes sont préparés principalement sous forme d'infusé (48,533%) et de décocté (22,633%) (Fig.32). L'infusion, la décoction et la macération constituent l'essentiel de préparation et d'utilisation des drogues végétales dans la thérapie traditionnelle (Ould El Hadj *et al.*, 2003). Lahsissène et ces collaborateurs (2010) ont rapporté que le mode décoction est adéquat pour réchauffer le corps et désinfecter la plante. D'autre part, la décoction permet de recueillir le plus de principes actifs et atténue ou annule l'effet toxique de certaines recettes (Salhi *et al.*, 2010).

L'eau est le solvant par excellence pour préparer les recettes contre les UGD. En plus, il est bon de révéler que le broyage est un mode fréquemment utilisé. Les utilisateurs utilisent les plantes médicinales avec des doses non précises (parpincée, par cuillerée et par poignée). La dose reste

encore aléatoire qui se manifeste par des effets néfastes sur la santé car il se dit «aucune substance n'est poison elle-même, c'est la dose qui fait le poison» (Benkhigui *et al.*, 2011). Avec l'expérience et le conditionnement, l'observation à l'œil nu est faite d'une préparation liquide à forte concentration par une coloration foncée ou à faible concentration par une coloration claire. Il parvient par cette technique mécanique à un dosage des principes actifs plus ou moins constant (Dibong *et al.*, 2011).

Les préparations sont toutes prescrites essentiellement en administration par voie orale et surtout sous forme de tisane. Cette prescription peut s'expliquer par le fait que les maladies sont liées à des organes profonds (Tra Bi *et al.*, 2008). Ce résultat est corroboré par les travaux de Ould El Hadj *et al.* (2003), Lakouéténe *et al.* (2009), Ghourri *et al.* (2013) et El Hilah *et al.* (2015).

Ces parties de la plante sont pour la plupart des cas utilisées desséchées du fait qu'elles ne sont pas disponibles toute l'année. Le séchage, puis la conservation se font à l'abri de la lumière; cela permet la préservation de la majorité des principes actifs des plantes. En effet, Dibong *et al.* (2011), montrent que les organes consommés à l'état frais ne permettent pas une longue conservation et sont plus biodégradables. La durée de conservation ne dépasse guère cinq jours. Après ce délai, le médicament devient impropre à la consommation, inefficace voire toxique à cause de la dégradation des molécules chimiques. Une meilleure conservation des divers permettrait d'assurer une production saisonnière et durable des plantes médicinales commercialisées. Pour une utilisation rationnelle de ces ressources végétales renouvelables, des stratégies de conservation et d'exploitation durables peuvent être envisagées.



**Figure 32.** Répartition des pourcentages des modes de préparation des plantes médicinales utilisées.

### 3.5. Mélanges de plantes utilisées pour traiter l'UGD

L'association des plantes sous toutes ces formes est une pratique courante dans les marchés. Les recettes antiulcéreuses locales sont utilisées, seules ou en complément, pour diminuer la dose de médicaments synthétiques, mais il existe également des recettes à base des plantes médicinales semblant être capables de lutter contre les UGD. Ce qui est peut être intéressant sur le plan efficacité pour l'amélioration des désordres métaboliques induits par l'ulcère.

Les espèces recensées rentrent dans la préparation de 32 recettes parmi lesquelles 15 sont des associations de deux plantes et le reste sont des associations de plus de deux plantes (Tab.21).

Les mélanges sont pris généralement sous forme d'infusion à l'exception de quelques mélanges qui sont pris sous différents modes soit avant ou après les repas.

Selon Béné *et al.* (2016), la prédominance des recettes monospécifiques est confirmée. Cette prépondérance est à l'avantage des patients. En effet, les associations de plantes, mal assorties, sont parfois dangereuses. En Afrique, environ 30% des accidents mortels sont dus à l'usage des mixtures.

Tableau 21. Ensemble des mélanges de plantes déclarés.

Mélange	Mode d'utilisation	Fréquence d'utilisation	Quantité consommation	Type consommation	citation
Grenadier -germandrée	If.	Js.	Ve.	Ap.	1
Grenadier-Myrte commun- Fenouil commun	If.	Jr.	Ve.	Ap.	1
Genévrier commun -Résine du pin d'alep	If./Dc.	Jr.	Ve.	Jn./Av./Ap.	6
Armoise blanche-germandrée -Grenadier	If./Dc./Mc.	Jr./Al.	Ve.	Jn.	1
Chêne vert- Résine du pin d'alep-Genévrier commun	Dc.	Jr./Js.	Ve./Al.	Jn./Ap./Al.	2
Origan-Fenouil commun	If.	Jr./Js.	Vt.	Jn./Ap./Av.	2
Fenouil commun –Romarin-Grenadier	If.	Jr./Al.	Ve.	Al.	1
Armoise blanche-Origan	If.	Jr.	Vt.	Ap	6
Genévrier commun -Rue fétide	If.	Jr.	Vt.	Ap.	1
Cresson alénois - Fenouil commun.	If.	Js.	Vc.	Ap.	5
Germandrée -Grenadier-Romarin- Marrube blanc	If./Dc.	Jr.	Ve.	Ap.	3
Chêne vert -Résine du pin d'alep -Germandrée	If.	Jr./Al.	Ve.	Jn.	1
Lin cultivé-Genévrier commun	Pd./If.	Jr.	Ve.	Jn.	1
Résine du pin d'alep- Réglisse	If.	Jr.	Ve.	Jn.	3

<b>Grenadier-Caroubier</b>	If.	Js.	Al.	Jn./Ap./Av.	3
<b>Menthe poivrée- Marrube blanc -Fenouil commun</b>	Mc.	Jr.	Vc.	Ap.	2
<b>Myrte commun –Fenouil commun.-Chêne vert - Romarin - Henné</b>	If.	Jr.	Ve.	Jn./Al.	1
<b>Câprier épineux-Henné</b>	If.	Js.	Ve.	Av	1
<b>Grenadier- Marrube blanc</b>	If.	Js.	Ve.	Av.	4
<b>Santoline- Genévrier commun -Armoise blanche</b>	Pr.	Jr.	Al.	Ap.	1
<b>Grenadier- Marrube blanc- Genévrier commun- Armoise blanche</b>	If.	Js.	Ve.	Av.	1
<b>Genévrier commun -Armoise blanche</b>	If.	Js.	Ve.	Av.	2
<b>Grenadier - Résine du pin d'alep</b>	If.	Js.	Ve.	Av.	2
<b>Germandrée-Rue fétide- Armoise blanche</b>	If.	Sm.	Ve.	Jn	1
<b>Genévrier commun-Origan</b>	If.	Js.	Ve.	Av.	2
<b>Origan-Menthe poivrée</b>	If.	Js.	Ve.	Av.	3
<b>Armoise blanche - Petit centaurée</b>	If.	Sm.	Ve.	Jn.	1
<b>-Origan -Armoise blanche-Marrube blanc</b>	If.	Sm.	Ve.	Jn.	1
<b>-Résine du pin d'alep -Genévrier commun - Jujubier</b>	Pr.	Js.	Al.	Jn.	1

- Petit centaurée-Germandrée –Fenouil commun- Aloès du Cap	If.	Js.	Vt.	Ap.	3
- Jujubier- Henné	Pr.	Js.	Ve.	Jn	3
- Petit centaurée- Résine du pin d'alep-Germandrée- Grenadier- Fenouil commun-Cresson alénois	If.	Jr.	Ve.	Jn	1
<p><b>If</b> : Infusion, <b>Dc</b> : Décoction, <b>Mc</b> : Macération, <b>Pr</b> : Poudre, <b>Sm</b> : Semaine, <b>Js</b> : Jusqu'à la guérison, <b>Jr</b> : Jours, <b>Al</b> : Aléatoire, <b>Vt</b> : Verre de thé, <b>Ve</b> : Verre d'eau, <b>Vc</b> : Verre de café, <b>Av</b> : Avant repas, <b>Ap</b> : Après repas, <b>Jn</b> : A jeun.</p>					

# *Chapitre 4: Etude expérimentale*

## 1. Introduction

De nos jours, l'utilisation des plantes médicinales (sous forme de suspensions dans l'eau ou localement pour lutter contre les maladies) en phytothérapie a reçu un grand intérêt dans la recherche biomédicale et devient aussi importante que la chimiothérapie. Les usages varient d'une région à l'autre, l'utilisation thérapeutique des extraordinaires vertus des plantes pour le traitement de toutes les maladies de l'homme est très ancienne et évolue avec l'histoire de l'humanité dont les maladies de tube digestif y compris. Ce regain d'intérêt vient d'une part du fait que les plantes médicinales représentent une source inépuisable de substances et de composés naturels bioactifs et d'autre part du besoin de la recherche d'une meilleure médication par une thérapie plus douce sans effets secondaires.

Les effets néfastes des antioxydants synthétiques comme additifs alimentaires et la résistance des organismes microbiens face aux traitements utilisés ont été questionnés au cours des dernières années et la nécessité de les substituer par des antioxydants et antimicrobiens naturels, issus de plantes médicinales, est apparente.

Plusieurs laboratoires à travers le monde se sont orientés vers ce type de recherche des substances bioactives et leur valorisation. Dans ce contexte s'inscrit ce présent travail dont l'objectif essentiel consiste à chercher dans les extraits des plantes susceptibles de bloquer l'action des ERO et de protéger l'organisme contre les endommagements oxydatifs qu'elles peuvent induire en utilisant des systèmes chimiques et biologiques *in vitro et in vivo*. Nous avons tenté également d'évaluer, *in vitro*, l'effet des extraits de ces plantes sur l'activité anti-HP vis-à-vis des souches cliniques.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Matériels

#### 2.1.1. Matière végétale

Le choix des plantes médicinales testées dans la présente étude expérimentale était basé sur l'étude ethnobotanique réalisée dans la région de Sétif dans le chapitre précédent. Cette étude est consistée à l'élaboration et au dépouillement d'une série d'enquêtes ethnobotaniques réalisées au sein du laboratoire de Phytothérapie appliquée aux maladies chroniques (Université Ferhat Abas, Sétif 1, Algérie); afin d'inventorier les plantes médicinales pour le traitement des maladies gastro-intestinales y compris l'ulcère gastroduodéal lié à HP et de collecter le maximum d'informations concernant les usages thérapeutiques pratiqués dans cette région. Dans cette optique, deux critères ont été pris en compte pour sélectionner nos plantes :

- l'usage empirique des différentes préparations traditionnelles;
- il est plus judicieux de choisir des espèces qui ont été peu ou pas étudiées jusque-là sous un angle nouveau (autre organe ou extrait, technique analytique nouvelle, cible biologique différente...).

Les plantes sélectionnées sont achetées auprès d'herboristes de la ville puis l'identification a été faite par Pr. Laour Houssine (Laboratoire de Biologie Végétale de Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Ferhat Abas, Sétif, Algérie). La partie utilisée de chaque plante est illustrée dans le tableau 22. Les parties sont nettoyées, séchées à température ambiante et stockées à la lumière jusqu'à l'utilisation.

**Tableau 22.** Plantes sélectionnées et parties utilisées.

Les plantes	Partie utilisée
<i>A. ferox</i>	Feuilles
<i>C. spinosa</i>	Feuilles
<i>L. sativum</i>	Graines
<i>C. erythraea</i>	Partie aérienne
<i>M. vulgare</i>	Feuilles
<i>L. usitatissimum</i>	Graines
<i>L. inermis</i>	Feuilles
<i>Z. vulgaris</i>	Feuilles

### 2.1.2. Animaux

Des rats mâles albinos adultes, pesant 150 -200g ont été utilisés ; procurés aux prés de l'Institut Pasteur d' Alger. Les animaux ont été logés dans des cages avec un accès libre à l'aliment standard (fourni par l'Office National des Aliments de Bétails (ONAB) de Bejaia) et de l'eau dans une animalerie climatisée, avec photopériode naturelle pendant une semaine avant l'expérimentation.

### 2.1.3. Souches microbiennes

Les bactéries utilisés dans ce travail sont cinq souches cliniques de HP ont été isolées des biopsies antrales gastriques de patients atteints d'ulcère gastroduodéal proviennent du laboratoire de biologie clinique, Hôpital Ibn Ziri Bologhine (Alger); dont trois souches d'HP

sont sensibles au Clarithromycine et au Metronidazole (HP1, HP2 et HP3) et deux souches sont résistantes aux ces mêmes antibiotiques (HP4 et HP5).

Pour comparaison et contrôle, deux bactéries aérobies l'*Escherichia coli* ATCC 25922 (Gram-) et *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (Gram+) ont également été inclus dans cette étude. Elles nous ont été fournies par le laboratoire de microbiologie de l'Université de Setif.

## **2.2. Méthodes**

### **2.2. 1. Préparation des extraits des plantes**

Après le séchage, les échantillons sont finement broyée jusqu'à l'obtention d'une poudre homogène fine, la poudre obtenue est conservée soigneusement à l'abri de la lumière et de l'humidité en vue de son utilisation.

On a utilisé deux modes d'extraction des principes actifs des plantes en phase aqueuse: Le principe d'infusion et le principe de décoction selon les formes d'utilisation traditionnelles. Pour la préparation des extraits aqueux, 10g de poudre avec 100 ml d'eau distillé (L'infusion (If.): En versant de l'eau bouillante sur la partie utilisée en poudre dans un récipient couverte, La décoction (Dc.): La partie utilisé en poudre dans l'eau puis faire bouillir le mélange) et faire maintenir le mélange en contacte durant 15 minutes sous agitation permanente à l'aide d'un agitateur magnétique. L'homogénat obtenu est filtré sur la mousseline et en pressant énergiquement le tout afin d'extraire le maximum de liquide. Le filtrat obtenu subit une autre filtration sur papier Whatman n<sup>o</sup>1. Les résidus récupérés sont versés dans des boites de pétri et séchés dans l'étuve. Les extraits obtenus ont été ensuite préservés aseptiquement dans des bouteilles avec du papier aluminium afin d'éviter toute dégradation des molécules par la lumière, puis conservées dans le réfrigérateur pour une utilisation ultérieure.

### **2.2. 2. Evaluation de la teneur en composés phénoliques**

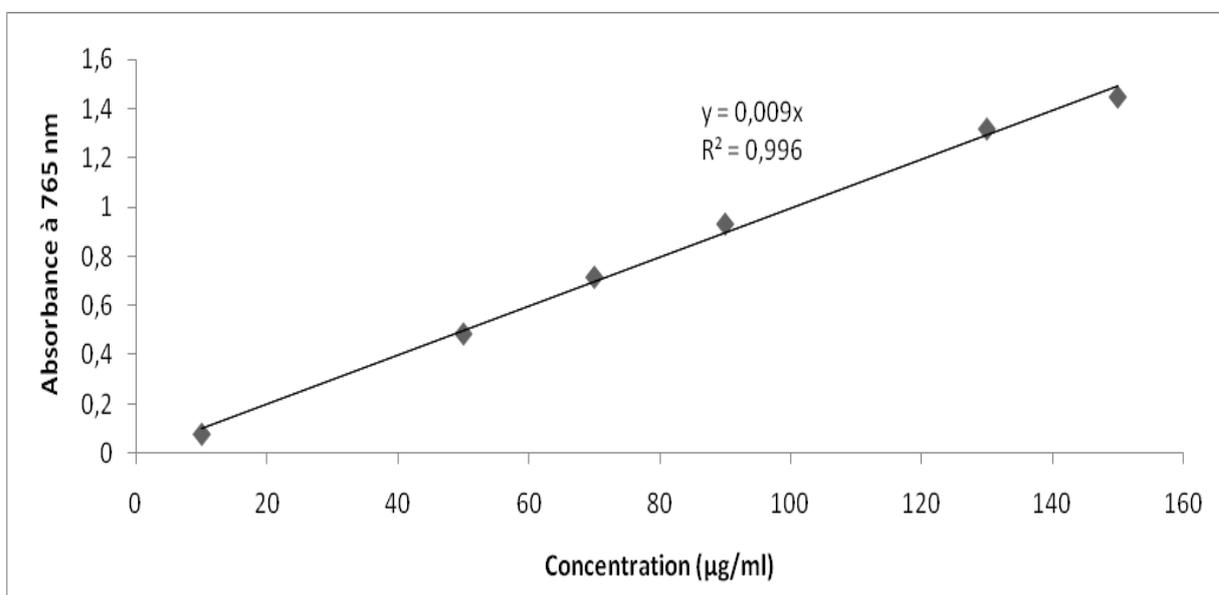
L'analyse quantitative (colorimétriques par spectrophotométrie UV-visible) des polyphénols totaux, des flavonoïdes totaux et des tannins des différents extrais aqueux est déterminées à partir des équations de régression linéaire des courbes d'étalonnage et exprimées en mg équivalent par g de la matière végétale sèche.

#### **2.2.2.1. Dosage des polyphénols totaux**

Les polyphénols totaux ont été déterminés par spectrophotométrie, suivant le protocole appliqué en 2007 par Li et ses collaborateurs, avec quelques modifications. Le réactif de Folin Ciocalteu est un acide de couleur jaune constitué par un mélange d'acide phosphotungstique

( $H_3PW_{12}O_{40}$ ) et d'acide phosphomolybdique ( $H_3PMo_{12}O_{40}$ ). Il est réduit lors de l'oxydation des phénols, en un mélange d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène. La coloration produite, dont l'absorption maximum à 765nm est proportionnelle à la quantité de polyphénols présents dans les extraits végétaux (Boizot et Charpentier, 2006; Ardestani et Yazdanparast, 2007).

0,1 ml d'extrait végétal dilué est mélangé avec 0,5 ml de réactif de Folin Ciocalteu (dilué 10 fois dans de l'eau distillée. Après 4 minutes d'incubation à la température ambiante, 0,4 ml de carbonate de sodium ( $Na_2CO_3$ ) à concentration de 75 g / l sont ajoutés. Après une incubation du mélange réactionnel pendant 90 m à température ambiante et à l'obscurité. L'absorbance de tous les échantillons est mesurée à 765 nm. La courbe d'étalonnage est effectuée par l'acide gallique dans les mêmes conditions et les mêmes étapes du dosage (Fig. 33). Les résultats sont ainsi exprimés en g d'équivalent d'acide gallique par 1 mg d'extrait (mg EAG/g d'extrait).



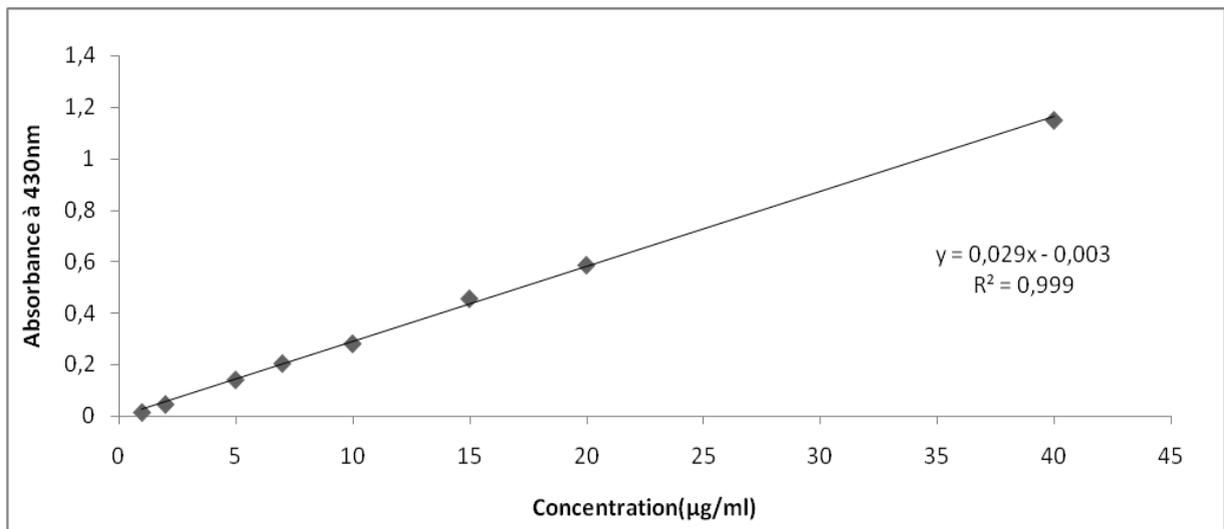
**Figure 33.** Droite d'étalonnage de l'acide gallique ( $\mu\text{g/ml}$ ) (moyenne  $\pm$  SD,  $n=3$ ).

#### 2.2.2.2. Dosage des flavonoïdes totaux

La détermination quantitative des flavonoïdes est effectuée selon la méthode de trichlorure d'aluminium (Baharun *et al.*, 1996). Le chlorure d'aluminium ( $AlCl_3$ ) forme un complexe très stable avec les groupes Hydroxydes OH des phénols. Ce complexe jaune absorbe la lumière visible à une longueur d'onde 562 nm (Vladimir *et al.*, 2011).

Chaque 1 ml d'échantillon est mis à réagir avec 1 ml de  $AlCl_3$  2 %, puis laissé 10 minutes dans l'obscurité. L'absorbance de chaque solution a été déterminée à 430 nm. La teneur en

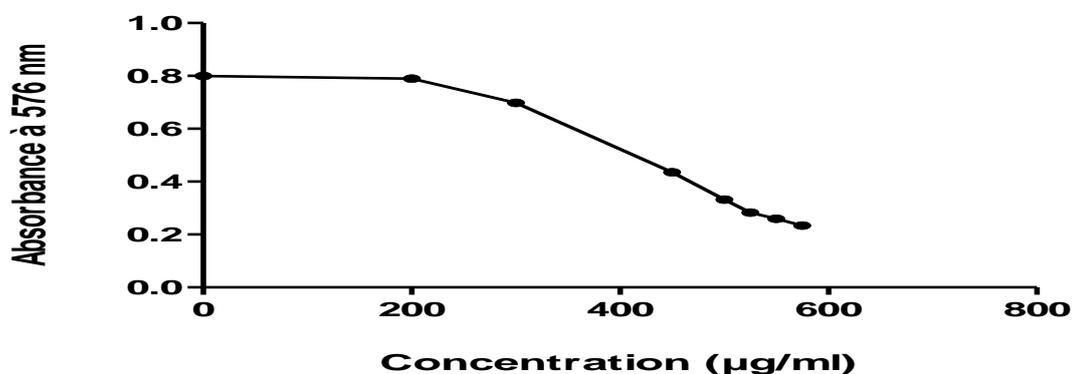
flavonoïdes totaux de chaque extrait a été calculée et exprimé en mg équivalent de quercétine par 1g d'extraits (mg EQ/g d'extrait) (Fig. 34).



**Figure 34.** Droite d'étalonnage de la quercétine (µg/ml) (moyenne ± SD, n=3).

### 2.2. 2. 3. Dosage des tannins

Selon la définition et la méthode de Bate-Smith (1973), on a estimé la teneur totale des tannins en déterminant la précipitation de l'hémoglobine d'un échantillon de sang frais des bovins. La propriété des tannins de former des complexes avec les protéines constitue un des principes de détermination du taux des tannins dans les extraits végétaux. Brièvement, un volume de chaque extrait a été mélangé à un volume égal de sang hémolysé (absorbance = 1,6). Après la minute 20 d'incubation, le mélange a été centrifugé à 4000 t/mn pour 10 mn à 4 C°, et l'absorbance du surnageant a été mesurée à 576nm. Les résultats sont exprimés en µg équivalent d'acide tannique par mg d'extrait (µg EAT/mg d'extrait) (Fig. 35).



**Figure 35.** La gamme d'étalonnage de l'acide tannique (µg/ml) (moyenne ± SD, n=3).

## 2.2. 3. Evaluation de l'activité antioxydante

### 2.2. 3.1. Activité antioxydante *in vitro*

#### 2.2.3.1.1. Effet scavenger du radical DPPH (2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl) par les extraits des plantes

Le DPPH se caractérise par sa capacité de former des radicaux libres, il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. La présence de ces radicaux DPPH donne lieu à une coloration violette foncée de la solution, qui absorbe aux environs de 517 nm. La réduction des radicaux DPPH par un agent antioxydant entraîne une décoloration de la solution (Popovici *et al.*, 2009).

La mesure de l'activité du piégeage du radical DPPH était déterminée selon la méthode décrite par Burits et Bucar (2000). Brièvement, 50 µl de différentes dilutions des extraits ont été ajoutés à 5 ml de 0,004% solutions méthanoliques de mélange de DPPH. Parallèlement, la lecture de l'absorbance est faite contre un blanc préparé pour chaque concentration à 517 nm après 30 min d'incubation à l'obscurité et à la température ambiante. Le BHT (Butylated hydroxytoluene) a été employé comme standard. Le pourcentage de l'activité antioxydante (I %) a été calculer comme suit :

$$I \% = 100 (\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillon}) / \text{Abs contrôle}$$

La concentration inhibitrice à 50 % (IC<sub>50</sub>) est définie comme étant la concentration du substrat qui cause la perte de 50 % de l'activité du DPPH, elle a été calculée par régression linéaire à partir des graphes des taux d'inhibition.

#### 2.2. 3.1.2. Chélation du fer ferreux des extraits des plantes

La capacité chélatrices des extraits des plantes est déterminée selon la méthode de Decker et Welch (1990). La méthode est basée sur l'inhibition de la formation du complexe Fe<sup>2+</sup>-Ferrozine après le traitement des échantillons avec les ions Fe<sup>2+</sup> (Soler-Rivas *et al.*, 2000). 250µl des solutions d'extraits ou du chélateur standard EDTA (Ethylène Diamine Tétra Acetic) à différentes concentrations sont additionnées à 50 µl de (FeCl<sub>2</sub>) et 450 µl de méthanol. Après 5 min d'incubation, 50 µl de Ferrozine (5mM) sont ajoutés, et le mélange est agité et laissé réagir pendant 10 min pour permettre la complexation du fer résiduel. L'absorbance du complexe Fe<sup>2+</sup>- Ferrozine est mesurée à 562 nm. L'activité chélatrice est exprimée en pourcentage en utilisant la même équation utilisé pour calculer l'activité du piégeage du radical DPPH. L'IC<sub>50</sub> définie comme la concentration de l'échantillon qui produit 50 % d'effet chélateur.

### 2.2. 3.1.3. Pouvoir réducteur des extraits des plantes

Le pouvoir de réduction des extraits aqueux a été mesuré suivant la méthode de Chung *et al.* (2005). Dans ce test, la couleur jaune de la solution d'essai se transforme en diverses nuances de vert et bleu, en fonction de la puissance réductrice de chaque composé. La présence de réducteurs provoque la réduction du complexe  $\text{Fe}^{3+}$  / ferrocyanure à la forme ferreuse. Par conséquent, la mesure de la formation de bleu de Prusse de Perl à 700 nm peut surveiller la concentration de  $\text{Fe}^{2+}$  (Ferreira *et al.*, 2007). En bref, 0,1ml de différentes concentrations des échantillons ou BHT a été mélangée à 0,1 ml de la solution tampon phosphaté (200mM, pH 6,6), suivis de 0,1 ml du ferricyanure de potassium de 1% [ $\text{K}_3\text{Fe}(\text{NC})_6$ ]. Après incubation dans le bain marie à 50°C pour 20 minutes, 0,25 ml d'acide trichloracétique 10% (TCA) est ajoutés au mélange. Le mélange réactionnel est centrifugé à 3000 tours /mn pendant 10 min. 0,25 ml de surnageant résultant a été mélangé avec 0,25 ml d'eau distillée et à 0,5 ml du chlorure ferrique de 0,1 % ( $\text{FeCl}_3$ ). L'absorbance a été mesuré à 700 nm contre un blanc. La concentration effective ( $\text{EC}_{50}$ ) des extraits est calculée à partir de l'équation qui détermine l'absorbance en fonction de la concentration des extraits, elle est exprimée en mg/ml.

### 2.2. 3.1.4. Blanchissement du $\beta$ -carotène

Ce test a été effectué selon la méthode de Dapkevicius *et al.* (1998). Elle consiste à mesurer la décoloration du  $\beta$ -carotène (Orange) résultant de son oxydation par les produits de décomposition de l'acide linoléique. La dispersion de l'acide linoléique et du  $\beta$ -carotène dans la phase aqueuse est assurée par du Tween. L'oxydation de l'acide linoléique est catalysée par la chaleur (50°C) de manière non spécifique. L'addition des antioxydants sous forme d'extraits végétaux induit un retard de la cinétique de décoloration du  $\beta$ -carotène (Moure *et al.*, 2001).

2 mg de  $\beta$ - carotène est dissoute dans 4 ml de chloroforme, puis 100 $\mu$ l d'acide linoléique et 800 mg de Tween 40 sont ajoutés à la solution obtenue. Après évaporation de chloroforme par un rotavapeur à 40°C, 400 ml d'eau distillée saturée en Oxygène (100 ml/min/30min) sont ajoutées avec agitation vigoureuse. De cette nouvelle solution 2,5 ml sont transférées dans des tubes et 350  $\mu$ l de chaque extrait d'une concentration de 2 mg/ml sont ajoutés, la même procédure est répétée pour le BHT comme contrôle positif et l'eau distillée et le méthanol comme des témoins négatifs. L'absorbance est mesurée immédiatement à 490 nm et après à différents intervalles de temps (1, 2, 3, 4, 6 et 24 heures. Les tubes sont conservés à température ambiante à l'abri de la lumière. L'activité antioxydante (AA%) est calculée:

$$\text{AA}\% = (\text{Abs échantillon} / \text{Abs BHT}) \times 100.$$

### 2.2.3.1.5. La méthode au thiocyanate ferrique (FTC)

L'activité antioxydante des extraits de plantes est mesurée par l'inhibition de la peroxydation de l'acide linoléique en utilisant la méthode au thiocyanate ferrique, selon la méthode rapporté par Yens *et al.* (2003). Le mélange réactionnel contenant respectivement 0,5 ml d'extraits, 2,5 ml de 0,02M d'acide linoléique émulsion (pH 7) et 2 ml de 0,2 M de tampon phosphate (pH 7,0) est incubé pendant 5 jours à 37° C. Un aliquote (0,1 ml) de cette solution est alors ajouté au mélange constitué de 4,7 ml d'éthanol (75 %) et 0,1 ml d'ammonium thiocyanate (30 %). Après 3 minutes, 0,1 ml de FeCl<sub>2</sub> préparé dans 3,5 % de HCl (0,02M) est ajouté au milieu réactionnel. Un essai blanc (blanc) est réalisé en remplaçant les extraits par de l'eau distillée et le BHT a été utilisé comme standard. L'absorbance de la coloration rouge résultant de la solution, est lue à 500 nm toutes les 24 heures jusqu'à ce que l'absorbance du contrôle négatif (eau distillée) atteigne son maximum. Le pourcentage d'inhibition (I %) de la peroxydation lipidique est alors calculé selon l'équation suivante

$$I \% = \frac{\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillon}}{\text{Abs contrôle}} \times 100$$

### 2.2.3.1.6. Méthode de l'acide thiobarbiturique (TBA)

Le test de TBA a été effectué le dernier jour du FTC selon la méthode décrite par Kikuzaki et Nakatani (1993) pour déterminer la formation du MDA à partir de la peroxydation d'acide linoléique. Les mêmes échantillons préparés dans la méthode de FTC ont été employée. 1 ml d'échantillon, 2 ml l'acide trichloracétique (20%) et 2 ml de la solution d'acide thiobarbiturique ont été ajoutés. Le mélange a été incubé 10 min à 100°C dans un bain marie bouillante. Après refroidissement, il a été alors centrifugé à 3000 tours/min /20 min. L'absorbance du surnageant a été mesurée à 532 nm. Le pourcentage d'inhibition a été calculé selon la même équation que celui dans la méthode de FTC.

### 2.2.3.2. Activité antioxydante *in vivo*

#### 2.2.3.2.1. Conception expérimentale

Après adaptation, les rats ont été aléatoirement divisés en 10 groupes (six rats par groupe) et le traitement (la décoction des 4 plantes) a été donné via le tube orogastrique quotidiennement pendant 14 jours comme ce qui suit :

Groupe 1: Le groupe contrôle a été gavés avec une solution saline normale (0,9 %).

Groupe 2: Vitamine C a été reçu (150 mg/kg) et servi comme contrôle positif.

Groupes 3 et 4: L'extrait aqueux d'*A. ferox* a été reçu à la dose de 150 et 500 mg/kg, respectivement.

Groupes 5 et 6: Ont été traitées avec l'extrait aqueux de *Z. vulgaris* à la dose de 150 et 500 mg/kg, respectivement.

Groupes 7 et 8: Ont été traitées avec l'extrait aqueux de *L. inermis* à la dose de 150 et 500 mg/kg, respectivement.

Groupes 9 et 10: Ont reçu l'extrait aqueux de *C. erythraea* à la dose de 150 et 500 mg/kg, respectivement.

Toutes les solutions administrées ont été données à une dose de 5 ml/kg. À la fin de 15 jours, 24 h du dernier traitement, tous les animaux ont été sacrifiés. Le sang fraîchement rassemblé dans des tubes héparinisés a été centrifugé (3000 tours /min /15min), et le surnageant (plasma) a été employé pour la détermination de la capacité antioxydante. Le foie et les reins ont été enlevés et lavés avec l'eau physiologique glacé, épongé avec le papier filtre et maintenu dans des boîtes en plastique à -20°C jusqu'à l'utilisation.

Les tissus de foie et de rein ont été réduit en petits morceaux, placé dans la solution tampon de KCl (1,15M), et homogénéisé dans des conditions glace-froid pour obtenir une homogénat 10 %. L'homogénat obtenu ainsi a été centrifugé à 4000 t/min / 15 min et le surnageant rassemblé a été employé pour la détermination de MDA comme un marqueur de peroxydation de lipide, catalase, GSH et les protéines totales étaient également analysées.

#### **2.2.3.2.2. La capacité antioxydante du plasma**

##### **2.2.3.2.2.1. Effet des extraits sur la capacité antioxydante plasmatique vis-à-vis du radical de DPPH**

Dans cet essai, la capacité de plasma à piéger le radical de DPPH était illustré par la méthode de Burits et Bucar (2000) avec quelques modifications, en se basant sur le même principe que celui du test de DPPH effectué précédemment *in vitro*. Brièvement, un volume de plasma a été ajouté à une solution méthanolique de DPPH (0,004%). Après 30 min d'incubation dans l'obscurité suivie d'une centrifugation, l'absorbance à 517 est mesurée. Le pouvoir antioxydant plasmatique est ensuite calculé.

##### **2.2. 3.2.2.2. Effet des extraits sur le pouvoir réducteur plasmatique**

Le pouvoir réducteur plasmatique a été déterminé selon la méthode de Chung *et al.* (2005). En bref, 0,1 ml le plasma a été mélangé à 0,1 ml de la solution tampon de phosphate de sodium de 0,2 M (pH 6,6) et 0,1 ml de ferricyanure de potassium de 1 %. Le mélange a été incubé à 50°C pour 20 min. Après cela, 0,250 ml de 1% trichloracétique été additionnés et centrifugé à 3000 t/min /10 min. 0,250 ml d'aliquote a été mélangée à 0,250 ml d'eau distillée et à 0,5 ml du

chlorure ferrique (0,1%). L'absorbance a été mesurée à 700 nm. Une absorbance plus élevée a indiqué un pouvoir réducteur plus élevée.

### **2.2. 3.2.3. Effet des extraits sur le statut antioxydant hépatique et rénal**

#### **2.2. 3.2.3.1. Évaluation du niveau de protéines totales**

La concentration en protéine tissulaire a été dosée selon Gornall *et al.* (1949) en utilisant le réactif Biuret et de l'albumine de sérum bovin comme standard. En bref, 1 ml de réactif de Biuret a été mélangé à 25µl l'échantillon ou standard (albumine), et l'absorbance (540 nm) a été mesurée après 10 min d'incubation à 37 °C. La concentration de protéine totale a été calculée par la formule:

$$\text{Protéine totale (mg/ml)} = (\text{Abs échantillon/Abs standard}) \times n$$

n: Concentration standard.

#### **2.2. 3.2.3.2. Évaluation de l'activité de la catalase**

L'activité de catalase a été déterminée en utilisant la méthode de Clairborne (1985). 50 µl de chaque surnageant de tissu a été ajouté à une cuve contenant 2950µl de 19 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> préparés dans une solution tampon de phosphate de 0,1M (pH 7,4). L'activité de la catalase a été mesurée à 240 nm pendant 2 min en utilisant spectrophotomètre UV-visible. Une unité d'activité de la catalase est égale à 1 µM de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se dégrade par minute à 25 ° C. Ensuite, l'activité de la catalase a été exprimée en unités par gramme de tissu selon la formule suivante:

$$\text{Tissu (U/g)} = (2.3033/ T) \times (\log \text{Abs1/Abs2}) / \text{g tissu}$$

Abs 1 : Absorbance à t 0.

Abs 2 : Absorbance au t1.

T : Intervalle de temps (minute).

#### **2.2. 3.2.3.3. Évaluation de la concentration de GSH**

La concentration de GSH a été déterminée selon la méthode illustrée par Ellman (1959). En bref, 50 µl de surnageant ont été dilués dans 10 ml de tampon phosphate (0,1 M, pH 8). Ensuite, à 3 ml du mélange de la dilution, 20 µl de DTNB (0,01 M) ont été ajoutés. Les absorbances sont mesurées à 412 nm contre le blanc après 5 min. Les valeurs d'absorbance ont été calculées en utilisant une courbe standard de GSH. GSH a été exprimée en µmol/g de tissu.

#### **2.2.3.2.3.4. Évaluation de la peroxydation des lipides (MDA)**

Cette méthode a été décrite par Okhawa *et al.* (1979). L'homogénat tissulaire (0,5 ml), 0,5 ml de TCA (20 % w/v) et 1 ml de TBA (0,67 % w/v) ont été mélangés. On a fait bouillir les tubes dans un bain marie pendant 15 min, puis ils ont été refroidis. Après cela, 4 ml de n-butanol ont été ajoutés à chaque échantillon et on centrifuge à 3000 tours/min/ 15 min. L'absorbance a été

lue à 532 nm contre un blanc. La concentration en MDA a été déterminée à partir d'une courbe standard de 1, 1, 3, 3 tétraéthoxypropane dans les mêmes conditions et elle a été exprimée en moles / g de tissu.

#### **2.2.4. Evaluation de l'activité anti-*H pylori***

##### **2.2.4.1. Isolats et conditions de culture bactérienne**

La culture est théoriquement l'examen de référence pour le diagnostic d'une infection à l'HP mais une méthode longue et relativement coûteuse. Elle permet essentiellement l'étude de la sensibilité aux antibiotiques parfois utile dans le choix thérapeutique. Cependant, cet examen se heurte à de nombreuses difficultés dont la principale est la rareté des laboratoires de bactériologie capables de la réaliser.

La biopsie prélevée est broyée de manière à libérer les bactéries dans 1 ml de bouillon cœur-cerveille (BHIB). La suspension homogène obtenue estensemencée sur milieu sélectif et incubé à 37°C dans les jarres en atmosphère micro-aérobile pendant 3à7 jours voire 10 jours. L'atmosphère est renouvelée au moins tous les deux jours pour avoir une croissance optimale. L'identification de l'HP passe par deux étapes (Syed *et al.*, 2009 ):

- La première est une identification morphologique après coloration de gram ;
- La seconde est basée sur l'analyse de la présence de trois enzymes spécifiques : Uréase, catalase et cytochrome oxydase.

La sensibilité des souches de l'HP isolées aux antibiotiques habituellement utilisés dans la thérapie a été testée par deux techniques, la méthode de disques en utilisant les antibiotiques suivants: Tétracycline, Rivampin, Levofloxacine et le E-test en utilisant la Clarithromycine, le Métronidazole et l'Amoxicilline.

Cependant la culture s'avère d'une grande difficulté technique ; en effet, l'HP est très exigeant en milieu de culture et il pousse en micro-aérophile, condition difficilement réalisable. Les conditions de transport des prélèvements biopsiques sont particulières. Ils doivent être préservés dans du sérum physiologique si le délai de mise en culture est inférieur à 4 heures; au-delà, ils doivent être transportés dans un milieu adapté (port germe pylori, Biomerieux) et pour un délai de mise en culture supérieur à 24 heures, une congélation à très basse température (-70°C) est indispensable (Van et Rob, 2001; De Korwin *et al.*, 2010 ).

##### **2.2.4.2. Activité antibactérienne: Méthode de diffusion par puits sur l'agar**

Pour mettre en évidence l'activité antibactérienne des extraits aqueux pour chaque souche d'HP nous avons utilisé la méthode de diffusion à partir des puits (Wendakoon *et al.*, 1998;

Kuete *et al.*, 2004). La méthode de diffusion est l'une des plus vieilles approches de détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques et demeure l'une des méthodes les plus utilisées en routine. Mais elle peut être adaptée au test d'autres agents antimicrobiens. Elle mesure une diffusion radiale des extraits à partir d'un puits en donnant une zone d'inhibition claire et facilement mesurable. Ces zones d'inhibitions exemptent de développement microbien, avec un diamètre proportionnel à la concentration et à l'efficacité des antibiotiques (Boussaboua, 2002).

### **A. Le milieu de culture**

La culture des bactéries nécessite l'utilisation du milieu de culture Columbia agar additionné au sang pour les souches d'HP et Muller Hinton agar (MH) pour *E. coli* et *S. aureus*. On fait les fondre dans un autoclave, après on la fait couler dans des boîtes de pétri stériles. L'épaisseur de la gélose doit être impérativement de 4 mm. Ensuite on laisse la gélose se solidifier sur une surface froide.

### **B. L'inoculum**

A partir d'une culture de 48 h sur les milieux de culture d'HP, une suspension dense contenant 3-4 Mc Farland est préparé dans l'eau physiologique stérile.

Avant la réalisation des tests antibactériens d'*E. coli* et *S. aureus*, deux repiquages consécutifs sont effectués pour chaque souche: En premier lieu, elles ont été inoculées dans liquide et incubées pendant 24 h à 37°C. Le deuxième repiquage est effectué sur milieu solide (gélose nutritive) la veille de la réalisation du test antibactérien. L'ensemble a été incubé à 37°C pendant 18 h pour avoir des cellules bactériennes à leur phase exponentielle de croissance. À partir de cette culture bactérienne fraîche, on prélève quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques que l'on mélange avec de l'eau physiologique stérile dont la charge est supposée être (0,5) Mc Farland a été employée.

### **C. L'ensemencement**

Nous trempons un écouvillon stérile dans la suspension bactérienne. Nous l'essorons puis le frottons en stries serrées sur la totalité de la surface gélosée 3 fois en tournant la boîte de 60° à chaque fois. Dans le cas de l'ensemencement de plusieurs boîtes de Pétri il faut recharger l'écouvillon à chaque fois.

Après l'ensemencement, des puits ont été découpés un tronc circulaire vertical dans la gélose à l'aide de pipettes Pasteur (l'extrémité épaisse de 6 mm de diamètre). Le fond des puits est obturé par une goutte de gélose pour limiter la diffusion des extraits. Ensuite, 50 µl d'une

concentration de 100 mg/ml de chaque extrait est distribuée dans chaque puits. Il est important de noter que la quantité des extraits déposée dans les puits varie selon les auteurs, excluant toute comparaison des valeurs des diamètres mesurés (Pibiri, 2006).

Cette technique est faite en parallèle avec: Une solution d'Amoxicilline à 25 µg /ml utilisée comme antibiotique de référence (un témoin positif) est introduite dans le puits central et l'eau physiologique stérile (un témoin négatif).

#### **D. Incubation et Lecture**

Après diffusion (20 mn), les cultures sont incubées à la température de 37 °C pendant 72h dans des jarres en atmosphère microaérobie pour les souches d'HP et dans des étuves pendant 24 h pour *E. coli* et *S. aureus*. L'absence de croissance bactérienne exprimant une activité antimicrobienne se traduit par un halo translucide autour du disque, de même couleur que la gélose stérile et dont le diamètre est mesuré à l'aide d'un pied à coulisse (exprimé en mm).

#### **2.2.4.3. Détermination de la concertation minimale inhibitrice (CMI) en milieu solide par dilution en gélose**

Ce test permet une estimation quantitative du pouvoir antimicrobien des extraits de la plante. Différentes dilutions sont effectuées à partir de la substance antimicrobienne testée qui peut être incorporée à un milieu de culture solide ou liquide afin de déterminer la concentration minimal inhibitrice. La CMI est la plus petite concentration de l'agent antimicrobien, qui est capable d'inhiber la croissance des microorganismes *in vitro* (Silva *et al.*, 2005). C'est dans le même contexte que Asha *et al.* (2013) et Sandra *et al.*, 2011 décrivent les étapes de la technique qui sont comme suit :

- Préparation des dilutions des extraits : Nous préparons la solution mère en diluant 500 mg d'antibiotique dans 10 ml d'eau distillée stérile puis nous réalisons la gamme de dilution en 1/2 (50/25/12,5/6,25/3,12/1,56/0,78/0,39/0,19/0,09/0,04/0,02 mg/ml).
- Préparation des milieux gélosés : Nous mettons 2 ml d'eau distillée stérile dans une boîte de Pétri (témoin) et 2 ml de chaque dilution de la gamme des extraits (concentration en tubes) dans une série de boîtes de Pétri identifiées en allant de la concentration la plus faible à la plus forte. Nous y ajoutons 18 ml de milieu gélosé (concentration en boîtes). Après solidification, Nous séchons les boîtes à l'étuve.
- Préparation de l'inoculum : Nous préparons les suspensions bactériennes d'une densité de 3-4 Mc Farland.

- Ensemencement : Nous ensemençons par spot avec une anse calibrée à 10 µl les suspensions bactériennes en commençant par la boîte témoin puis de la concentration la plus faible à la plus forte.
- Lecture : Après 72 h d'incubation à 37°C, une fois la technique validée, nous déterminons la CMI de chaque souche qui correspond à la concentration d'extrait la plus faible pour laquelle il n'y a pas de culture visible.

### 2.2. 5. Analyses statistiques

L'étude statistique a été réalisée par le logiciel Graph Pad Prism (version 5,01 pour Windows). Toutes les expériences *in vitro* ont été faites en triple et ces résultats sont exprimés en moyenne ± écart type (SD). Les valeurs d'IC<sub>50</sub> sont calculées par la méthode de régression linéaire à partir de la courbe [% inhibition = f (concentrations)]. La différence entre le contrôle et les différents tests, est déterminée par le test ANOVA uni variée suivie du test de Dunette / Tukey. Pour les tests pharmacologiques ont été présentés en moyenne ± erreur standard sur la moyenne (SEM) de six expériences. Dans tous les cas, Les valeurs de  $p \leq 0,05$  sont considérées statistiquement significatives.

## 3. Résultats et discussion

### 3.1. Préparation des extraits aqueux

L'extraction est une étape importante dans l'isolement des composés bioactifs des plantes. Le procédé d'extraction est basé sur la différence de solubilités des composés d'un mélange dans un solvant (Tiwari *et al.*, 2011). Le mélange peut être solide ou liquide et le solvant liquide ou fluide supercritique. Dans notre travail, nous nous intéressons aux procédés d'extraction à partir d'un système solide, la plante.

L'extraction aqueuse été faite avec des parties sèches des plantes et l'avoir rendu en poudre. La tendance d'extraire plus de composés avec l'eau qu'avec les autres solvants. cela peut s'expliquer par le simple fait que l'eau est un solvant fortement polaire connu pour extraire une large gamme de molécules (Bonnailie *et al.*, 2012).

Néanmoins, l'extraction aqueuse est faite à température élevée provoque la perturbation des cellules facilitant la pénétration du solvant et la solubilisation des molécules (Albano et Miguel, 2010) et augmente le rendement des extractions (Su *et al.*, 2006). Cependant, la chaleur peut conduire à la dégradation des molécules thermolabiles (Seidel, 2005), c'est la raison pour laquelle, la décoction a été effectuée pendant un temps réduit (15 min). En plus, Jones et Kinghorn ( 2005) ont rapporté que la dégradation causées par les radiations

ultraviolettes de la lumière solaire et les transformations chimiques telles que l'isomérisation recommandent le séchage de la plante à l'obscurité.

L'utilisation de la poudre à la place de la plante entière à pour but d'améliorer l'extraction du fait de rendre l'échantillon plus homogène, augmenter la surface du contact avec le solvant et faciliter sa pénétration à l'intérieur des cellules qui ne sont pas détruites après le broyage.

Nous avons utilisé un seul et même mode d'extraction pour toutes les plantes évaluées afin de pouvoir comparer entre les différentes plantes étudiées.

La concentration des composés bioactifs dans les plantes (Ainsi que leurs effets biologiques) pourrait dépendre de la géographie, de la photopériode, le mode et le temps d'extraction, la température, la nature des solvants, la préparation de la matière végétale (broyage, granulométrie) etc... Ces différences ont été rapportées pour influencer la biosynthèse de nombreux métabolites secondaires tels que les flavonoïdes et il pourrait être suivi par les variations du potentiel antioxydant et antimicrobien (Kumazawa *et al.*, 2004; Jaakola et Hohtola, 2010).

La solubilité des composés phénoliques dépend de la nature chimique de la plante qui varie de composés simples à fortement polymérisés. Les matières végétales peuvent contenir des quantités variables d'acides phénoliques, phenylpropanoïdes, anthocyanines, et tanins. Cette diversité structurale est responsable de la grande variabilité des propriétés physico-chimique influençant l'extraction des polyphénols. Entre autre, la solubilité des composés phénoliques est affectée par la polarité du solvant utilisé (Mahmoudi *et al.*, 2013).

### **3.2. Dosage des polyphénols totaux, flavonoïdes et tannins**

Les polyphénols végétaux regroupent une grande variété de composés comprenant entre autres les flavonoïdes et les tannins. Ce sont des composés ubiquistes que l'on retrouve dans tous les parties des plantes (racine, tiges, feuilles, fleurs et fruits). Ils sont caractérisés par la présence d'au moins un noyau phénolique, auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle libre ou engagé dans une autre fonction éther, ester ou hétéroside (Khadiy *et al.*, 2010; Achat, 2013).

Dans cette étude, le contenu phénolique total a été estimé en utilisant le réactif Folin-Ciocalteu et les résultats ont été résumés dans le tableau 23. Les composés phénoliques totaux varient considérablement dans les différents extraits aqueux. Les teneurs allant de  $20,8 \pm 0,22$  jusqu'à  $169,40 \pm 0,33$  mg EAG /g extrait. En outre, les extraits d'*A. ferox* présentent les plus hautes teneurs avec les valeurs de  $169,40 \pm 0,33$  mg EAG /g extrait (Dc.) et  $115,85 \pm 0,25$  mg

EAG /g extrait (If.), suivies par les extraits de *Z. vulgaris* avec les valeurs de  $119,11 \pm 0,22$  mg EAG /g extrait (If.) et  $96,96 \pm 0,16$  mg EAG /g extrait (Dc.).

Les flavonoïdes sont des composés possédant un squelette de base à quinze atomes de carbone, constitués de deux noyaux aromatiques et d'un hétérocycle central de type pyrane, formant une structure C6-C3-C6 (Ghedira, 2005). Ce sont les composés les plus abondants parmi tous les composés phénoliques (Crozier, 2003). Ils sont considérés comme des pigments quasiment universels des végétaux, souvent responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. Il existe plusieurs classes de flavonoïdes, dont les principales sont les flavones, les flavonols, les flavan-3-ols, les isoflavones, les flavanones et les anthocyanidines. La structure de base de ces différents flavonoïdes peut subir de nombreuses substitutions, les groupements hydroxyles étant généralement en positions 4, 5 et 7. Ces substances existent généralement sous forme de glycosides (Chira *et al.*, 2008).

Le contenu de flavonoïdes a été quantifié en utilisant la méthode  $AlCl_3$ . Les résultats montrent que les teneurs varient considérablement mais aussi la pauvreté de nos extraits aqueux en flavonoïdes totaux. La décoction de *Z. vulgaris* présente la plus forte quantité de flavonoïde trouvé par  $0,4097 \pm 0,0028$  mg EQ /g extrait (tab. 23).

Les tannins hydrolysables sont des oligo ou des polyesters d'un sucre (ou d'un polyol apparenté) et d'un nombre variable d'acide phénolique. Le sucre est très généralement le glucose. L'acide phénolique est soit l'acide gallique dans le cas des tannins galliques, soit l'acide hexahydroxydiphénique (HHDP) et ses dérivés dans le cas des tannins éllagiques. Ce sont des esters du D-glucose et de l'acide gallique ou de ses dérivés, en particulier (Sereme *et al.*, 2010).

Le test de précipitation de l'hémoglobine est effectué pour estimer la quantité des tannins dans les extraits et leur tannante. Les extraits *L. inermis* contiennent la concentration la plus élevée en tannins avec les valeurs de  $176,13 \pm 0,46$  mg EAT /g extrait (If.) et  $168,4 \pm 0,692$  mg EAT /g extrait (Dc.). La plus faible teneur en tannins a été remarquée pour la décoction de *M. vulgare* d'une valeur de  $40,8 \pm 0,6$  mg EAT /g extrait.

**Tableau 23.** Les teneurs en polyphénols totaux, en flavonoïdes et la teneur en tannins respectivement.

Plantes	Extraits	Polyphénols <sup>(a)</sup>	Flavonoïdes <sup>(b)</sup>	Tannins <sup>(c)</sup>
<i>A. ferox</i>	If.	115,85 ±0,25	0,0494 ±0,0028	82,6 ±0,34
	Dc.	169,40 ±0,33	0,0555 ±0,0007	98,9333 ±0,11
<i>C. spinosa</i>	If.	26,13 ±0,39	0,0067 ±0,0063	59,6666 ±0,83
	Dc.	37,89 ±0,62	0,0066 ±0,0027	42,53 ±0,80
<i>L. sativum</i>	If.	83,81 ±0,27	0,1118 ±0,0027	64,06 ±0,80
	Dc.	74,77 ±0,61	0,0590 ±0,0002	67,13 ±0,80
<i>C. erythraea</i>	If.	60,04 ±0,26	0,2086 ±0,0025	82,73 ±0,83
	Dc.	49,62 ±0,27	0,1599 ±0,0010	82,93 ±0,50
<i>M. vulgare</i>	If.	72,66 ±0,50	/	93,33 ±1,00
	Dc.	41,48 ±0,27	0,0278 ±0,0138	40,8 ±0,6
<i>L. usitatissimum</i>	I	20,8 ±0,22	0,1022 ±0,0007	47,06 ±0,80
	D	26,51 ±0,02	0,0346 ±0,0002	79,73 ±0,50
<i>L. inermis</i>	I	46,96 ±0,19	0,0922 ±0,0021	176,13 ±0,46
	D	79,22 ±0,33	0,0731 ±0,0020	168,4 ±0,69
<i>Z. vulgaris</i>	I	119,11 ±0,22	0,2109 ±0,0006	44,73 ±0,23
	D	96,96 ±0,16	0,4097 ±0,0028	71,93 ±0,80

(a) mg EAG/g d'extrait ; (b) mg EQ/ g d'extrait ; (c) mg EAT/g d'extrait ; les valeurs représentent la moyenne de 3 mesures ± SD.

Le dosage des polyphénols totaux est fait par la méthode de Folin-Ciocalteu. Cette méthode est considérée comme la meilleure méthode de détermination du taux des polyphénols totaux des extraits de plantes (Djeridane *et al.*, 2006) car elle est standardisée, simple, reproductible et les interférences avec la matrice de l'échantillon qui est souvent coloré sont minimisés à la grande longueur d'onde d'absorption (765 nm) utilisée (Huang *et al.*, 2005). Si ce type de dosage est simple à mettre en œuvre et très sensible, il n'est cependant pas spécifique des polyphénols car il réagit avec les sucres, colorants, les acides aminées tyrosines et tryptophane des protéines. De telles interférences peuvent être négligés car ces acides aminés aromatiques sont en proportions trop faibles par rapport aux composés phénoliques non protéiques dans les extraits

(Boizot et Charpentier, 2006; Djeridane *et al.*, 2006). Ce test, basé sur une réaction-réduction, peut être également considéré comme une méthode permettant d'évaluer l'activité antioxydante (Prior *et al.*, 2005). De ce fait, les extraits les plus riches en composés phénoliques peuvent être également considérés comme les plus antioxydants (Beddou, 2015).

De même, le contenu phénolique d'une plante dépend d'un certain nombre de facteurs intrinsèque et extrinsèque tels que les facteurs climatique, la maturité, les pratiques culturales et les conditions de stockage après la récolte (Bourgou *et al.*, 2008).

La répartition inégale des polyphénols dans les différents organes d'une même plante a été rapportée par plusieurs auteurs (N'Guessan *et al.*, 2011; El-Haci *et al.*, 2012)

En définitif, il est difficile de comparer nos résultats avec ceux de la bibliographie, à cause de plusieurs facteurs qui peuvent influencer sur la répartition qualitative et quantitative des composés phénoliques dans nos extraits, parmi ces facteurs : Les facteurs climatique et environnementaux (Ebrahimi *et al.*, 2008) et la période de récolte et conservation (Miliauskas *et al.*, 2004). Ainsi, la méthode d'extraction et de quantification, et aussi la sélectivité du solvant utilisée peuvent également influencer sur la teneur en polyphénols et en flavonoïdes totaux (Lee *et al.*, 2003).

Au vu des résultats présentés ci-dessus, il ressort que l'extraction des composés phénoliques est une étape cruciale pour la valorisation des principes actifs. Elle dépend à la fois des solvants d'extraction et de la nature de l'organe étudié. Pour cela, la sélection d'un système de solvant approprié reste d'une des étapes les plus importantes dans l'optimisation d'extraction des polyphénols; des flavonoïdes et autres composés antioxydants (Bebdou, 2015).

### **3.3. Evaluation de l'activité antioxydante**

Même si les antioxydants de synthèse (tels que le BHT et le BHA) sont efficaces et bon marché et que leur doses autorisée sont largement limitées pour éviter tout problème de toxicité (Bougatef *et al.*, 2009), il y a une préoccupation concernant leurs effets néfastes sur la santé, car ils peuvent être impliqués dans les dommages hépatiques et la carcinogénèse (Gulcin *et al.*, 2005). Cela conduit à des recherches de plus en plus nombreuses, destinées à diversifier les ressources de ses substances naturelles particulièrement les polyphénols (acides phénoliques, flavonoïdes et tannins) qui peuvent être des alternatives aux substances synthétiques et à améliorer leurs voies de récupération et de purification (Bougatef *et al.*, 2009).

Les composés polyphénoliques améliorent clairement le statut des différents biomarqueurs du stress oxydatif (Osman *et al.*, 2013; Boaziz *et al.*, 2014). Les mécanismes biologiques de ces

effets possibles ont été attribués à leurs propriétés antioxydantes grâce à plusieurs mécanismes possibles, telles que leur capacité à piéger les radicaux libres, briser les réactions radicalaires en chaîne, en réduisant directement les peroxydes, et de stimuler les activités enzymatiques de la défense anti-oxydantes (Lobo *et al.*, 2010).

### 3.3.1. Activité antioxydante *in vitro*

La capacité antioxydante des molécules peut être évaluée de manière, *in vitro*, en utilisant des tests qui minimisent le phénomène physiologique. Et pour cet objectif, différentes méthodes ont été développées (Prior *et al.*, 2005; Nur Alam, 2012). Compte tenu de la complexité des processus d'oxydation, le profil antioxydant d'un échantillon ne devrait pas être conclu sur la base d'un seul modèle de test antioxydant, il faut donc combiner les réponses obtenues à l'aide de tests différents et complémentaire. Par conséquent, il est difficile de comparer une méthode à une autre (Beddou, 2015).

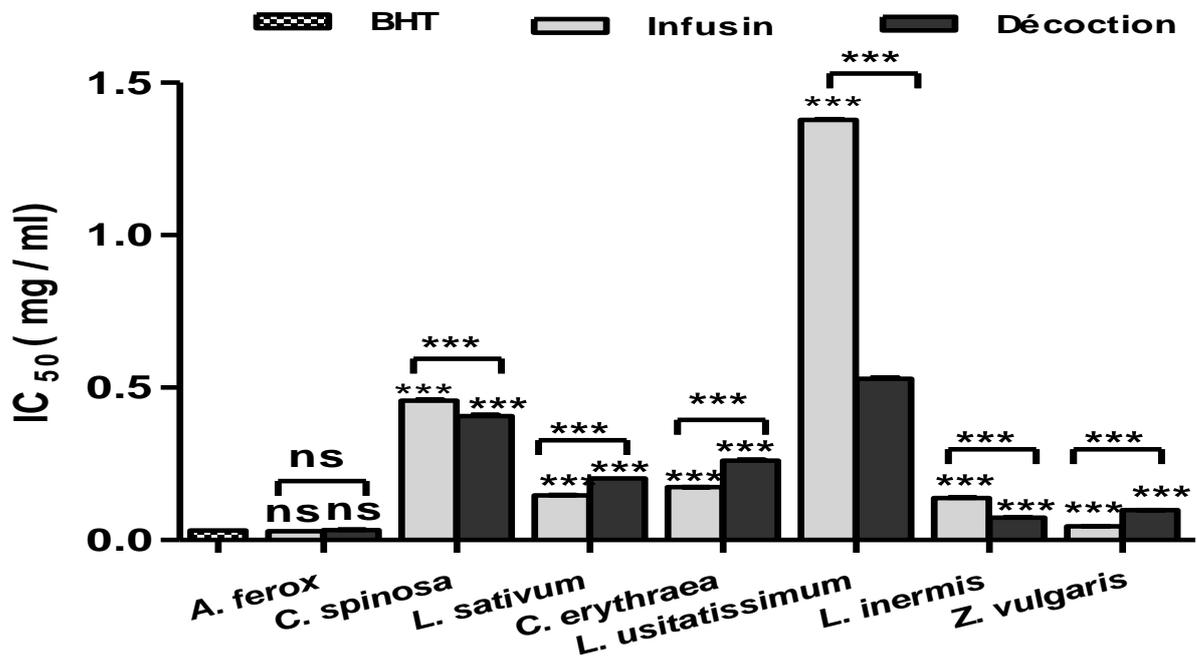
#### 3.3.1.1. Effet antiradicalaire

Le procédé de piégeage des radicaux DPPH a été largement utilisé comme un test facile et précis pour évaluer des substances réductrices dans les systèmes biologiques (Leong *et Shui* 2002; Gulçin *et al.*, 2010; Hu *et al.*, 2011; KejuanLi *et al.*, 2015 ). Un radical DPPH est considéré comme un modèle de radical lipophile, et les chaînes de radicaux lipophiles sont initiées par autoxydation des lipides (Vani *et al.*, 1997; Shruti Shukla *et al.*, 2016). Ces radicaux réagissent avec des donneurs d'hydrogène tels que des composés phénoliques pour former des molécules diamagnétiques stables et provoquer la décoloration des solutions d'essai (Lee *et al.*, 2001; Shruti Shuklaa *et al.*, 2016).

Les activités antioxydantes obtenues par la méthode de DPPH pour les extraits aqueux sont affichés dans la Figure 36. Cette activité a été comparée avec du BHT comme antioxydant synthétique. Les résultats indiquent que les extraits aqueux *A. ferox* (If. et Dc.) présentait la plus forte activité antioxydante ( $IC_{50} = 0,0292 \pm 0,0001$  mg/ml,  $IC_{50} = 0,0334 \pm 0,0001$  mg/ml ; respectivement), ce qui est comparable à celle du BHT standard ( $IC_{50} = 0,03185 \pm 0,00002$  mg/m). Les extraits de *Z. vulgaris* (If. :  $IC_{50} = 0,0446 \pm 0,0001$  mg/ml, Dc. :  $IC_{50} = 0,0981 \pm 0,0003$  mg/ml) et de *L. inermis* (If. :  $IC_{50} = 0,1374 \pm 0,0023$  mg/ml, Dc. :  $IC_{50} = 0,0734 \pm 0,0011$  mg/ml) ont également montré de bonnes activités antiradicalaires vis à vis DPPH.

On a constaté que pas de différence significative dans l'activité antioxydante entre l'extrait *A. ferox* et BHT, tandis que les extraits de *Z. vulgaris* et de *L. inermis* ont montré une différence significative ( $P < 0,001$ ). Les extraits aqueux de *M. vulgare* ne possèdent aucun effet scavenger

du radical DPPH. On remarque aussi qu'il y a des différences significatives ( $P < 0,001$ ) entre les infusions des plantes et leurs décoctions sauf le cas des extraits aqueux de l'*A. ferox*.



**Figure 36** : Les concentrations inhibitrices à 50 % de BHT et les extraits aqueux des différentes plantes avec une comparaison entre l'infusé et le décocté de chaque plante; vis à vis le test de DPPH. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SD ( $n = 3$ ). (ns: Aucune différence significative; \*\*\*  $p < 0.001$ ).

En effet, les résultats sont en bon accord avec ceux obtenus par plusieurs études (Falleh *et al.*, 2008; Ranilla *et al.*, 2010; Kintzios *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2009; Ben Farhat *et al.*, 2013. Bouaziz *et al.*, 2014), qui ont rapporté un effet synergique clair a été observée entre les différents composés phénoliques et les radicaux libres piégés.

Ces mêmes auteurs ont rapporté que l'activité antioxydante exhibée par les extraits aqueux est due à la présence de substances polaires telles que les flavonoïdes et les glycosides qui peuvent être responsables de leur activité antioxydante. Albano et Miguel (2010) ont rapporté que les flavonoïdes et les acides phénoliques sont plus efficaces dans le piégeage des radicaux libres après l'extraction par les solvants modérés ou hydrophiles. En outre, l'acide rosmarinique et l'acide carnosique qui sont des polyphénols identifiés et des agents piègeurs de radicaux libres les plus importants dans une investigation des composés doués d'effet scavenger des radicaux libres dans les extraits aqueux de quelques plantes (Kosar *et al.*, 2003). Ces deux composés pourraient être responsables en partie de l'activité antiradicalaire des extraits des plantes. En plus, grâce à leurs fonctions phénoliques, qui ont un fort caractère nucléophile, les tannins sont

d'excellents piègeurs de radicaux libres, tels le fer et le cuivre sous forme libre (Jung et Ellis, 2001; Richelle *et al.*, 2001).

Par conséquent, ces polyphénols devraient être considérés comme contenant des structures cycliques conjugués et les groupes hydroxyles qui ont le potentiel de fonctionner comme antioxydant *in vitro* par piégeage des radicaux libres, radicaux peroxy lipidiques et stabiliser les radicaux libres impliqués dans ces processus oxydatifs (Priyadharshini *et al.*, 2012).

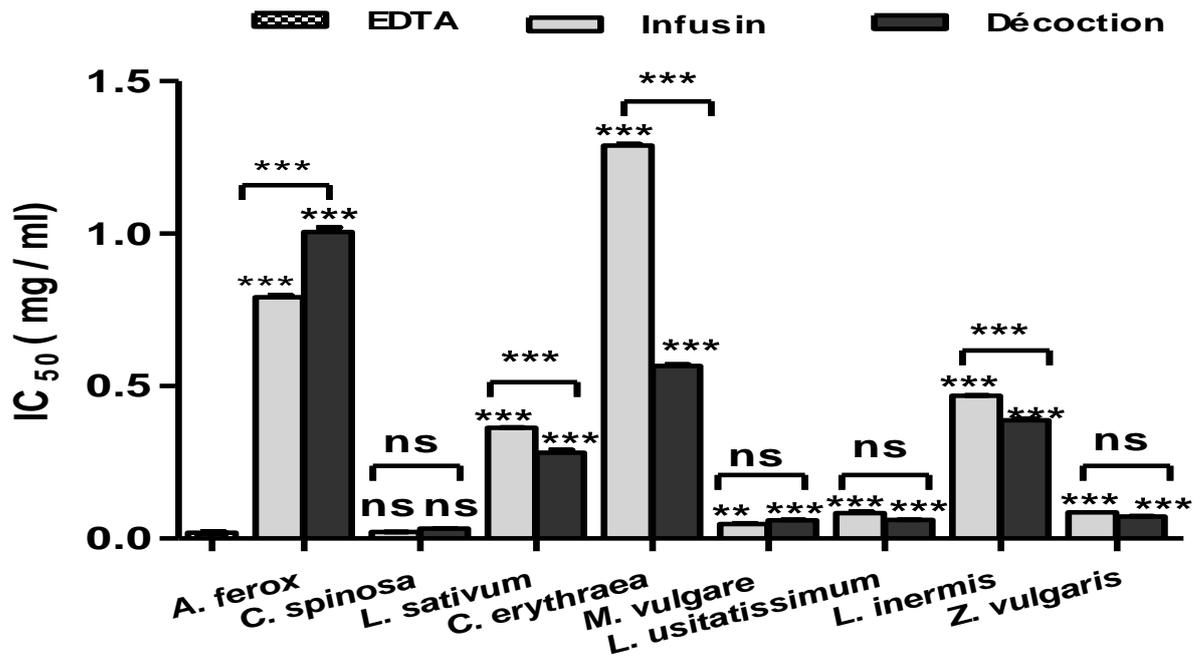
Selon Shahidi et Maryan (2003), les différences dans les activités antioxydantes des extraits de plantes pourraient être dues à différentes compositions qualitatives et quantitatives de leurs constituants phénoliques. Il est très important d'évaluer les mécanismes moléculaires des activités antiradicalaires d'extraits polaires pour une meilleure compréhension du mode d'action.

### 3.3.1.2. Effet chélateur du fer ferreux

Le fer est non seulement un matériau essentiel pour le transport de l'oxygène, la respiration, et l'activité enzymatique dans le corps humain, mais également un métal actif qui induit des dommages oxydatifs dans les tissus vivants et de cellules (Choi *et al.*, 2007). Le Ferrozine peut former un complexe avec une couleur rouge en formant des chélates avec  $Fe^{2+}$ . Cette réaction est limitée à la présence d'autres agents chélateurs et se traduit par une diminution de la couleur rouge des complexes ferrozine- $Fe^{2+}$ . La mesure de la réduction de la couleur détermine l'activité de chélation de rivaliser avec la ferrozine pour les ions ferreux (Soler-Rivas *et al.*, 2000).

Les valeurs d' $IC_{50}$  des différents extraits aqueux testés montrent une grande variation allant de 0,021 mg/ml à 1,289 mg/ml indiquant que les extraits possèdent de très fortes activités chélatrices. L'infusé et le décocté de *C. spinosa* semblent avoir l'activité chélatrice la plus importante avec des  $IC_{50}$  respectives de  $0,0215 \pm 0,0005$  et  $0,0324 \pm 0,0003$  mg/ml (ns), suivis par l'infusé de *M. vulgare* ( $IC_{50} = 0,0481 \pm 0,0025$  mg/ml;  $p < 0,01$ ), en comparaison avec l'EDTA ( $IC_{50} = 0,0186 \pm 0,0002$  mg/ml). On comparant l'effet chélateur des ions ferreux entre les infusés et les décoctés des diverses plantes révèle l'absence de différences significatifs entre les extraits de *C. spinosa*, *M. vulgare*, *L. usitatissimum* et *Z. vulgaris* (Fig. 37).

Cela pourrait être du à la nature complexe des extraits contenant un nombre de différents chélateurs de fer, avec différentes affinités, en compétition avec la ferrosine.



**Figure 37.** Les concentrations inhibitrices à 50 % d'EDTA et les extraits aqueux des différentes plantes avec une comparaison entre l'infusé et le décocté de chaque plante. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SD (n = 3). (ns: Aucune différence significative; \*\* p<0.01;\*\*\* p<0.001).

La capacité de chélation de métal est importante, étant donné qu'elle réduit la concentration des catalysant métaux de transition dans la peroxydation lipidique. En effet, le fer peut stimuler l'oxydation des lipides par la réaction de Fenton, et accélère également cette oxydation en décomposant les hydroperoxydes en radicaux peroxydes et alkoxydes qui peuvent à leur tour entretenir la réaction en chaîne. De plus, l'ion  $Fe^{3+}$  produit radicaux de peroxydes, bien que le taux est dix fois inférieur à celui d'ion  $Fe^{2+}$  (Gülçin, 2010). Plusieurs auteurs ont mentionné que les agents chélateurs forment des liaisons avec un métal sont efficaces comme antioxydants secondaires, car ils réduisent la potentiel redox, stabilisent ainsi leur forme oxydée (Elmastas *et al.*, 2006; Hazra *et al.*, 2008; Sen *et al.*, 2013).

De nombreuses études ont évalué l'effet chélateur des ions ferreux par les extraits de diverses plantes. Ils ont rapporté que les extraits aqueux présentent une activité chélatrice plus élevée que les extraits méthanoliques (Chan *et al.*, 2007). Cela peut être expliqué par la solubilité des agents chélateurs dans l'eau. Les résultats de Sahreen et ses collaborateurs (2010) montrent que les effets chélateurs induites par les extraits des plantes est directement proportionnels à la polarité de leurs solvants.

Selon la littérature, les composés phénoliques s'avèrent comme de bons chélateurs des ions métalliques (Capecka *et al.*, 2005; Le *et al.*, 2007; Verdan *et al.*, 2011). Cependant, d'autres recherche ont mis en évidence l'existante d'une corrélation très faible et non significative entre l'activités chélatrices de ces extraits et leurs teneurs en composés phénoliques (Zhao *et al.*, 2008). Par conséquent, ces observations pourraient indiquer que les composés phénoliques ne sont pas les principaux chélateurs présents dans les extraits qui sont en fait un mélange complexe d'acides organiques (Wong *et al.*, 2006).

À titre d'exemple, Les acides aminés et les acides organiques (Wong *et al.*, 2006), des polysaccharides (les mucilages) (Wong *et al.*, 2006; Watanabe, 2008), les groupements hydrosolubles possèdent un caractère nucléophile élevé (Ozen *et al.*, 2011) et les composés contenant le nitrogène (Chan *et al.*, 2007) sont caractérisés par leurs propriétés chélatrices et même plus puissants que les composés phénoliques.

De plus, la capacité chélatrice d'un composé phénolique dépend de la disponibilité d'un certain nombre de groupements fonctionnels convenablement orientés (Fraga *et al.*, 2010; Procházková *et al.*, 2011). Donc un échantillon riche en composés phénoliques ne pourrait pas chélater les métaux de transition si ses polyphénols ne disposent pas les groupements fonctionnels nécessaires pour l'activité chélatrice. Les ligands bidentates sont des chélateur plus puissants que les monodentates, par exemple un groupement catéchol se lie fortement au fer contrairement à un groupement phénol, de même la conjugaison d'un composé phénolique avec une partie glucidique entraîne la perte de l'activité chélatrice (Wong *et al.*, 2006; Perron et Brumaghim, 2009; Gülçin, 2010).

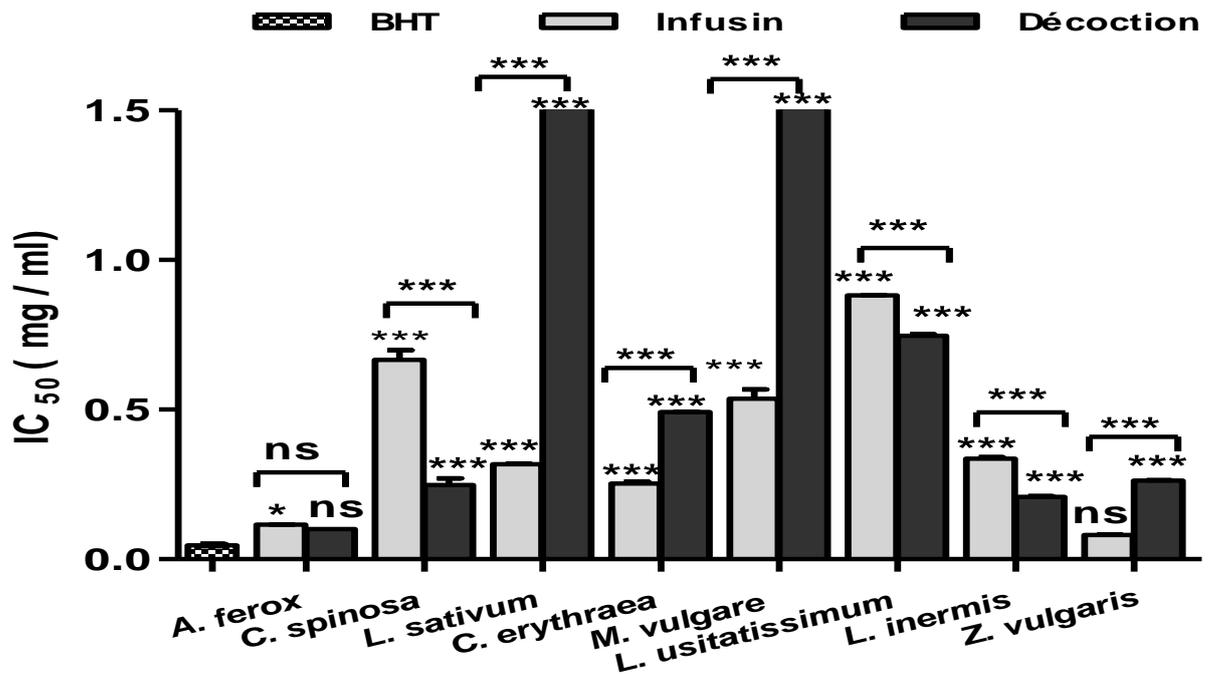
### **3.3.1.3. Pouvoir réducteur**

La capacité réductrice des extraits, un autre indicateur significatif de l'activité antioxydante. Elle est attribuée aux réductones (énols), qui ont la capacité de donneur d'hydrogène, ayant pour résultat des activités antioxydantes efficaces dans les échantillons testés (Shukla *et al.*, 2016; Raudonis *et al.*, 2012). En outre, les activités anti-oxydantes ont été rapportés pour être directement corrélée avec les activité réductrice dans certains composés d'origine végétale (Wang *et al.*, 2010). On a constaté que quelques extraits présentent un pouvoir réducteur considérable qui peut fournir une indication significative de la capacité antioxydante potentiel des plantes.

Suivant les indications de la figure 38, il y avait une différence significative ( $p < 0,001$ ) entre les différents extraits dans la puissance réductrice par rapport au BHT en tant que contrôle

positif ( $IC_{50} = 0,0466 \pm 0,0006$  mg / ml). L'infusion de *Z. vulgaris* ( $0,08109 \pm 0,0006$  mg/ml, ns) a montré le meilleur pouvoir réducteur que les autres extraits suivis par la décoction et l'infusion d '*A. ferox* ( $0,1007 \pm 0,00006$  mg/ml, ns et  $0,1153 \pm 0,0009$  mg/ml, \*  $p < 0,05$  ); respectivement.

On remarque aussi qu'il y a des différences significatives ( $P < 0,001$ ) entre les infusions des plantes et leurs décoctions sauf le cas des extraits aqueux de l' *A. ferox*.



**Figure 38.** Le pouvoir réducteur des extraits aqueux des plantes et du BHT avec une comparaison entre l'infusé et le décocté de chaque plante. Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  SD (n = 3). (ns : Aucune différence significative, \*  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ).

De nombreuses études ont trouvé une activité hautement antioxydante des composés phénoliques est principalement attribuable à leurs propriétés redox, qui jouent un rôle important dans l'absorption et la neutralisation des radicaux libres, éteignant l'oxygène de singulet et triplet oxygène, ou la décomposition des peroxydes (Bilto *et al.*, 2012; Sasipriya et Siddhuraju, 2012). En fait, d'autres travaux ont rapporté que cette corrélation n'est pas toujours existante (Ozen *et al.*, 2009; Albano et Miguel, 2010).

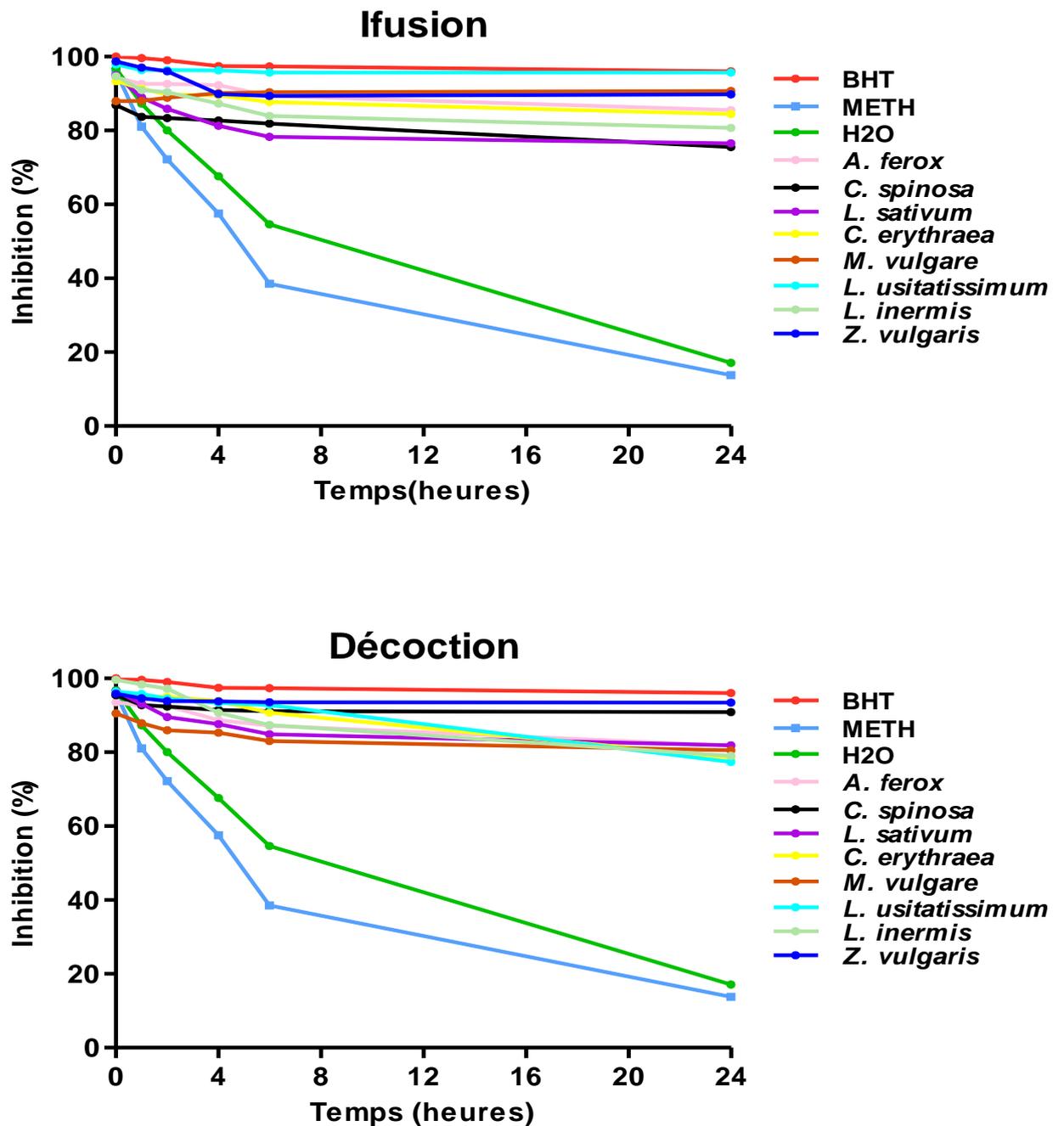
Yang *et al.* (2000) ont également montré que l'augmentation de capacité de réduction de puissance peut être due à la formation d'agents réducteurs, qui réagissent avec les radicaux libres pour stabiliser et mettre fin à des réactions radicalaires en chaîne durant la fermentation.

En plus, d'autres facteurs tels que des antioxydants, des peptides intracellulaires provenant d'organismes de démarreur et la capacité de donneur d'hydrogène peut également contribuer à l'élévation de la capacité de réduction de puissance.

#### **3.3.1.4. Effet sur le blanchissement du $\beta$ -carotène**

Le test  $\beta$ -carotène en acide linoléique est un procédé rapide pour cribler des antioxydants, qui repose essentiellement sur le principe que l'acide linoléique s'oxyde par les ERO produits par l'eau oxygénée. Les produits formés vont initier l'oxydation  $\beta$  de carotène, ce qui conduira à la décoloration. Les antioxydants diminuent le degré de décoloration, qui est mesurée à 434 nm et l'activité est mesurée. Ainsi, par simulation de l'oxydation des constituants lipidiques de la membrane en présence de des antioxydants, ce test donne un aperçu de l'effet inhibiteur des extraits sur le lipide peroxydation (Petlevski *et al.*, 2013).

D'après les résultats affichés dans la figure 39 , on constate qu'il ya un changements dans le pourcentage d'inhibition d'oxydation de l'acide linoléique sous l'influence d'extraits aqueux des plantes (2 mg/ml) par rapport à celle du BHT antioxydant synthétique comme témoin positif pendant 24 h sous les mêmes conditions. Dans cet essai, tous les extraits et le BHT étaient capables d'empêcher la dégradation de la  $\beta$ -carotène au cours de l'essai (24 heures).

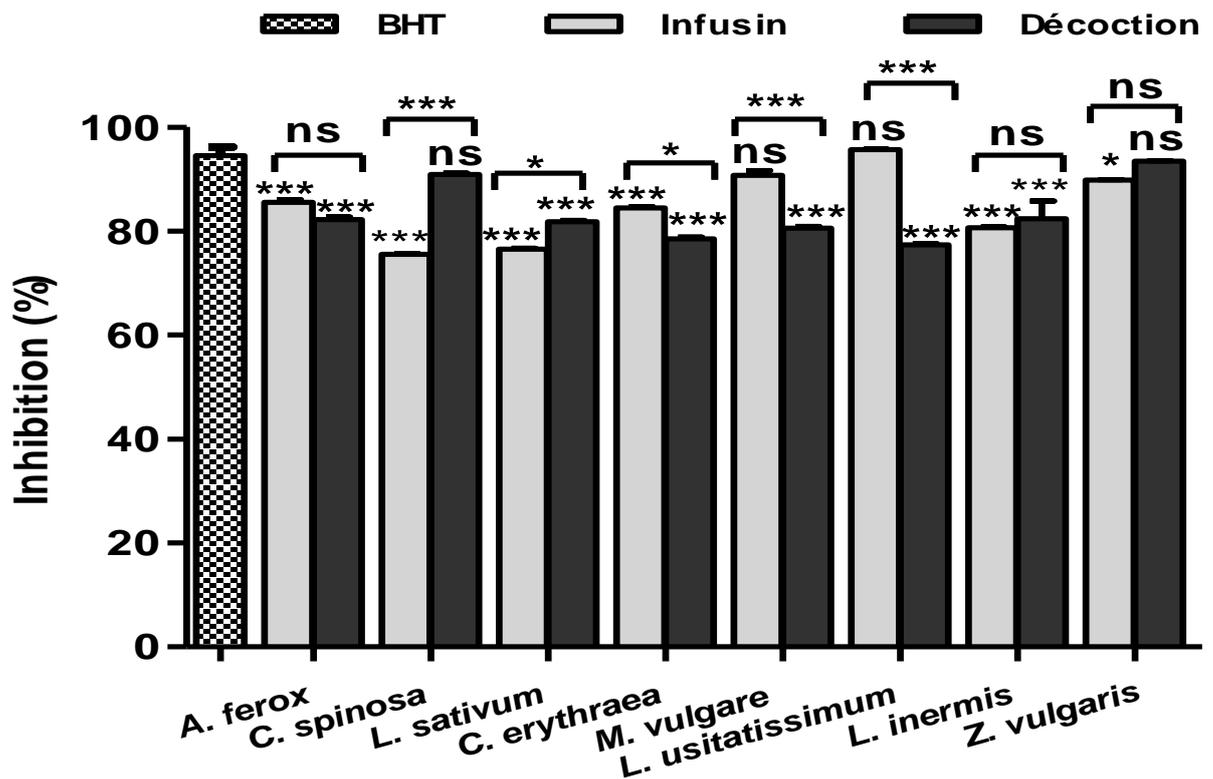


**Figure 39.** Cinétique de blanchissement du  $\beta$ -carotène à 490 nm en fonction du temps par les différents extraits et le BHT (Moyenne de 3essais  $\pm$  SD).

Comme on le voit sur la figure 40, tous les extraits inhibent l'oxydation du  $\beta$ -carotène dans un niveau très important par rapport à BHT ( $94,48 \pm 1,661$  % d'inhibition). L'infusion de *L. usitatissimum* est le meilleur inhibiteur de l'oxydation du  $\beta$ -carotène dans les 24 h ( $95,69 \pm 0,1008$  % d'inhibition, ns) suivi par la décoction de *Z. vulgaris* ( $93,48 \pm 0,05821$  % d'inhibition,

ns), la décoction de *C. spinosa* ( $90,86 \pm 0,2537$  % d'inhibition, ns) et l'infusion de *M. vulgare* ( $90,75 \pm 0,8692$ % d'inhibition, ns) ; respectivement.

Les résultats montrent qu'il y a des différences significatives ( $p < 0,05$ ,  $P < 0,001$ ) entre les infusions des plantes et leurs décoctions alors que les extraits aqueux de *A. ferox*, *L. inermis* et *Z. vulgaris* n'ont présentés aucune différences significatives.



**Figure 40.** Activité antioxydante relative des extraits et du BHT dans le système  $\beta$ -carotène/acide linoléique à 24 h Les valeurs sont la moyenne de trois essais  $\pm$  SD. La comparaison est réalisée avec le BHT; avec une comparaison entre l'infusé et le décocté de chaque plante. (ns : Aucune différence significative, \*  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ).

En effet, le blanchissement du  $\beta$ -carotène a été ralenti fortement en présence des extraits donc ils peuvent être décrits comme des piègeurs de radicaux libres et comme des antioxydants primaires selon Liyna-Pathirana et Shahida (2006). Cependant, ces résultats suggèrent que les extraits ont une capacité considérable de réagir avec les radicaux libres pour les convertir en espèces non réactives et interrompre la chaîne de réactions radicalaires. Cela reflète aussi la solubilité des composés antioxydants des extraits dans l'huile et l'eau, voire les émulsions.

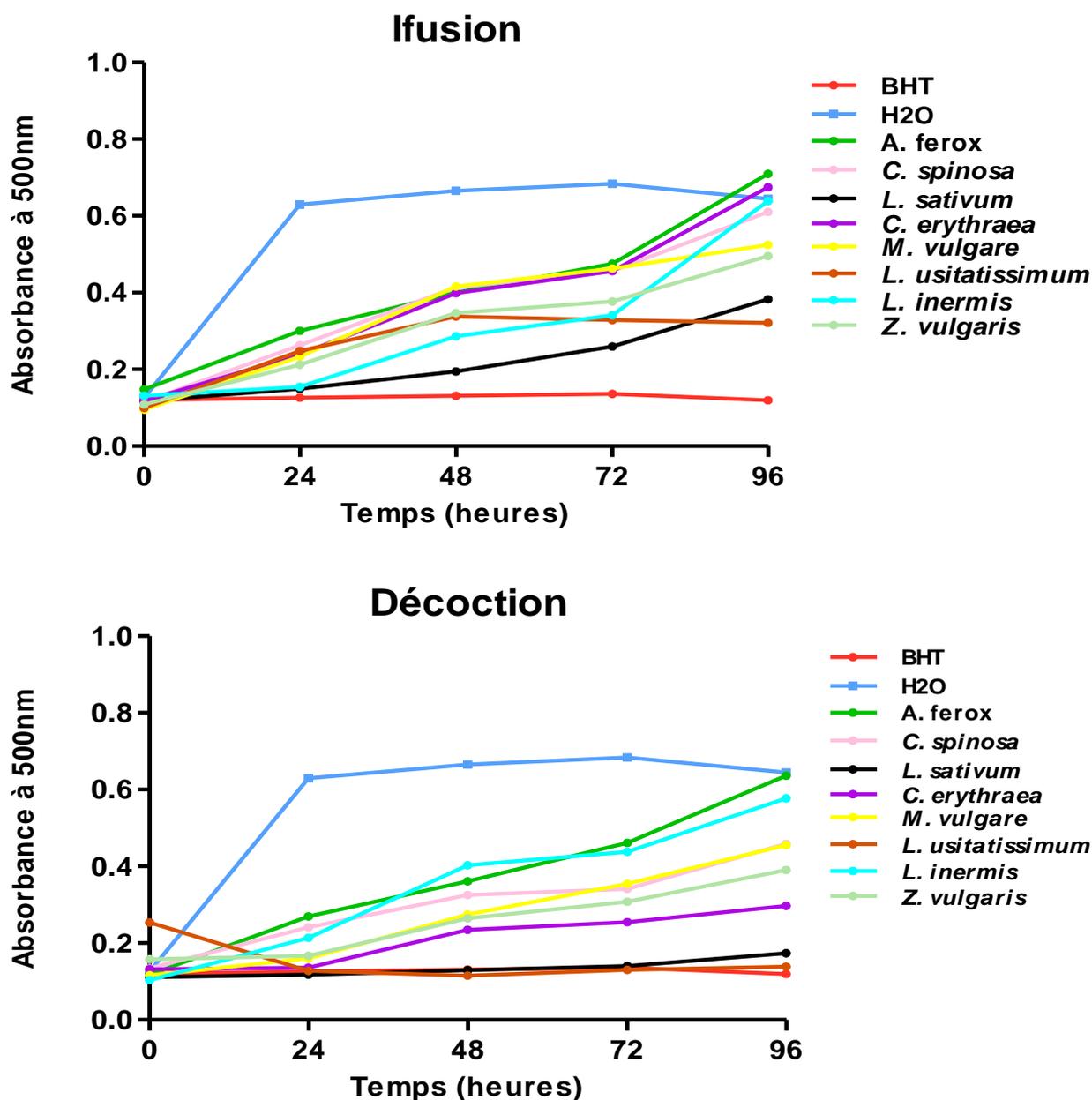
Frankel et Meyer (2000) ont proposé que les antioxydants apolaires exposent des propriétés antioxydantes plus importantes car ils sont concentrés au sein de l'interface lipide-eau, permettant ainsi de prévenir la formation de radicaux lipidiques et l'oxydation du  $\beta$ -carotène. Alors que les antioxydants polaires restent dilués dans la phase aqueuse et sont ainsi moins efficaces dans la protection des lipides. Il existe probablement des différences qualitatives dans la nature des composés phénoliques extraits influençant le pouvoir antioxydant des plantes. En outre, les effets synergiques de composés différents, qui sont dans les extraits pourraient être responsable de leur activités importantes contre la peroxydation lipidique. Il est bien de noter que, outre les effets structurels, d'autres facteurs tels que le caractère hydrophobe des composés doivent être prises en compte (Silva *et al.*, 2005).

### **3.3.1.5. L'activité antioxydante des extraits en utilisant la méthode FTC**

Les AGPI sont indispensables à l'homme. Ils sont particulièrement impliqués dans la formation des membranes cellulaires qui sont plus sensibles à la les processus oxydatifs. Spécialement, l'acide linoléique qui est sont un cible préférée de lipides peroxydation (Bougatf *et al.*, 2009).

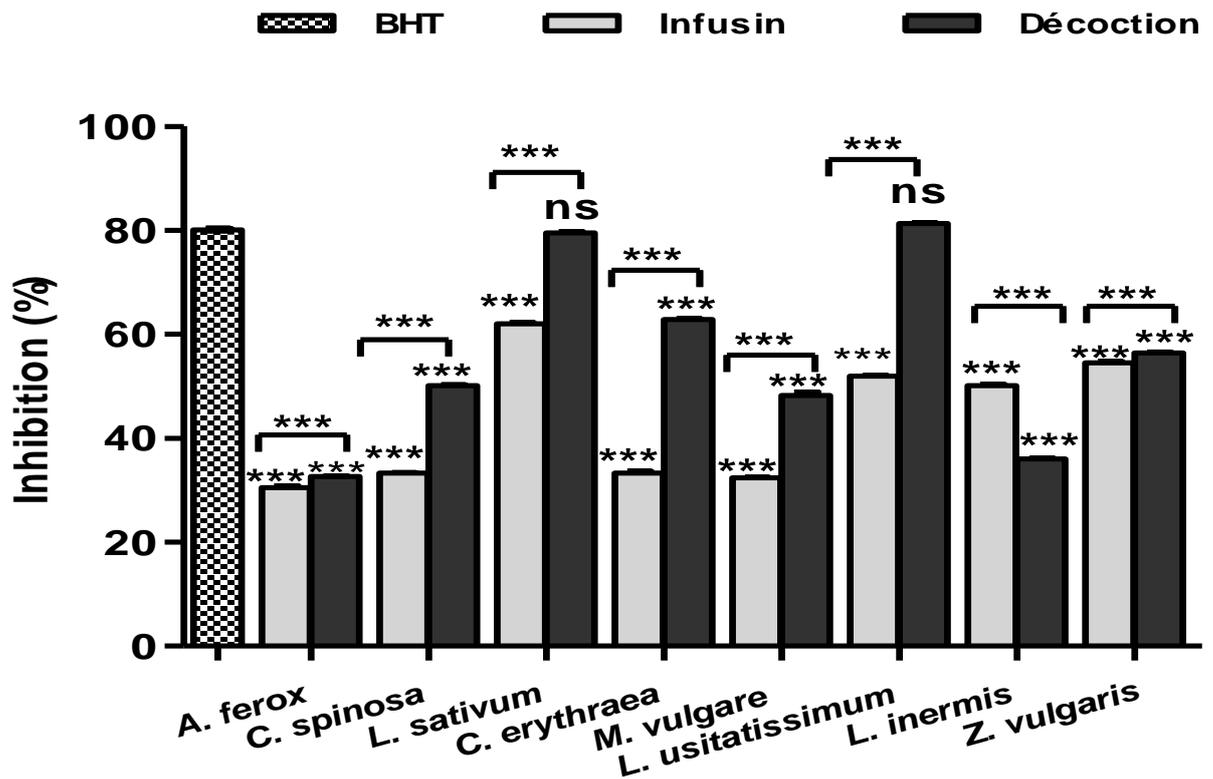
Dans cette étude, la méthode FTC a été employée pour mesurer les niveaux de peroxyde pendant l'étape initiale d'oxydation de l'acide linoléique. Le peroxyde réagit avec le chlorure ferreux pour former du chlorure ferreux rougeâtre et cette réduction est due à l'augmentation du niveau de MDA instable de l'oxydation de l'acide linoléique. La concentration de peroxyde diminue à mesure que l'augmentation de l'activité antioxydante (Bouaziz *et al.*, 2014 ; 2015).

Dans la figure 41, les variations de l'absorbance pour chaque extrait aqueux et le BHT pendant 5 jours d'incubation à 40°C, indiquant une forte activité antioxydante par rapport au contrôle négatif. L'absorbance du témoin a augmenté proportionnellement au temps d'incubation, et l'absorption d'autres échantillons augmente également avec l'augmentation du temps d'incubation.



**Figure 41.** Cinétique de la peroxydation de l'acide linoléique des extraits aqueux des plantes et du BHT à 500 nm. Les valeurs représentent la moyenne de trois essais  $\pm$  SD.

Les résultats (Fig. 42) montrent qu'il y a des différences significatives ( $P < 0,001$ ) entre tous les extraits aqueux et le BHT; et même entre toutes les infusions des plantes et leurs décoctions. Les décoctions de *L. usitatissimum* ( $81,34 \pm 0,1757$  %) et *L. sativum* ( $79,48 \pm 0,2713$  %) n'ont présentés aucunes différences significatives par rapport au BHT ( $80,07 \pm 0,0974$  %).

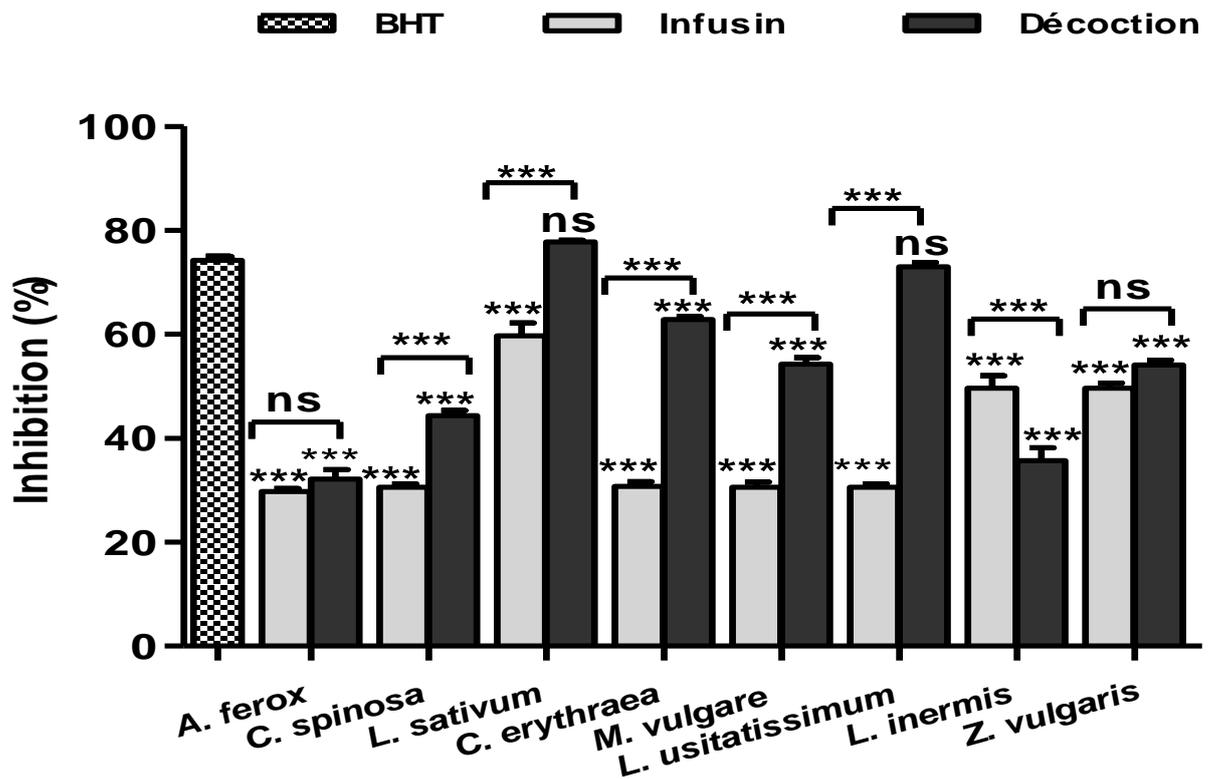


**Figure 42.** Activité inhibitrice de la peroxydation des lipidiqes des différents extraits aqueux et du BHT (2 mg/ml à 96 h d'incubation) en utilisant la méthode FTC; avec une comparaison entre l'infusé et le décocté de chaque plante. Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  SD (n = 3). (ns: Non significatif, \*\*\* p < 0,001).

### 3.3.1.6. L'activité antioxydante des extraits en utilisant la méthode TBA

A un stade ultérieur de l'oxydation des lipides, le peroxyde se décompose pour former le composé carbonyle qui est mesurées par la méthode TBA. Au cours du processus d'oxydation, les peroxydes se décomposent progressivement à des composés de poids moléculaire inférieur, tel que le MDA, qui peut être mesurée par la méthode au TBA, le dernier jour de la période d'incubation (bouaziz *et al.*, 20014; 2015).

Suivant la méthode à l'acide thiobarbiturique (TBA), tous les extraits ont également montré de bonnes activités antioxydantes (Figure 43). Le modèle d'activité était similaire pour les deux méthodes FTC et de TBA. Le pourcentage le plus élevé d'inhibition de la peroxydation a été trouvé pour Les décoctions de *L. sativum* ( $77,76 \pm 0,3201\%$ ) et *L. usitatissimum* ( $72,96 \pm 0,8468\%$ ) avec aucunes différences significatives par rapport au BHT ( $74,24 \pm 0,5770\%$ ).



**Figure 43.** Activité inhibitrice de la peroxydation lipidique des différents extraits aqueux et du BHT (2 mg/ml) en utilisant la méthode TBA; avec une comparaison entre l'infusé et le décocté de chaque plante. Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  SD (n = 3). (ns: Non significatif, \*\*\* p < 0,001).

Ces observations justifient l'intérêt croissant pour les composés phénoliques en raison de leur capacité antioxydantes plus au moins fortes qui peuvent intervenir dans l'inhibition de la peroxydation lipidique (Aneta *et al.*, 2007). En effet, certains polyphénols sont des inhibiteurs des enzymes d'oxydation, en particulier de la lipoxygénase. En plus, Les tannins sont doués d'une grande capacité antioxydante due à leur noyau phénol (Peronny, 2005). Elles ont la particularité d'inhiber la peroxydation des lipides mais aussi l'oxydation de l'acide ascorbique et du linoléate; en agissant comme donneur de proton et accepteur de radicaux libres, stoppant ainsi le mécanisme d'auto oxydation (Keil *et al.*, 2004).

L'oxydation lipidique et son inhibition par des antioxydants dépendent fortement du milieu : Polarité, température, nature de substrat, milieu solide, milieu liquide homogène ou émulsionné. C'est la raison pour laquelle de nombreux résultats publiés apparaissent divergents, particulièrement, dans les classements différents de l'ordre d'efficacité des antioxydants (Nkhili, 2009).

En plus, les façons d'interagir des les antioxydants durant la peroxydation lipidique sont différentes.ils agissent par balayage des radicaux libres la décomposition des peroxydes et la chélation des ions métalliques. Souvent, plus d'un seul mécanisme est impliqué pour avoir un effet en synergie (Moure *et al.*, 2001)

Nos résultats sont conformes aux rapports précédemment publiés ce qui indique que l'activité antioxydante de la méthode est supérieure à la FTC que l'activité antioxydante du test TBA et les deux essais ont été fortement corrélées et ceci est principalement dû à la quantité de peroxyde dans le stade initial de la peroxydation lipidique est supérieure à la quantité de peroxyde dans la secondaire étape. En outre, le produit secondaire tel que le MDA est instable pour une période de temps. Il se transforme en alcool et en acide qui ne peut être détectée par un spectrophotomètre (Rezaeizadeh *et al.*, 2011; bouaziz *et al.*, 20014; 2015).

Ces données révèlent que la puissante activité inhibitrice de la peroxydation lipidique des extraits de plantes est bien due à leur excellente activité antiradicalaire prouvée par le test de DPPH. Enfin, Dans l'évaluation des antioxydants pour leur capacité à inhiber la peroxydation lipidique initiée par les ions des métaux de transition, il est clair que le classement des antioxydants dépend de nombreux facteurs selon le système considéré : Pouvoir réducteur de l'antioxydant vis-à-vis des ions métalliques (transfert d'électrons) et des radicaux oxygénés (transfert d'électrons et/ou d'atomes H), sensibilité de l'antioxydant à l'autoxydation, stabilité des complexes métalliques de l'antioxydant et compétition avec d'autres agents complexants présents dans le milieu, partition de l'antioxydant entre phase aqueuse et phase lipidique (Nkhili, 2009).

### **3.3.2. Activité antioxydante *in vivo***

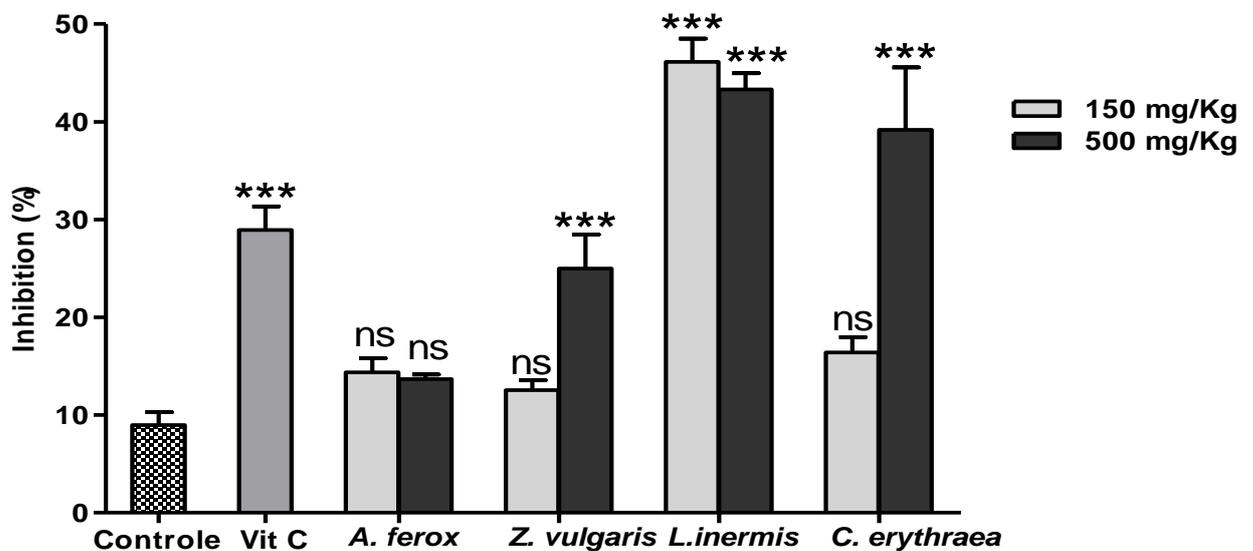
Les études des animaux offrent une occasion unique d'évaluer la contribution des propriétés antioxydantes des extraits des plantes et les polyphénols des plantes aux effets physiologiques de l'administration des extraits dans différents modèles d'effort de stress oxydant.

La notion que les antioxydants peuvent paradoxalement devenir prooxydant lorsqu'il est administré à des doses excessives. Pour cette raison, les antioxydants alimentaires dérivées sont de préférence pris à la forme d'un mélange composite de nombreux antioxydants avec une activité complémentaire plutôt que d'un apport massif d'un seul antioxydant (Tan *et al.*, 2013 ; Pereira *et al.*, 2014).

### 3.3.2.1. La capacité antioxydante du plasma

#### 3.3.2.1.1. Effet des extraits sur la capacité antioxydante plasmatique vis-à-vis du radical de DPPH

Le résultat illustré sur la Figure 44 a indiqué que tous les doses des extraits ont augmenté la capacité antioxydante du plasma dans la gamme de  $12,56 \pm 1,004$  %  $46,13 \pm 2,389$ % par rapport au groupe témoin ( $8,962 \pm 1,339$  %). Cependant, seuls les deux doses de 150 et 500 mg / kg de extrait de *L. inermis*, la dose 500 mg/kg de *C. erythraea* et la dose 500 mg/kg dose de *Z. vulgaris* étaient aussi plus forte ( $p < 0,001$ ), comme la vitamine C ( $28,92 \pm 2,418$ %) pour augmenter la capacité d'antioxydant plasmatique total.



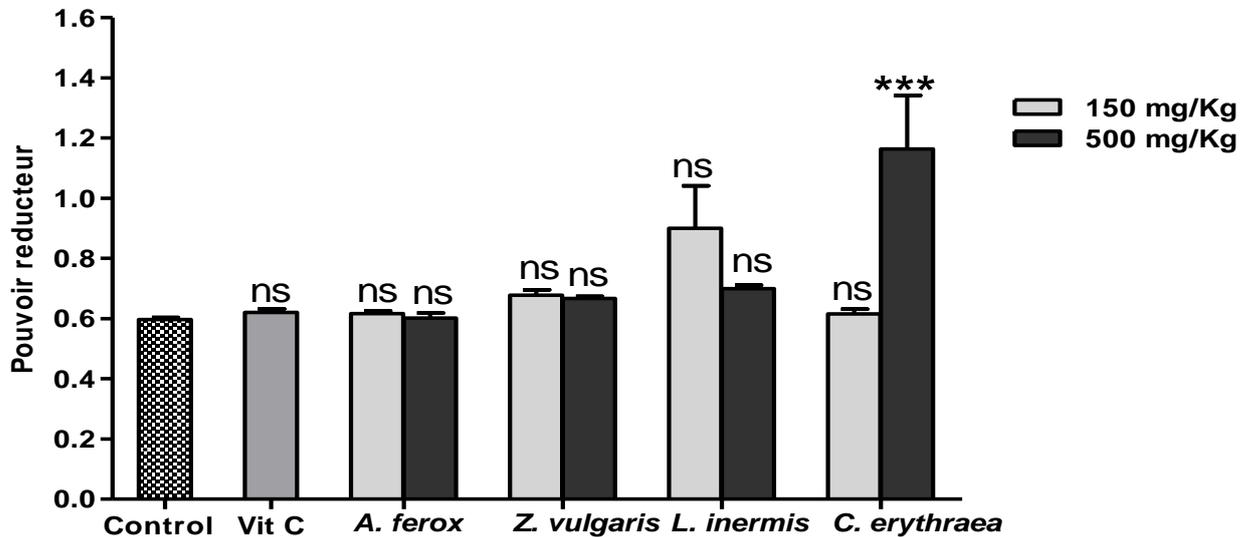
**Figure 44.** Une comparaison entre la capacité antioxydante plasmatique en utilisant le radical de DPPH des différents extraits de plantes. Des données ont été présentées comme % moyenne  $\pm$  SEM ( $n = 6$ ). (ns : Aucune différence significative ; \*\*\*  $p < 0,001$ ) comparé au groupe témoin.

#### 3.3.2.1.2. Effet des extraits sur le pouvoir réducteur plasmatique

Les effets des extraits sur le pouvoir réducteur plasmatique sont représentés sur la figure 45. On peut observer que tous les extraits ont montré la capacité de donner des électrons, mais, seulement le pouvoir réducteur de la dose 500 mg/kg de *C. erythraea* ( $1,164 \pm 0,177$ ) était significativement plus élevé que celui du groupe témoin.

Ces résultats obtenus ont montré une association positive entre l'administration des extraits et la capacité antioxydante du plasma vis-à-vis du radical de DPPH et le pouvoir réducteur plasmatique. Ces effets peuvent être attribués principalement à ses contenus phénoliques et

tanniques élevés qui ont été estimés précédemment. Par conséquent, certaines études expérimentales ont été réalisées pour confirmer la corrélation significative élevée entre la capacité antioxydante du plasma mesurée et la teneur en composés phénoliques totaux des extraits et des boissons d'origine végétale ( Gladine *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2010; Vicente *et al.*, 2014; Avila-Nava *et al.*, 2014 ; Bouaziz *et al.*, 2016).



**Figure 45.** Une comparaison de pouvoir réducteur plasmatique entre les différents extraits de plantes. Des données ont été présentées en moyenne  $\pm$  SEM (n = 6). (ns : Aucune différence significative ; \*\*\* p < 0,001) comparé au groupe témoin.

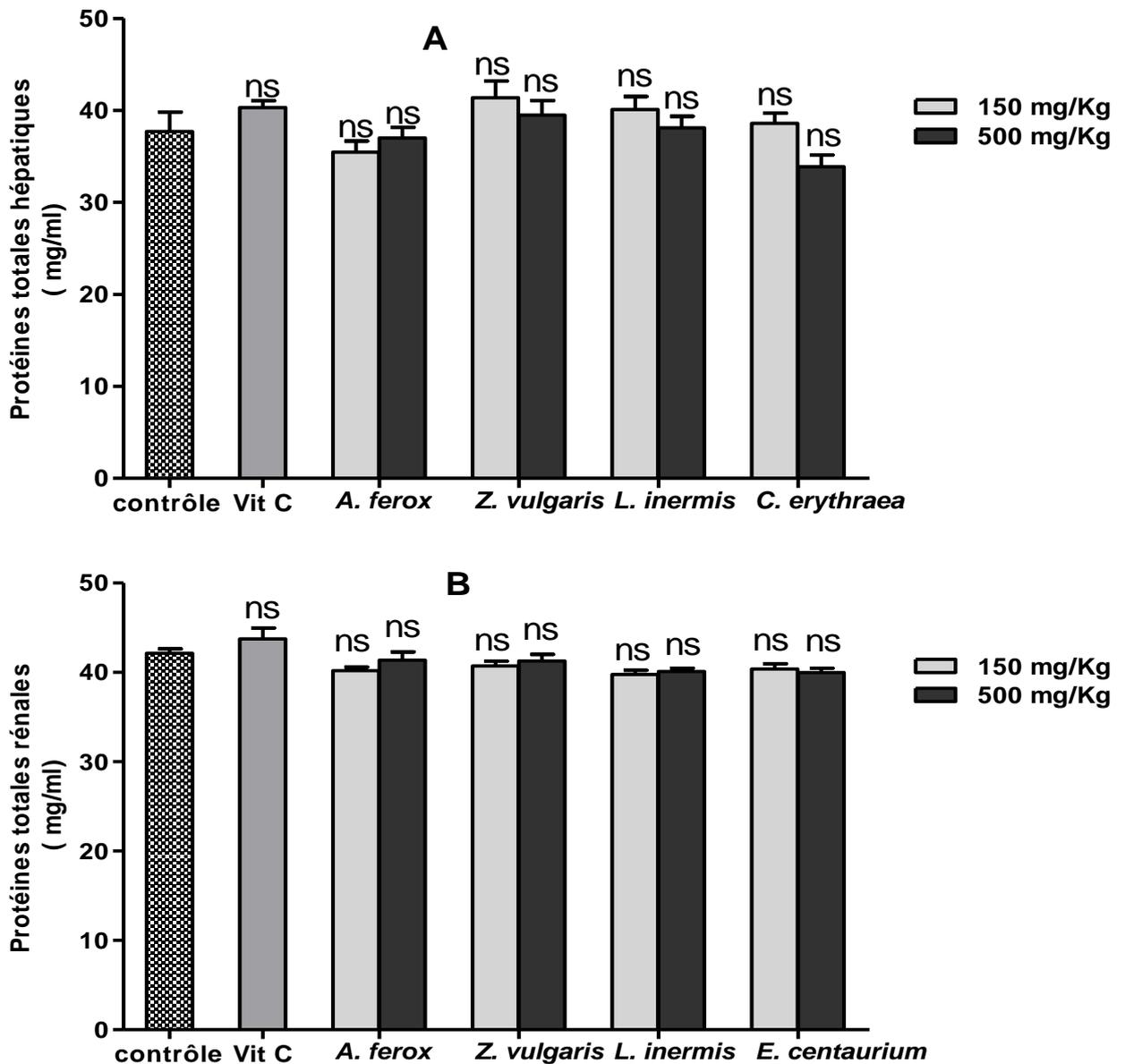
### 3.3.2.2. Effet des extraits sur le statut antioxydant hépatique et rénal

Les organes aérobieques tels que le foie et les reins génèrent des espèces réactives de l'oxygène qui induisent des dommages tissulaires oxydatifs. Ces radicaux qui réagissent avec les cellules membranaires et induisent donc la peroxydation lipidique ou provoquent une inflammation, ont été impliqués en tant que médiateurs pathologiques importants dans de nombreux troubles cliniques (Sreenivasamurthy *et al.*, 2012; Dash Deepak, 2007).

#### 3.3.2.2.1. Évaluation de niveau de protéines totales

Les espèces réactives de l'oxygène, comme  $O_2^{\bullet-}$ ,  $H_2O_2$ ,  $\bullet OH$  sont produits comme sous-produits du métabolisme aérobie dans la mitochondrie et peut causer des dommages à l'ADN, les lipides et les protéines (Vaanholt, 2008). Les dommages oxydatifs des protéines peuvent entraîner une modification chimique des acides aminés, l'agrégation ou la réticulation de protéines ou la fragmentation de la protéine.

Comme on le voit sur la figure 46A, l'administration des extraits des quatre plantes étudiées et la vitamine C n'a pas d'effet (Pas de différence significative) sur les niveaux des protéines dans le foie par rapport au groupe témoin ( $37,7 \pm 2,122$  mg / ml) et le groupe de vitamine C ( $40,29 \pm 0,743$ mg / ml). Aussi, on a observé le même résultat au niveau des protéines totales rénales dans tous les groupes par rapport au groupe témoin ( $42,15 \pm 0,48$  mg / ml) (Fig46.B).



**Figure 46.** L'effet de différents extraits de plantes et la vitamine C sur les protéines totales dans le foie (A) et le rein (B) des rats. Les valeurs sont indiquées comme moyenne  $\pm$  SEM (n=6). (ns : Aucune différence significative) comparée au groupe témoin.

Des données très limitées suggèrent que l'administration des extraits de plantes peut protéger les protéines contre les dommages oxydatifs (Frei et Higdon, 2008; de Patrick-Iwuanyanwu *et al.*, 2011) et a également un effet stimulant sur la synthèse des protéines qui accélère la

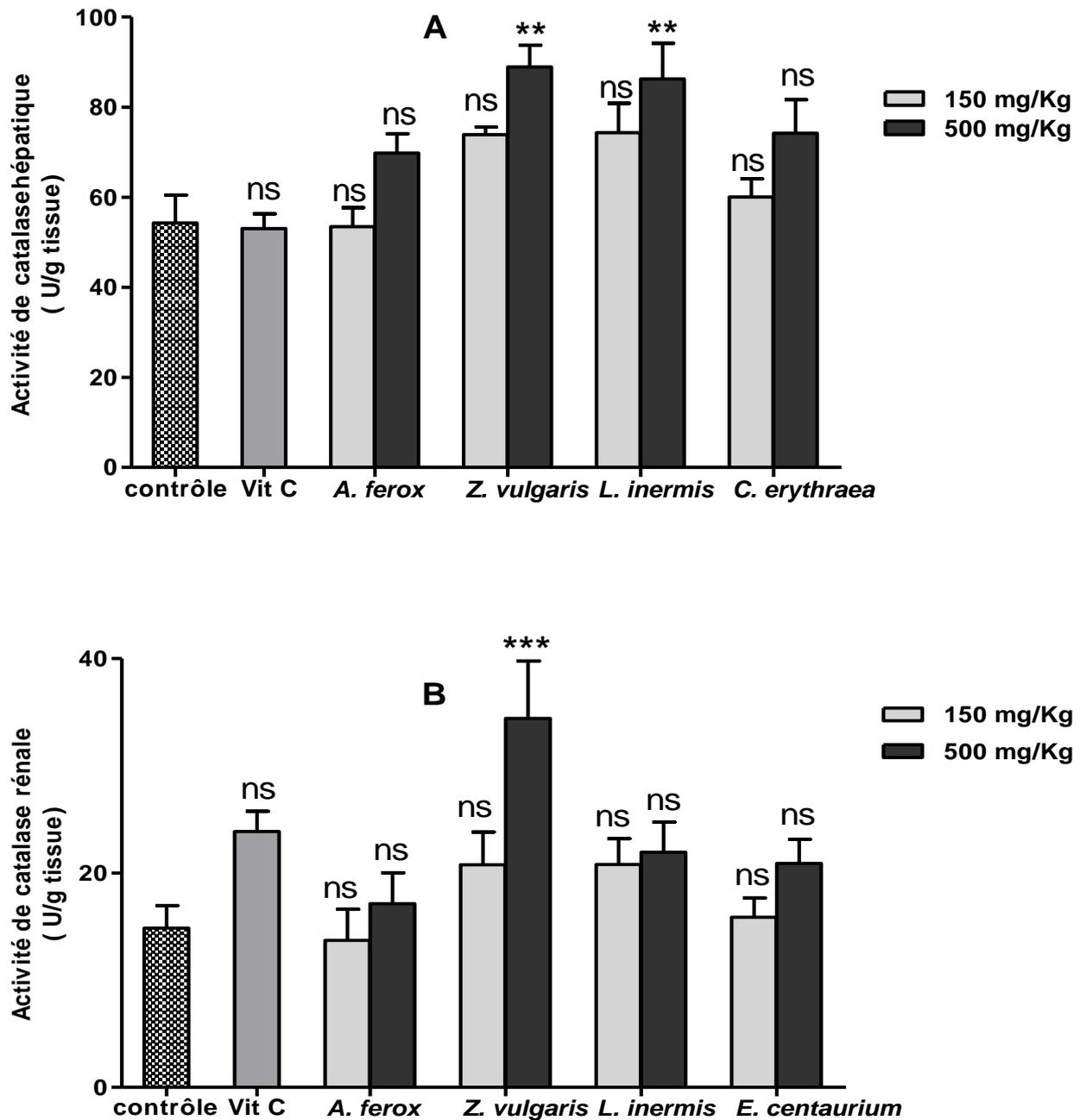
régénération des cellules (Vaanholt , 2008; Bouaziz *et al.*, 2016 ). Ainsi, une augmentation aux niveaux de protéines totales suggère que la stabilisation du réticulum endoplasmique par traitement d'extraits de plantes, conduisant à la synthèse des protéines (Nasir *et al.*, 2013).

### **3.3.2.2. 2. Évaluation d'activité de catalase**

Le SOD, CAT et GPx constituent une équipe de soutien mutuel de défense contre les ERO. La CAT est un anti-oxydant enzymatique largement distribué dans tous les tissus animaux et l'activité la plus élevée se trouve dans les globules rouges et dans le foie. Elle décompose le ROOH et protège le tissu contre les OH• très réactifs (Dash Deepak, 2007). Par conséquent, la réduction de l'activité de ces enzymes peut donner lieu à un certain nombre d'effets délétères dus à l'accumulation de  $O_2^{\bullet-}$  et  $HO_2^{\bullet}$ .

Dans cette étude (Fig. 47A), on a observé que le traitement de rats avec toutes les doses d'extraits augmentent l'activité de la catalase hépatique, mais cette augmentation n'a pas atteint une différence statistiquement significative; à l'exception de la dose 500 mg/kg de *Z. vulgaris* et *L. inermis* ( $p < 0,01$ ) par rapport au groupe témoin ( $54,28 \pm 6,232$  U/g tissu).

En outre, on a observé une augmentation non significative de l'activité de catalase rénale dans les groupes traités avec tous les extraits avec les doses de 150 et 500 mg / kg et la vitamine C en comparaison avec le groupe témoin; sauf pour la dose de 500 mg / kg de *Z. vulgaris* ( $p < 0,001$ ). (Fig. 47B).



**Figure 47.** Effet des différents extraits et de la vitamine C sur l'activité de catalase dans le foie (A) et le rein (B) des rats. Les valeurs sont indiquées en moyenne  $\pm$  SEM (n=6). (ns : Aucune différence significative ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ ) comparé au groupe témoin.

Ainsi, une augmentation de l'activité de la catalase évaluée dans la présente étude suggère les bonnes propriétés antioxydantes de différents extraits de traitement et cela soutient d'autres rapports (Kim *et al.*, 2013 ; Avila-Nava *et al.*, 2014; Khan *et al.*, 2014; Kardum *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2015 ; Bouaziz *et al.*, 2016). Cette activité d'enzyme antioxydante élevée est probablement attribuable à la présence des composés polyphénoliques qui peut avoir de

nombreux avantages dans le traitement des maladies liées du stress oxydant comme UGD à HP.

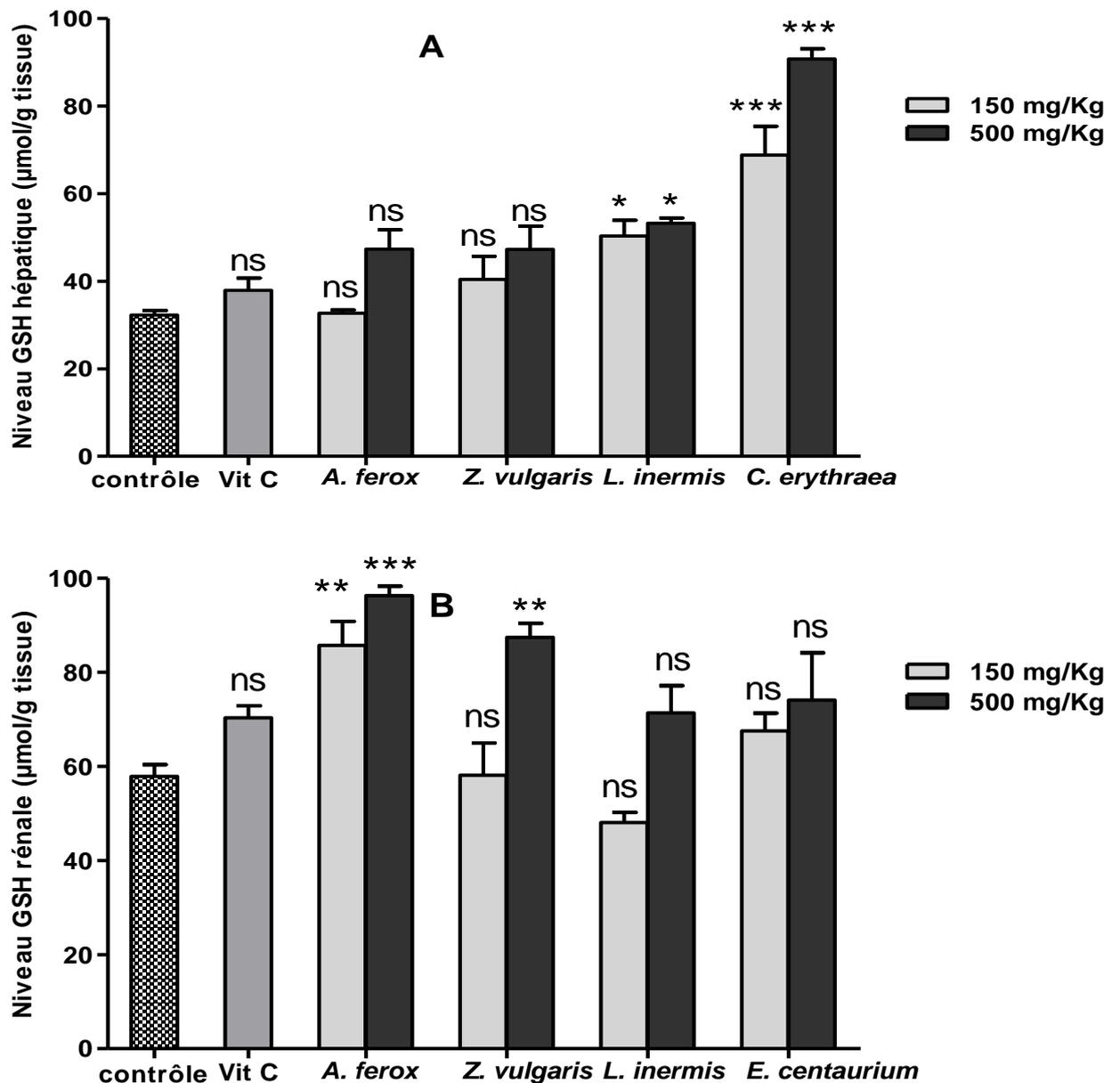
### 3.3.2.2.3. Évaluation de la concentration de GSH

L'anti-oxydant non enzymatique, GSH, est l'un des tripeptides les plus abondants dans le foie et les reins. Ses fonctions sont principalement concernées par la suppression des espèces de radicaux libres tels que le  $\text{HO}_2^\bullet$ ,  $\text{O}_2^{\bullet-}$ , des radicaux  $\text{RO}^\bullet$  et l'entretien des thiols de la protéine membranaire et comme substrat pour la GPx et le GST (Dash Deepak, 2007 ; Huo *et al.*, 2011; Lavie, 2014). La GPx est une enzyme contenant du sélénium qui catalyse la réduction de  $\text{H}_2\text{O}_2$  et des ROOH, généré pendant la peroxydation des lipides, de l'eau et de l'oxygène (Thamizh Selvam *et al.*, 2010). En outre, la diminution des taux de GSH a été montré qu'il est associé avec une meilleure peroxydation lipidique (Akilavalli *et al.*, 2011; Nasir *et al.*, 2013).

Comme on le voit sur la figure 48A, les extraits aqueux de *A. ferox* et *Z. vulgaris* ne modifie pas le niveau de GSH dans le foie par rapport au groupe contrôle ( $32,24 \pm 1,036 \mu\text{mol/g}$  de tissu) et le groupe de vitamine C ( $37,91 \pm 2,840 \mu\text{mol/g}$  de tissu). Le traitement avec *C. erythraea* extrait à deux doses différentes (150 et 500 mg / kg) a augmenté le niveau le plus élevé de GSH ( $68,80 \pm 6.257 \mu\text{mol} / \text{g}$  de tissu et de  $90,79 \pm 2,314 \mu\text{mol} / \text{g}$  de tissu, respectivement;  $p < 0,001$ ). En outre, l'administration de l'extrait *L. inermis* à des doses de 150 et 500 mg / kg chez le rat a augmenté de manière significative le niveau de GSH avec des valeurs de  $50,35 \pm 3,560 \mu\text{mol} / \text{g}$  de tissu et  $53,24 \pm 1,246 \mu\text{mol} / \text{g}$  de tissu, respectivement ( $p < 0,05$ ) par rapport au groupe témoin.

De même, l'administration des extraits de plantes à des doses (150 and 500 mg/kg) chez le rat n'a pas produit une augmentation significative des niveaux de GSH rénaux sauf dans le cas de *A. ferox* (150 and 500 mg/kg) et de *Z. vulgaris* (500 mg/kg) qui avait la valeur de  $85,76 \pm 5,081 \mu\text{mol} / \text{g}$  de tissu ( $p < 0,01$ ),  $96,29 \pm 2,022 \mu\text{mol/g}$  tissu ( $p < 0.001$ ) et  $87,45 \pm 2,973 \mu\text{mol/g}$  tissu ( $p < 0.01$ ), respectivement (fig.48B).

Plusieurs études sur diverses plantes et des formulations à base de plantes ayant également l'effet similaire (Dash Deepak *et al.*, 2007; Frei et Higdon, 2008; Thamizh Selvam *et al.*, 2010; nasir *et al.*, 2013; Bouaziz *et al.*, 2016). Les molécules phytochimiques telles que les polyphénols présents dans les extraits des plantes pourraient être la raison d'élever le niveau de GSH dans les groupes traité.



**Figure 48.** Effet des différents extraits de plantes et de la vitamine C sur le niveau de GSH dans le foie (A) et le rein (B) des rats. Les valeurs sont indiquées en moyenne  $\pm$  SEM (n=6). (ns: Aucune différence d'importance ; \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ ) comparé au groupe témoin.

#### 3.3.2.2.4. Évaluation de peroxydation des lipides (MDA)

La peroxydation lipidique est une réaction en chaîne se produisant normalement à des niveaux faibles dans l'ensemble des cellules et des tissus. Elle est renforcée dans de nombreuses conditions physiologiques et pathologiques. Il y a différents facteurs qui stimulent la peroxydation lipidique (Kanchan, 2002). Le MDA est l'un des produits finaux dans le processus de peroxydation lipidique. Il est formé lors de la dégradation par oxydation en tant

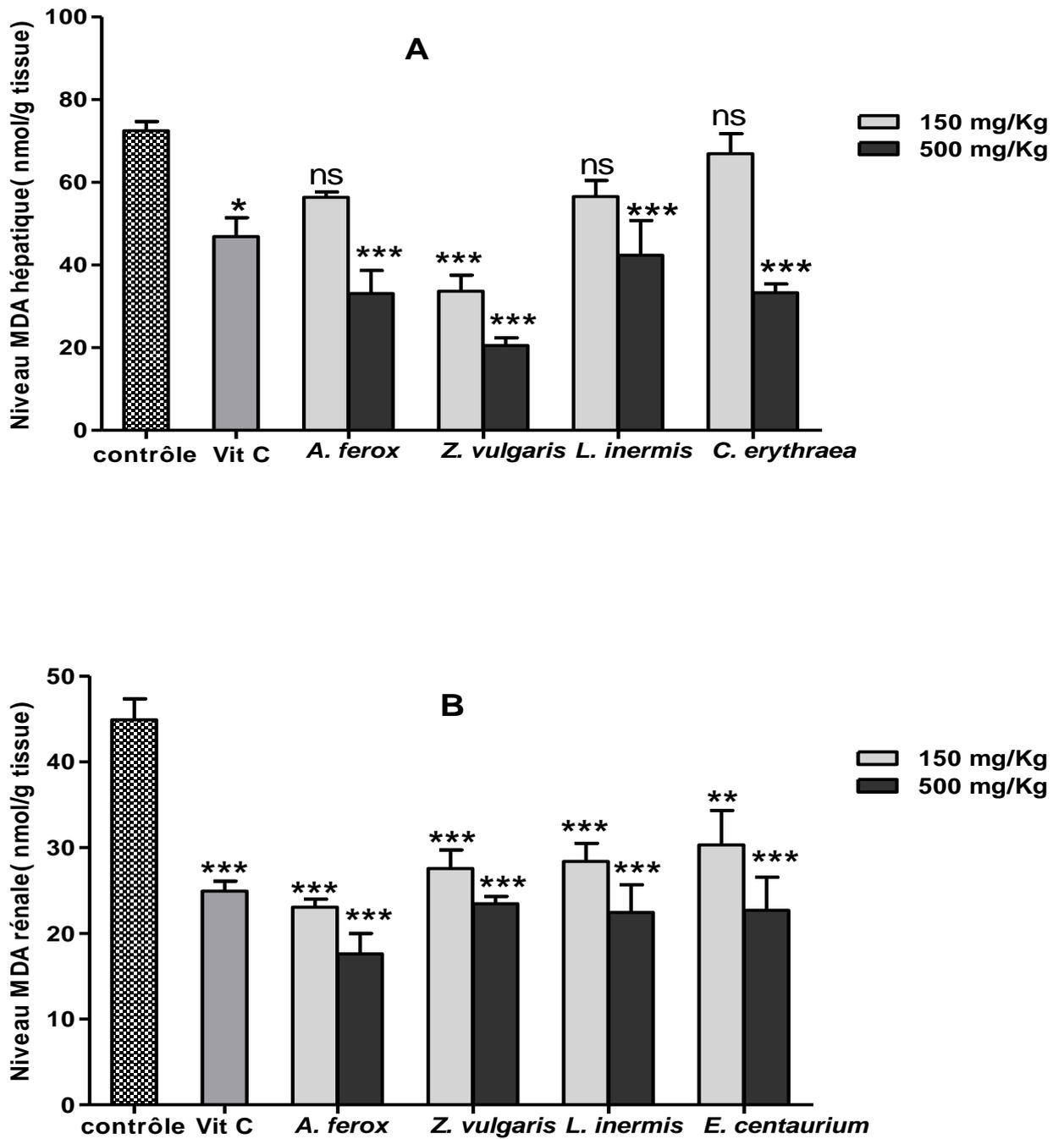
que produit des radicaux libres d'oxygène, qui est acceptée comme un indicateur de la peroxydation lipidique.

Il a été observé que le traitement (Fig.49 A), avec l'extrait *Z. vulgaris* à la dose de 150 mg / kg et tous les extraits des plantes à une dose de 500 mg / kg ont réduit significativement ( $p < 0,001$ ) le niveau de MDA dans le foie par rapport au groupe témoin ( $72,480 \pm 2,227$  nmol / g de tissu). Cependant, les autres doses d'extraits ont diminué le niveau de MDA mais cette diminution n'était statistiquement pas significative une fois comparée au groupe témoin.

Suivant les indications sur la figure 49B, tous les extraits ont réduit significativement ( $p < 0,001$ ) le niveau de MDA dans les homogénats de reins des rats par rapport au groupe de contrôle ( $44,89 \pm 2,452$  nmol / g de tissu) et le groupe de vitamine C ( $24,93 \pm 1,165$  nmol / g de tissu).

Comme mentionné ci-dessus, cette baisse distincte des niveaux MDA peut être due à des niveaux hauts d'antioxydants exogènes comme les polyphénols dans ces extraits. Les taux de MDA sont un marqueur important de la peroxydation lipidique et peuvent être modulés par l'apport de composés phénoliques et la présente constatation confirme la plupart de résultats publiés dans de nombreuses études (Athiroh *et al.*, 2014; Kardum *et al.*, 2014; bouaziz *et al.*, 2016). Les tannins inhibent la peroxydation lipidique des mitochondries du foie et des microsomes. Lors de la peroxydation les tannins donnent des protons face aux radicaux libres, et ainsi, des radicaux tanniques stables sont formés. Ce qui permet de stopper la réaction en chaîne de l'auto-oxydation lipidique (Keil *et al.*, 2004).

Par ailleurs, la réduction du taux de peroxydation des lipides dans les groupes traités avec des extraits de plantes peut être due à l'augmentation de l'activité de la CAT et la concentration de GSH par rapport au groupe témoin (Fig. 47 et 48). Récemment, Bouaziz et collaborateurs (2016) a rapporté que si la CAT et les activités GSH ne sont pas suffisamment améliorées pour métaboliser le peroxyde d'hydrogène, cela peut conduire à une augmentation des niveaux de ROOH et TBARS. En outre, les changements dans la structure des composés phénoliques isolés, tel que glycosylation, a entraîné une diminution de l'activité anti-oxydante, probablement en raison de sa faible liaison aux membranes biologiques (Kardum *et al.*, 2014).



**Figure 49.** Effet des différents extraits de plantes et de la vitamine C au niveau de MDA dans le foie (A) et le rein (B) des rats. Les valeurs sont indiquées en moyenne  $\pm$  SEM (n=6). (ns : Aucune différence significative ; \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  \*\*\*  $p < 0,001$ ) comparé au groupe témoin.

### 3.4. Evaluation de l'activité anti-HP

La thérapie conventionnelle pour l'éradication de l'HP est basée sur l'utilisation de multiples médicaments, tels que la Clarithromycine, l'Amoxicilline, la Furazolidone, la Tétracycline, Metronidazole avec le Bismuth ou un inhibiteur de la pompe à protons (Megraud *et al.*, 2007; Syed *et al.*, 2009; Alaribe *et al.*, 2014).

Les schémas thérapeutiques doivent être choisis en fonction des facilités d'observance (nombre de prises et durée de traitement), des effets indésirables (fréquence et gravité) et du coût du traitement. Cependant, l'éradication de l'HP est difficile, et cela pour plusieurs raisons (Malek Jafarian et Ghazvini, 2007; Syed *et al.*, 2009 ; Babarikina *et al.*, 2011; Lamarque *et al.*, 2012; Asha *et al.*, 2013) :

- La bactérie occupe une niche écologique protégée puisqu'elle colonise la surface de la muqueuse gastrique et les couches profondes du mucus. Cette situation impose que les agents antibactériens puissent atteindre, sous une forme active et à concentration bactéricide, le mucus gastrique.

- Il existe un nombre limité d'antibiotiques doués de propriétés bactéricides vis-à-vis de l'HP. De plus, l'activité d'un médicament *in vitro* sur l'HP ne permet pas de préjuger de sa véritable efficacité en clinique. En effet, l'activité de certains antibiotiques actifs sur l'HP est diminuée en milieu acide.

- Les traitements d'éradication de l'HP doivent associer deux antibiotiques et un traitement antisécrétoire à forte posologie pour élever le pH intra-gastrique.

Ainsi, l'HP a une capacité élevée de variation génomique, responsable de l'émergence de résistances. La résistance acquise de l'HP à divers antibiotiques est relativement importante et tend à augmenter sous la pression de sélection des antibiotiques et notamment à la faveur de leur utilisation en monothérapie pour d'autres infections.

En Algérie, la résistance de l'HP à la Clarithromycine et au Metronidazole a été évaluée de 12% et 37% respectivement (Burucoa, 2009).

En attendant le développement et l'optimisation d'autres voies de lutte contre les pathogènes, il est clair qu'anticiper sur l'adaptation des bactéries ne peut se définir que par le renouvellement de l'arsenal thérapeutique des molécules antimicrobiennes. De ce fait, la recherche de ces molécules au niveau des plantes médicinales pourrait être une piste intéressante à développer. Les plantes synthétisent plus de 100 000 petites molécules dotées pour la plupart d'une activité

antibiotique. En général, cette activité est inférieure à celle exercée par les antibiotiques d'origine microbienne (Tegos *et al.*, 2002; Lewis et Ausubel, 2006). Les concentrations requises pour exercer une activité antimicrobienne sont donc plus élevées pour les molécules isolées de plantes que pour celles issues de bactéries et de champignons. En effet, une molécule phytochimique est considérée comme « antimicrobienne » si elle inhibe la croissance des micro-organismes pour des CMI comprises entre 100 µg/ml et 1 000 µg/ml. Pour les antibiotiques d'origine microbienne, des CMI, variant de 0,01 µg/ml à 10 µg/ml, suffisent à générer une activité inhibitrice (Tegos *et al.*, 2002).

### 3.4.1. Evaluation l'activité antibactérienne des extraits vis-à-vis des souches

Les résultats obtenus confirment une fois de plus l'efficacité des extraits des plantes médicinales et leur pouvoir antiseptique qui vient rivaliser celui des antibiotiques.

L'ensemble des inhibitions est illustrée dans le tableau (24) et dans les figures (50 ; 51 ; 52) montre qu'aucune souche de l'HP dans cette étude n'a montré de résistance aux extraits. En plus, Il est intéressant que ces extraits ont présenté une activité anti-HP contre non seulement les souches sensibles aux antibiotiques, mais aussi les souches résistantes aux antibiotiques. Les diamètres des zones d'inhibition sont compris entre 9 et 42 mm pour les souches de l'HP sensibles et 9 à 40 mm pour les souches de l'HP résistantes.

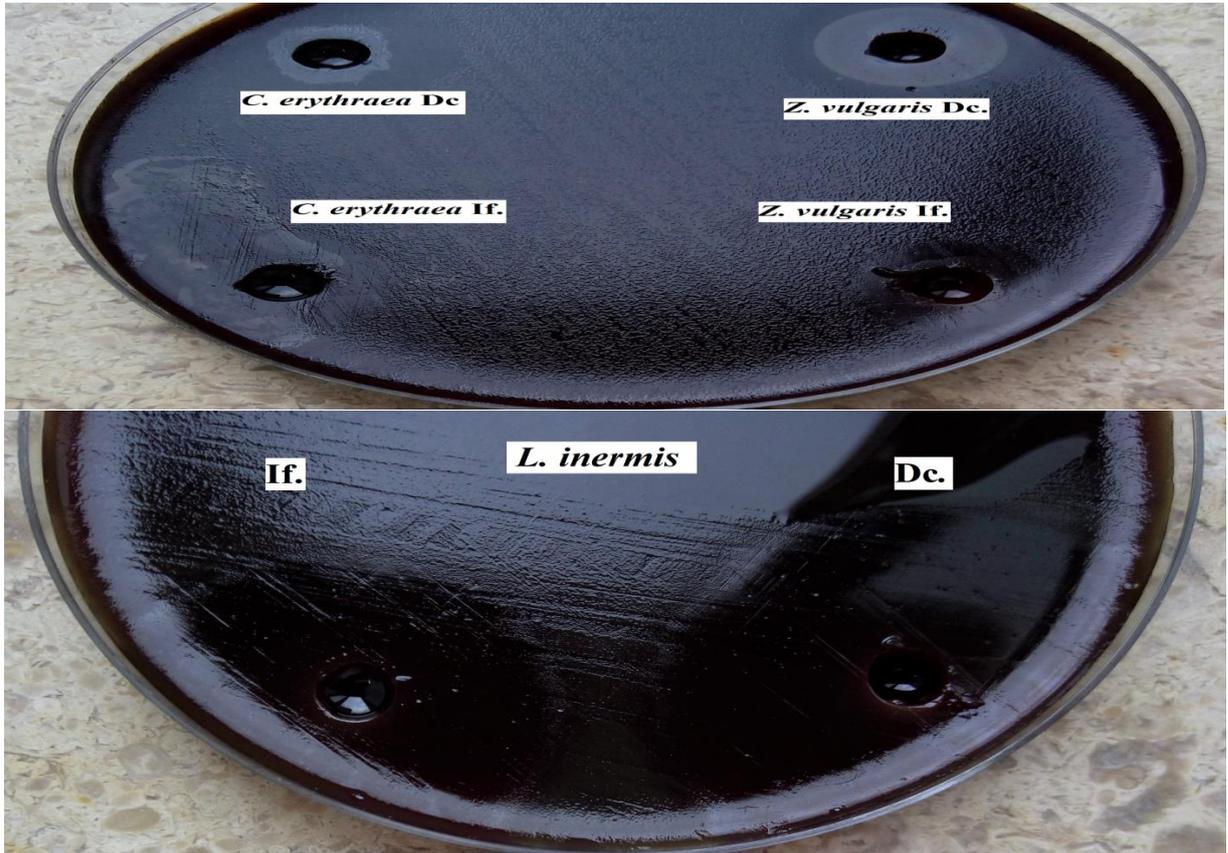
Selon Moreira *et al.*, (2005) et Djeddi *et al.*, (2007), la sensibilité des souches aux différents agents antimicrobiens a été classifiée par le diamètre (D) de la zone d'inhibition comme suit (Tab.24) : Extrêmement sensible: D 20mm (+++); Sensible: D 15mm -19mm (++) ; Intermédiairement sensible: D 9 mm-14mm (+) ; Non sensible (résistante): D inférieur à 8 (-).

Le spectre antibactérien des extraits est évidemment confiné à l'HP et la résistance d'autres espèces bactériennes ou la sensibles aux faibles concentrations (6-15 mm pour *E. Coli* et 6-16 mm pour *S. aureus*) en les comparants avec les souches de l'HP; indique la possibilité de la thérapie sélective sans effets néfastes sur la flore bactérienne normale contrairement aux antibiotiques utilisés actuellement. Les résultats obtenus corroborent les travaux de Jafarian et Ghazvini (2007).

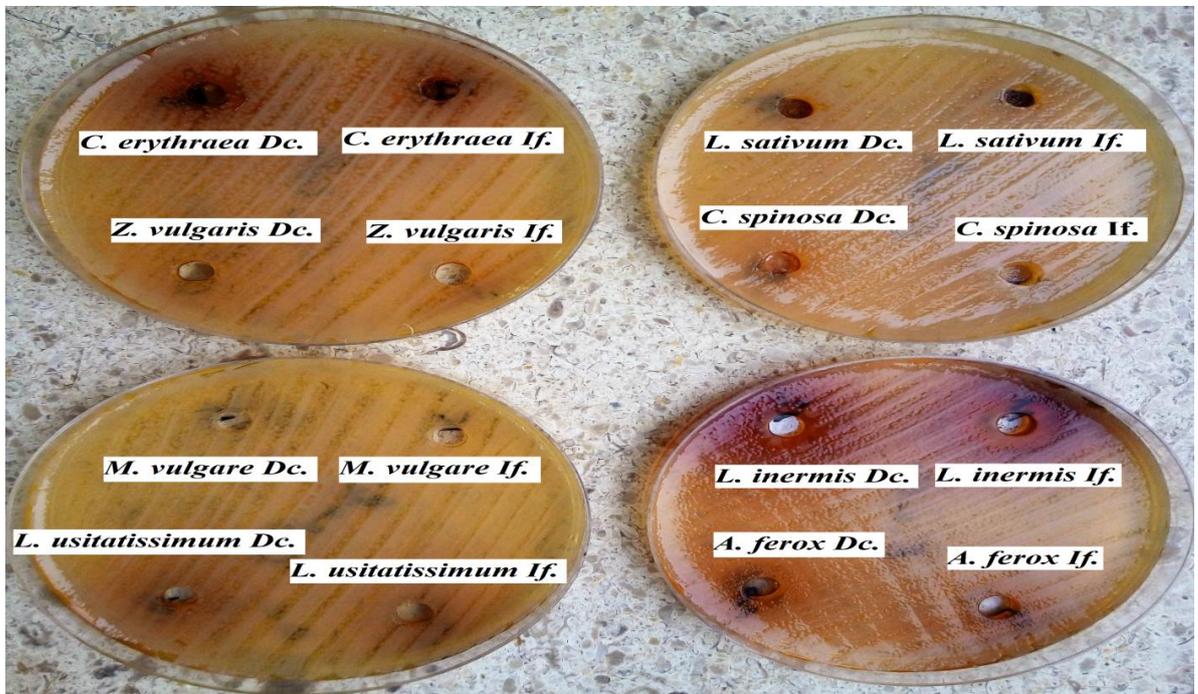
Les présents résultats montrent que des concentrations thérapeutiquement administrées des extraits des plantes peuvent avoir des effets inhibiteurs de croissance sur l'HP *in vitro*. Ainsi, ces extraits peuvent être approprié pour l'éradication de l'HP et ainsi prévenir la rechute d'ulcère gastroduodéal.

**Tableau 24.** Résultats de l'activité antibactérienne des extraits des plantes vis-à-vis des souches testés.

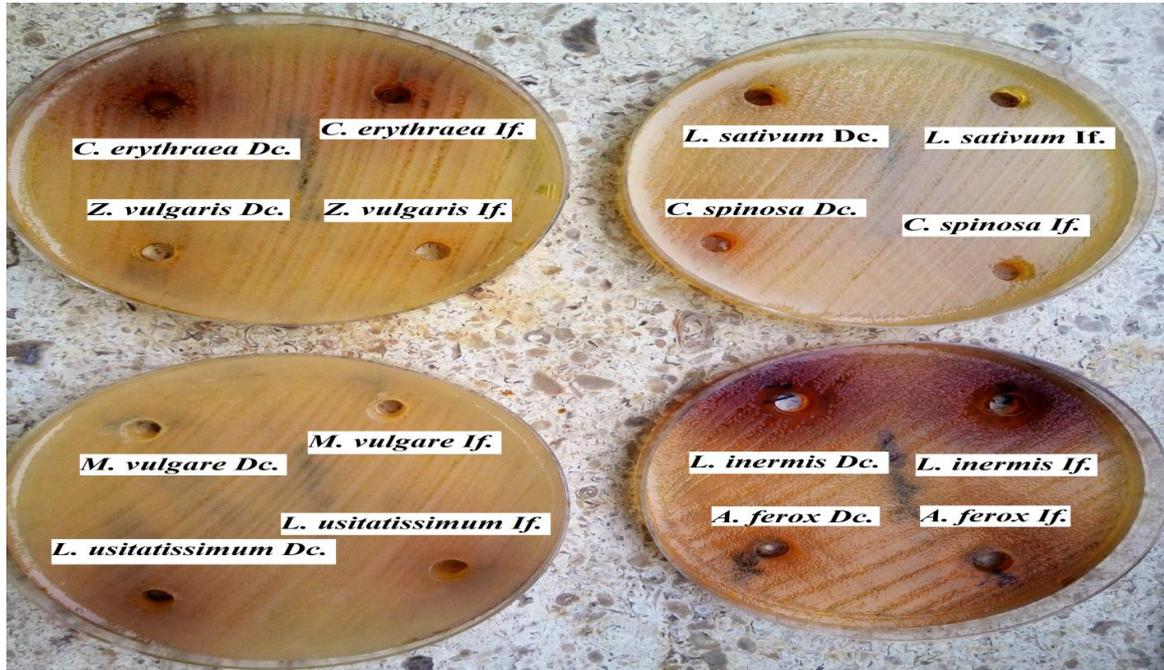
Plantes	Diamètre de la zone d'inhibition *(mm)							
	extrait	HP1	HP2	HP3	HP4	HP5	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
<i>A. ferox</i>	If.	32 +++	22 +++	30 +++	30 +++	25 +++	15 ++	16 ++
	Dc.	32 +++	22 +++	30 +++	31 +++	24 +++	15 ++	16 ++
<i>C. spinosa</i>	If.	9 +	9 +	9 +	9 +	9 +	6 -	6 -
	Dc.	9 +	9 +	9 +	9 +	9 +	6 -	6 -
<i>L. sativum</i>	If.	32 +++	9 +	21 +++	9 +	23 +++	6 -	6 -
	Dc.	32 +++	9 +	22 +++	9 +	23 +++	6 -	6 -
<i>C. erythraea</i>	If.	20 +++	16 ++	9 +	9 +	16 ++	6 -	6 -
	Dc.	20 +++	17 ++	9 +	9 +	17 ++	6 -	6 -
<i>M. vulgare</i>	If.	17 ++	9 +	9 +	15 ++	13 +	6 -	6 -
	Dc.	17 ++	9 +	9 +	15 ++	13 +	6 -	6 -
<i>L. usitatissimum</i>	If.	31 +++	20 +++	22 +++	30 +++	22 +++	6 -	6 -
	Dc.	31 +++	20 +++	22 +++	30 +++	22 +++	6 -	6 -
<i>L. inermis</i>	If.	42 +++	38 +++	38 +++	40 +++	34 +++	8 -	10 +
	Dc.	42+++	35 +++	38 +++	40 +++	34 +++	8 -	10 +
<i>Z. vulgaris</i>	If	18 ++	9 +	17 ++	9 +	17 ++	8 -	8 -
	Dc.	22 +++	9 +	18 ++	9 +	17 ++	8 -	8 -
<b>Témoin(+):Amoxicilline</b>		70	68	65	70	70	32	34
<p>(*)Diamètre de la zone d'inhibition produite autour des puits par l'ajout de 50 µl d'extrait.  les valeurs représentent la moyenne de 3 mesures.  <b>If.:</b> Infusé.  <b>Dc.:</b> Décocté.  <b>Non sensible (-), Intermédiairement sensible (+) Sensible (++)</b>, Extrêmement sensible (+++).</p>								



**Figure 50.** Mise en évidence de l'effet inhibiteur de quelques extraits des plantes sur la croissance de l'HP.



**Figure 51.** Mise en évidence de l'effet inhibiteur des extraits des plantes sur la croissance de l'*E. coli*.



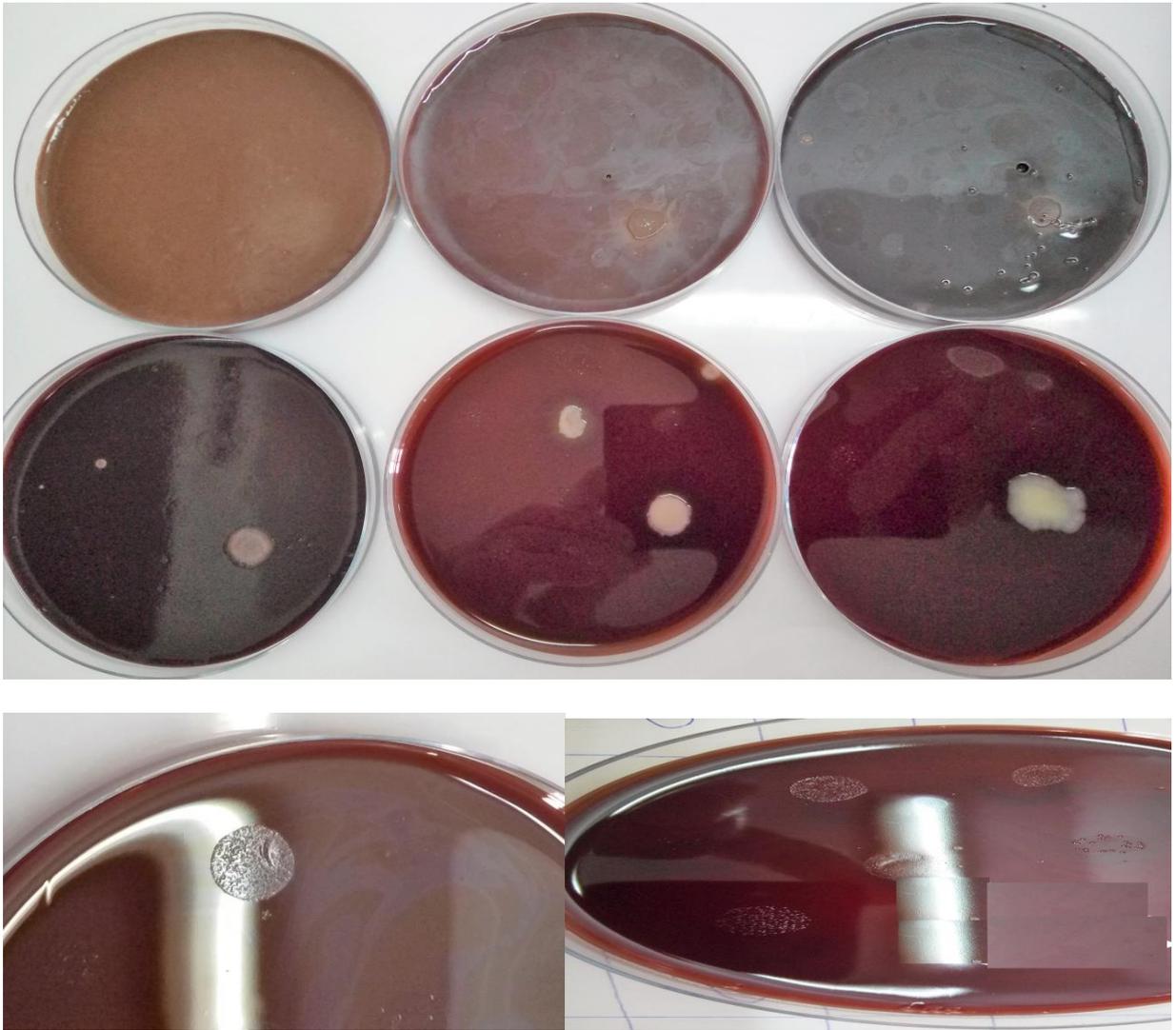
**Figure 52.** Mise en évidence de l'effet inhibiteur des extraits des plantes sur la croissance de *S. aureus*.

### 3.4.2. Détermination CMI des souches de l'HP

Van et Rob (2001) et De Korwin *et al.* (2010) ont établi une classification de l'efficacité de l'inhibition des extraits des plantes selon les valeurs de CMI comme suit: Inhibition modérée: Varie de 600 µg/ml à 1500 µg/ml, faible inhibition: CMI supérieure à 1600 µg/ml. D'après cette classification, nos extraits exercent une inhibition modérée sur les souches de l'HP et *L. inermis* a marqué une puissante inhibition avec une CMI < 0.01mg/ml (Tab. 25; Fig. 53).

**Tableau 25.** Résultats de la CMI des extraits des plantes.

Plantes	CMI mg/ml				
	HP1	HP2	HP3	HP4	HP5
<i>A. ferox</i>	0,78	1,56	0,78	0,78	1,56
<i>C. spinosa</i>	6,25	6,25	6,25	6,25	6,25
<i>L. sativum</i>	0,78	1,56	0,78	1,56	0,78
<i>C. erythraea</i>	1,56	6,25	6,25	1,56	1,56
<i>M. vulgare</i>	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56
<i>L. usitatissimum</i>	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56
<i>L. inermis</i>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,04	< 0,01
<i>Z. vulgaris</i>	6,25	6,25	6,25	6,25	6,25



**Figure 53.** CMI des extraits des plantes vis-à-vis des souches de l'HP.

La présente étude est le premier rapport sur les activités anti-HP et antimicrobienne des plantes sélectionnées et ses extraits.

Un bon nombre de plantes médicinales se sont révélées posséder des propriétés gastroprotectrices. La carbénoxolone, le premier antiulcéreux efficace du point de vue Propriété cytoprotectrice et avec une activités anti-HP a été isolée à partir d'une plante, *Glycyrrhiza glabra* (Krausse *et al.*, 2004; Malek Jafarian et Ghazvini , 2007; Asha *et al.*, 2013; Alaribe *et al.*, 2014). Gefarnate, un autre composé anti-ulcéreux et anti-HP isolé du jus de chou sauvage a été connu pour démontrer un mécanisme de défense gastrique en augmentant la synthèse de mucus dans la muqueuse. Autres plantes connues pour avoir des activités antiulcéreuses et anti-HP comprennent: *Ocimum basilium* , *Panax ginseng*, *Styrax camporum*, *Caesalpinia ferrea Nauclea latifolia* ( Alaribe *et al.*, 2014), *Olea europaea* ( Lee et Lee, 2010 ;

Djenane *et al.*, 2012), *Lippia alba* ( Sandra *et al.*, 2011), *Pteolopsis suberosa* (Sanogo,2014), *Plumbago zeylanica*, *Curcuma amada* Roxb, *Curcuma longa* L., *Myristica fragrans*, *Elettaria cardamomum* (Syed *et al.*, 2009), *Myristica fra-grans*, *Zingiber officinale* , *Rosmarinus officinalis*; *Achillea millefolium*, *Foeniculum vulgare* , *Passi- flora incarnata* , *Origanum majorana*, *Curcuma longa* ; *Carum carvi* , *Elettaria cardamomum* , *Gentiana lutea* , *Juniper communis*, *Lavandula angustifolia* , *Me-lissa officinalis*, *Mentha piperita* , *Pim- pinella anisum*, *Matricaria recutita* , *Ginkgo biloba* (Babarikina *et al.*, 2011)...etc.

En pratique, l'une des caractéristiques les plus frappantes de l'HP est sa grande diversité et un haut degré de variation génétique interstraine est observé dans la population de l'HP dans le monde entier (Syed *et al.*, 2009). Pour évaluer si ces disparités d'ADN peuvent affecter l'activité bactéricide des extraits végétaux, nous avons comparé les valeurs de CMI des extraits.

Les extraits contenaient des composés phénoliques comme les flavonoïdes et les tannins qui sont des métabolites spéciaux avec une activité antioxydante significative qui participent significativement à la gastroprotection et activités anti-HP (Jafarian et Ghazvini, 2007; Alaribe *et al.*, 2014).

L'effet inhibiteur des isoflavones isolées des fleurs et rhizomes de *Puerorio tliunherginno* sur la croissance de l'HP a été étudiée. Les isoflavone glycosides n'ont pas inhibé la croissance de l'HP. Cependant, leurs aglycones, irsolldone, tectorigenin et genlsteln inhibent la croissance d'HP (Bae *et al.*, 2001).

Les composés phénoliques sont également caractérisés par une très forte réticulation des protéines et dénaturation des protéines-activité, les études d'activité antimicrobienne présentent une différente sensibilité vers les composés phénoliques et les acides phénoliques (Sousa *et al.*, 2006; Djenane *et al.*, 2012; Esmail *et al.*, 2015). En raison de leur chaîne latérale acide (4,77) (Esmail *et al.*, 2014), les acides phénoliques sont beaucoup moins polaires. Cette propriété peut faciliter le transport de ces molécules à travers la membrane cellulaire, ce qui pourrait être lié à son tour à l'effet inhibiteur plus fort des acides phénoliques. D'autre part, ils sont connus pour interagir avec les lipides de la membrane par une neutralisation du potentiel électrique de la membrane après la pénétration de la molécule. Leur activité est probablement due à leur capacité à se complexer avec les protéines extracellulaires et solubles et de se complexer avec les parois des cellules bactériennes, comme c'est le cas pour les quinones. Aussi les flavonoïdes sont plus lipophiles et peuvent également perturber les membranes microbiennes (Firas *et al.*, 2008; Dhiman *et al.*, 2012; Esmail *et al.*, 2015). Un effet similaire peut se produire dans la membrane cellulaire bactérienne affectant leur métabolisme énergétique. En effet, l'activité antibactérienne de polyphénols peut être expliquée par le mécanisme de la toxicité des

flavonoïdes contre les micro-organismes, par exemple, les interactions non spécifiques telles que l'établissement d'une liaison hydrogène avec des protéines ou des enzymes de la paroi cellulaire, la chélation des ions métalliques, l'inhibition du métabolisme bactérien, ou séquestration de substances nécessaires à la croissance des bactéries (Karou *et al.*, 2005; Daglia, 2011; Asha *et al.*, 2013; Esmail *et al.*, 2015).

Fernandez *et al.*, (2005) a rapporté que les diterpénoïdes phénoliques semblent vraisemblablement être les composés responsables de l'action antibactérienne. Ces composés principaux de la fraction apolaire des extraits des plantes sont de nature hautement lipophile et par conséquent sont extraits par des solvants de faible polarité tel que le chloroforme (Albano et Miguel, 2010).

Alors que Comini *et al.* (2011) et Doughari *et al.*, (2012) ont rapporté que l'activité antimicrobienne chez d'autres plantes est dû à la présence d'anthraquinones et Peronny (2005) a montré l'effet antimicrobien des tannins sur différentes bactéries, virus et champignons.

Un grand nombre d'auteurs ont rapporté que l'oleuropéine est parmi les composés phénoliques le plus puissant pour ses propriétés antimicrobiennes (Markin *et al.*, 2003; Medina *et al.*, 2007; Lee et Lee, 2010). D'autre part, selon certains auteurs, les molécules polyphénoliques comme l'oleuropéine pourraient s'hydrolyser, ce qui provoque une baisse dans l'activité antimicrobienne (Brainte *et al.*, 200). En accord avec nos observations, Djenane *et al.* (2012) ont déjà confirmé la résistance d'*E. coli* envers l'oleuropéine purifiée.

Selon Doss *et al.*, (2009), les tannins exercent un effet bactériostatique sur différentes souches et notamment sur *E. Coli*, *S. aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Selon plusieurs études, les interactions synergiques entre les différents composés peuvent être à l'origine de l'activité beaucoup plus prononcée que celle prévue pour les principaux composés (Benavente-Garcia *et al.*, 2000; Lee et Lee, 2010; Babarikina *et al.*, 2011; Esmail *et al.*, 2015).

En outre, les activités antimicrobiennes de ces extraits sont difficiles à corréler à un composé spécifique en raison de leur complexité et leur variabilité. Néanmoins, certains chercheurs ont signalé qu'il existe une relation étroite entre la composition chimique en éléments les plus abondants et l'activité antimicrobienne (Djenane *et al.*, 2012). Cependant, des différences de compositions chimiques peuvent être observées entre les différents extraits. Ces différences de composition sont dues principalement aux variations climatiques, pédologiques et agronomiques dont sont issus les oliviers. Les facteurs environnementaux tels que la géographie, la température, la longueur du jour, les éléments nutritifs, etc., devraient être

examinés pour leur rôle clé dans la composition chimique des extraits obtenus à partir des différentes parties des plantes. Ces facteurs influent sur les voies de biosynthèse de la plante et par conséquent sur la proportion relative des composés principaux caractéristiques. Cela conduit à l'existence de chémotypes différents représentatifs des extraits de différentes origines (Sagdic et Ozcan 2003; Moreira *et al.*, 2005; Turkmen *et al.*, 2007; Syed *et al.*, 2009; Djenane *et al.*, 2012).

La méthode utilisée pour l'évaluation de l'activité antibactérienne influe aussi les résultats (Sagdic et Ozcan, 2003; Moreira *et al.*, 2005; Turkmen *et al.*, 2007; Syed *et al.*, 2009), la sensibilité des bactéries et finalement l'organe de la plante utilisé (Natarajan *et al.*, 2005; Syed *et al.*, 2009). Natarajan *et al.*, (2005) a constaté que la méthode de diffusion à partir des puits sur gélose est plus adaptée pour étudier l'activité des extraits aqueux que la méthode de diffusion en milieu gélosé ce qui explique notre résultats.

Récemment, il a été rapporté que les huiles essentielles des plantes, et non leurs extraits, ont la plus grande efficacité dans le traitement des pathologies infectieuses (Rios et Recio, 2005; Djenane *et al.*, 2012). En fait, les huiles essentielles ont l'avantage de ne pas engendrer une résistance bactérienne due à leur contenu en un large spectre de composés bioactifs (Maggi *et al.*, 2009).

Plusieurs études ont rapporté aussi que les extraits aqueux de différentes plantes de la famille des astéracées ne présentent aucune activité antibactérienne, alors que les extraits organiques et les huiles essentielles de ces plantes inhibent très significativement la croissance des souches testées (Candan *et al.*, 2003; Sokmen *et al.*, 2004). Selon Candan et ses collaborateurs (2003), les substances hydrosolubles exercent un effet plus faible comparé à celui des substances non hydrosolubles. Cela réfère probablement à la capacité des molécules liposolubles de s'insérer dans les membranes des cellules bactériennes et les endommager.

Finalement, les extraits des plantes sont administrés par voie orale et les concentrations gastriques supérieures aux CMI peuvent être obtenues par administration orale de ces extraits. Par conséquent, le médicament pourrait être considéré comme alternative aux schémas plus agressifs pour le traitement de l'éradication de l'HP, et devrait être évalué dans les études cliniques. Ainsi, il existe une vraie chance qu'un régime thérapeutique pour l'éradication de l'HP peut être trouvé qui ne se limite pas aux patients symptomatiques atteints d'ulcères duodénaux et gastriques mais comprend également le traitement de la dyspepsie non ulcéreuse et des infections asymptomatiques de l'HP (Jafarian et Ghazvini, 2007).

# *Discussion générale*

Dans les sociétés modernes, l'amélioration de l'état de santé de la population est une priorité. La recherche de nouveaux traitements pour les pathologies dont les incidences et les taux de mortalité sont les plus élevés est une contribution importante à l'atteinte de cet objectif.

Il est nécessaire de rappeler que les maladies ulcéreuses associées ou non aux symptômes d'une dyspepsie constituent un problème important en santé publique en raison de leur prévalence élevée, du recours fréquent aux soins qu'elles génèrent. Elles constituent pour ces raisons une préoccupation des organismes payeurs et des instances de décision dans le domaine de la politique de santé.

En Algérie, à l'heure actuelle, rares sont les études traitant de l'aspect épidémiologique de l'HP et des UGD. Dans cette optique, connaître l'épidémiologie d'une infection et le mode de transmission de son agent est essentiel pour proposer des mesures de santé publique visant à limiter la diffusion et donc à maîtriser ses conséquences pathologiques. De nombreuses études de prévalence ont été réalisées par le monde, par contre, les études d'incidence et les travaux étudiant la transmission sont difficiles à les mettre en œuvre et peu développés. Quelques caractéristiques épidémiologiques concernant l'infection à l'HP ont été décrites. Elle a une distribution cosmopolite et virtuellement toutes les populations semblent en être affectées. Si elle n'est pas traitée par les antibiotiques, l'infection persiste toute la vie une fois établie.

La médication par les plantes est une thérapie ancestrale et millénaire. Elle remonte à la nuit des temps, parée que l'humanité a toujours cherché à se servir des plantes pour assurer sa survie et à en tirer des remèdes pour soulager ses maux. L'étude ethnobotanique réalisée dans la région, nous a permis de mettre en évidence l'importante place de la phytothérapie traditionnelle.

Le nombre de plantes recensées au cours de cette étude est une parfaite illustration qui indique que les patients ulcéreux ont recours à la médecine traditionnelle pour se traiter, ce qui justifie le nombre important et la gamme variée de plantes utilisées contre cette maladie est commercialisées sur les marchés. L'intérêt que portent les patients pour les plantes tient du fait que la pharmacopée, pour ce qui est du traitement de cette affection, revient nettement moins cher. De plus, le traitement est moins contraignant par rapport à celui de la médecine moderne. En considérant ces données, on pourrait affirmer que les résultats que nous avons obtenus reflètent quelque peu la prévalence actuelle de cette maladie en Algérie. De toute évidence, la situation de cette maladie reste encore sous estimée. Il convient dès à présent de procéder au dépistage systématique de ces maladies au sein de la population nationale afin de permettre à la médecine moderne et à la pharmacopée traditionnelle de lutter ensemble contre ces fléaux.

Enfin, il ressort de ces recherches ethnobotaniques réalisées que l'utilisation traditionnelle des plantes médicinales persiste encore dans la dite région et ceci malgré la révolution de la technologie médicale.

Les plantes médicinales et aromatiques sont utilisées depuis longtemps dans le processus de stress oxydatif et la lutte contre les maladies infectieuses. Mais la découverte des antioxydants synthétiques et des antibiotiques a provoqué le déclin de la médecine à base de plantes et la reléguée à un rang secondaire.

Les semences de plantes sélectionnées sont plus riches en métabolites secondaires (polyphénols totaux, flavonoïdes et tannins). Ces sources des composés phénoliques peuvent être des ressources prolifiques de nouveaux médicaments. Il a semblé donc intéressant d'inscrire ce travail dans ce contexte de recherche. Le but de cette étude est d'évaluer l'activité antioxydante et l'activité anti-HP des extraits des plantes sélectionnées depuis l'étude ethnobotanique.

L'activité antioxydante, *in vitro*, des différents extraits a été évaluée par six méthodes: L'effet scavenger du radical DPPH, la chélation du fer ferreux, le pouvoir réducteur, le blanchissement du  $\beta$  carotène, La méthode au thiocyanate ferrique (FTC) et la méthode de l'acide thiobarbiturique (TBA). Cette évaluation révèle que toutes ces variétés manifestent plus ou moins une forte capacité et plus particulièrement les extraits de *A. ferox*, *C. Erythraea*, *L. inermis* et *Z. vulgaris*. Ces derniers qui ont subi une évaluation des activités antioxydantes, *in vivo*, en utilisant la capacité antioxydante du plasma, et le statut antioxydant dans le foie et le rein par l'évaluation du niveau de protéines totales, de l'activité de catalase, de la concentration de GSH et de la peroxydation des lipides (MDA). Nos résultats ont suggéré que ces extraits aqueux pourraient être de bonnes sources de composés phénoliques et un ingrédient avec un potentiel antioxydant élevé, et expliquer l'utilisation traditionnelle de ces plantes en phytothérapie.

Les expériences préliminaires indiquées ci-dessus indiquent que les extraits des plantes ont une bonne activité anti-HP et le spectre antibactérien de ces extraits est évidemment confiné à l'HP. Contrairement aux antibiotiques utilisés actuellement dans les schémas de l'HP, ils ont l'avantage de laisser inchangée la flore bactérienne normale du corps et de ne pas sélectionner de bactéries résistantes.

La variation de la composition chimique explique donc les variations observées dans l'activité antioxydante et l'activité antimicrobienne des extraits d'une même plante ou de

plantes différentes. Mais nous n'avons pas fait la composition chimique donc on ne peut pas dire quelles sont les composés qui font l'activité.

Néanmoins, la recherche dans les plantes, un produit naturel reste un champ d'études dynamiques dans la fourniture de modèles pour la découverte de nouveaux médicaments en raison de sa dotation prodigieuse de composants actifs de valeurs médicinales.

Au terme de ce travail, beaucoup d'aspects restent non encore élucidés et méritent d'être approfondies par un travail pluridisciplinaire faisant appel aussi bien à des biologistes et chimistes qu'à des pharmaciens, des guérisseurs et autres médecins.

*Conclusion générale et  
perspectives*

La maladie ulcéreuse gastroduodénale associée à l'HP est une affection cosmopolite d'évolution chronique récidivante dont l'incidence lui confère le statut de maladie de santé publique dans le monde et particulièrement dans notre pays.

Au terme de l'étude épidémiologique rétrospective, nous pouvons dire que des UGD liés à l'HP sont fréquentes dans la région de Setif. Elles sont retrouvées autant chez les hommes que chez les femmes, le sexe ne présente donc aucun effet sur la prévalence de la pathologie. Leur atteinte et leur nette préférentielle des personnes très jeunes pourraient jouer un rôle qui mérite des investigations supplémentaires. Elles s'expriment classiquement par de crises douloureuses épigastriques mais il n'est pas rare de voir de autres formes d'expression clinique tels que les saignements, les vomissements et l'anémie ou restant complètement muettes. Certaines formes vont s'exprimer d'emblée par des signes de complication comme les hémorragies digestives, les perforations avec des péritonites et mêmes des cancers gastriques. Actuellement, l'éradication du germe est l'élément clé dans le traitement des ulcères ou il est identifié. L'éradication influence de manière déterminante l'histoire naturelle de la maladie et son contrôle doit être effectué dans de nombreuses circonstances.

Au terme de l'enquête ethnobotanique menée dans la dite région, l'ensemble d'informations collecté montre que la phytothérapie traditionnelle continue à être sollicitée par la population locale. Celle-ci a confiance aux usages populaires et/ou n'a pas les moyens de supporter les conséquences et/ou le coût de la médecine moderne. L'étude montre d'une part l'attachement de la population au patrimoine traditionnel, surtout dans les douars enclavés où la population locale a su développer au fil du temps un savoir-faire important et des techniques traditionnelles impressionnantes quant à l'usage des plantes aromatiques et médicinales. D'autre part, elle révèle la richesse de la région en plantes médicinales majoritairement spontanées, en ce sens qu'elle constitue un réservoir très riche en biodiversité végétale, qui est par ailleurs consolidée par les potentialités importantes en paysage naturel typique et richesses patrimoniales et culturelles.

Les plantes médicinales et aromatiques sont utilisées depuis longtemps comme des agents antioxydants et antibactériens. Dans cette optique, on s'est intéressé aux teneurs en polyphénols totaux, en flavonoïdes et en tannins ainsi que les effets antioxydants et l'effet anti-HP des extraits aqueux de huit plantes largement utilisées en médecine folklorique dans la région de Sétif pour traiter les UGD à l'HP.

Les résultats montrent que les plantes antiulcéreuses étudiées sont riches en composés polyphénoliques avec la prédominance de tannins. Par ailleurs, les extraits possèdent une activité antioxydante importante *in vitro*. Ils montrent une inhibition importante vis-à-vis du radical DPPH, une forte activité chélatrice vis-à-vis du fer ferreux, un excellent effet inhibiteur de la peroxydation lipidique et un puissant pouvoir réducteur.

En outre, l'HP montre la sensibilité aux extraits des plantes dans des plages de concentrations réalisables dans l'estomac dans des conditions thérapeutiques. La résistance des représentants d'autres espèces bactériennes indique des interactions spécifiques des médicaments avec l'HP et offre la possibilité d'un traitement sélectif sans effets indésirables sur la flore bactérienne normale. Compte tenu des données pharmacologiques, les extraits semblent être un agent prometteur pour le traitement de toutes les formes d'infection à l'HP surtout si nous considérons quelques autres avantages de ces plantes comme non toxique, même dans les doses élevées si applicable aux jeunes enfants et très peu coûteux pour ne pas être restreint aux riches ou aux pays industriels, il devrait être considéré comme une vraie chance pour le traitement de l'infection à l'HP.

L'ensemble des résultats obtenus constitue une justification scientifique de l'usage traditionnel des plantes étudiées et confirme encore une fois la pertinence des remèdes traditionnels dans le traitement des UGD et l'infection à l'HP. Afin de poursuivre cette étude, d'autres études approfondies sont nécessaires et se résument dans les points suivants :

- Toutefois, il nous paraît nécessaire de compléter cette étude par une autre étude de la population générale en Algérie en vue de déterminer l'incidence réelle des UGD et de l'infection à l'HP en plus, d'apprécier ses profils évolutifs.
- Aussi, il est très impératif de traduire ce savoir traditionnel, oral, en un savoir scientifique afin de le revaloriser et de le conserver; il s'agit en fait de sauvegarder en partie, un patrimoine très imparfaitement inventorié, où il reste beaucoup à comprendre, sinon à valoriser. Cela fournirait aux scientifiques des composés d'une valeur inestimable pouvant servir de points de départ au développement de nouveaux médicaments et de produits de bien-être.
- La détermination et isolement de (s) composé (s) actif (s) dans les différents extraits par des méthodes plus spécifiques et d'élucider les mécanismes impliqués dans la gastroprotection.

- L'étude de la toxicité de ceux –ci sur différentes lignées cellulaires afin de déterminer les doses thérapeutiques et les doses létales car les remèdes traditionnels souffrent beaucoup du problème de dosage.
- Partant du fait qu'une substance pouvant être très active *in vitro*, peut perdre cette activité une fois pénétrée dans le corps ; une étude *in vivo* est souhaitable, pour obtenir une vue globale sur l'activité antimicrobienne des extraits testés.
- Evaluation d'autres effets biologiques *in vitro* comme *in vivo* des différents extraits et de leurs composés actifs en utilisant différentes techniques. Ces activités répondent à l'usage majeur de la plante selon les résultats de l'enquête ethnobotanique.

Enfin, On constate ce travail comme une contribution à la recherche dans ce domaine et nous espérons, avec nos résultats, avoir participé à la valorisation de la médecine traditionnelle pour parvenir à la disponibilité de médicaments à base de plantes médicinales locales efficaces et accessibles pour le traitement de l'UGD et l'infection à l'HP .

# *Annexes*

Annexe 1. Méthodes diagnostique de l'infection par *H. pylori*.

	Test à partir des prélèvements gastrique			Test non invasifs			
	Test rapide à l'uréase	anatomopathologie	Culture	amplification génique	Sérologie	test respiratoire	Recherche antigènes dans les selles
<b>Performances pour le diagnostic</b>	-Bonne	Bonne -Excellente si 5 biopsies réalisées	-Excellente spécificité  -sensibilité dépend des conditions d'acheminement des prélèvements et de l'expérience du laboratoire	-Excellente	-Excellente pour certains kits ELISA.  Mauvaise pour tous les tests rapides	-Excellente	-Excellente pour les kits ELISA
<b>Performance pour le contrôle de l'éradication</b>	-Sensibilité insuffisante	- bonne	- bonne	-données insuffisante	- inadaptée dans cette indication	-Excellente	-Excellente
<b>Principales caractéristiques</b>	– Diagnostic rapide – Non utilisable pour le contrôle de l'éradication – Non remboursé	– Résultat dépendant de la densité bactériennes et de l'expérience du pathologiste – Important pour détecter les lésions de la muqueuse gastrique	– Méthode de référence pour identifier <i>H. pylori</i> et identifier les résistances aux antibiotiques – Recommandée chaque fois que possible et particulièrement après échec d'un traitement d'éradication	– Permet la détection des principales mutations impliquées dans la résistance aux macrolides (clarithromycine) et aux fluoroquinolones (lévofloxacine) – Non remboursé	– Recommandée pour le diagnostic initial quand les autres tests sont mis en défaut: Ulcère hémorragique, atrophie, lymphome du MALT, prise récente d'antibiotiques ou d'IPP – Non influencée par la charge bactérienne	sous réserve de sa réalisation au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement par IPP	– Recommandée pour le diagnostic et le contrôle de l'éradication, si le test respiratoire n'est pas réalisable

Université Ferhat Abbas Sétif 1  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie



جامعة فرحات عباس، سطيف 1  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

## Annexe 2. QUESTIONNAIRE EPIDEMIOLOGIQUE

N° :

Type : Ulcère gastrique  ulcère duodéal  ulcère double

Age moyenne :

Sexe :

Origine géographique : Village  ville

Niveau socio-économiques des patients :  Elevé  moyen  bas

Niveau culturelle ou academique: Illettré  primaire  secondaire  lycée  universitaire

Les facteurulcèrigènes : Régime alimentaire  alcool  tabac   
la prise des médicaments  Helicobacter pylori  psychogène  autres

Nutrition : Fraîche  conserve

Le statut matrimonial : Maries  célibataire

Source d'eau : robinet  rivière  réservoir  autres

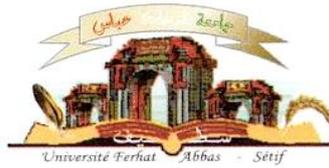
Les symptômes : Douleurépigastrique  anémie  trouble Dyspeptiques   
douleur abdominales  nausée  Eruption cutanée  Hémorragie digestive   
ballonnement  perte d'appétits  constipation

Antécédent personnel du l'ulcère :

Antécédent familiaux d'ulcère :



Université Ferhat Abbas Sétif 1  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie



جامعة فرحات عباس، سطيف 1  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

#### Annexe 4. FICHE ENQUETE ETHNOBOTANIQUE

##### Partie destinée aux patients

N .....

Sexe .....

Age.....

Résidence.....

Niveau académique : Illettré  Primaire  Moyenne  Secondaire  Universitaire

Utilisez-vous la phytothérapie pour traiter l'ulcère gastrique? Oui  Non

Quelles sont les plantes les plus utilisées pour ce traitement?

.....  
.....  
.....

Quelle est la partie utilisée : Feuille  Tige  Racine  Toute la plante   
Graine  Fleur  Fruit  Autre

Mode d'utilisation : Infusion  Décoction  Macération  Cru  Cuit   
Gomme à mâcher  Poudre  Solution  Autre

.Plante est utilisée seul ou associer? Seule Associer

Si elle est associée, citer les plantes et la recette

.....  
.....  
.....

Fréquence d'utilisation : /jour  /mois  /semaine  Jusqu'à la guérison /  
Aléatoire

Quantité consommée en une prise : Verre d'eau  Verre de thé  Verre de café   
Aléatoire

Consommez-vous ces préparations? : A jeun  Avant repas  Après repas  Aléatoire

**Partie destinée aux herboristes**

N : .....

Sexe : .....

Age.....

Résidence.....

Niveau académique : Illettré  Primaire  Moyenne  Secondaire  Universitaire 

D'après vous, quelles sont les plantes les plus utilisées pour traiter l'ulcère gastroduodéal ?

.....  
.....  
.....Quelle est la partie utilisée : Feuille  Tige  Racine  Toute la plante   
Graine  Fleur  Fruit  Autre Mode d'utilisation : Infusion  Décoction  Macération  Cru  Cuit   
Gomme à mâcher  Poudre  Autre Plante est utilisée seul ou associer ? Seule  Associer 

Si elle est associée, citer les plantes et la recette

.....  
.....  
.....Fréquence d'utilisation : /jour  /mois  /semaine  Jusqu'à la guérison   
Aléatoire Quantité consommée en une prise : Verre d'eau  Verre de thé  Verre de café   
AléatoireConsommez-vous ces préparations? : A jeun  Avant repas  Apres repas  Aléatoire 

Quelles sont les plantes les plus demandées par les patients?

.....  
.....

# *Références bibliographiques*

- **Abdoulaye S .2009.** Les perforations d'ulcère gastroduodéna au CHU du point G. *Doctorat en médecine, La faculté de médecine de pharmacie et d'odonto stomatologie, Université Bamako*, 69.
- **Abreu AC, McBain AJ, Simoes M. 2012.** Plants as sources of new antimicrobials and resistancemodifying agents." *Nat. Prod. Rep.*, 29 (9): 1007-1021.
- **Achat S. 2013.** Extraction, pouvoir antioxydante et interactions avec des ions métalliques. *Doctorat en science Alimentaires. Université d'vignon*, 5-7.
- **Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. 2007.** Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxyde dismutases  $\mu$  rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme*, 74 : 636-643.
- **Agence Américaine pour le Développement International (USAID). 2008.** Stratégie nationale de développement du secteur des plantes aromatiques et médicinales. *Agriculture & Agrobusiness intégrés*, 72.
- **Ahsan H, Ali A, Ali R. 2003.** Oxygen free radicals and systemic autoimmunity. *Clinical and Experimental Immunology*, 131 : 398-404.
- **Akilavalli N, Radhika J, Brindha P. 2011.** Hepatoprotective activity of *Ocimum sanctum* linn. Against lead induced toxicity in albino rats. *Asian J Pharm Clin Res*, 4 (2): 84-87.
- **Alain DPB, Banga B. 2011.** Sciences et nature antioxydants in arterial hypertension. In: *Lipid Peroxidation. Intech, Open Access Publisher, Academic Press*, 1(17): 345-392.
- **Alaribe CS, Adesegun S, Idowu AO, Egere O, Ihemedu C, Coker HAB, Smith S. 2014.** Healing, Cytoprotective and Anti-*Helicobacter pylori* activities of stem bark extracts and butanol fraction of *Nauclea latifolia*. *Journal of Natural Products*, 7 :184-195.
- **Albano S M, Miguel M G. 2010.** Biological activities of extracts of plants grown in Portugal. *Industrial Crops and Products*, 1-6.
- **Alexandre J, Balian A, Bensoussan L, Chaïb A, Gridel G, Kinugawa K, Lamazou F, Lim-Sabbah I, Mink V, Planquette B, Rouprêt M, Rousseau M-A, Roze E, Salama S, Schiff M, Simon D, Skurnik D, Soria A . 2009.** Ulcère gastrique et duodenal, *Le tout en un révisions IFSI*, 770-773.
- **Alexandrian D, Esnault F, Calabri G. 1998.** Feux de forêt dans la région méditerranéenne. Réunion de la FAO sur les politiques publiques concernant les feux de forêt, Rome, *Italie*, 28-30.
- **Alkhatib R, Joha S, Cheok M, Roumy V, Idziorek T, Preudhomme C, Quesnel B, Sahpaz S, Bailleul F, Hennebelle T. 2010.** Activity of Ladanein on Leukemia Cell Lines and Its Occurrence in *Marrubium vulgare*. *PlantaMedica*, 76: 86-87.
- **Allen LA, Schlesinger LS, Kang B. 2000.** Virulent strains of *Helicobacter pylori* demonstrate delayed phagocytosis and stimulate homotypic phagosome fusion in macrophages. *J Exp Med*, 191 : 115-128.
- **Allen LH, Beecher BR, Lynch JT, Rohner V, Wittine LM.2005.** *Helicobacter pylori* disrupts NADPH oxidase targeting in human neutrophils to induce extracellular superoxide release. *J Immunol.*, 174: 3658-3667.
- **Amir Tidadini ZC. 2003.** Pathologies gastriques et infections à *Helicobacter pylori*. *Thèse doctorat d'état en sciences médicales à la faculté de Médecine d'Alger*, 13-34.
- **Analley BH . 2009.** The Science behind *Aloe*: The Healing Plant. 62.
- **Aneta W, Jan O S, Renata C. 2007.** Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs. *Food Chem* ; 105 : 940-949.
- **Apfelbaum M., Roman M. 2009.** Diététique et nutrition. *Ed Marian, Paris*, 251.
- **Ardestani A, Yazdanparast R. 2007.** Flavonoids as potential therapeutic agents for type 1 diabetes. *Medical hypotheses* ; 69(4):955.
- **Arend A, Loime L, Roosaar P, Soom M, Löivukene K, Sepp E, Aunapuu M, Zilmer K, Selstam G, Zilmer M. 2005.** *Helicobacter pylori* substantially increases oxidative stress in indomethacin-exposed rat gastric mucosa. *Medicina (Kaunas)*, 41: 343-347.
- **Arockiaraj J, Easvwaran Sarasvathi, Vanaraja Puganeshwaran, Singh Arun, Goudable Joëlle, Favier Alain. 2012.** Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutr Clin Métabol*. 115-20.
- **Aruoma OI. 1999.** Free radicals, antioxydants and international nutrition. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 8 (1) : 53-63.
- **Asha M K, Debraj D, Prashanth D, Edwin J R , Srikanth HS, Muruganantham N, Dethe SM, Anirban B, Jaya B, Deepak M, Agarwal A. 2013.** *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of a flavonoid rich extract of *Glycyrrhiza glabra* and its probable mechanisms of action. *Journal of Ethnopharmacology*, 145: 581-586.
- **Atawodi SE. 2005.** Antioxidant potential of African plants. *African J of Biotec*, 4(2) :128-133.
- **Athiroh N, Permatasari N, Sargowo D, Widodo M A. 2014.** Antioxidative and blood pressure lowering effects of *Scurrula atropurpurea* on deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Biomarkers and Genomic Medicine*, 6: 32-36.
- **Athiroh N, Permatasari N, Sargowo D, Widodo M A. 2014.** Antioxidative and blood pressure lowering effects of *Scurrula atropurpurea* on deoxycorticosterone acetatesalt hypertensive rats. *Biomarkers and Genomic Medicine*, 6: 32-36.
- **Avila-Nava A, Calderón-Oliver M, Medina-Campos O N, Zou T, Gu L, Torres N, Tovar A R, Pedraza-Chaverri J. 2014.** Extract of cactus (*Opuntia ficus indica*) cladodes scavenges reactive oxygen species *in vitro* and enhances plasma antioxidant capacity in humans. *J funct foods*, 10: 13- 24.

- **Azzi R. 2013.** Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien : enquête ethnopharmacologique ; Analyse pharmacotoxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar. Thèse de Doctorat. *Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen*, 179.
- **Baba Aissa F .2000.** Encyclopédie des plantes utiles. Flore d'Algérie et du Maghreb substances végétales d'Afrique d'orient et d'occident. *Biochem Mol Biol*, 98 : 63-7.
- **Babarikina A, V Nikolajeva, D Babarykin. 2011.** Anti-*Helicobacter* Activity of Certain Food Plant Extracts and Juices and Their Composition *in Vitro*. *Food and Nutrition Sciences*, 2: 868-877.
- **Babior BM, Lambeth JD, Nauseef W. 2002.**The neutrophil NADPH Oxidase. *Arch. Biochem. Biophys*, 397: 342-344.
- **Bae EA, Han M I, Kim DH. 2001.** *In Vitro* Anti-*Helicobacter pylori* activity of Irisolidone Isolated from the Flowers and Rhizomes of *Pueroria thunbergiana*. *Planta Med*, 64: 161-163.
- **Bahorun T, Gressier B, Trotin F, Brunete C, Dine T, Vasseur J, Luyckx M, Cazin M, Pinkas M. 1996.**Oxygen species scavenging activity of phenolic extract from Hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations . *Arzneim Forsch/Drug Res*, 46: 1086-1089.
- **Bakiri N, Bezzi M, Khelifi L, Khelifi-Slaoui M. 2016.** Enquête ethnobotanique d'une plante médicinale *Peganum harmala* L. dans la région de M'sila. *Revue Agriculture. Numéro spécial*, 1 : 38 - 42.
- **Baldari CT, Lanzavecchia A, Telford JL. 2005.** Immune subversion by *Helicobacter pylori*. *Trends Immunol*, 26: 199-207..
- **Bandyopadhyay M, Chakraborty R, Raychaudhuri U. 2007.** A process for preparing a natural antioxidant enriched dairy product (Sandesh). *LWT*, 40 (5): 842-851.
- **Basso D, Zambon CF, Letley DP, Stranges, Marchet AA, Rhead JL, et al. 2008.** Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology*, 135:91-9.
- **Bate-Smith EC. 1973.** Ahaemanalysis of tannin: The concept of relative orstingency, *Phytochemistry*, 12 : 907-212.
- **Baudry C, Brézellec H. 2006.** Microbiologie, immunologie. *Groupe Liaisons*, 126.
- **Beckman K B and Ames B N. 1998.** The Free radical theory of aging matures. *Physiological Reviews*, 78 (2) : 547-581.
- **Beddou F. 2015.** Étude phytochimique et activités biologiques et deux plantes médicinales sahariennes *Rumer vesicarius* L. et *Znvillea radiata* Coss. *Thèse doctorat en biologie cellulaire et biochimie. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen –Algerie*.
- **Belaksir L, Sehban I, Mkinsi O. 2013.** Corticothérapie systémique : description des pratiques des médecins généralistes de Casablanca. *Rev Mar Rhum*, 24: 39-44.
- **Belkacemi O. 2011.** La consommation d'aliments fonctionnels riches en antioxydants et le statut antioxydant total chez la personne âgée. *Programme des Sciences Cliniques. Université de sherbrooke*.
- **Belkheiri N. 2010.** Derives phenoliques a activites antiatherogenes. *Doctorat de l'université de Toulouse*.
- **Beloued A. 2009.** Plantes médicinales d'Algérie. *Edition office des publications universitaires, Alger*, 24-144.
- **Ben Farhat M, Landoulsia A, Chaouch H, Sotomayorc J A, Jordanc M J. 2013.** Phytochemical composition and *in vitro* antioxidant activity of by-products of *Salvia verbenaca* L. growing wild in different habitats. *Ind Crops Prod*, 49: 373– 379.
- **Benavente-Garcia O, Castillo J, Lorente J, Ortuno A , Del Rio JA. 2000.** Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chem.*, 68 : 457-462.
- **Béné K, Camara D, Fofie N, Bra Y, Kanga Y, Yapi A B, Yapo Y C, Ambe S A, Zirih G N. 2016.** Étude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le Département de Transua, District du Zanzan (Côte d'Ivoire). *Journal of Animal & Plant Sciences*, 27 (2): 4230-4250.
- **Benkhignie O, Zidane L, Fadli M, Elyacoubi H, Rochdi A, Douira A. 2011.** Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraa Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). *Acta Bot. Barc.*, 53:191-216.
- **Benlamdini N, Elhafian M, Rochdi A, Zidane L. 2014.** Étude floristique et ethnobotanique de la flore médicinale du Haute Moulouya, Maroc. *Journal of Applied Biosciences*, 78:6771 -6787.
- **Benseghir-Boukhari L A, Seridi R. 2007.** Le câprier, une espèce arbustive pour le développement rural durable en Algérie. *mediterraneerevues*, 101-105.
- **Berger MM. 2006.** Manipulation nutritionnelles du stress oxydant: état de connaissances. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 20 : 48-53.
- **Bergonzelli GE, Blum S, Brussow H, Corthésy-Theulaz I. 2005.** Probiotics as a treatment strategy for gastrointestinal diseases?. *Digestion.*, 72:57-68.
- **Berkan T, Ustunes L , Lermioglu F ,Ozer A .1991.** Anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects of an aqueous extract of *Erythraea centaurium*. *Planta Medica*, 57 : 34-37.
- **Bessède E. 2012.** Etude des mécanismes de la carcinogénèse gastrique induite par *Helicobacter pylori* impliquant la transition épithéliomesenchymateuse. *Thèse doctorat, Université Bordeaux 2*, 11.
- **Beta T, Nam S, Dexter JE, Sapirstein HD. 2005.** Phenolic Content and Antioxidant Activity of Pearled Wheat and Roller-Milled Fractions. *Cereal Chem*, 82 (4) : 390-393.

- Bigard MA, Bardou M, Cohen R, Delchier JC, De Korwin JD, Dumarcet N, Fornacciari R, Gottrand F, Kalach N, Laigle L, Mégraud F, Pellanne I, Raymond J, Schlemmer B. 2005. Mise au point sur la prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant. *afssaps*.
- Bilito Y Y, Suboh S, Aburjai T, Abdalla S. 2012. Structure-activity relationships regarding the antioxidant effects of the flavonoids on human erythrocytes. *Natural Science*, 4 (9):740-747
- Birben E, Sahiner U M, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. 2012. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 9-12.
- Bjorkholm B, Sjolund M, Falk PG, Berg OG, Engstrand L, Andersson DI. 2001. Mutation frequency and biological cost of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98 : 14607-14612.
- Boizot N, Charpentier JP. 2006. Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. *Le Cahier des Techniques de l'Inra*, 79-82.
- Bommelaer G, Stef A. 2009. Ulcère gastroduodénal: avant et après *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33 : 8-9.
- Bonacorsi C, Raddi M S G Carlos, I Z, Sannomiya M, Vilegas W. 2009. Anti-*Helicobacter pylori* activity and immunostimulatory effect of extracts from *Byrsonima crassa* Nied. (Malpighiaceae). *BMC Complementary and Alternative Medicine The official journal of the International Society for Complementary Medicine Research (ISCMR)*, 9:2.
- Boneca IG, De Reuse H, Epinat JC, Pupin M, Labigne A, Moszer I. 2003. A revised annotation and comparative analysis of *Helicobacter pylori* genomes. *Nucleic Acids Res*, 31 : 1704-1714.
- Bonjar, S. 2004. Evaluation of antibacterial properties of some medicinal plants used in Iran. *J Ethnopharmacol.*, 94(2-3): 301-305.
- Botuna Eleko. 2003. Prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* en milieu rural québécois. *Université Laval médecine sociale et préventive faculté de médecine, Maîtrise en épidémiologie*.
- Bouallala M, Bradai L, Abid M. 2016. Diversité et utilisation des plantes spontanées du Sahara septentrional algérien dans la pharmacopée saharienne. Cas de la région du Souf. *Revue ElWahat pour les Recherches et les Etudes*, 7(2) :1112 -7163.
- Bouallala M1, Bradai L, Abid M. 2014. Diversité et utilisation des plantes spontanées du Sahara septentrional algérien dans la pharmacopée saharienne. Cas de la région du Souf. *Revue ElWahat pour les Recherches et les Etudes*, 7(2):13-18.
- Bouarioua N, Merrouche M, Pospai D, Mignon M. 2007. Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'« *Helicobacter pylori* ». *Gastro-entérologie*, 10 :1.
- Bouaziz A, Khennouf S, Abdalla S, Djidel S, Abu Zarga M, Bentahar A, Dahamna S, Baghiani A, Amira S. 2014. Phytochemical analysis, antioxidant activity and hypotensive effect of Algerian azarole (*Crataegus azarolus* L.) Leaves extracts. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 5(2): 286-305.
- Bouaziz A, Khennouf S, Djidel S, Baghiani A, Dahamna S, Amira S, Arrar L. 2016. Effects of Methanolic Extract of *Crataegus azarolus* L. on Plasma Antioxidant Capacity and Biomarkers of Oxidative Stress in Liver and Kidney of Rats. *J Pharmacogn Phytochem*, 8(6) : 968-976.
- Bouaziz A, khennouf S, Abu zarga M, Abdalla S, Baghiani A, Charef N. 2015. Phytochemical analysis, hypotensive effect and antioxidant properties of *Myrtus communis* L. growing in Algeria. *Asian Pac J Trop Biomed*, 5(1):19-28.
- Bougateg A, Hajji M, Balti R, Lassoued I, Triki-Ellouz Y, Nasri M. 2009. Antioxidant and free radical-scavenging activities of smooth hound (*Mustelus mustelus*) muscle protein hydrolysates obtained by gastrointestinal proteases. *Food Chemistry*, 114 :1198-1205.
- Bouguerne B. 2012. Conception et synthèse de dérivés phénoliques hautement fonctionnalisés et études de leurs propriétés biologiques vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (athérosclérose). *Doctorat en chimie- biologique-santé. Université de Toulouse*, 7-15.
- Bourgou S, Ksouri, Bellila, Skandrani, Falleh H, Marzouk B. 2008. Phenolic composition and biological activities of Tunisian *Nigella sativa* L. shoots and roots. *C. R. Biologies*, 48 (55):191-201.
- Bouyssou C. 2014. Évolution des stratégies thérapeutiques pour *Helicobacter pylori*. Dossier Nouvelles stratégies thérapeutiques contre *Helicobacter pylori*. *Actualités pharmaceutiques*, 536:25-35.
- Bouyssou C. 2014. *Helicobacter pylori* : l'essentiel pour comprendre, *Actualités pharmaceutiques*, 20.
- Bouzouita N, Kachouri F, Ben Hamdi M, Chaabouni MM, Ben Aissa R, Zgoulli S, Thonart P, Carlier A, Marlier M, Lognay GC . 2005. Composition chimique et activités antioxydante, antimicrobienne et insecticide de l'huile essentielle de *Juniperus phoenicea*. *J. Essent. Oil Res*, 17: 584-585.
- Boyanova L, Mitov IB, Vladimirov. 2011. *Helicobacter pylori*, *Caister Academic Press*, 290.
- Boyd B, Ford C, Koepke Michael C, Gary K, Horn E, McAnalley S, McAnalley B. 2003. Étude pilote ouverte de l'effet antioxydant d'Ambrotose AOTM sur des personnes en bonne santé. *GlycoScience & Nutrition*, 4 (6): 7.
- Brainte R, Francesco LC, Ferdinando F, Maurizio P, Roberto N. 2000. Hydrolysis of Oleuropein by recombinant -glycosidases from hyper thermophilic *Archea sulfobolus* immobilised on chitosan matrix. *J. Biotechnol*, 71 : 275-286.
- Branche J, Khaldi M. 2016. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des ulcères gastroduodénaux hémorragiques. *POST'U*.

- Braudat, Braudat N. 2008. Petit précis de nutrition. Ed. Lamarre, Paris, 267-268.
- Bremness L . 2011. Plantes aromatiques et médicinales. *Collection L'oeil nature - Larousse*, 304.
- Breurec S. 2011. *Helicobacter pylori* : migrations humaines et cancer gastrique. *Populations and Evolution. Université Paris Sud - Paris XI*.
- Britenbach M, Eckl P. 2015. Introduction to oxidative stress in biomedical research. *Biomolecules*, 5 : 1169-1177.
- Broutet N, Cantet F, Lamouliatte H, Forestier S, Mégraud F. 1995. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists in France. *Gut*, 37: A78.
- Brown I. 2000. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *epidemiolrev*, 22: 283-297.
- Bruneton J. 2009. Phytochimie plantes médicinales. *Pharmacognosie*, 4.
- Bruneton J. 1999. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. Ed. Tec et doc Paris, 1504.
- Bubonja-Sonje M, Giacometti J, Abram M. 2011. Antioxidant and antilisterial activity of olive oil, cocoa and rosemary extract polyphenols. *Food Chemistry*, 127 : 1821-1827.
- Burits M, Bucar F. 2000. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytother Res*, 14: 323-328.
- Burri E, Meier R. 2011 . Ulcères peptiques – mise à jour 2011. *Forum Med Suisse* ,11(49):897–906.
- Burucoa, 2009. Résistance aux antibiotiques. *XXInd international workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation*.
- Cadiot G. 2003. Quel rôle aujourd'hui pour l'infection à *Helicobacter pylori* dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale ? *Gastroenterol Clin Biol*, 27 : 409-414.
- Calop J, Limats S, Fernandez C. 2008. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3e Ed., 223.
- Calvet X, Ramirez Lazaro MJ, Lehours P, Mégraud F. 2013. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 18(1): 5–11.
- Candan F, Unlu M, Tepe B, Daferera D, Polissiou M, Sökmen A , Akpulat H A. 2003. Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of *Achillea millefolium* subsp. *millefolium* Afan. (Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 87: 215-220.
- Cano N, Barnoud D, Schneider S M, Vasson MP, Hasselmann M, Leverve X. 2006. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Ed. Springer, 255.
- Capecka E, Mareczek A, Leja M. 2005. Antioxidant activity of fresh and dry herbs of some lamiaceae species. *Food Chemistry*, 93 : 223-226.
- Capet C, Czernichow P, Dupas JL, Gorla O, Gouerou H, Hochain P, et al. 2001. Hémorragies digestives hautes et aspirine à faible dose. *Gastroenterol Clin Biol*, 25 : 233-8.
- Carlos A. 2013. Zollinger-Ellison syndrome. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 105.
- Carrière A, Galinier A, Fernandez Y, Carmona MC, Pénicaud L, Casteilla L. 2006. Les espèces actives de l'oxygène : le yin et le yang de la mitochondrie. *Méd. Sci*, 22 : 47-53.
- Cavalli JF. 2002. Caractérisation par CPG/IK, CPG/SM et RMN du carbone-13 d'huiles essentielles de Madagascar. *Thèse de doctorat, Université de Corse, France*.
- Chagri L. 2016. L'ulcère gastroduodénal à *Helicobacter pylori* : Le contrôle de l'éradication par le teste respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 étude respective de 398 cas à rabat. *Docorat, Pharmacie, faculté de medecine et pharmacie, université Mohammed 5 Rabat*, 60.
- Chan E W C, Lim Y Y, Chew Y L. 2007. Antioxidant activity of *Camellia sinensis* leaves and tea from a low land plantation in Malaysia. *Food Chemistry*, 102 : 1214-1222.
- Chan FKL, Leung WK. 2002. Peptic-ulcer disease. *Lancet*, 360: 933 - 41.
- Chan K L. 2003. Role of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury. *Current Medicinal Chemistry*, 1 : 1-13.
- Chaturvedi R, Cheng Y, Asim M, Bussiere FI, Xu H, Gobert AP, Hacker A, Casero RA, Jrand Wilson KT. 2004. Induction of polyamine oxidase 1 by *Helicobacter pylori* causes macrophage apoptosis by hydrogen peroxide release and mitochondrial membrane depolarization. *J Biol Chem*, 279 : 40161-40173.
- Chen W, van Wyk BE, Vermaak I, Viljoen AM. 2012. Cape Aloes. A review of the phytochemistry, pharmacology and commercialisation of *Aloe ferox*. *Phytochemistry Letters*, 2: 1–12.
- Chira K, Such J, Saucier C, Teissèdre L. 2008. Les polyphénols du raisin. Ed. Springer, 6 :75-82.
- Christophe B, Jean-Marie P, Jean-Pierre V. 2008. Hépatogastro-entérologie, 322.
- Christophe P, Christophe S. 2011. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Ed. Springer, 84.
- Chung YC, Chen S J, Hsu CK, Chang CT, Chou ST. 2005. Studies on the antioxidative activity of *Graptopetalum paraguayense*. *Food Chem*, 91:419-424.
- Clairborne A. 1985. Catalase activity. In hand book of method for oxygen radical research. *Green world, R.A. Ed. Boca Raton .Fla CRC press*, 283-284.
- Coates A RM, Halls G, Hu Y. 2011. Novel classes of antibiotics or more of the same?. *Br. J. Pharmacol.* 163(1): 184-194.
- Cohen J H, Kristal A R, Stanford J L. 2000. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 92 : 61-68.

- **Comini LR, N-ez Montoya SC, P-Éez PL, Arg-ello GA, Albesa I, Cabrera JL. 2011.** Antibacterial activity of anthraquinone derivatives from *Heterophyllaea pustulata* (Rubiaceae). *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*; 102: 108-114.
- **Cotelle N. 2001.** Role of flavonoids in oxidative stress. *Curr. Top. Med. Chem.* 1: 569-590.
- **Crouch N, Symmonds R, Spring W, Diederichs N. 2006.** Facts sheets for growing popular medicinal plant species, in Commercialising Medicinal Plants-A. *Southern African Guide*, 97-142.
- **Crozier A. 2003.** Classification and biosynthesis of secondary plant products: an overview. In *Plants" Diet and Health"*. Ed. Goldberg., 27- 48.
- **Czinn S J, FACG F. 2005.** *Helicobacter pylori* infection: detection, investigation, and management. *The Journal of Pediatrics*, 146: 21-26.
- **Daglia M. 2011.** Polyphenols as antimicrobial agents. *Current Opinion in Biotechnology*, 23 : 1-8.
- **Dapkevicius A, Venskutonis R, Van Beek TA, Linssen P H. 1998.** Antioxidant activity of extracts obtained by different isolation procedures from some aromatic herbs grown in Lithuania. *J Sci Food Agr*, 77:140-146.
- **Darmaun D, Smith SD, Sweeten S, Sager BK, Welch S, Mauras N. 2005.** Evidence for accelerated rates of glutathione utilization and glutathione depletion in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Diabetes*, 54: 190-196.
- **Dash Deepak K, Yeligar Veerendra C, Nayak Siva S, Tirtha Ghosh, Rajalingam D, Pinaki Sengupta, Maiti Bhim C, Maity Tapan K. 2007.** Evaluation of hepatoprotective and antioxidant activity of *Ichnocarpus frutescens* (Linn.) R.Br. on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Trop J Pharm Res*, 6 (3): 755-765.
- **Daum-Badouard C. 2006.** Les lésions des acides nucléiques : détection par CLHP-SM/SM dans les milieux biologiques humains et intérêt comme biomarqueurs du stress oxydant et de l'inflammation. *Thèse doctorat. Université Joseph Fourier-Grenoble, en Biotechnologie, Santé, Management.*
- **De Korwin JD. 2016.** Nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients infectés par *Helicobacter pylori*. *POST'U*, 19 -29.
- **De Korwin JD. 2013.** Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. *La Presse Médicale*, 42 (3):309-17.
- **De Korwin JD, Lehours P. 2010.** *Helicobacter pylori* : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. *Gastro-entérologie*, 60.
- **De Korwin. JD. 2008.** Does *Helicobacter pylori* infection play a role in extragastric diseases? *Presse Med*, 37:525-34.
- **De Korwin JD .2007.** *Helicobacter pylori* Gastroenterol. *ClinBiol*, 31:1110.
- **De Korwin JD. 2007.** Infection à *Helicobacter pylori* : quoi de neuf après le prix Nobel ?. *Rev Med Interne*, 28:359-62.
- **De Korwin JD.2003.** Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori*. *Gastroenterol Clin Biol*, 27:380-390.
- **De Reuse H, Bereswill S. 2007.** Ten years after the first *Helicobacter pylori* genome: comparative and functional genomics provide new insights in the variability and adaptability of a persistent pathogen. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 50:165-176.
- **Decker E A, Welch B.1990.** Role of ferritin as lipid oxidation catalyst in muscle food. *J Agr Food Chem*, 36: 674-677.
- **Dejesus RA, Cechinel-filhoV, Oliveira AE, Schlemper V. 2000.** Analysis of the antinociceptive properties of marrubiin isolated from *Marrubium vulgare*. *Phytomedicine*, 7: 111-115.
- **Delattre J, Beaudeau JL, Bonnefont-Rousselot D. 2005.** Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. *TEC & DOC - Lavoisier éditions médicales internationales, Paris*,548.
- **Delchier JC. 2004.** Les lésions pré-cancéreuses gastriques : quelle prévention ? *Gastroenterol Clin Biol*, 28(5):172-177.
- **Delchier JC.2012.** *Helicobacter pylori* : actualités thérapeutiques en 2012. *Post'U* ,1-6.
- **Dhiman A, Nanda A, Sayeed A. 2012.** A quest for staunch effects of flavonoids: Utopian protection against hepatic ailments. *Arab. J. Chem.*.
- **Diarra M, Konate A, Traore C, Soukho A, Kamate B 3, DialloI A, Maiga Y. 2009.** Les ulcères gastroduodénaux en milieu rural au mali, *Mali médical*. 1-3.
- **Dibong S D, Mpondo E, Ngoye A, Kwin M F, Betti J L. 2011.** Ethnobotany and of medicinal plants sold in Douala markets. *Journal of Applied Biosciences*, 37: 2496- 2507.
- **Djeddi S, Bouchenahn N, Settari I, Skaltsa H. 2007.** Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* from Algeria. *Chem Nat Compds*, 43:487-490.
- **Djenane D, YANGÜELA J, DERRICHE F, BOUARAB L, RONCALES. 2012.** Utilisation des composés de feuilles d'olivier comme agents antimicrobiens; application pour la conservation de la viande fraîche de dinde. *Revue Nature & Technologie*,53- 61.
- **Djeridane A, Yousfi M, Nadjemi B, Boutassouna D, Stocker P, Vidal N. 2006.** Antioxidant activity of some algerian medicinal plants extracts containingphenolic compounds. *Food Chemistry* , 97: 654-660.
- **Doke S, Guha M. 2014.** Garden cress (*Lepidium sativum* L.) Seed - An Important Medicinal Source: A Review. *J. Nat. Prod. Plant Resour.*, 4 (1):69-80.

- **Doss A, Mohammed Mubarak H, Dhanabalan R. 2009.** Antibacterial activity of tannins from the leaves of *Solanum trilobatum* L. *Indian Journal of Science and Technology*, 2: 41- 43.
- **Doughari JH, Ndakidemi PA, Human IS, Benade S. 2012.** Antioxidant, antimicrobial and antiverotoxic potentials of extracts of *Curtisia dentata*. *J Ethnopharmacol*, 141: 1041-1050.
- **Durackova Z. 2010.** Some current insights into oxidative stress. *Physiol Res*, 59(4) : 459–469.
- **Ebrahimi NS, Hadian J, Mirjalili MH, Sonboli A, Youcef Zadi M, 2008.** Essential oil composition and antimicrobial activity of thymus caramanicus at different phenological stages. *Food chemistry*, 110:927-931.
- **Ebrahimi S, Ashkani S, EsfahaniandPoormahmudi A. 2011.** Investigating the efficacy of *Zizyphus jujuba* neonatal jaundice. *Iranian Journal of Pediatrics*, 21: 320–324.
- **Eddouks M, Lemhadri A, Michel JB. 2005.** Hypo lipidemic activity of aqueous extract of *capparis spinosa* L. in normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 98, 345-50.
- **Eddouks M, Ouahidi ML, Farid O, Moufid A, Khalidi A, Lemhadri A. 2007.** L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc. *Phytothérapie*, 5 : 194-203.
- **Edziri H, Ammar S, Groh P, Mahjoub MA, Mastouri M, Gutmann L, Zine M, Aouni M. 2007.** Antimicrobial and cytotoxic activity of *Marrubium alysson* and *Retama retama*. *J. Biol. Sci*, 10: 1759-1762.
- **El bardai S, Lyoussi B, Wibo M, Morel. 2004.** Comparative Study of the antihypertensive activity of *Marrubium vulgare* and of the dihydropyridine calcium antagonist amlodipine in spontaneously hypertensive rat. 26: 465-474.
- **El Eshmawy MM et al.. 2011.** *Helicobacter pylori* infection might be responsible for the interconnection between type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 3:28.
- **El Eshmawy MM et al.. 2011.** *Helicobacter pylori* infection might be responsible for the interconnection between type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 3:28.
- **El Hilah F, Ben Akka F, Dahmani J, Belahbib N, Zidane L. 2015.** Étude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement des infections du système respiratoire dans le plateau central marocain. *Journal of Animal & Plant Sciences*, 25 (2): 3886-3897.
- **El-Agamey A, Lowe GM, Mc Garvey DJ, Mortensen V, Phillip DM, Truscott TG. 2004.** Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. *Arch. Biochem. Biophys*, 430 (1): 37- 48.
- **El-Haci IA , Atik-Bekkara F, Didi A, Gherib M, Didi MA. 2012.** Total phenolic content and antioxidant activity of a medicinal plant endemic to the Algerian Sahara. *Phytothérapie*, 10 (5) : 280–285.
- **Ellman G L. 1959.** Tissue sulfhydryl groups. *Arch biochem biophys*, 82: 70-77.
- **Elmastas M, Gülçin D, Isildak Ö, Küfrevioğlu ÖD, Đbaoğlu K, Aboul-Enein HY. 2006.** Radical scavenging activity and antioxidant capacity of bay leaf extracts. *J Iran Chem Soc*, 3: 258-266.
- **Esmail A, Abed H, Firdaus M, Chahboun N, Mennane Z, Berny E, Ouhsine M. 2014.** Étude physico-chimique et microbiologique des margines de trois régions du Maroc (Ouazzane, Fès Boulman et Béni Mellal) [Physico-chemical and microbiological study of oil mill wastewater (OMW) from three different regions of Morocco (Ouazzane, Fes Boulman and Béni Mellal)], *J. Mater. Environ. Sci.*, 5 (1) : 121-126.
- **Esmail A, Chahboun N, Mennane Z, Amiyare R, Abed1 H, Barrahi 1 M, Qebibo1 A, Ouhsine M, Berny EH. 2015.** Study of antimicrobial activity of olive mill wastewater (OMWW) from Fez Boulman against some pathogenic strains. *J. Mater. Environ. Sci.*, 6 (3) :869-876.
- **Essadik A, Benomar H, Rafik I, Hamza M, Guemouri L, Kettani A, Maachi F. 2013.** Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à *Helicobacter pylori* à travers une étude marocaine. *Hegel*, 3 (3).
- **Fadel O, El Kirat K, Morandat S. 2011.** The natural antioxidant rosmarinic acid spontaneously penetrates membranes to inhibit lipid peroxidation in situ. *Biochim Biophys Acta*, 1808: 2973–2980.
- **Falleh H, Ksouri R, Chaieb K, Karray-Bouraoui N, Trabelsi N, Boulaaba M, Abdely C. 2008.** Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *Comptes Rendus Biologies*, 331 :372-379.
- **Fauci A S, Morens DM. 2012.** The Perpetual Challenge of Infectious Diseases. *New England Journal of Medicine*, 366 (5): 454-461.
- **Favier A. 2003.** Le stress oxydant : intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'Actualité chimique*, 108- 115
- **Favier A. 2006.** Stress oxydant et pathologies humaines. *Ann. Pharm. Fr.*, 64 : 390- 396
- **Ferrand J. 2009.** *Helicobacter pylori* dans un modèle de carcinogénèse gastrique impliquant les cellules souches mésenchymateuses. *Thèse doctorat à l'Université Bordeaux 2*, 32-49.
- **Ferreira I C F R, Baptista P, Vilas-Boas M, Barros L. 2007.** Free-radical scavenging capacity and reducing power of wild edible mushrooms from northeast Portugal : Individual cap and stipe activity. *Food Chem*, 100 :1511–1516.
- **Firas A, Hassan F. 2008.** Antibacterial and antifungal activities of different parts of *Tribulus terrestris* L. growing in Iraq. *J. Zhejiang Univ. Sci.*, 9(2): 154–159.
- **Flora SJS, Mittal M, Mehta A.** Heavy metal induced oxidative stress & it's possible glycyrrhizin and its metabolites. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54 : 243–246.

- **Fodouop S P C, Gatsing D, Tangué B T, Tagne R S, Tala S D, Tchoumboué J, Kuate J R. 2015.** Effect of *Salmonella typhimurium* infection on rat's cell oxidation and *in vivo* antioxidant activity of *Vitellaria paradoxa* and *Ludwigia abyssinica* aqueous extract. *Asian Pac J Trop Dis*, 5(1): 38-46.
- **Forman HJ, Torres M. 2001.** Redox signaling in macrophages. *Mol Aspects Med.*, 22: 189-216.
- **Fraga CG, Galleano M, Verstraeten S V, Oteiza P I. 2010.** Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Mol Aspects Med*, 31: 435-445.
- **François D, Marie-Cécile P, Christian M, Edouard B, Roland Q. 2007.** Bactériologie médicale, Techniques usuelles, 2<sup>e</sup> ed. Elsevier Masson, 640.
- **Frankel EN, Meyer AS. 2000.** The Problems of using one-dimensional Methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants. *J Sci Food Agr*, 80 (13): 1925-1940.
- **Frei B, Higdon JV. 2003.** Antioxidant Activity of Tea Polyphenols *In Vivo*: Evidence from Animal Studies. *J nutr*, 133 (10):3275-84.
- **Frexios J, Buscaïl L. 2003.** Hepato-gastro-enterologie proctologie pour le praticien. 5<sup>e</sup> Ed. Masson, 152-170.
- **Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D. 2003.** Espèces réactives de l'oxygène, Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ?. *L'actualité chimique*, 91-96.
- **Garrity G, Bell M, Lilburn JA. 2005.** Bergey's Manuel of Determinative Bacteriology. Pub., 1168-1194.
- **Gast M. 2000.** Henné. *Encyclopédie berbère*, 22 : 3437-3440.
- **Gaston E. 2016.** Les polyphénols du vin rouge : des propriétés pour prévenir les cancers ?. *Diplome d'état de docteur en pharmacie. Université de Bordeaux*.
- **Ghedira K. 2005.** Les flavonoïdes : structures, propriétés biologiques, rôles prophylactiques et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*, 04: 162-169.
- **Ghourri M, Zidane L, Douira A. 2013.** Usage des plantes médicinales dans le traitement du diabète Au Sahara marocain (Tan -Tan). *Journal of Animal & Plant Sciences*, 17 (1):23 88-2411.
- **Gimenez F, Brazier M, Calop J, Dine T, Tchiakpé L, Claerbout J F. 2000.** Traitement de l'ulcère gastroduodéal dans Pharmacie Clinique et Thérapeutique. Ed. Masson, Paris, 1065.
- **Gisbert JP, de la Morena F, Abraira V. 2006.** Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 01(8):1921-30.
- **Gladine C, Morand C, Rock E, Gruffat D, Bauchart D, Durand D. 2007.** The antioxidative effect of plant extracts rich in polyphenols differs between liver and muscle tissues in rats fed *n-3* PUFA rich diets. *Anim Feed Sci Technol*, 139: 257-272.
- **Goeptar A R, Scheerens H, Vermeulen N P. 1995.** Oxygen and xenobiotic reductase activities of cytochrome P450. *Critical Reviews in Toxicology*, 25 : 25-65.
- **Goossens H, Guillemot D, Ferech M, Schlemmer B, Costers M, van Breda M, Baker LJ, Cars O, Davey PG. 2006.** National campaigns to improve antibiotic use. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 62: 373-379.
- **Gornall A, Charles G, Bardawill J, Maxima M D. 1949.** Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *J Biol Chem* ; 177: 751-766.
- **Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. 2006.** Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*?. *Aliment Pharmacol Ther.*, 23:1077-1186.
- **Grace OM, Simmonds MSJ, Smith GF, Van Wyk AE. 2011.** Documented Utility and Bicultural Value of Aloe. *A Review, University of Pretoria*.
- **Grace OM, Simmonds MSJ, Smith GF, Van Wyk AE. 2008.** Therapeutic uses of *Aloe L.* (Asphodelaceae) in Southern Africa. *Journal of Ethnopharmacology*, 11: 604-614.
- **Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. 2010.** *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur J Pediatr*, 169:15-25.
- **Gueneau P, Loiseaux, de Goer S. 2002.** Helicobacter: molecular phylogeny and the origin of gastric colonization in the genus. *Infect Genet Evol*, 1:215-23.
- **Gulcin I, Alici H A, Cesur M. 2005.** Determination of *in vitro* antioxidant and radical scavenging activities of propofol. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53(3) : 281-285.
- **Gulcin I, Huyut Z, Elmastas M, Aboul-Enein HY. 2010.** Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. *Arabian Journal of Chemistry*. 3: 43-53.
- **Guzik T J, Korbut R, Adamek-Guzik T. 2003.** Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol*, 54 : 469-487.
- **Habib H M, Ibrahim W H. 2011.** Effect of date seeds on oxidative damage and antioxidant status *in vivo*. *J Sci Food Agriculture.ens*, 91(9) : 1674-1679.
- **Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO. 2007.** Le stress oxy-dand. *Rev Med Liège*, 62 : 628-638.
- **Halliwell B, Gutteridge J M C. 2007.** Free Radicals in Biology and Medicine. 4<sup>e</sup> ed. Oxford University Press, Oxford.
- **Haloui M, Louedec L, Jean-Baptiste M, Badiay L. 2000.** Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaureum erythraea*. *Journal of Ethnopharmacology*, 71:465-472.
- **Han X, Shen T, Lou H. 2007.** Dietary polyphenols and their biological significance. *Int J Mol Sci*, 8 : 950.
- **Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. 2011.** Redox biology and gastric carcinogenesis: the role of *Helicobacter pylori*. *Redox Rep.*, 16 (1):1-7.

- **Hazout A, Menezo Y, Madelenat P, Yazbeck C, Selva J, Cohen-Bacrie P. 2008.** Causes et implications cliniques des altérations de l'ADN des spermatozoïdes. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 36 :1109–1117,
- **Hazra B, Biswas S, Mandal N. 2008.** Antioxidant and free radical scavenging activity of *Spondias pinnata*. *BMC Complement Altern Med*, 8: 63-69.
- **Herrera AA, Aguilar SL. 2004.** Clinical trial of *Cecropia obtusifolia* and *Marrubium vulgare* leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetics. *Phytomedicine*, 11:561–566.
- **Hmamouchi M. 2001.** Les plantes médicinales et aromatiques marocaines. *Utilisations traditionnelles, Marché, Biologie, Chimie, Pharmacologie, Toxicologie, Lexique. 2<sup>e</sup> éd. Fédala. Mohammedia Maroc*, 450.
- **Hosseini E, Poursina F, Van de Wiele T, Safaei HG, Adibi P. 2012.** *Helicobacter pylori* in Iran: A systematic review on the association of genotypes and gastroduodenal diseases. *J Res Med Sci*, 17: 280-292.
- **Hu W, Yu L, Wang MH. 2011.** Antioxidant and antiproliferative properties of water extract from *Mahonia bealei* (Fort.) Carr. leaves. *Food Chem Toxicol*, 49 :799-806.
- **Huang D, Ou B, Prior RL. 2005.** The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J Agric Food Chem.*, 23;53(6):1841-56.
- **Imai J, Yamada T, Saito T et al.. 2009.** Eradication of insulin resistance. *Lancet.*, 9685 (374) : 264.
- **Jaakola L, Hohtola A. 2010.** Effect of latitude on flavonoid biosynthesis in plants. *Plant, Cell & Environment*, 33(8) : 1239–1247.
- **Jean-Dominique K. 2003.** Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori*. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 27 : 380-390.
- **Jia Y, Zhao G, Jia J. 2008.** Preliminary evaluation: the effects of *Aloe ferox* Miller and *Aloe arborescens* Miller on wound healing. *Journal of Ethnopharmacology*, 120:1819.
- **Jiang JG, Huang XJ, Chen J, Lin QS. 2007.** Comparison of the sedative and hypnotic effects of flavonoids, saponins, and polysaccharides extracted from Semen *Ziziphus jujuba*. *Natural Product Research*, 21 : 310-320.
- **Jones W P, Kinghorn A D. 2005.** Extraction of plant secondary metabolites. In: Sarker S D, Latif Z and Gray A I. Natural products isolation. *Humana Press (Totowa)*, 323-411.
- **Josenhans C, Beier D, Linz B, Meyer TF, Suerbaum S. 2007.** Pathogenomics of *Helicobacter*. *Int J Med Microbiol*, 297 : 589-600.
- **Joutei H, Hilali A, Fechtali T, Rhallabi N, Benomar H. 2010.** L'infection à *Helicobacter pylori* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs : Institut Pasteur du Maroc, 1998-2007, *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*, 16 : 778-781.
- **Julve Ph. 2015.** Baseflor. Index botanique, écologique et chorologique de la flore de France.
- **J-ung T, Bader N, Grune T. 2007.** Oxidized proteins: intracellular distribution and recognition by the proteasome. *Archive of biochemistry and biophysics*, 462: 231-237.
- **Jung YD, Ellis LM. 2001.** Inhibition of tumour evasion and angiogenesis by epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea. *Int. J. Exp. Path.*, 82: 309-316.
- **Kaabeche M. 1990.** Les Groupements Végétaux de la région de Bousaada, *Thesis Université Paris Sud*.
- **Kaabeche T, Mebrak A. 2010.** Contribution à l'étude des risques naturels (sismiques et mouvements de terrain) dans la wilaya de Sétif. *Ingénieur d'état en Géologie, Faculté des sciences Université Ferhat Abbes- Sétif*, 96.
- **Kalyanaraman B. 2013.** Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox Biol*, 1: 244–257.
- **Kambizi L, Afolayan AJ. 2008.** Extracts from *Aloe ferox* and *Withania somnifera* inhibit *Candida albicans* and *Neisseria gonorrhoea*. *African Journal of Biotechnology*, 7: 12-15.
- **Kambizi L, Goosen BM, Taylor MB, Afolayan AJ. 2007.** Anti-viral effects of aqueous extracts of *Aloe ferox* and *Withania somnifera* on herpes simplex virus type 1 in cellculture. *South African Journal of Science*, 103: 9-10.
- **Kanchan U, Chaki S P, Misro M M. 2002.** Evaluation of peroxidative stress and enzymatic antioxidant activity in liver and kidney during pregnancy and lactation in rats. *Health Popul Perspect Issues*, 25 (4) :177-185.
- **Kardum N, Takic M, Šavikin K, Zec M, Zdunic G, Spasic S, Konic-Ristic A. 2014.** Effects of polyphenol-rich chokeberry juice on cellular antioxidant enzymes and membrane lipid status in healthy women. *J funct foods*, 9: 89–97.
- **Karidia W, Cyrille B, Issiaka O, Albert TY, Djénèba O, Florencia D, Rémy M, Charlemagne G, Nikiema JB, Jacques S. 2015.** Molecular diagnostics of *Helicobacter pylori* by PCR in patients in gastroenterology consultation at Saint Camille Medical Centre in Ouagadougou. *The Pain African Medical Journal*, 21: 123.
- **Karou D, Dicko MH, Simpore J, Yameogo S, Sanon S, Traore AS. 2005.** Antioxidant and antibacterial activities of polyphenols from ethnomedicinal plants of Burkina Faso. *African J. of Biotechnology*, 4 (8) : 823-828.
- **Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. 2000.** *Immunomodulatory principles of Pelargonium sidoides*. *Phytother Res*, 15: 122-126.
- **Kechat A. 2011.** Plantes médicinales et gellée royale utilisées dans le traitement du cancer. *Faculté des sciences naturelles et de la vie, département des sciences agronomiques*.
- **Keil C, Petermann E, Shiao Li O. 2004.** Tannins elevate the level of poly (ADP-ribose) in HeLa cell extracts, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 425(1): 115–121.

- **Khadiy B, Tine E, Destain J, Cissé N, Thonart P. 2010.** Etude comparative des composés phénolique, du pouvoir antioxydante de différentes variétés de sorgho sénégalais et des enzymes amylolytiques de leur malt. *Biotechnol.Agron.Sok. Environ*, 14 (1) :131-139.
- **Khan I, Yousif A M, Johnson S K, Gamlath S. 2014.** Acute effect of sorghum flour containing pasta on plasma total polyphenols, antioxidant capacity and oxidative stress markers in healthy subjects: A randomised controlled trial. *Clin Nutr.*, 34(3):415-21.
- **Khorrani JS .1979.** Dosage du Lawsone dans le Henné par la méthode colorimétrique. *Pharmaceutical Biology*, 17(3-4) : 131-134.
- **Kikuzaki H, Nakatani N. 1993.** Antioxidant effects of some ginger constituents. *J Food Sci*, 58(8):1407-1410.
- **Kim B, Ku C K, Pham T X, Park Y, Martin D A, Xie L, Taheri R, Lee J, Bolling B W. 2013.** *Aronia melanocarpa* (chokeberry) polyphenol-rich extract improves antioxidant function and reduces total plasma cholesterol in apolipoprotein E knockout mice. *Nutr Res*, 33: 406 – 413.
- **Kintzios S, Papageorgiou K, Yiakoumettis I, Baricevic D, Kusar A. 2010.** Evaluation of the antioxidants activities of four Slovene medicinal plant species by traditional and novel biosensory assays. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 53 : 773-776.
- **Kirtikar KR, Basu BD. 2006.** Indian Medicinal Plants. *Popular Prakashan Pvt. Ltd., Allahabad, Uttar Pradesh, India*, 1 : 174-175.
- **Klebanoff SJ. 2005.** Myeloperoxidase: Friend and foe. *J. Leukoc. Biol.*, 77: 598–625.
- **Koechlin-Ramonatxo C. 2006.** Oxygen, oxidative stress and antioxidant supplementation, or another way for nutrition in respiratory diseases. *Nutr. Clin. Métabol*, 20: 165-177.
- **Kohen K, Nyska A. 2002.** Oxidation of biological systems, oxidative stress phenomena ; antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*, 30 : 620-650.
- **Koné WM, Atindehou KK, Terreaux C, Hostettmann K, Traoré D, Dosso M. 2004.** Traditional medicine in North Côte-d'Ivoire: screening of 50 medicinal plants for antibacterial activity. *J. Ethnopharmacol*, 93(1): 43-49.
- **Konturek JW. 2003.** Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *J. Physiol. Pharmacol*, 54 (3) 23–41.
- **Kosar M, Dorman H J D, Bachmayer O, Baser K H C, Hiltunen R. 2003.** An improved on-line HPLC-DPPH method for the screening of free radical scavenging compounds in water extracts on Lamiaceae plants. *Chemistry of Natural Compounds*, 39 : 161-166.
- **Kraft C, Stack A, Josenhans C, Niehus E, Dietrich G, Correa P, et al. . 2006.** Genomic changes during chronic *Helicobacter pylori* infection. *J Bacteriol*, 188:249-54.
- **Krausse R, Bielenberg J, Blaschek W, Ullmann U.2004.** *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of Extractum liquiritiae,
- **Kuete, V, Penlap Beng Etoa FX, Modjo SL, BogneP, Assob J c, Lontsi Db. 2004.** activités antimicrobiennes de l'extrait total et des fractions de jus de fruit de Citrus medicalin. (Rutaceae). *Pharm. Méd. Trad. Afr*, 13.
- **Kuipers EJ, Michetti P. 2005.** Bacteria and mucosal inflammation of the gut : lessons from *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 10 (1) :66-70.
- **kumar S, Singh YV, Singh M. 2005.** Agro-History, Uses, Ecology and Distribution of Henna.11-12.
- **Kumarasamy Y, Nahar L, Cox PJ, Jaspars M, Sarker SD. 2003a.** Bioactivity of secoiridoid glycosides from *Centauriumerythraea*. *Phytomedicine*.
- **Kumarasamy Y, NaharL ,Sarker SD. 2003b.** Bioactivity of gentiopicroside from the aerial parts of *Centaurium erythraea*. *Fitoterapia*, 74(1-2):151-4.
- **Kumari A, Kakkar P. 2008.** Screening of antioxidant potential of selected barks of Indian medicinal plants by multiple *in vitro* assays. *Biomedical and environmental sciences*, 21 : 24-29.
- **Kumazawa, S, Hamasaka T, Nakayama T. 2004.** Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chemistry*, 84(3) : 329–339.
- **Kwiecie S, Brzozowski T, Konturek S J. 2002.** Effects of reactive oxygen species action on gastric mucosa in various models of mucosal injury. *J Physiol Pharmacol*, 53 (1) : 39-50.
- **Labayle D, Talbert M, Willoquet G. 2001.** Guide Pharmaco, partie II, III, IV Hépatogastro-entérologie. 4<sup>ème</sup> Ed. Lamarre, Paris, 1820.
- **Ladoh-Yemeda CF1, Vandi D, Dibong SD, Mpondo Mpondo E, Wansi JD, Betti JL, Choula F, Ndongo Din, Tomedi Eyango M. 2016.** Étude ethnobotanique des plantes médicinales commercialisées dans les marchés de la ville de Douala, Cameroun. *Journal of Applied Biosciences*, 99:9450 – 9468.
- **Laguerre M, Lecomte J, Villeneuve P. 2007.** Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: Existing methods, new trends and challenges. *Progress in Lipid Research*, 46 : 244-282.
- **Lahmidani N, Aqodad N, ElYousfi M, Mellouki I, ElAbkari M, Ibrahim A, Benajah D. 2013.** Performances diagnostiques du test rapide à l'uréase dans la détection de l'infection à *Helicobacter pylori* en période hémorragique. *Acta Endoscopica*, 43 : 14-18.
- **Lahsissene H, Kahouadji A. 2010.** Usages thérapeutiques traditionnels des plantes médicinales dans le Maroc occidental : cas de la région de Zaër. *Phytothérapie*, (8):210–217.
- **Lakouété DPB, G Ndolngar, Bberké, JM Moyen, Kosh Komba É, Zinga I, Silla S, Millogo-Rasolodimby J, Vincendeau P, Syssa-Magalé JL, Nacoulma-Ouedraogo O G, Laganier R, Badoc A, Chèze C. 2009.**

- Enquête ethnobotanique des plantes utilisées dans le traitement du paludisme à bangui. *bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 148 : 123-138.
- **Lam SK, Ng TB. 2009.** A protein with antiproliferative, antifungal and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from caper (*Capparis spinosa*) seeds. *Phytomedicine*, 16(5):444-50.
  - **Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Fauch\_ere JL, Kalach N, Labigne A, Lehours P, Megraud F, Raymond J. 2014.** Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Hepato Gastro*, 19 : 475-502.
  - **Lamarque D, Peek RM. 2003.** Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter pylori*, 8:21-30.
  - **Lamarque D. 2004.** Physiopathologie des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28(2) :18-26.
  - **Lamarque D. 2012.** Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive*, 19 (7):475-494.
  - **Lambert R. 2010.** Epidemiology of gastric cancer in the world. *Cancéro dig.*, 2 (1): 31-37
  - **Lapinus N, Bajer B. 2008.** Appareil digestif: gastro entérologie, hépatologie, chirurgie viscérale. *Ed. Masson, Paris*, 48.
  - **Lavie L. 2014.** Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia - Revisited – the bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev.*, 20:27-45.
  - **Lawson-Ananissoh LM, Bouglouga O, Bagny A, Kaaga L, Redah – Togo D. 2015.** *Helicobacter pylori* chez le cirrhotique au Centre Hospitalier Universitaire Campus de Lomé – Togo. *Médecine d'Afrique Noire*, 6203:159-164.
  - **Le K, Chiu F, Ng K. 2007.** Identification and quantification of antioxidants in *Fructus lycii*. *Food Chemistry*, 105 : 353-363.
  - **Lee C N, Wong K, Lin J, Chen Y, Chen J, Chan P. 2001.** Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce antihypertension. *Planta Medica*, 67 : 796-799.
  - **Lee J, Koo N, Min D B. 2004.** Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 3 (1) : 21-33.
  - **Lee KW, Kim YJ, Lee HJ, Lee CY. 2003.** Cacao has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine. *Food chemistry*, 51: 7292-7295.
  - **Lee OH, Lee BY. 2010.** Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Biores. Technol.*, 101 : 3751–3754.
  - **Lehours P, Dupouy S, Chaineux J, Ruskone-Fourmestreaux A, Delchier JC, Morgner A, Megraud F, Menard A. 2007.** Genetic diversity of the HpyCII restriction modification system in *Helicobacter pylori*. *Res Microbiol*, 158 : 265-271.
  - **Lenquiste S A, Marineli R S, Moraes É A, Dionísio A P, de Brito E S, Maróstica Junior M R. 2015.** Jaboticaba peel and jaboticaba peel aqueous extract shows *in vitro* and *in vivo* antioxidant properties in obesity model. *Food Res Int*, 77 : 162–170
  - **Leong LP, Shui G. 2002.** An investigation of antioxidant capacity of fruits in Singapore markets. *Food Chem*, 76 : 69–75.
  - **Lewis K, Ausubel FM. 2006.** Prospects for plant derived antibacterials. *Nat. Biotechnol.* 24:1504-1507.
  - **Li HB, Cheng K W C, Fan K W F, Jiang Y. 2007.** Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fraction of selected microalgae. *Food chem*, 102: 771-776.
  - **Li K, Lei Z, Hu X, Sun S, Li S, Zhang Z. 2015.** *In vitro* and *in vivo* bioactivities of aqueous and ethanol extracts from *Helictere sangustifolia* L. root. *J Ethnopharmacol*, 72 : 61-69.
  - **Lieutaghi P. 1996.** Le livre des bonnes herbes. *Ed. actessud*, 280-281.
  - **Liu CH, Wang CH, XuZhi-liang, Wang YI. 2007.** Isolation, chemical characterization and antioxidant activities of two polysaccharides from the gel and the skin of *Aloe barbadensis* Miller irrigated with sea water. *Process Biochemistry*, 42: 961–970.
  - **Liu T, Sun Y, Laura T , Liang X, Ye H, Zeng X. 2009.** Determination of polyphenolic content and antioxidant activity of kudingcha made from *Ilex kudingcha*. *Food Chem*, 112: 35–41.
  - **Liyana-Pathirana CM, Shahidi F. 2006.** Importance of insoluble-bound phenolics to antioxidant properties of wheat. *J Agric Food Chem*, 54(4):1256-64.
  - **Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. 2010.** Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*, 4(8): 118-126.
  - **Loizzo MR, Saab AM, Tundis R, Menichini F, Bonesi M, Piccolo V, Statti GA, deCindio B , Houghton PJ . 2008.** *In vitro*, inhibitory activities of plants used in Lebanon traditional medicine against angiotensin converting enzyme (ACE) and digestive enzymes related to diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 119: 109-116.
  - **Loots DT, West VD, huizenFH, Botes L . 2007.** *Aloe ferox* leaf gel phytochemical content, antioxidant capacity, and possible health benefits. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 55: 6891-6896.
  - **Lucienne AD. 2013.** Les plantes médicinales d'Algérie, *Alger*, 158-159.
  - **Luman W. 2002.** *Helicobacter pylori* transmission: Is it due to kissing ? *JR Coll Physicians Edinb*, 32 : 275-279.
  - **Maggi F, Bramucci M, Cecchini C, Coman M M, Cresci A, Cristalli G, Lupidi G, Papa F, Quassinti L, Sagratini G, Vittori S. 2009.** Composition and biological activity of essential oil of *Achillea ligustica* All.

- (Asteraceae) naturalized in central Italy: Ideal candidate for anti-cariogenic formulations. *Fitoterapia*. 80: 313-319.
- **Mahmoudi S, Khali M, Mahmoudi N. 2013.** Etude de l'extraction des composé phénoliques de déffirente partis de la fleure d'artichaut (*Cynarascalymusl*). *Nature &Technologie*, 9 :35-40.
  - **Malek Jafarian M, Ghazvini K.2007.** *In vitro* Susceptibility of *Helicobacter pylori* to Licorice Extract. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* ; 6 (1): 69-72.
  - **Malfertheiner P, K L Chan F, E L McColl K. 2009.** Peptic ulcer disease. *thelancet*, 1449–1461.
  - **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al.. 2007.** Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. *The Maastricht III Consensus Report*, 56: 772–81.
  - **Manea A. 2010.** NADPH oxidase-derived reactive oxygen species:involvement in vascular physiology and pathology. *Cell Tissue Res*, 342:325–39.
  - **Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. 2003.** Diabetes, oxidative stress and antioxidants:areview. *JBiochem Mol Toxicol*, 17(1): 24-38
  - **Markin D, Duek L, Berdicevsky I. 2003.** *In vitro* antimicrobial activity of olive leaves. *Mycoses*, 46: 132-136.
  - **Marshall BJ, Warren JR. 1984.** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1 : 1311-1315.
  - **Marston A, Hostettmann K. 2006.** Separation and quantification of flavonoids. In: Andersen, O.M. and Markham, K.R., Eds. Flavonoids: Chemistry, Biochemis try and Applications, *CRC Press-Taylor and Francis Group, Boca Raton*, 1-36.
  - **McCord J M. 2000.**The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* , 108(8) : 652–659.
  - **Medina E, Brenes M, Romero C, García A, De Castro A. 2007.** Main Antimicrobial Compounds in Table Olives. *J. Agric. Food Chem.*, 55 : 9817-9823.
  - **Medina-Navarro R, Durán-Reyes G, Díaz-Flores M and Vilar-Rojas C. 2010.** Protein antioxidant response to the stress and the relationship between molecular structure and antioxidant function. *Plos ONE*, 5 (1): 8971.
  - **Mégraud F. 2008.** *Helicobacter pylori*: caractères bactériologiques, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques, Infection à *Helicobacter pylori*. *Dossier thématique, Pesse Med*, 37 : 507-512.
  - **Mégraud F. 2003.**When and how does *Helicobacter pylori* infection occur? *Gastroenterol ClinBiol*, 27:374-9.
  - **Mehdioui R, Kahouadj IA. 2007.** Etude ethnobotanique auprès de la population riveraine de la forêt d'Amsittène : cas de la Commune d'Imin'Tlit (Province d'Essaouira) - Bulletin de l'Institut Scientifique, *Section Scien-ces de la Vie, Rabat*, 29 : 11-20.
  - **Merle V, Thiéfin G, Czernichow P. 2004.** Épidémiologie des complications gastro-duodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28 (2) : 27-36.
  - **Merrot T. 2008.** Ulcère gastroduodéal.
  - **Messaoudi S. 2005.** Les plantes médicinales. *Ed. Dar El Fikr Tunis*.
  - **Meyre-silva C, Yunes RA, Schlemper V, Campos-buzziF, Cechinel V. 2005.** Analgesic potential of marrubiin derivatives, a bioactive diterpene present in *Marrubium Vulgare*. 60 : 321-326.
  - **Mignon M .2005.** *Helicobacter pylori* couronné. *Medecine/Sciences*, 21: 993-4
  - **Miliauskas G, Venskutonis PR, Van Beek TA. 2004.** Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extract. *Food chemistry*, 85:231-237.
  - **Mill Goetz P .2009.** Demonstration of the psychotropic effect of mother tincture of *Zizyphus jujuba*. *Phytotherapie*, 7 : 31-36.
  - **Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, Oakes R, Wilson S, Roalfe A, Bennett C, Forman D. 2003.** Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.*, (1): 2096.
  - **Monica C, Agnès L. 2003.** Quels sont les facteurs de virulence de *Helicobacter pylori* ? *Gastroenterol ClinBiol*, 27: 401-408.
  - **Montagnier L. 2009.** Oxidative stress in preventive medicine. *Free Radical Research*, 43: 27-97.
  - **Moreira M R, Ponce AG, Valle C E, Roura S I. 2005.** Inhibitory parameters of essential oils to reduce a foodborne pathogen. *Lebensmittel-WissenschaftundTechnologie-LWT*. 38: 565–570.
  - **Mortensen A, Skibsted LH, Truscott TG. 2001.** The interaction of dietary carotenoids with radical species. *Arch. Biochem. Biophys*, 385 (1) : 13–19.
  - **Mouly C, Chati R, Scotté M, Regimbeau JM. 2013.** Therapeutic management of perforated gastroduodenal ulcer: Literature review. *Journal de Chirurgie Viscérale*, 150 (5) : 356-364.
  - **Moure A, Cruz JM, Franco D, Dominguez JM, Sineiro J. 2001.** Natural antioxydants from residual sources. *Food Chemistry*, 72:145-171.
  - **Mroueh M, Saab Y, Rizkallah R. 2004.** Hepatoprotective activity of *Centaurium erythraea*on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *PhytotherRes*, 18: 431-3.
  - **N'Guessan A H O, Déliko C E D, Akhanovna J, Békro M, Békro Y A. 2011.** Teneurs en composés phénoliques de 10 plantes médicinales employées dans la thérapie de l'hypertension artérielle, une pathologie émergente en Côte d'Ivoire. *Revue de génie industriel*, 6 : 55-61
  - **Naftali T, Feingelern H, Lesi Y, Rauchwarger A, Konikoff FM .2008.** *Zizyphus jujuba* extract for the treatment of chronic idiopathic constipation: A controlled clinical trial. *Digestion*, 78: 224-228.

- **Najeeb-ur R, Malik H M, Khalid M. A, Anwarul-H G. 2011.** Studies on Antidiarrheal and Antispasmodic Activities of *Lepidium sativum* Crude Extract in Rats. *Phytother. Res.*, 26: 136–141.
- **Nasir A, Abubakar M G, Shehu R A, Aliyu U, Toge B K. 2013.** Hepatoprotective effect of the aqueous leaf extract of *Andrographis paniculata* Nees against carbon tetrachloride – induced hepatotoxicity in rats. *Nig J Basic Appl Sci*, 21(1): 45-54.
- **Natarajan SS, Xu C, Caperna TJ, Garrett WM. 2005.** Comparison of protein solubilization methods suitable for proteomic analysis of soybean seed proteins. *Anal Biochem.*, 342: 214–220.
- **Nauciel CJ, Vildé L. 2005.** Abrège en bactériologie médicale, Connaissances et pratique. 2<sup>ème</sup> Ed. Masson, 170.
- **Nkhili E. 2009.** Polyphénols de l’Alimentation : Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant. *Diplôme de Doctorat. Université Cadi Ayyad- Marrakech.*
- **Normak HB, Normak S. 2002.** Evolution and spread of antibiotic resistance. *J. Intern. Med.* , 252: 91-106.
- **Novaes AP, Rossi C. 2001.** Preliminary evaluation of the hypoglycemic effect of some Brazilian medicinal plants. *Thérapie*, 56 : 427-30.
- **Nur Alam M, Bristi N J, Rafiquzzaman M. 2013.** Review on *in vivo* and *in vitro* methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi Pharm J*, 21: 143–152.
- **Offenstadt G, Maury E. 2010.** Prévention des hémorragies gastroduodénales de stress. *Réanimation hépatosplanchnique*, 267-275.
- **Okhawa H, Ohishi N, Yagi K. 1979.** Assay of lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem*, 95: 351-358.
- **Oliveira C, Amaro L F, Pinho O, Ferreira I M. 2010.** Cooked blueberries: Anthocyanin and anthocyanidin degradation and their radical-scavenging activity. *J Agr Food Chem*, 58: 9006–9012.
- **Omar S, Lemonnier B, Jones N, Ficker C, Smith ML, Neema C, Towers GHN, Goel K , Arnason JT. 2000.** Antimicrobial activity of extracts of eastern North American hardwood trees and relation to traditional medicine. *J. Ethnopharmacol*, 73(1-2): 161-170.
- **ORCH H, DOUIRA A, ZIDANE L. 2015.** Étude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète, et des maladies cardiaques dans la région d’Izarène (Nord du Maroc). *Journal of Applied Biosciences*, 86:7940– 7956
- **Organisation Mondiale de LA Sante. 2003.** Médecine traditionnelle (rapport du secrétariat). *Cinquantesixième assemblée mondiale de la santé (a56/18)*, 5.
- **Osman IH. 2013.** Antioxydante Activity of *Menthapulegium* from Saudi Arabia I. *Bioscience Research*, 10:33-37.
- **Ouattara FO. 2005.** Traitement des infections sexuellement transmissibles au Mali: Etude de la phytochimie et des activités Biologiques de *Annona senegalensis* (Annonaceae) et de *Stachytarpheta angustifolia* Valh (Verbenaceae). *Université de Bamako*, 237.
- **Ould El Hadj M D, Hadj-Mahammed M, ZABEIROU H. 2003.** Place of the spontaneous plants samples in the traditional pharmacopoeia of the area of Ouargla (Septentrional east Sahara). *Courrier du Savoir* , 03: 47-51.
- **Ozen T, Demirtas I, Aksit H. 2011.** Determination of antioxidant activities of various extracts and essential oil compositions of *Thymus praecox* subsp. *skorpilii* var. *skorpilii*. *Food Chemistry*, 124 : 58-64.
- **Ozen T. 2009.** Investigation of antioxidant properties of *Nasturtium officinale* (Watercress) leaf extracts. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 66 (2) : 187-193.
- **Ozenda P. 2004.** Flore et végétation du sahara. p 662.
- **Packer L, Weber S U. 2001.** The role of vitamin E in the emerging field of nutraceuticals. In: Kramer K, Hoppe P P and Packer L. Nutraceuticals in health and disease prevention. *New York (Marcel Dekker)*, 27-43.
- **Pappa A, Martinez-Fong D, Del Razo L M, Quintanilla-Vega B, Franco R. 2014.** Antioxidant gene therapy against neuronal cell death. *Pharmacol Ther*, 142: 206–230.
- **Parra-Cid T, Calvino-Fernández M, Gisbert J P. 2011.** *Helicobacter pylori* and Peptic Ulcer-Role of Reactive Oxygen Species and Apoptosis, Peptic Ulcer Disease. In *Tech*.
- **Pastor G. 2006.** Précis de phytothérapie (Le meilleur de la nature au service de votre santé), Éd. Alpen, 100.
- **Patel A, Shah N, Prajapati JB. 2013.** Clinical appliance of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection a brief review. *J. Microbiol. Immunol.Infect*, 1-9.
- **Patrick-Iwuanyanwu KC, Onyemaenu MO, Wegwu MO, Ayalogu EO. 2011** Hepatotoxic and nephrotoxic effects of kerosene and petrol-contaminated diets in wister albino rats. *Res J Environ Toxic*, 5:49-57.
- **Pereira P, Cebola M J, Bernardo-Gil MG. 2012.** Comparison of antioxidant activity in extracts of *Myrtus communis* L., obtained by SFE vs. solvent extraction. *J Env Sci EngA*, 1:115–220.
- **Peronny S. 2005.** La perception gustative et la consommation des tannins chez le MAKI (Lemur Catta). *Thèse de Doctorat du Muséum national d’histoire naturelle. Discipline Eco-Ethologie*, 151.
- **Perron N R, Brumaghim J L. 2009.** A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol antioxidant effects of the flavonoids on human erythrocytes. *Nat Sci*, 9: 740-747.
- **Petlevski R, Flajs D, Kalonera Z, Zovko Končić M. 2013.** Composition and antioxidant activity of aqueous and ethanolic *Pelargonium radula* extracts. *S Afr J of Bot*, 85:17–22.
- **Philippe L. 2003.** *Helicobacter pylori* et les autres. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 27 : 367-373.

- **Pibiri M C. 2006.** Assainissement microbiologique de l'air et des systèmes de ventilation au moyen d'huiles essentielles. *Thèse Doctorat, EPFL Lausanne*, 161.
- **Pietta PG. 2000.** Flavonoïdes as antioxydants. *J. Nat. Prod.*, 63 : 1035-1042.
- **Pillon F. 2008.** Le point sur l'ulcère gastroduodénal. *Actualités pharmaceutiques*, 471.
- **Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, Defraigne JO. 2002.** Physiological action of antioxidant aaaaadefences. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 16: 233-239,
- **Pincemail J, Degrune F, Voussure S, Malherbe C, Paquot N, Defraigne JO. 2007.** Effet d'une alimentation riche en fruits et légumes sur les taux plasmatiques en antioxydants et des marqueurs des dommages oxydatifs. *Nutr. Clin. Metabol.*, 2 (21): 66-75.
- **Popovici C, SAYKOVA I, TYLKOWSKI B. 2009.** Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Revue de Génie Industriel*, (4):8.
- **Pospai D, Sobhani I, Mignon M. 2000.** Maladie ulcéreuse duodénale et gastrique non compliqué. In : traité de gastroentérologie. *ED.Ramband JC, Flammarion (Paris)*, p 329-346.
- **Prior R L, Wilkes E S, Rogers R T, Khanal R C, Wu X, Howard L R. 2010.** Purified blueberry anthocyanins and blueberry juice alter development of obesity in mice fed an obesogenic high-fat diet. *J Agric Food Chem*, 58 : 3970-3976.
- **Prior RL, Wu X, Schaich K. 2005.** Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *J Agric Food Chem*. 18;53(10):4290-302.
- **Priyadharshini D, Sujatha V. 2012.** Antioxidant assessment for various solvent fractions of *Cassia fistula* Linn.Flowers.*Int J Pharm Tech Res*, 4 (1): 510-517
- **Procházková D, Boušová I, Wilhelmová N. 2011.** Antioxidant and prooxidant properties of compounds related to iron binding. *Cell Biochem Biophys*, 53: 75–100.
- **Quézel P, Santa S. 1962-1963.** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. *Ed. CNRS Paris*. 2 : 1170 .
- **Radwan HM, El-Missiry MM, Al-Said WM, Ismail AS, Abdel Shafeek K A, Seif-El-Nasr M M. 2007.** Investigation of the Glucosinolates of *Lepidium Sativum* Growing in Egypt and Their Biological Activity. *Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2(2): 127-132.
- **Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, Dhama K. 2014.** Oxidativestress, pro-oxidants, and antioxidants: The Interplay. *Biomed Res Int*, 19.
- **Rahimi R, Shams-Ardekani M R, Abdollahi M. 2010.** A review of the efficacy of traditional Iranian medicine for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* ; 16(36): 4504-4514
- **Rambaud JC. 2000.** Traité de gastro-entérologie. *LAVOISIER MSP*, 302-303.
- **Ranilla L G, Kwon Y I, Apostolidis E and Shetty K. 2010.** Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. *Bioresource Technology*, 101 : 4676-4689.
- **Raudonis R, Raudone L, Jakstas V, Janulis V. 2012.** Comparative evaluation of post-column free radical scavenging and ferric reducing antioxidant power assays for screening of antioxidants in strawberries. *J Chromatogr A*, 1233 : 8-15.
- **Raynaud J .2007.** Prescription et conseil en phytothérapie. *TEC ET DOC / EM INTER*, 215.
- **Razafimahefa SH, Rabenjanahary TH, Rakotoarivelo RA, Rakotozafindrabe RAL, Zerbib F, Ramanampamonjy RM, Rajaona RH. 2012.** Infection à *Helicobacter pylori* : revue de la littérature et réalités à Madagascar. *Rev. méd. Madag.* , 2(2):125-131.
- **Rebibo L, Darmon I, Regimbeau JM. 2016.** Traitement chirurgical par voie coelioscopique de l'ulcère duodénal perforé. *Journal de Chirurgie Viscérale*. 153,129-135
- **Renate LR. 2008.** Histologie. *De Boeck, Bruxelles* , 431.
- **Repetto M G, Llesuy SF. 2002.** Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. *Braz J Med Biol Res* ; 35(5):523-34.
- **Reza Malekzadeh MD, Mehdi Mohamadnejad MD, Farideh Siavoshi PhD, Sadegh Massarrat MD. 2004.** Treatment of *Helicobacter pylori* infection in iran: low efficacy of recommended western regimens. *AIM*, 7(1).
- **Rezaeizadeh A, Zuki ABZ, Abdollahi M, Goh YM, Noordin MM, Hamid M, Azmi T. 2011.** Determination of antioxidant activity in methanolic and chloroformic extracts of *Momordica Charantia*. *African J Biotechnol*, 10(24) : 4932-4940.
- **Rezaie A, Parker R D, Abdollahi M. 2007.** Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: An epiphenomenon or the cause?. *Dig Dis Sci*, 52(9) : 2015-2021.
- **Richelle M, Tavazzi I, Offord E. 2001.** Comparison of the antioxidant activity of commonly beverages (coffee, cacao, and tea) prepared per cup serving. *J. Agric. Food Chem*, 49: 3438-3442.
- **Rigano D, Aviello G, Bruno M, Formisano C, Rosselli S, Capasso R, Senatore F, Izzo AA , Borrelli F. 2009.** Antispasmodic Effects and Structure–Activity Relationships of Labdane Diterpenoids from *Marrubium globosum ssp. libanoticum*. *J. Nat.Prod.*, 72: 1477-148.
- **Rios J L, Recio M C. 2005.** Medicinal plants and antimicrobial activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 100: 80-84.
- **Roberts CK, Sindhuk K. 2009.** Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sciences*, 84 :705-712.

- **Rodrigo R, Miranda A, Vergara L. 2011.** Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease. *Clinica Chimica Acta*, 412 : 410-424.
- **Roede J R, Jones D P. 2010.** Reactive species and mitochondrial dysfunction: mechanistic significance of 4-hydroxynonenal. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 51 : 380-390.
- **Rothenbacher D, Brenner H. 2003.** Burden of *Helicobacter pylori* and *H. pylori*-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. *Microbes Infect*, 5(8):693-703.
- **Roussel A M. 2009.** Qui manque d'antioxydants, et comment le savoir ? *Cahiers de nutrition et de diététique*, 7.
- **Runge M, Greganti A. 2011.** Médecine interne de Netter. Ed. Elsevier / Masson.
- **Sagdic O, Ozcan M. 2003.** Antibacterial activity of Turkish spice hy drosols. *Food Control*.14: 141-143.
- **Sahpaz S, Garbacki N, Tits M, Bailleul F. 2002.** Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoid esters from *Marrubium vulgare*, *J.Ethnopharmacol*, 79: 389-392.
- **Sahreen S, Khan M R, Khan R A. 2010.** Evaluation of antioxidant activities of various solvent extracts of *Carissa opaca* fruits. *Food Chemistry*, 122 : 1205-1211.
- **Saleem M, Nazir M, Ali M S, Hussain H, Lee YS, Riaz N, Jabbar A. 2010.** Antimicrobial natural products: an update on future antibiotic drug candidates. *Nat. Prod. Rep.*, 27(2): 238-254.
- **Salhi S, Fadli M., Zidane L, Douira A., 2010.** Etudes floristique et ethnobotanique des plantes médicinales de la ville de Kénitra (Maroc), *LAZAROA*, 31: 133-146.
- **Salles N. 2007.** *Helicobacter pylori* infection in elderly patients. *Rev Med Interne*;28:400-11.
- **Sandhar H K, Kumar B, Prasher S, Tiwari P, Salhan M, Sharma P. 2011.** A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids. *Internationale Pharmaceutica Scientia*, 1 (1) : 25-41.
- **Sandra C, Henao R, MSc Julián David Martínez M, MD, Natalia L. Pacheco G, Juan Camilo Marín L., MenC, PhD. 2011.** Antibacterial activity of aqueous extracts of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown against *Helicobacter pylori* *Rev Col Gastroenterol*, 26 (2).
- **Sanogo R.2014.** *Pteolopsis suberosa* Engl. et Diels (Combretaceae) : une plante à activité antiulcère et anti *Helicobacter pylori*. *aln.editions.Hegel* , 4 (2).
- **Sasipriya G, Siddhuraju P. 2012.** Effect of different processing methods on antioxidant activity of underutilized legumes, Entada scandens seed kernel and Canavalia gladiate seeds. *Food chem toxicol*, 50 : 2864-2872.
- **Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, Jegaethesan J, Clancy R, Pierce.2005.** A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. *Intensive Crit Care Nurs*, 19 : 1-25.
- **Seidel V. 2005.** Initial and Bulk Extraction. In: Sarker S D, Latif Z and Gray A I. Natural products isolation. *Humana Press (Totowa)*, 27-37.
- **Sekli-Beliadi F. 2011.** Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly (3,4-éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin. *Doctorat en Génie des Procédés et de l'Environnement .Université Toulouse*.
- **Selgrad M, Malfertheiner P. 2008.** New strategies for *Helicobacter pylori* eradication. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 8 : 593-597.
- **Selles C.2012.** Valorisation d'une plante médicinale à activité antidiabétique de la région de Tlemcen : *Anacyclus pyrethrum* L, Application de l'extrait aqueux à l'inhibition de corrosion d'un acier doux dans H2SO4 0.5M. Thèse de pharmacie. 214.
- **Sen S, Biplab D, Devanna N, Chakraborty R. 2013.** Total phenolic, total flavonoid content, and antioxidant capacity of the leaves of *Meyna spinosa* Roxb., an Indian medicinal plant. *Chin J Nat Med*, 11(2): 0149-0157.
- **Sen S, Chakraborty R. 2011.** The role of antioxidants in human health. In: Oxidative stress: Diagnostics, prevention, and therapy (ACS symposium series). Silvana A, Hepel M, editors. Washington DC: *American Chemical Society*, (1): 1-37.
- **Sereme AJ, Millogo-Rasolodimby S, Guinko M. 2010.** Anatomie et concentration des tanins des plantes tannifères du burkinafaso. *Journal des Sciences*, 10: 24-32.
- **Sezikli M, Cetinkaya Z, Guzelbulut F et al. . 2012.** Supplementing vitamins C and E to standard triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pharm Ther*; 37(3):282-5.
- **Sherwood. 2006.** Physiologie humaines. 2<sup>ème</sup> éd. De Boeck, Paris, 452-462.
- **Shukla S, Park J, Kim D H, Hong S Y, Lee J S, Kim M. 2016.** Total phenolic content, antioxidant, tyrosinase and a glucosidase inhibitory activities of water soluble extracts of noble starter culture Doenjang, a Korean fermented soybean sauce variety. *Food Control*; 59 : 854-861.
- **Silva B A, Ferreres F, Malva J O, Dias AC. 2005.** Phytochemical and antioxidant characterization of *Hypericum perforatum* alcoholic extracts. *Food Chem*, 90: 157-167.
- **Singleton P. 2004.** Bactériologie pour la médecine, la biologie et les biotechnologies. 6<sup>ème</sup> Ed., 525.
- **Sipponen P, Laxen F, Huotari K, Harkonen M. 2003.** Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol*, 38 : 1209-1216.
- **Sokmen A, Sokmen N, Daferera D, Polissiou M, Candan F, Unlu M, Akpulat A. 2004.** The *in vitro* antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil and methanol extracts of *Achillea biebersteini* afan. (Asteraceae). *Phytotherapy Research*, 18: 451-456.

- Soler-Rivas C, Espin JC, Wichers HJ. 2000. An easy and fast test to compare total free radical scavenger capacity of foodstuffs. *Phytochem. Anal.*, 11, 330–338.
- Sousa A, Ferreira IC, Calhella R, Andrade PB, Valentão P, Seabra R, Estevinho L, Bento A, Pereira JA. 2006. Phenolics and antimicrobial activity of traditional stoned table olives 'alcaparra'. *Bioorg Med. Chem.*, 14 (24):8533-8.
- Sousa T, Afonso J, Carvalho F, Albino-Teixeira A. 2012. Lipid peroxidation and stress in the pathogenesis of hypertension. *Cor Salud*, 6 (2):181-192.
- Spalinger MJ. 2012. Diagnostic et traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant. *Paediatrica*, (3):23.
- Sreenivasamurthy B, Banji D, Banji O J F. 2012. Investigation on antioxidant and hepatoprotective activity of ethanolic leaf extract of *Polygonum glabrum* Willd. on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Spatula*; 2(4):199-205.
- Stelmann JM, Dufresnes C. 2000. Encyclopédie de sécurité et santé au travail. *Bureau international du travail*, 2.
- Steuerwald M, Meier R. 2003. Troubles peptiques (2<sup>e</sup> partie): Ulcères peptiques. *Forum Med Suisse*, 42.
- Su X, Duan J, Jian Y, Shi J, Kakuda Y. 2006. Effect of soaking conditions on the antioxidant potentials of oolong tea. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19 :348-353.
- Suerbaum S, Josenhans C. 2007. *Helicobacter pylori* evolution and phenotypic diversification in a changing host. *Nat Rev Microbiol*, 5:441-52.
- Suerbaum S, Michetti P. 2002. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.*, 347(15):1175-86.
- Suzuki H, Nishizawa T. 2014. Oxidative Stress and Stomach Cancer. In *Cancer: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*. Elsevier Inc, 33-40.
- Syed F H Z, Yamada K, Kadowakia M, Usmanghani K, Sugiyamab T. 2009. Bactericidal activity of medicinal plants, employed for the treatment of gastrointestinal ailments, against *Helicobacter pylori*. *Journal of Ethnopharmacology*, 121 (2009) : 286–291.
- Szczepanik M. 2006. Interplay between *Helicobacter pylori* and the immune system: clinical complications. In: *Pubmed*.
- Tahri N., El Basti A, Zidane L, Rochdi A, Douira A. 2012. Etude Ethnobotanique Des Plantes Medicinales Dans La Province De Settat (Maroc). *Kastamonu Univ., Journal of Forestry Faculty*, 12 (2): 192-208
- Tandon R, Khanna H D, Dorababu M. 2004. Oxidative stress and antioxidants status in peptic ulcer and gastric carcinoma. *Indian J physiol pharmacol*, 48(1) : 115-118.
- Tang S Y, Halliwell B. 2010. Medicinal plants and antioxidants: What do we learn from cell culture and *Caenorhabditis elegans* studies? *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 394 :1-5.
- Tegos G, Stermitz FR, Lomovskaya O, Lewis K. 2002. Multidrug Pump Inhibitors Uncover Remarkable Activity of Plant Antimicrobials. *Antimicrob. Agents Chemother*, 46: 3133-3141
- Thamizh Selvam N, Vengatakrishnan V, Damodar Kumar S, Murugesan S. 2010. Evaluation of tissue level antioxidant activity of *Premna serratifolia* leaf in paracetamol intoxicated wistar albino rats. *IJPLS*, 1(2):86-90.
- Thiéfin G, Jolly D. 2004. Impact de l'infection à *Helicobacter pylori* sur le risque de complications gastro-duodénales des traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28 :45-57
- Thierry D, Jean-François C. 2008. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3<sup>e</sup> ème édition, Elsevier Masson, 216-222.
- Tiwari P, Kumar B, Kaur M, Kaur G, Kaur H. 2011. Photochemical screening and extraction. *A Review, International Pharmaceuticscience*, 1 : 98-106,
- Tra Bi F H, Irié G, Mn'Gaman K CC, Mohou C HB. 2008. Études de quelques plantes thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle et du diabète : deux maladies émergentes en Côte d'Ivoire. *Sciences & Nature*, 5 (1) : 39 – 48.
- Turkmen N, Velioglu Y S, Sari F, Polat G. 2007. Effect of extraction conditions on measured total polyphenol contents and antioxidant and antibacterial activities of black tea. *Molecules*, 12: 484-496.
- Turrens JF. 2003. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J. Physiol*, 552 : 335-344.
- Ulanowska K, Majchrzyk A, Moskot M, Jak-bkiewicz-Banecka J, W-Âgrzyn G. 2007. Assessment of antibacterial effects of flavonoids by estimation of generation times in liquid bacterial cultures. *Biologia*; 62: 132-135.
- Vaanholt LM, Speakman JR, Garland T Jr, Loblely GE, Visser GH. 2008. Protein synthesis and antioxidant capacity in aging mice: effects of long-term voluntary exercise. *Physiol Biochem Zool*, 81(2):148-57.
- Vale FF, Vitor JM. 2007. Genomic methylation: a tool for typing *Helicobacter pylori* isolates. *Appl Environ Microbiol*, 73 : 4243-4249.
- Valentão P, Fernandes E, Carvalho F, Andrade PB, Seabra RM, Bastos ML. 2003. Hydroxyl radical and hypochlorous acid scavenging activity of small Centaury (*Centaureumerythraea*) infusion. A comparative study with green tea (*Camellia sinensis*). *Phytomedicine*, 10: 517–522.
- Valentão P, Fernandes E, Carvalho F, Andrade PB, Seabra RM, Bastos ML .2001. Antioxidant activity of *Centaureumerythraea* infusion evidenced by its superoxide radical scavenging and xanthine oxidase inhibitory activity. *J Agric Food Chem*, 49 : 3476–3479.

- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 39:44-84.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160: 1-40.
- Van Wyk B E, Smith GF. 2005. Guide to the Aloes of South Africa. *Briza Publications, Pretoria*, 376.
- Van Zanten V, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Bradette M, Thomson A, Bursey F, Blackshaw P, Frail D, Paul Sinclair. 2000. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. *Canadian Medical Association or its licensors*, (12)162.
- Vani T, Rajani M, Sarkar S, Shishoo C J. 1997. Antioxidant properties of the ayurvedic formulation triphala and its constituents. *Int J Pharmacogn*, 35 : 313-317.
- Varon C, Mégraud F. 2013. Infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Revue francophone des laboratoires*, 456 : 67-76.
- Verdan A M, Wang H C, García C R, Henry W P, Brumaghim J L. 2011. Iron binding of 3-hydroxychromone, 5-hydroxychromone, and sulfonated morin: Implications for the antioxidant activity of flavonols with competing metal binding sites. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105 : 1314-1322.
- Verlag K. 2007. Lexide des plantes médicinales. *Ed. Elcy*, 45.
- Véronique M, Gérard T, Pierre C. 2004. Épidémiologie des complications gastro-duodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28 : 27-36
- Vicente S J, Ishimoto E Y, Torres E A F S. 2014. Coffee modulates the transcription factor Nrf 2 and highly increases the activity of antioxidant enzymes in rats. *J Agr Food Chem*, 12: 116-122.
- Viljoen A. 2008. Indigenous South African Medicinal Plants Part 7: *Aloe ferox* (Cape aloes). *South African Pharmaceutical Journal*, 75.
- Vitor J, Vale FF. 2011. Alternative therapies for *Helicobacter pylori*: probiotics and phytomedicine, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, (63) : 153-164.
- Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-Lo'pez J, Perez-A'lvarez J. 2008. Antibacterial activity of lemon (*Citrus lemon* L.), mandarin (*Citrus reticulata* L.), grapefruit (*Citrus paradisi* L.) and orange (*Citrus sinensis* L.) essential oils. *J. Food Saf.*, 28(4) :567-576.
- Vladimir-Knežević S, Blažković B, Bival Štefan M, Alegro A, Kőszegi T, Petrik J. 2011. Antioxidant activities and polyphenolic contents of three selected *Micromeria* species from Croatia. *meleculs*, 16(2) : 14454-1470.
- Vorbach C, Harrison R, Capecchi M R. 2003. Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. *Trends in Immunology*, 24 : 512-517.
- Wang H F, Yih K H, Huang K F. 2010. Comparative study of the antioxidant activity of forty-five commonly used essential oils and their potential active components. *J Food Drug Anal*, 18 : 24-33.
- Warda K, Markouk M, Bekkouche K, Larhsini M, Abbad A, Romane A, Bouskraoui M. 2009. Antibacterial evaluation of selected Moroccan medicinal plants against *Streptococcus pneumoniae*. *Afr.J. Pharm.Pharmacol*, 3: 101-104.
- Watanabe T, Misawa S, Hiradate S, Osaki M. 2008. Characterization of root mucilage from *Melastoma malabathricum*, with emphasis on its roles in aluminum accumulation. *New Phytologist*, 178 : 581-589.
- Weigt J, Malferttheiner P. 2009. Influence of *Helicobacter pylori* on gastric regulation of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 12: 522-5.
- Wendakoon CN, Macleod A, Ozimek L. 1998. *In vitro* inhibition of *Helicobacter pylori* by daily starter cultures. *Milchwissenschaft*, 53 : 499-502.
- White J R, Winter J A, Robinson K. 2015. Differential inflammatory response to *Helicobacter pylori* infection: etiology and clinical outcomes. *Journal of Inflammation Research*, 8:137-47.
- Wichtl M, Anton R. 2003. Plantes thérapeutiques - Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. *Éd. Tec et Doc et EMI.*, 692.
- Wittschier N, Faller G, Hensel A. 2009. Aqueous extracts and polysaccharides from liquorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric mucosa. *J Ethnopharmacol.*, 125: 218-23.
- Wizla DN, Michaud LAS, Vincent P, Ganga ZS, Turck D *et al.*. 2001. Familial and community environmental risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 33:58-63.
- Wong SP, Leong LP, William Koh JH. 2006. Antioxidant activities of aqueous extracts of selected plants. *Food Chemistry*, 99: 775-783.
- Wu P, Ma G, Li N, Deng Q, Yin , Huang R. 2015. Investigation of *in vitro* and *in vivo* antioxidant activities of flavonoids rich extract from the berries of *Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk. *Food Chem*, 173: 194-202.
- Yang J H, Mau J L, Ko P T, Huang LC. 2000. Antioxidant properties of fermented soybean broth. *Food Chemistry*, 71 : 249-254.
- Ye Z W, Zhang J, Townsend D M, Tew K D. 2014. Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation. *Biochim Biophys Acta.*, 1850(8):1607-21.
- Yen G C, Chang Y C, Su S W. 2003. Antioxidant activity and active compounds of rice koji fermented with *Aspergillus Candidus*. *Food Chem*, 83:49-54.

- **Yi-Chia L, Tsung-Hsien C, Chu-Kuang C, David YG. 2016.** Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence, *a Systematic Review and Meta-analysis, Gastroenterology*, 150: 1-34.
- **Yoshikawa T, Yamamoto Y, Naito Y, Toyokuni S. 2000.** Free radical in chemistry, biology and medicine. *Ed. Oica International, London*, 31-42.
- **Zadak Z, Hyspler R, Ticha A, Hronek M, Fikrova P, Rathouska J, Hrniciarikova D, Stetina R. 2009.** Antioxidants and vitamins in clinical conditions. *Physiological Research*, 58 :13-17.
- **Zeggwagh NA, Michel JB, Sulpice T, Eddouks M. 2007.** Cardiovascular Effect of *capparis spinosa* Aqueous Extrate in Rats. Part 2: Furosemide-like Effect of *capparis spinosa* Aqueous Extract in normal Rats. *Am .J.Pharmacol.Toxicol*, 2(3): 130-4.
- **Zhang X, Jiang A, Qi B, Ma Z, Xiong1 Y, Dou J, Wang J. 2015.** Resveratrol Protects against *Helicobacter pylori*-Associated Gastritis by Combating Oxidative Stress. *Int. J. Mol*, 16 : 27757–27769.
- **Zhao, H., Fan, W., Dong, J., Lu, J., Chen, J., Shan, L., Lin, Y., Kong, W. 2008.** Evaluation of antioxidant activities and total phenolic contents of typical malting barley varieties. *Food Chemistry*. 107: 296-304.
- **Zhiri A, Baudoux D. 2005.** Huiles essentielles chémotypées et leurs synergies : aromathérapie scientifique. *Éd Inspir Development , Luxembourg*.

### Sites Web:

- **Anonyme**, Environmental Weeds of Australia for Biosecurity Queensland Edition, *Marrubium vulgare*, < [https://keyserver.lucidcentral.org/weeds/data/media/Html/marrubium\\_vulgare.htm](https://keyserver.lucidcentral.org/weeds/data/media/Html/marrubium_vulgare.htm)>, 2016.
- **Anonyme**, Fair Dinkum Seeds, Linseed Linen Linum Usitatissimum Seeds, < <https://fairdinkumseeds.com/products-page/flowers-and-ornamentals/linseed-linen-linum-usitatissimum-seeds/>>, 2013.
- **Anonyme**, Health benefits times, Health benefits of Centaury, < <https://www.healthbenefitstimes.com/centaury/>>, 2017.
- **Anonyme**, L' Aloe ferox , Aloe Vera Bio, < <http://www.aloe-vera-bio.org/generalites/les-differentes-especes-daloes/l-aloe-ferox>>, février 2017.
- **Anonyme**, Phytonpathos, Jujubier *Zizyphus vulgaris*, < <http://www.phytonpathos.net/plante/detail/1027>>, 2016.
- **Anonyme**, Ulcère gastrique et duodéal, <http://www.prevention.ch/ulcere.htm> , 27 février 2001.
- **Anonyme**, Wikipedia, the free encyclopedia, *Henné Lawsonia inermis*, < <https://fr.wikipedia.org/wiki/Henn%C3%A9>>, 4 October 2016.
- **Anonyme**, Wikipedia, the free encyclopedia, Rapid urease test, < [https://en.wikipedia.org/wiki/Rapid\\_urease\\_test](https://en.wikipedia.org/wiki/Rapid_urease_test)>, 11 février 2017.
- **Carolyn Roth Ministry at**, God as a Gardener, Experiencing God through Plants, < <https://godasagardener.com/tag/capparis-spinosa/>>, 23 Mars 2013.
- **jluc**, Examens directs ou portraits des bactéries - Examens directs par colorations usuelles en bactériologie, < <http://examens-directs.over-blog.com/article-le-quizz-n-7-43470683.html>>, 12 février 2017.
- **Raymond J**, *Helicobacter pylori*, < <http://www.microbes.edu.org/professionel/diag/helicob.html>>, 06février 04.
- **Smekalova T.N.**, AgroAtlas - Relatives - *Lepidium sativum* L. - Cress, garden cress. < [http://www.agroatlas.ru/en/content/related/Lepidium\\_sativum/index.html](http://www.agroatlas.ru/en/content/related/Lepidium_sativum/index.html)>, 2009.

## ملخص

كان الهدف من هذا العمل هو تحديد الجوانب الوبائية والعلاجية لقرحات الجهاز الهضمي المرتبطة بالملوية البوابية (HP) في منطقة سطيف مع تقدير النشاطية المضادة للأكسدة وكذا النشاطية المضادة لهذه البكتيريا لبعض النباتات الطبية المنتقاة. تعتبر بكتيريا الملوية البوابية العامل الأهم والمتسبب في المرض التقرحي بـ 64,41%. يدخل السن ما بين 21 و30 سنة مع ارتفاع طفيف عند الرجال مقارنة بالنساء. يساهم المستوى الاجتماعي والاقتصادي المنخفض والاختلاط ونوعية الماء والغذاء والميول الوراثي وعادات التدخين والكحول في نقل العدوى. تحدث التقرحات المرتبطة بالعدوى عموما بدون أعراض، لكن يتم التعبير عنها عادة بالآلام فوق المعدة (72,89 %)، نزيف بالجهاز الهضمي (54,21 %)، قيء (51,8 %)، فقر الدم (18,07 %). تستعمر الملوية البوابية بصفة عامة كافة المخاط المعدي، حيث تتركز القرحة المرتبطة بهذه البكتيريا غالبا على مستوى فؤاد المعدة (45,48%) و قاع المعدة (36,83%). كما يتم التعبير عن بعض الأشكال فوريا عن طريق إشارات تعقيدية مثل ذلك نزيف الجهاز الهضمي (16,26%). في الحالات الأكثر حدة، يمكن للعدوى أن تظهر مع وجود تعقيدات مثل نزيف الجهاز الهضمي (52,29 %)، ثقب المعدة (25,68%) وسرطان المعدة (5,5%). سمحت الدراسة الإحصائية للنباتات الطبية بتحديد 32 نوعا نباتيا موزعا على 20 جنسا و21 عائلة مع تمثيل مهم للعائلات التالية: الشفوية (83,55%)، الرمانية (25,33%) و الصنوبري (15,9%). شكلت الأوراق العضو الأكثر استخداما (41%) والمنقوع هو الشكل الصيدلاني الأكثر استعمالا (48%) مع أخذها حصريا عن طريق الفم. تكون هذه النباتات مستعملة بشكل منفرد أو مختلطة مع عناصر أخرى وتستعمل إما خضراء، مجففة، مهروسة أو على شكل مسحوق. تم تقدير عدديات الفينول الكلية والفلافونويدات والديباغ في المستخلصات المائية. أعطت مستخلصات *A. ferox* نشاطية مهمة مضادة للأكسدة *in vitro* باستخدام اختبار إزاحة جذور DPPH واختبار القدرة الأرجاعية. غير أن مستخلصات *C. spinosa* أعطت نشاطية استقلاب حديد أكبر من المستخلصات الأخرى. أظهرت جميع المستخلصات تثبيط الأكسدة الليبيدية بصفة نوعا ما قوية وذلك باستخدام اختبارات زوال لون  $\beta$ -carotène و thiocyanate ferrique و حمض thiobarburique. إضافة إلى هذا، أظهرت النشاطية المضادة للأكسدة المقدر *in vivo* للمستخلصات (150 و500 مغ/كغ) ارتفاع القدرة المضادة للأكسدة للبلازما باستخدام جذر الـ DPPH في حين أن مستخلص *C. erythraea* (500 مغ/كغ) هو الوحيد الذي رفع القدرة الأرجاعية بصفة معتبرة. نفس الجرعات المعطاة لم ترفع مستوى البروتينات لا في الكبد ولا في الكلى. أظهرت النتائج أيضا أن المستخلصات فعالة في تحسين النظام المضاد للأكسدة في الكبد والكلى وذلك بخفض مستوى الـ MDA ورفع نشاطية إنزيم catalase ومستوى GSH. بالنسبة للاختبارات المضادة لـ HP، لاحظنا أن المستخلصات تملك نشاطية قوية جدا مع أقطار مناطق تثبيط مختلفة تتراوح بين 8 و42 ملم. أعطت المستخلصات الفعالة ضد HP تراكيز مثبطة دنيا تتراوح بين 0,01 و6,25 مغ/م. من جهة أخرى، تعتبر النتائج المتحصل عليها مصدرا لمعلومات ذات أهمية فائقة للمنطقة المدروسة وللنباتات الطبية الوطنية. نستطيع هذه النتائج أن تكون قاعدة لمعلومات من أجل الأبحاث اللاحقة في مجالات كيمياء العقاقير ومجالات الصيدلة ومن أجل البحث عن مركبات جديدة طبيعية لمعالجة UGD والاصابة بـ HP وأمراض أخرى على مستوى الجزائر.

**الكلمات المفتاحية:** قرحات الجهاز الهضمي المرتبطة بالملوية البوابية، دراسة وبائية، احصاء النباتات الطبية، النشاطية المضادة للأكسدة، النشاطية المضادة للملوية البوابية.

## RESUME

Le but de ce travail est de déterminer les aspects épidémiologiques et phytothérapeutiques traditionnelles des ulcères gastroduodénaux associés à *Helicobacter pylori* dans la région de Sétif avec une évaluation de l'activité antioxydante et l'activité anti-*Helicobacter pylori* de quelques plantes sélectionnées. L'HP est le facteur étiologique majeur dans la maladie ulcéreuse par 64,41%. L'âge dominant se balance dans l'intervalle de 21 et 30 ans ; avec une légère prévalence chez les hommes que chez les femmes. Il semble que le bas niveau socio-économique, la promiscuité, la qualité de l'eau et l'alimentation, la prédisposition génétique et les habitudes de tabac et d'alcool favorisent la transmission de l'infection. Les ulcères liés à l'infection sont généralement asymptomatiques mais ils s'expriment classiquement par les douleurs épigastriques (72,89 %), les hémorragies digestives (54,21 %), les vomissements (51,8 %), l'anémie (18,07 %). La colonisation par HP concerne d'une manière générale l'ensemble de la muqueuse gastrique. L'ulcère lié à HP siègeait très souvent au niveau de l'antrum (45,48 %) et le fundus (36,83 %). Certaines formes vont s'exprimer d'emblée par des signes de complication comme les hémorragies digestives (16,26 %). Dans les cas les plus graves, l'infection peut se manifester par des complications telles qu'une hémorragie digestive (52,29 %), une perforation de l'estomac (25,68 %) et un cancer gastrique (5,5 %). L'étude ethnobotanique nous a permis d'identifier 32 espèces végétales réparties en 20 genres et 21 familles avec une représentativité importante des familles suivantes: Lamiaceae espèces (83,55%), les Punicaceae (25,33 %) et les Pinaceae (15,9 %). Les feuilles constituent l'organe le plus employé (41%) et la forme pharmaceutique la plus utilisée est l'infusé (48%) avec une administration exclusive par voie orale. Ces plantes sont utilisées seules ou mélangées à d'autres ingrédients, elles sont utilisées vertes, asséchées, écrasées ou mises en poudres. Les teneurs en phényphénols totaux, en flavonoïdes et en tannins dans les extraits aqueux ont été estimées. Les extraits de *A. ferox* présente une activité antioxydante *in vitro* importante en utilisant le test de piégeage des radicaux de DPPH et le test du pouvoir réducteur. Cependant, Les extraits de *C. spinosa* présentent une activité chélatrice plus élevée que celle des autres extraits. Tous les extraits ont révélé une inhibition de la peroxydation lipidique plus ou moins puissante en utilisant les tests du blanchissement de  $\beta$ -carotène, de thiocyanate ferrique et d'acide thiobarburique. En outre, l'activité antioxydante des extraits qui a été évaluée *in vivo* par l'administration des extraits (150 et 500 mg/kg) ont entraîné une augmentation de la capacité antioxydante plasmatique en utilisant le radical DPPH tandis que seulement l'extrait de *C. Erythraea* (500 mg/kg) a augmenté significativement le pouvoir réducteur du plasma. Les mêmes doses administrées n'ont pas augmenté le taux des protéines ni dans le foie ni dans les reins. De même, les résultats ont montré que les extraits sont efficaces dans l'amélioration du statut antioxydant dans le foie et le rein en réduisant le niveau du MDA, et en augmentant l'activité de catalase et le niveau de GSH. Au terme des tests anti-HP, nous avons constaté que les extraits possèdent une très forte activité avec des diamètres des zones d'inhibition variant entre 8 à 42 mm. Les extraits exerçant les effets anti-HP ont donné les CMI variant entre 0,01 et 6,25 mg/ml. Par ailleurs, les résultats obtenus constituent une source d'informations très précieuse pour la région étudiée et pour la flore médicinale nationale. Ils pourraient être une base de données pour les recherches ultérieures dans les domaines de la phytochimie et de la pharmacologie et dans le but de chercher de nouvelles substances naturelles pour traiter l'UGD, l'infection à HP et d'autres maladies au niveau de l'Algérie.

**Mots clés:** Les ulcères gastroduodénaux liés à *Helicobacter pylori*, étude épidémiologique, étude ethnobotanique, activité antioxydante, activité anti-*H. pylori*.

## ABSTRACT

The aim of this work was to determine the traditional epidemiological and phytotherapeutic aspects of *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal ulcers (GDUs) in Sétif region. Also, the antioxidant and anti-*Helicobacter pylori* (HP) activities of selected plants were evaluated. HP is the major etiological factor in ulcerative disease by 64.41%. The dominant age was ranged from 21 to 30 years; With a slight prevalence in men than in women. It appeared that low socio-economic status, promiscuity, water quality and diet, genetic predisposition, tobacco and alcohol favor the transmission of infection. Infection-related ulcers are usually asymptomatic, but are usually characterized by epigastric pain (72.89%), digestive hemorrhage (54.21%), vomiting (51.8%), anemia (18.07%). HP colonization generally was related to the entire gastric mucosa. The ulcer associated to HP was very often located at the antrum (45.48%) and the fundus (36.83%). Some forms will express themselves from the outset by signs of complications such as digestive hemorrhages (16.26%). In the most severe cases, infection can be manifested by complications such as digestive hemorrhage (52.29%), perforation of the stomach (25.68%) and gastric cancer (5.5%). The ethnobotanical study revealed to identify 32 plant species divided into 20 genera and 21 families with a significant representativeness of the following families: Lamiaceae (83.55%), Punicaceae (25.33%) and Pinaceae (15.9%). Leaves are the most widely parts used (41%) while the infusion was the most widely pharmaceutical form used (48%) with exclusive oral administration. These plants are used alone or mixed with other ingredients; they are used fresh, dried, crushed or powdered. The total polyphenols, flavonoids and tannins contents in aqueous extracts were estimated. The extract of *A. ferox* exhibited significant *in vitro* antioxidant activity using the DPPH radical scavenging assay and the reducing power test. However, extracts of *C. spinosa* exhibited a higher chelating activity than that of the other extracts. All extracts revealed an inhibition of lipid peroxidation using the  $\beta$ -carotene bleaching, ferric thiocyanate and thiobarburic acid tests. In addition, the *in vivo* antioxidant activity of the extracts that was evaluated by administration of the extracts (150 and 500 mg/kg) resulted in an increase in plasma antioxidant capacity using the DPPH radical while only the extracts of *C. Erythraea* (500 mg/kg) significantly increased the plasma reducing power. The same doses administered did not increase the level of proteins either in the liver or in the kidneys. Similarly, the results showed that the extracts are effective in improving antioxidant status in the liver and kidney by reducing the level of MDA, and increasing catalase activity and GSH level. The anti-HP tests revealed that the extracts had a very high activity with diameters of the inhibition zones varying between 8 and 42 mm. The extracts exerting the anti-HP effects gave the MICs varying between 0.01 and 6.25 mg/ml. Moreover, the results obtained constitute a very valuable source of information for region and for the national medicinal flora. They could be a database for further research in the fields of phytochemistry and pharmacology and with the aim of seeking new natural substances to treat the UGD, HP infection and other diseases in Algeria.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*-related gastroduodenal ulcers, epidemiological study, ethnobotanical study, antioxidant activity, anti-*H. pylori* activity.

