



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE de l'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم
UNIVERSITE ABDELHAMID IBN BADIS MOSTAGANEM
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE & DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



THESE DE DOCTORAT LMD 3^{ème} Cycle (Doctorat LMD)

DOMAINE : Sciences de la Nature et de la Vie

FILIERE : Sciences Biologiques

SPECIALITE : Pharmacologie Expérimentale

THEME

Contribution à l'étude phytothérapeutique:
anti-inflammatoire, anti-ulcère et antioxydante
du figuier *Ficus carica* L. « étude *in vivo*

Présentée par :
Melle **Kebal Leila**

Devant le jury :

Président :	Pr Djibaoui Rachid	Univ Mostaganem
Rapporteur :	Pr Djebli Noureddine	Univ Mostaganem
Examineur :	Pr Aoues Abdelkader	Univ Oran 1
Examineur :	Pr Mekhaldi Abdelkader	Univ Mostaganem

Année universitaire 2021-2022

Dédicaces

Mes parents:

Ma source d'inspiration, d'existence et de réussite : ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, ses prières et son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privation pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Que dieu vous procure mes chers parents la santé, le bonheur et une longue vie.

A mes chères sœurs, Samiha, Faiza, Hamida.

Que dieu vous garde pour moi

A mon frère, Mustapha et sa femme Fatima.

A Mes petits chers et adorables neveux Mouiz et Ibrahim.

A mon petit morceau de sucre : ma chère adorable nièce Maissa.

Que dieu nous garde unis toute la vie

A la sœur que ma mère n'a pas donnée naissance mon bras droit et ma meilleure amie Nadjet

A mes chères amies Amel, Sarah, Sabrina, et Asma.

Remerciements

Je remercie avant tout d'abord ALLAH –le tout puissant- de m'avoir donné la force et la patience et de m'avoir guidé et aidé.

Merci à mes proches particulièrement mes parents pour leurs soutien moral et leur amour infini....

Mes respectueux remerciements s'adressent d'abord à mon directeur de thèse Monsieur **Djebli Noureddine**, professeur à l'université de Mostaganem qui m'a fait partager ses brillantes intuitions, son appui scientifique, pour son soutien, sa disponibilité, son intérêt pour ce travail et pour les nombreux conseils et aides avisés qu'il a pu me donner tout au long de ce travail de recherche. Je lui remercie également, pour ses grandes qualités humaines.

Mes sincères remerciements s'adressent au président du jury, Monsieur **Djibaoui Rachid**, professeur à l'université de Mostaganem, de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur **Aoues Abdelkader**, professeur à l'université d'Oran 1 d'avoir accepté de rapporter et juger mon travail de recherche et de me faire bénéficier de ses connaissances et compétences.

Mes remerciements vont également à Monsieur **Mekhaldi Abdelkader**, professeur à l'université de Mostaganem d'avoir accepté d'examiner ma thèse et de l'intérêt qu'il va apporter en participant à cette commission d'examen.

J'exprime particulièrement mes profonds remerciements à monsieur Rouibi Abdelhak, professeur à l'université de Blida 1 pour ses encouragements et sa confiance en mes capacités.

Mes remerciements s'adressent aussi au Professeur Wieczorek et docteur Pokajewicz qui m'ont aidé à réaliser une partie importante de ma recherche.

Mes remerciements vont aussi à M^{lle} Denden, Mme Oucenna, Mme Ben Assoula, Mme Touati, Mr Kadour pour leur aide, convivialité.

Je tiens particulièrement à exprimer mes gratitudes à Professeur Boudjlal, professeur Houari, docteur Ainouz, docteur Zouambi, docteur Derbal et docteur Kerssani pour m'avoir aidé à réaliser une partie cruciale de ma recherche.

Mes remerciements s'adressent à toute l'équipe du laboratoire de Pharmacognosie Api-Phytothérapie.

Résumé

L'échec des traitements pharmaceutiques conventionnels surtout dans le cas des maladies chroniques, la forte incidence des effets indésirables des médicaments de synthèse qui leur sont associés et l'insuffisance des infrastructures sanitaires dans les pays en voie de développement, font qu'une large tranche de la population mondiale dépend essentiellement de la médecine naturelle face à l'insatisfaction constatée des remèdes modernes. Les pistes phytothérapeutiques traditionnelles semblent renforcer un potentiel intéressant dont le processus de mise en valeur de la plante au phytomédicament à travers des procédés scientifiques adéquats pourrait offrir une alternative crédible en faveur des communautés.

Ficus carica L. est un arbre fruitier appartenant à la famille des Moraceae dont les fruits sont des alicaments utilisés depuis l'antiquité à des fins alimentaires et médicinales.

Cette étude a pour but la valorisation de deux variétés locales des fruits de *F. carica* et l'évaluation de leurs propriétés chimiques et biologiques à savoir l'activité anti-inflammatoire, antioxydante et antiulcéreuse de ses extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques.

Le screening phytochimique réalisé par la chromatographie à haute performance de type HPLC-DAD révèle la présence des acides phénoliques tels que l'acide dihydroxybenzoïque et l'acide vanillique. Le composé phénolique majoritaire trouvé chez les deux extraits des deux variétés est la rutine.

Les résultats obtenus de l'activité antioxydante réalisée *in vitro* à partir de trois méthodes ; le piégeage des radicaux libres DPPH et ABTS et la réduction du fer ferrique révèle un considérable antioxydant pouvoir des extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de fruits avec dominance chez la variété Az de peau sombre avec IC_{50%} de 0.417 mg/mL et 0.492 mg/mL chez les extraits éthanoliques et aqueux respectivement (DPPH).

L'administration des extraits comme anti-inflammatoires aux souris à des doses de 250, 350 et 500 mg/kg a montré une inhibition très hautement significative de l'œdème inflammatoire des pattes par rapport au diclofenac utilisé comme standard. Cette inhibition s'est exprimé de façon dose-dépendante et atteint un pourcentage de 91.22 % à la 6^{ème} heure d'injection de carragénine.

Les extraits ont prouvé leurs potentiels gastro protecteurs contre l'ulcération induite par le gavage du mélange HCl-éthanol chez les souris en marquant une surface d'ulcère réduite par rapport au témoin.

L'activité antioxydante des extraits a été confirmée *in vivo* chez les rats suite au contrôle de l'effet des extraits contre l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone. Les extraits des fruits sont avérés être hépatoprotecteurs contre les lésions hépatiques induites.

En conclusion, la présente étude révèle une preuve biologique de l'utilisation des figes comme anti-inflammatoire, antiulcéreux, antioxydant, et hépatoprotecteur et ouvre les perspectives de développer des alternatives médicamenteuses à base des figes pour les traitements de l'inflammation, d'ulcération et des troubles relatifs au stress oxydant.

Mots clés : *Ficus carica* L., anti-inflammatoire, anti ulcère, antioxydant, *in vivo*.

Abstract

The failure of conventional pharmaceutical treatments, especially in the case of chronic diseases, the high incidence of adverse effects of synthetic drugs associated with them and the inadequacy of health infrastructure in developing countries, make a large segment of the world's population rely mainly on natural medicine in the face of dissatisfaction with modern remedies. Traditional phyto therapeutic tracks seem to strengthen an interesting potential whose process of development of the plant to the phytomedicine through adequate scientific processes could offer a credible alternative in favor of the communities

Ficus carica L. is a fruit tree belonging to the Moraceae family, whose fruits have been used since ancient times for food and medicinal purposes.

The aim of this study is the valorization of two local varieties of *F. carica* fruits and the evaluation of their chemical and biological properties, namely the anti-inflammatory, antioxidant and anti-ulcer activity of its aqueous freeze-dried and ethanolic extracts.

The phytochemical screening performed by HPLC-DAD reveals the presence of phenolic acids such as dihydroxybenzoic acid and vanillic acid. The main phenolic compound found in both extracts of both varieties is rutin.

The results obtained from the antioxidant activity carried out in vitro from three methods; the scavenging of free radicals DPPH and ABTS and the reduction of ferric iron reveals a considerable antioxidant power of the aqueous and ethanolic extracts of the two varieties of fruits with dominance in the Az variety of dark skin with IC₅₀% of 0.417 mg /mL and 0.492 mg /mL in the ethanolic and aqueous extracts respectively (DPPH)

The administration of the extracts as anti-inflammatory agents to mice at doses of 250, 350 and 500 mg/kg showed a very highly significant inhibition of inflammatory paw edema compared to diclofenac used as standard. This inhibition was expressed in a dose-dependent manner and reached a percentage of 91.22% at the 6th hour of carrageenan injection.

The extracts proved their gastroprotective potential against ulceration induced by gavage of the HCl-ethanol mixture in mice by marking a reduced ulcer area compared to the control.

The antioxidant activity of the extracts was confirmed in vivo in rats following the control of the effect of the extracts against hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride. Fruit extracts have been shown to be hepato-protective against induced liver damage.

In conclusion, the present study reveals biological evidence for the use of figs as an anti-inflammatory, anti-ulcer, antioxidant, and hepato-protective agent and opens the perspectives of developing fig-based drug alternatives for the treatment of inflammation, ulceration, and oxidative stress-related disorders.

Key words: *Ficus carica* L., anti-inflammatory, anti-ulcer, antioxidant, *in vivo*.

الملخص

إن فشل العلاجات الصيدلانية التقليدية ، خاصة في حالة الأمراض المزمنة ، وارتفاع معدل حدوث الآثار الضارة للأدوية الاصطناعية المرتبطة بها ، وعدم كفاية البنية التحتية الصحية في البلدان النامية ، تجعل شريحة كبيرة من سكان العالم تعتمد بشكل أساسي على الطب الطبيعي في مواجهة عدم الرضا عن العلاجات الحديثة ، يبدو أن المسارات العلاجية التقليدية للنباتات تعزز إمكانات مثيرة للاهتمام يمكن أن تقدم عملية تطوير النبات إلى الطب النباتي من خلال العمليات العلمية المناسبة بديلاً موثوقاً به لصالح المجتمعات.

Ficus carica L هي شجرة فاكهة تنتمي إلى عائلة *Moraceae* ، وقد استخدمت ثمارها منذ العصور القديمة للأغراض الغذائية والطبية.

الهدف من هذه الدراسة هو تمييز صنفين محليين من فواكه *F. carica* وتقييم خصائصهما الكيميائية والبيولوجية ، تحديداً النشاطات المضادة للالتهابات والمضادة للأكسدة والمضادة للقرحة لمستخلصاته المائية المجففة بالتجميد والإيثانولية.

يكشف الفحص الكيميائي النباتي الذي تم إجراؤه بواسطة كروماتوغرافيا عالية الأداء من نوع HPLC-DAD عن وجود الأحماض الفينولية مثل حمض ثنائي هيدروكسي بنزويك وحمض الفانيليك. المركب الفينولي الرئيسي الذي وجد في كلا المستخلصين من كلا الصنفين هو الروتين.

النتائج التي تم الحصول عليها من نشاط مضادات الأكسدة التي أجريت في المختبر باستخدام ثلاث طرق ؛ طريقة مسح الجذور الحرة DPPH و ABTS وكذا طريقة تقليل الحديد. كشفت عن قوة كبيرة مضادة للأكسدة للمستخلصات المائية والإيثانولية لنوعين من الفاكهة مع السيادة لدى الصنف AZ ذو البشرة الداكنة حيث سجلت نسب 0.417 $IC_{50\%}$ ملغم / مل و 0.492 ملغم / مل في المستخلصات الإيثانولية والمائية على التوالي (DPPH).

أظهر إعطاء المستخلصات كعوامل مضادة للالتهابات للفئران بجرعات 250 و 350 و 500 ملجم / كجم تثبيطاً شديداً الأهمية لوذمة القدم الالتهابية مقارنةً بالديكلوفيناك المستخدم كمعيار. تم التعبير عن هذا التثبيط بطريقة تناسب طرداً مع الجرعة حيث بلغت نسبة 91.22% في الساعة السادسة من حقن الكاراجينان.

أثبتت المستخلصات قدرتها على حماية المعدة ضد التقرح الناجم عن خليط حمض الهيدروكلوريك والإيثانول في الفئران عن طريق تسجيل مساحات ومناطق تقرحات في المعدة مخفضة مقارنةً بمجموعة الفئران الشاهدة.

تم تأكيد الفعالية المضادة للأكسدة للمستخلصات في الجسم الحي في الفئران بعد مراقبة تأثير المستخلصات ضد التسمم الكبدي الذي يسببه رابع كلوريد الكربون. لقد ثبت أن مستخلصات الفاكهة تحمي الكبد من تلف الكبد المستحث

في الختام ، تكشف الدراسة الحالية عن أدلة بيولوجية على استخدام التين كعامل مضاد للالتهابات ، ومضاد للقرحة ، ومضاد للأكسدة ، وعامل وقائي للكبد وتفتح آفاق تطوير بدائل دوائية قائمة على التين لعلاج الالتهابات والتقرحات ، والاضطرابات المرتبطة بالإجهاد التأكسدي.

الكلمات المفتاحية:

Ficus carica L ، مضاد للالتهاب ، مضاد للتقرح ، مضاد للأكسدة ، في الجسم الحي.

TABLE DES MATIERES

Résumé

Abstract

المخلص

Liste de Tableaux

Liste de Figures

Liste des Abréviations

Introduction

Chapitre I : Analyse Bibliographique

1. L'inflammation.....	3
1.1. Historique	3
1.2. Définition	3
1.3. Causes de l'inflammation.....	4
1.4. Types d'inflammation	4
1.4.1. Inflammation aigu.....	4
1.4.2. Inflammation chronique	5
1.5. Les caractéristiques morphologiques de l'inflammation.....	6
1.6. Mécanisme, résolution et manifestation clinique de l'inflammation.....	6
1.6.1. Les cellules de la réponse inflammatoire.....	8
1.6.2. Les médiateurs de la réponse inflammatoire.....	10
1.7. Les antiinflammatoires.....	16
1.7.1. Les antiinflammatoires synthétiques.....	16
1.7.2. Les antiinflammatoires naturels.....	21

2. L'estomac, l'ulcère gastrique.....	23
2.1. L'estomac	23
2.1.1. Anatomie de l'estomac.....	23
2.1.2. Histologie de l'estomac.....	24
2.1.3. Physiologie de l'estomac.....	26
2.1.3.1. Physiologie de la sécrétion gastrique.....	27
2.1.3.2. Les trois étapes de la digestion et leur rôle dans les sécrétions gastriques.....	28
2.1.3.3. Physiologie et mécanisme de la sécrétion acide gastrique.....	29
2.1.3.4. Les facteurs de protection de la muqueuse gastrique.....	32
2.2. L'ulcère gastrique.....	34
2.2.1. Historique.....	34
2.2.2. Définition.....	34
2.2.3. Signes et symptômes.....	34
2.2.4. Causes et facteurs étiologique de l'ulcère gastrique.....	35
2.2.5. Les types d'ulcère gastrique.....	37
2.2.6. Traitement et thérapeutique de l'ulcère gastrique.....	39
3. Le stress oxydatif, les radicaux libres	43
3.1. Le stress oxydatif	43
3.1.1. Généralité	43
3.1.2. Définition	43
3.1.3. Causes d'apparition du stress oxydatif	44
3.1.4. Classification de stress oxydatif	44
3.2. Les radicaux libres	44
3.2.1. Définition	44
3.2.2. Types de radicaux libres ou d'espèces réactives de l'oxygène	45
3.2.3. Sources des radicaux libres et des espèces réactives à l'oxygène	45
3.2.4. Production et réactions chimiques des radicaux libres	47
3.3. L'effet du stress oxydatif, des radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène sur le corps humain	49
3.4. Les antioxydants	50
3.4.1. Définition	50
3.4.2. Les types des antioxydants	50

4. Le figuier : <i>Ficus carica</i> L.	68
4.1. Historique	68
4.2. Origine	69
4.3. Répartition	70
4.4. Etymologie et noms communs	70
4.4.1. Etymologie	70
4.4.2. Noms communs	71
4.5. Les exigences pédoclimatiques	72
4.5.1. Exigences climatiques	72
4.5.2. Exigences hydriques	72
4.5.3. Le vent	73
4.5.4. Exigences édaphiques	73
4.5.5. Altitude	73
4.6. Description botanique	74
4.7. Systématique et botanique	78
4.8. Composition chimique (phytochimie) de <i>Ficus carica</i> L.	78
4.9. Utilisations traditionnelles et actuelles de <i>Ficus carica</i> L.	81
1.4.10. Propriétés pharmacologiques et activités biologiques de <i>Ficus carica</i> L.	82

Chapitre II : Matériel et Méthodes

1. Matériel végétale	87
1.1. Choix et localisation géographique de la plante	87
1.2. Récolte du matériel végétal	87
1.3. Préparation des extraits.....	88
1.3.1. Les extraits aqueux lyophilisés	88
1.3.2. Les extraits éthanoliques	88
1.3.3. Calcule du taux d'extraction	88
1.4. Analyses qualitatives	89
1.4.1. Screening phytochimique	89
1.5. Analyses quantitatives	91
1.5.1. Analyse chromatographique (HPLC/DAD)	91
1.5.2. Détermination de la teneur en polyphénols totaux (TPT)	93
1.5.3. Dosage des flavonoïdes totaux (TFT)	94

1.5.4. Dosage des tannins condensés	94
1.5.5. Dosage des sucres totaux	95
1.5.6. Dosage des sucres réducteurs	96
2. Etude des activités des fruits de <i>F.carica</i> <i>in vitro</i>	96
2.1. Evaluation de l'activité anti-radicalaire <i>in Vitro</i> par la méthode de piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)	96
2.2. Evaluation de l'activité anti-radicalaire <i>in Vitro</i> par la méthode de piégeage du radical libre ABTS L'acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)	97
2.3. Evaluation de l'activité antioxydante <i>in vitro</i> par la méthode de réduction du fer- FRAP : Ferric Reducing Antioxydant Power	98
3. Evaluation des activités biologiques <i>in vivo</i>	100
3.1. Evaluation du test de la toxicité aiguë	100
3.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i>	101
3.3. Evaluation de l'activité antiulcéreuse <i>in vivo</i>	103
3.4. Evaluation de l'activité antioxydante <i>in vivo</i>	106
4. Etude anatomopathologique	114
5. Etude statistique des données.....	116

Chapitre III : Résultats et Discussion

1. Rendement d'extraction.....	117
2. Analyses qualitatives.....	118
2.1. Screening phytochimique	118
3. Analyses quantitatives	120
3.1. Chromatographie liquide à haute performance couplé à Détecteur à matrice de diodes (HPLC-DAD)	120
3.2. Dosage des polyphénols totaux, des flavonoïdes totaux et des tanins condensés	128
3.2.1. Dosage des polyphénols totaux	130
3.2.2. Dosage des flavonoïdes totaux.....	133
3.2.3. Dosage des tanins condensés	135
3.3. Dosage des sucres totaux et des sucres réducteurs.....	138
3.3.1. Dosage des sucres totaux.....	139
3.3.2. Dosage des sucres réducteurs	141

4. Evaluation de l'activité antioxydante <i>in vitro</i>	143
4.1. Test de piégeage du radical libre 2,2-diphényl-2-picrylhydrazyl (DPPH)	143
4.2. Test de piégeage du radical libre ABTS	149
4.3. Test de réduction de fer FRAP	154
5. Evaluation des activités biologiques <i>in vivo</i>	157
5.1. Test de toxicité aiguë	157
5.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i>	158
5.2.1. Pourcentage d'augmentation du volume de la patte (% AUG) ...	158
5.2.2. Pourcentage d'inhibition de l'œdème inflammatoire (% INH)....	166
5.2.3. Etude histologique	174
5.3. Evaluation de l'activité antiulcéreuse <i>in vivo</i>	180
5.3.1. l'aspect macroscopique	180
5.3.2. Etude de pH gastrique	182
5.3.3. étude de l'acidité totale	185
5.3.4. L'effet des extraits des fruits de <i>F.carica</i> sur la surface d'estomac	188
5.3.5. L'étude histologique	191
5.4. Evaluation de l'activité antioxydante <i>in vivo</i>	199
5.4.1. Variation du poids corporels	199
5.4.2. Détermination des paramètres biochimiques	200
III. 5.4.3. Dosage Des paramètres de stress oxydant	210
5.4.3.1. Dosage des protéines tissulaires.....	210
5.4.3.2. Dosage des malondialdéhyde MDA	213
5.4.3.3. Dosage de la catalase cytosolique	217
5.4.3.4. Dosage de glutathion réduit	221
5.4.4. Etude histologique des tissus hépatiques et rénaux des rats.....	225

Conclusion

Références Bibliographiques

LISTE DES TABLEAUX

Titre	Page
Tableau 1. Différence entre inflammation aigue et inflammation chronique.	6
Tableau 2. Les majeurs facteurs de protection, leur fonction et leur provenance.....	33
Tableau 3. Les majeurs effets secondaires associés aux médicaments de synthèse traitant l'ulcère gastrique.....	40
Tableau 4. Radicaux libres et radicaux non réactifs des espèces d'oxygène.....	45
Tableau 5. Répartition des souris en lots pour le test de la toxicité aiguë.....	101
Tableau 6. Répartition des souris en lots pour la mise en évidence de l'activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i>	102
Tableau 7. Répartition des souris en lots pour la mise en évidence de l'activité antiulcéreuse <i>in vivo</i>	104
Tableau 8. Répartition des rats en lots pour la mise en évidence de l'activité antioxydante <i>in vivo</i>	107
Tableau 9. Méthode de dosage d'aspartate aminotransférase ASAT	109
Tableau 10. Méthode de dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT).....	109
Tableau 11. Méthode de dosage de Bilirubine directe (BILD)	110
Tableau 12. Méthode de dosage de la phosphatase alcaline (PAL)	110
Tableau 13. Méthode de dosage de Catalase cytosolique.....	113
Tableau 14. Rendement d'extraction des extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de fruits de <i>Ficus carica</i> L.	117
Tableau 15. Résultats qualitatifs du screening phytochimique des deux variétés de fruit de <i>Ficus carica</i> L.	119
Tableau 16. Données analytiques pour la méthode de HPLC développée pour les composés phénoliques étudiés.....	121
Tableau 17. valeurs en composés phénoliques détectées lors de l'analyse des extraits de <i>F.carica</i> par HPLC-DAD.....	122
Tableau 18. Teneur totale en polyphénols, flavonoïdes et tanins condensés dans les extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des variétés Az et Ta des fruits de <i>Ficus carica</i> L.	130
Tableau 19. Teneur totale en sucres totaux et réducteurs dans les extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des variétés Az et Ta des fruits de <i>Ficus carica</i> L.....	139
Tableau 20. valeurs d'IC ₅₀ et les pourcentages d'inhibition du radical DPPH des extraits des deux variétés de <i>Ficus carica</i> L.....	145
Tableau 21. Valeurs d'IC ₅₀ et les pourcentages d'inhibition du radical ABTS des extraits des deux variétés de <i>Ficus carica</i> L.	150

Tableau 22. Comportement et signes de toxicité marqués chez souris soumises au gavage des doses croissantes de l'extrait aqueux et éthanoliques de deux variétés de figes.....	157
Tableau 23. Comparaison du pH gastrique des souris traitées par les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	183
Tableau 24. Comparaison d'acidité totale des souris traitées par les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	186
Tableau 25. L'effet de l'extrait aqueux et éthanoliques des deux variétés de figes sur l'ulcère gastrique induit par le mélange HCl/éthanol.....	188
Tableau 26. Comparaison des indices d'ulcères et les pourcentages de protection marquée chez les souris traitées par les extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de figes....	189
Tableau 27. Evolution du poids corporel (g) des rats des lots T-, T+, et traités par les extraits de fruits de F. Carica durant l'expérimentation.....	199
Tableau 28. Comparaison des valeurs d'ASAT enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	201
Tableau 29. Comparaison des valeurs d'ALAT enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	203
Tableau 30. Comparaison des valeurs de bilirubine totale (BILT) enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	204
Tableau 31. Comparaison des valeurs de bilirubine directe (BILD) enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	206
Tableau 32. Comparaison des valeurs de phosphatase alcaline (PAL) enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	207
Tableau 33. Comparaison des teneurs en protéines tissulaire hépatiques enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	210
Tableau 34. Comparaison des teneurs en protéines tissulaire rénales enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	212
Tableau 35. Comparaison des teneurs en MDA hépatique enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	214
Tableau 36. Comparaison des teneurs en MDA hépatique enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	216
Tableau 37. Comparaison des taux de catalase hépatique enregistrés chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	218
Tableau 38. Comparaison des taux de catalase rénale enregistrés chez les rats traités avec	219

les extraits aqueux et éthanoliqes des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	
Tableau 39. Comparaison en taux de GSH-réduit des foies des rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliqes des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	221
Tableau 40: Comparaison en taux de GSH-réduit des reins des rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliqes des variétés Az et Ta de <i>F.carica</i>	223

LISTE DES FIGURES

Titre	Page
Figure 01 : Schéma de la réaction inflammatoire	10
Figure 02 : Les principaux médiateurs impliqués dans le processus de l'inflammation.....	15
Figure 03 : Mécanisme d'action de l'Aspirine.....	16
Figure 04 : Mécanisme d'action des antiinflammatoires non stéroïdiens.....	17
Figure 05 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.....	19
Figure 06 : Le mécanisme d'action proposé des plantes médicinales anti-inflammatoires....	22
Figure 07 : Anatomie de la muqueuse gastrique.....	23
Figure 08 : Histologie de l'estomac.....	26
Figure 09 : Les trois phases principales de la sécrétion de suc gastrique.....	28
Figure 10 : Les principaux stimulateurs et inhibiteurs de la sécrétion gastrique acide.....	31
Figure 11 : Perte de la surface de la muqueuse gastrique.....	38
Figure 12 : Ulcères gastriques compliqués inhabituels (A) : Ulcère géant ; (B) : Ulcère Multiple.....	38
Figure 13 : Schéma de classification des antioxydants.....	51
Figure 14 : Les classes des polyphénols à propriétés antioxydantes.....	67
Figure 15 : Divers parties de <i>Ficus carica</i> L.	77
Figure 16 : Site de récolte des fruits de <i>F. carica</i> étudiés	87
Figure 17 : Mécanisme de réduction du radical DPPH par un antioxydant	97
Figure 18 : Réaction de réduction du fer ferrique Fe ³⁺ en fer ferreux Fe ²⁺ par technique de FRAP	99
Figure 19 : Réaction d'Ellman	114
Figure 20 : Chromatogramme de la mixture des standards utilisés lors de l'analyse HPLC-DAD capté à $\lambda = 257$ nm avec concentration de 20 mg/L.....	122
Figure 21 : Chromatogramme des composés phénoliques détectés par HPLC-DAD chez les	123

extraits aqueux.....	
Figure 22 : Chromatogramme des composés phénoliques détectés lors de l'analyse HPLC-DAD chez les extraits éthanoliques.....	123
Figure 23 : Chromatogramme des composés phénoliques détectés par HPLC-DAD chez les extraits de la variété Az.....	124
Figure 24 : Chromatogramme des composés phénoliques détectés par HPLC-DAD chez les extraits de la variété Ta.....	124
Figure 25 : Courbes d'étalonnages utilisées lors de dosage des composés phénoliques : (A) : dosage des phénols totaux ; (B) dosage des flavonoïdes totaux ; (C) : dosage des tannins Condensés.....	129
Figure 26 : Le taux en polyphénols totaux des extraits aqueux et éthanoliques de deux variétés de fruits de <i>F. carica</i> . L.....	130
Figure 27 : Le taux de flavonoïdes totaux d'extraits aqueux et éthanoliques de deux variétés de fruits de <i>F. carica</i>	133
Figure 28 : Le taux de tannins condensés des extraits aqueux et éthanoliques de deux variétés de fruits de <i>F. carica</i>	136
Figure 29 : Courbe d'étalonnage de Maltose (A : quantification des sucres totaux ; B : quantification des sucres réducteurs).....	138
Figure 30 : Le taux de sucres totaux des extraits aqueux et éthanoliques de deux variétés de fruits de <i>F. carica</i>	139
Figure 31 : Le taux de sucres réducteurs des extraits aqueux et éthanoliques de deux variétés de fruits de <i>F. carica</i>	141
Figure 32 : Pourcentages d'inhibition de DPPH en fonction des différentes concentrations utilisées d'acide ascorbique.....	144
Figure 33 : Pourcentages d'inhibition du radical DPPH en fonction des différentes concentrations des extraits de <i>F. carica</i>	144
Figure 34 : Comparaison des pourcentages d'inhibition du radical DPPH de standard (acide ascorbique) avec les extraits de fruits de <i>F. carica</i>	145
Figure 35 : Comparaison de l'activité de piégeage du radical DPPH des extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des variétés Az sombre et Ta claire de fruits de <i>F. carica</i>	146
Figure 36 : Pourcentages d'inhibition du radical ABTS en fonction des différentes concentrations utilisées de Trolox.....	149
Figure 37 : Pourcentages d'inhibition du radical ABTS en fonction des différentes	150

concentrations des extraits de <i>F. carica</i>	
Figure 38: Comparaison des pourcentages d'inhibition du radical ABTS de standard (Trolox) avec les extraits de fruits de <i>F. carica</i>	151
Figure 39 : Comparaison de l'activité de piégeage du radical ABTS des extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des variétés Az sombre et Ta claire de fruits de <i>F. carica</i>	152
Figure 40: Courbe d'étalonnage du sulfate de fer heptahydraté ($\text{FeSO}_4, 7\text{H}_2\text{O}$) utilisé pour la détermination de l'activité antioxydante des extraits de <i>F.carica</i>	154
Figure 41: Comparaison du pouvoir de réduction du fer des extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des variétés Az sombre et Ta claire de fruits de <i>F. carica</i>	155
Figure 42 : Variations en pourcentage d'augmentation de volume des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux de la variété Az au fil du temps.....	159
Figure 43: Variations en pourcentage d'augmentation de volume des pattes des souris traitées par l'extrait éthanolique de la variété Az au fil du temps.....	160
Figure 44: Variations en pourcentage d'augmentation de volume des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux de la variété Ta au fil du temps.....	161
Figure 45: Variations en pourcentage d'augmentation de volume des pattes des souris traitées par l'extrait éthanolique de la variété Ta au fil du temps.....	161
Figure 46 : Comparaison des pourcentages d'augmentation du volume des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az au fil du temps.....	162
Figure 47 : Comparaison des pourcentages d'augmentation du volume des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta au fil du temps.....	163
Figure 48: Comparaison des pourcentages d'augmentation du volume des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux des variétés Az et Ta au fil du temps.....	164
Figure 49: Comparaison des pourcentages d'augmentation du volume des pattes des souris traitées par l'extrait éthanolique des variétés Az et Ta au fil du temps.....	165
Figure 50: Variations en pourcentage d'inhibition de l'œdème inflammatoire des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux de la variété Az au fil du temps.....	166
Figure 51: Variations en pourcentage d'inhibition de l'œdème inflammatoire des pattes des souris traitées par l'extrait éthanolique de la variété Az au fil du temps.....	167
Figure 52: Variations en pourcentage d'inhibition de l'œdème inflammatoire des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux de la variété Ta au fil du temps.....	168
Figure 53 : Variations en pourcentage d'inhibition de l'œdème inflammatoire des pattes des souris traitées par l'extrait éthanolique de la variété Ta au fil du temps.....	169

Figure 54: Comparaison des pourcentages d'inhibition d'œdème inflammatoire des souris traitées par l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az au fil du temps.....	170
Figure 55: Comparaison des pourcentages d'inhibition d'œdème inflammatoire des souris traitées par l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta au fil du temps.....	171
Figure 56: Comparaison des pourcentages d'inhibition de l'œdème inflammatoire des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux des variétés Az et Ta au fil du temps.....	172
Figure 57: Comparaison des pourcentages d'inhibition de l'œdème inflammatoire des pattes des souris traitées par l'extrait éthanolique des variétés Az et Ta au fil du temps.....	172
Figure 58 : Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris des groupes témoins.....	174
Figure 59 : Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris de groupe standard.	175
Figure 60: Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris prétraitées par D1 (250mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az.....	176
Figure 61: Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris prétraitées par D1 (250mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Ta.....	176
Figure 62 : Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris prétraitées par D2 (350mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az.....	177
Figure 63: Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris prétraitées par D2 (350mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Ta.....	177
Figure 64 : Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris prétraitées par D3 (500mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az.....	178
Figure 65: Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris prétraitées par D3 (500mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Ta.....	178
Figure 66: Aspect macroscopique des estomacs des souris.....	181
Figure 67: Variation du pH gastrique.....	183
Figure 68 : Variation de l'acidité totale.....	186
Figure 69: Coupes histologiques des tissus gastriques des souris des groupes témoins.....	191
Figure 70: Coupes histologiques des tissus gastriques des souris du groupe standard prétraité avec l'Oméprazole à 20 mg/kg.....	192
Figure 71: Coupes histologiques des tissus gastriques des souris prétraitées par D1 (350mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az.....	193
Figure 72 : Coupes histologiques des tissus gastriques des souris prétraitées par D1 (350mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Ta.....	193

Figure 73: Coupes histologiques des tissus gastriques des souris prétraitées par D2 (500mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az.....	195
Figure 74: Coupes histologiques des tissus gastriques des souris prétraitées par D2 (500mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Ta.....	195
Figure 75 : Dosage d'Aspartate aminotransférase sérique.....	201
Figure 76 : Dosage de l'alanine aminotransférase sérique.....	202
Figure 77 : Dosage de bilirubine totale (BILT).....	204
Figure 78 : Dosage de bilirubine Directe sérique.....	205
Figure 79 : Dosage de phosphatase alcaline sérique.....	207
Figure 80 : Dosage des protéines hépatiques totales tissulaires chez les groupes des rats.....	210
Figure 81 : Dosage des protéines rénales totales tissulaires chez les groupes des rats.....	211
Figure 82 : Dosage de MDA hépatique exprimé en nmol/g de tissus.....	214
Figure 83 : Dosage de MDA rénal exprimé en nmol/g de tissus.....	215
Figure 84 : Taux en catalase tissulaire hépatique exprimés en mmol H ₂ O ₂ / mg de protéines chez les rats d'étude.....	218
Figure 85 : Taux en catalase tissulaire rénale exprimés en mmol H ₂ O ₂ / mg de protéines chez les rats d'étude.....	219
Figure 86 : Taux en glutathion réduit hépatique exprimés en µmol / g de tissu chez les rats d'étude.....	221
Figure 87 : Taux en glutathion réduit rénale exprimés en µmol / g de tissu chez les rats d'étude.....	223
Figure 88: Coupes histologiques de tissu hépatique des rats du groupe témoin négatif (sain).	225
Figure 89 : Coupes histologiques de tissu hépatique des rats du groupe témoin positif.....	226
Figure 90 : Coupes histologiques de tissu hépatique des rats du groupe standard.....	227
Figure 91 : Coupes histologique des tissus hépatiques des rats traités par D1 (300 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az.....	228
Figure 92 : Coupes histologique des tissus hépatiques des rats traités par D1 (300 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta.....	228
Figure 93 : Coupes histologique des tissus hépatiques des rats traités par D2 (600 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az.....	229
Figure 94 : Coupes histologique des tissus hépatiques des rats traités par D2 (600 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta.....	229
Figure 95: Coupes histologiques de tissus rénaux des rats des groupes témoins négatif.....	231

Figure 96: Coupe histologique de tissu rénal des rats de groupe témoins standard.....	232
Figure 97: Coupes histologique des tissus rénaux des rats traités par D1 (300 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az.....	233
Figure 98 : Coupes histologique des tissus rénaux des rats traités par D1 (300 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta.....	233
Figure 99 : Coupes histologique des tissus rénaux des rats traités par D2 (600 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az.....	234
Figure 100: Coupes histologique des tissus rénaux des rats traités par D2 (600 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta.....	234

LISTE DES ABREVIATIONS

$FeSO_4 \cdot 7H_2O$: sulfate de fer Hyptahydrate.	$H_3PMO_{12}O_{40}$: Acide phosphomolybdique.
$H_3PW_{12}O_{40}$: Acide phosphotungstique.	Mo_8O_{23} : molybdène.
W_8O_{23} : L'oxyde de tungstène.	[Fe (II) -TPTZ]: complexe 2, 4, 6-tripyridyl-s-triazine en fer ferreux.
[Fe (III) -TPTZ]: Complexe 2, 4, 6-tripyridyl-s-triazine en fer ferrique.	1O : l'oxygène singlet
3,4-DHBA : L'acide 3,4-dihydroxybenzoïque.	3-HBA : L'acide 3-hydroxybenzoïque.
4-HBA : L'acide 4-hydroxybenzoïque.	5-LOX : L'enzyme 5-lipoxygénase
Abs : Absorbance.	ABTS : L'acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique).
ADN : l'acide désoxyribonucléique	AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien.
AIS : Anti-inflammatoire Stéroïdien.	$AlCl_3$: Trichlorure d'aluminium.
ALAT : L'alanine aminotransférase.	ALB : albumine
ANOVA : Analyse de la variance.	ARNm : l'acide ribonucléique messenger
ASAT : L'aspartate aminotransférase.	Az : Azendjar.
BBC : Bleu de coomassie.	BHA : hydroxyanisole butylé
BHT : hydroxytoluène butylé	BIL : Bilirubine
BILD : Bilirubine directe.	BILT : Bilirubine totale.
BSA : Bovin sérum albumin : Le sérum albumine de bovin.	BVR : biliverdine réductase
$C_4H_6O_3$: Anhydride acétique.	CAT : catalase

CCL4 : Tétrachlorure de carbone : Tétrachlorométhane.	CI 50% : Concentration inhibitrice.
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.	CMV : cytomégalovirus
COX : cyclooxygénase	CP : Céruloplasmine
DAD : Diode array detector : Détecteur à matrice de diodes.	DNS : Acide 3,5-dinitrosalicylique.
DO : Densité optique.	DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl ; α , α -diphényl- β -picrylhydrazyle.
DTNB : Acide 5,5dithiodis-2-nitrobenzoïque.	EAG : Equivalent acide gallique.
EC : Equivalent catéchine.	ECL : les cellules Enterochromaffin-Like
ECP : protéines cationiques éosinophiles.	EMA : Equivalent maltose.
EQ : Equivalent quercétine.	ER : réticulum endoplasmique
ETC : chaîne de transport d'électrons	FCR :réactif de Folin-ciocalteu.
FeCl ₃ : Chlorure de fer.	FER : Ferritine
FRAP: Ferric Reducing Antioxydant Power.	GC : Les glucocorticoïdes
GLP-1 : Glucagon-like peptide-1	GOT : Glutamate-oxaloacétate transaminase.
GPx : glutathion peroxydase	GRx : Glutathion réductase
GSH : glutathion	H&E : Hématoxyline & éosine.
H ₂ : prostaglandine	H ₂ O ₂ : peroxyde d'hydrogène
H ₂ S : Le Sulfure d'hydrogène.	H ₂ SO ₄ : Acide sulfurique.
HCl : Acide chlorhydrique.	HDC : histidine par l'histidine décarboxylase
HMF : Hydroxy-méthylfurfural.	HOCl : l'acide hypochloreux
HP : l'Helicobacter pylori	HPLC-DAD : Chromatographie liquide à haute performance couplé à Détecteur à matrice de diodes.
IFN : Les Interférons	IL : l'interleukine
IP : Intrapéritonéale.	IPP : Les inhibiteurs de la pompe à proton
ITAFV : Institut Technique De L'arboriculture Fruitière Et De La Vigne.	
LES : lupus érythémateux systémique	LT : Les leucotriènes.
MA : maladies auto-immunes	MBP : la peroxydase, de la protéine basique majeure
MDA : Malondialdéhyde.	MDH : Malate déshydrogénase.

MTs : métallothionéine	NaCl : Chlorure de sodium.
NaOH : Hydroxyde de sodium.	NH ₄ OH : Ammoniaque.
NMRI : Naval Medical Research Institute : Institut de recherche médicale de la marine	NO : oxyde nitrique
OCDE : l'Organisation de coopération et de développement économiques.	OH* : radical hydroxyle
OMS : Organisation Mondiale de la Santé	ONAB : Office National d'Aliment du Bétail
P.C : Poids Corporel.	P.O : per os (voie orale).
P/V : poids/volume.	PAF: Facteur d'activation des plaquettes
PAL : phosphatase alcaline.	PG : prostaglandine.
PMN : neutrophiles poly-morpho-nucléaires	PR : polyarthrite rhumatoïde
PTFE : polytétrafluoroéthylène.	RNS : les espèces réactives de l'azote
ROS : espèces réactives de l'oxygène	SOD : le superoxyde dismutase
SZE : Le syndrome de Zollinger-Ellison	Ta : Taamriouth.
TBA : Acide thiobarbiturique.	TBARS : Substances réactives à l'acide thiobarbiturique.
TBHQ : tert-Butylhydroquinone	TCA : L'acide trichloracétique.
TCM : médecine traditionnelle chinoise	TNB : Acide thionitrobenzoïque.
TNF : Facteur de nécrose tumorale	TPTZ: 2,4,6-Tris (2-pyridyl)-s-triazine.
VIH : le virus de l'immunodéficience humaine	

Introduction

Introduction :

De nombreuses maladies principalement liées à l'inflammation issue selon plusieurs études du stress oxydatif sont propagées.

L'homme a su tirer de son environnement une matrice de remèdes naturels pour soigner les différentes maladies et troubles physiologiques où les plantes médicinales ont formé les principaux traitements.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), près de 80% de la population mondiale dépend de la médecine traditionnelle à base des plantes comme soin de santé primaire (OMS, 2012). De même l'industrie pharmaceutique considère les plantes médicinales comme matière première indispensable pour la synthèse des nouveaux médicaments car elles représentent une large gamme de composés phytochimiques sans effets néfastes pour la santé, d'où on observe un intérêt croissant des chercheurs scientifiques pour étudier les principes actifs et les propriétés biologiques des plantes.

Les extraits de plantes sont une source de molécules bioactives naturelles telles que les polyphénols connus pour leurs propriétés thérapeutiques. Ils sont étudiés pour leur application potentielle comme traitement alternatif des troubles infectieux et inflammatoires (Tauchen et al., 2016).

Aujourd'hui, l'accent est mis sur la consommation d'aliments naturels. Ce qui a incité les chercheurs à rechercher des substances bioactives présentant de nombreux avantages et pouvant être adaptées à la consommation humaine (Arackal et Parameshwari, 2021).

La consommation de fruits et légumes peut réduire le risque de nombreux troubles causés par les radicaux libres, tels que les maladies cardiovasculaires et le cancer. Dans laquelle des composés bioactifs tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les vitamines ont été suggérés comme étant responsables de l'activité antioxydante (Proteggente et al., 2002 ; Wojdyło et al., 2016).

Le figuier (*Ficus carica* L.) est l'un des arbres appartenant à la famille des Moraceae (Mahmoudi et al., 2016), il fait partie des plus anciens arbres fruitiers que l'homme a cultivé (Oliveira et al., 2009) d'où la région méditerranéenne est le lieu de naissance et la source de son dispersion dans la zone méditerranéenne (Çalışkan et Polat, 2011).

L'Algérie avec son climat méditerranéen et sa vaste superficie, est un des premiers pays producteurs des figues classé le 5^{ème} au monde (FAO, 2019). Ces fruits possèdent de nombreuses vertus thérapeutiques qui ont fait leurs preuves dans le traitement de divers désordres tels que les troubles gastro-intestinales, respiratoires, cardiovasculaires, inflammatoires et autres (Patil et Patil, 2011 ; Abdel-Rahman et al., 2021).

Dans le but de savoir les secrets des propriétés pharmacologiques des figues Algériennes, deux variétés locales de figues destinées à consommation majeurs comme alicaments ont été évaluées afin de trouver une base scientifique à leurs recommandations ainsi que d'évaluer leurs propriétés chimiques et biologiques.

Dans ce contexte, notre travail de recherche se résume en deux axes principaux.

- ✓ Une première partie bibliographique consacrée à une recherche sur l'inflammation, l'ulcération, les phénomènes du stress oxydant ainsi que des généralités sur la plante d'intérêt et sa composition chimique.
- ✓ Partie expérimentale basée sur les points suivants :
 - Etude phytochimique qualitative et quantitative sur les divers composés phénoliques.
 - Analyse HPLC-DAD des divers composés phénoliques.
 - Etude de l'activité antioxydante *in vitro* avec les tests : DPPH, ABTS et FRAP.
 - Evaluation de l'activité antiinflammatoire *in vivo*.
 - Evaluation de l'activité antiulcéreuse *in vivo*.
 - Evaluation de l'activité antioxydante *in vivo*.
 - Etude histologique complémentaire sur les divers organes ciblés les activités étudiées.

Chapitre 1

Analyse bibliographique

1. L'inflammation :**1.1. Historique :**

Le terme d'inflammation est connu depuis l'Ancien Testament biblique. L'une des premières descriptions des processus inflammatoires est fournie dans les papyrus égyptiens d'*Edwin Smith* vers 1520 avant Jésus-Christ. Ces papyrus copies d'autres encore plus anciens (3400 avant J.-C.), décrivent 48 cas de blessures, de traumatismes et même de chirurgie (**Cavaillon, 2021**), et depuis, ce terme a subi des explications comme celles du médecin encyclopédiste romain « *Cornelius Celsus* » qui semble être le premier qui a défini les symptômes cliniques de l'inflammation au 1^{er} siècle et qui l'a expliqué comme : « rubor » (rougeur), « tumor » (gonflement) avec « calor » (chaleur) et « dolor » (douleur) (**Medzhitov, 2010; Nair et al., 2021**).

La base des quatre signes cardinaux de l'inflammation a été révélée plus tard par *Augustus Waller* (1846) et *Julius Cohnheim* (1867), qui ont découvert l'émigration des leucocytes des vaisseaux sanguins et d'autres modifications vasculaires caractéristiques d'une réponse inflammatoire aiguë (**Medzhitov, 2010**).

Le cinquième signe cardinal : « *functio laesa* » (perturbation de la fonction), a été ajouté par *Rudolph Virchow* en 1858 dans son livre « *Cellular pathology* ». Ce signe accompagne tous les processus inflammatoires en revanche aux quatre premiers signes qui s'accompagnent uniquement avec l'inflammation aiguë (**Medzhitov, 2010**).

Une étape importante est arrivée à la découverte de la phagocytose par *Elie Metchnikoff* et sa théorie de l'immunité cellulaire développée en 1892. Metchnikoff a mis l'accent sur les aspects bénéfiques de l'inflammation et a souligné le rôle clé des macrophages et des microphages (neutrophiles) dans la défense et dans le maintien de l'homéostasie tissulaire (**Tauber, 2003**).

Enfin, l'établissement de la théorie des germes de la maladie à la fin du 19^{ème} siècle par *Robert Koch* et *Louis Pasteur* a été crucial pour apprécier les agents microbiens comme principaux inducteurs de la réponse inflammatoire aiguë (**Medzhitov, 2010**).

1.2. Définition :

Le mot inflammation vient du mot latin « *inflammar* » (bruler) d'*oliveira* (**Abdulkhaleq et al., 2018**).

En 2007, *Ferrero Miliani* a précisé que l'inflammation est une réponse immunitaire non spécifique qui se développe en réponse à tout type de blessure, et indique une accélération du flux sanguin, une vasodilatation, une augmentation du métabolisme cellulaire,

une réponse aux médiateurs solubles, un afflux de cellules et une extravasation de fluides (Nair et al., 2021).

Actuellement, le lexique médical stipule que l'inflammation est une réaction de défense locale ou systémique dans le tissu générée par des stimuli internes ou externes qui peuvent être d'origine chimique, physique, ou même biologique (réponse immunitaire) ou infectieuse afin de réparer les dommages tissulaires et d'empêcher une nouvelle progression. On suppose que les lésions tissulaires et l'exposition à des irritants ou à des agents pathogènes sont les principales raisons de la réaction inflammatoire aiguë. Bien que dans des conditions normales ses réactions soient circonscrites, elle se transforme en un état chronique lors d'une exposition prolongée à des stimuli inflammatoires (Blomqvist et Engblom, 2018 ; Nair et al., 2021).

1.3. Causes de l'inflammation :

- **Infection :** plusieurs toxines d'origine virale, bactérienne ou fongique peuvent déclencher une inflammation légère ou grave.
- **Corps étrangers :** La saleté, les échardes peuvent provoquer une inflammation. Les corps étrangers peuvent provoquer des lésions tissulaires traumatiques ou introduire différents microbes.
- **Nécrose :** La nécrose d'un tissu peut provoquer une inflammation, que ça soit la cause de la mort cellulaire est suite à une blessure physique ou chimique ou à une ischémie (infarctus du myocarde).
- **Hypersensibilité :** L'hypersensibilité est une réponse immunitaire exagérée contre un antigène ou un allergène qui peut provoquer de graves maladies ou des lésions tissulaires (Ratan et al., 2022).

1.4. Types d'inflammation :

L'inflammation développée en réponse à une lésion tissulaire ou à des agents pathogènes peut être subdivisée en inflammation aiguë et chronique.

1.4.1. Inflammation aigue :

L'invasion par des agents inflammatoires ou un non-antigène stimule le système immunitaire inné et donc les réponses immunitaires. Il s'agit des mécanismes actionnés tels que la sérotonine et l'histamine, l'augmentation de la pénétrabilité vasculaire, la sécrétion de facteurs chimiotactiques et l'hyper-expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales (Nair et al., 2021). L'inflammation aigue est donc l'expulsion des protéines plasmatiques et des fluides avec la relocalisation simultanée des neutrophiles, dans la zone affectée (Murthy et al., 2013). Les principaux médiateurs chimiques les plus produits au cours d'une

inflammation aiguë sont : les leucotriènes, la bradykinine, la prostaglandine, l'histamine, l'anaphylo-toxine et l'oxyde nitrique (Murthy *et al.*, 2013).

L'inflammation aiguë est temporaire jusqu'à ce que les agents causals de cette inflammation disparaissent. Pour que cela réalise, la cyclooxygénase (COX) doit être inhibée. C'est le principal facteur responsable qui convertit l'acide arachidonique en prostaglandine H2, où la prostaglandine H2 augmente radicalement pendant l'inflammation (Nair *et al.*, 2021).

1.4.2. Inflammation chronique:

Le processus de l'inflammation conduit normalement au rétablissement. Cependant, si la destruction ciblée et la réparation assistée ne sont pas correctement progressives cela peut conduire à une inflammation chronique également appelée non résolutive (Nathan, 2002).

L'inflammation chronique est une réponse prolongée, mal régulée et inadaptée qui implique une inflammation active, une nécrose et une destruction des tissus contribuant significativement à une aggravation des maladies comme : l'athérosclérose, l'obésité, le cancer, les maladies pulmonaires, l'asthme, les maladies intestinales, maladies neuro-dégénératives... etc. (Nathan et Ding, 2010 ; Murthy *et al.*, 2013). L'inflammation chronique se subdivise en deux types

➤ **Inflammation chronique primaire:**

Se caractérise par une réaction claire marquée par une augmentation de la perméabilité et de la vascularisation, une infiltration de neutrophiles. En outre, des réponses immunitaires à médiation cellulaire sont générées contre les cellules de l'organisme qui deviennent la proie du système immunitaire (Nair *et al.*, 2021).

➤ **Inflammation chronique secondaire:**

Ce type survient lorsque l'inflammation aiguë persiste en raison de l'exposition continue aux agents qui transforme les lésions inflammatoires en inflammation chronique pour expulser les cellules poly morpho-nucléaires et normaliser l'activation endothéliale, la perméabilité vasculaire et la vasodilatation. La progression de l'inflammation évoque l'infiltration de cellules principalement mononucléaires, telles que les lymphocytes et les cellules de la série monocyte-macrophage. Par exemple, une infection chronique telle que la tuberculose qui forme la sarcoïdose, la dermatite de contact ; le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le cytomegalovirus (CMV) (Nair *et al.*, 2021). La différence entre l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique se résumé dans le tableau suivant :

Tableau1. Différence entre inflammation aiguë et inflammation chronique.

Critères	Inflammation aiguë	Inflammation chronique
Durée	Quelques jours	Des mois et des années
Agents causals	Tissu blessé, agent pathogène	Inflammation aiguë prolongée : réactions auto-immunes, agent pathogène non dégradable, invasion prolongée de corps étrangers
Début de l'action	Immédiatement	Retardé
Principales cellules impliquées	Les cellules mononucléaires (macrophages, monocytes), neutrophiles	Cellules mononucléaires (fibroblastes, macrophages, monocytes, plasmocytes, lymphocytes)
Résultats	Résolution, inflammation chronique, formation d'abcès	Fibrose, destruction des tissus

1.5. Les caractéristiques morphologiques de l'inflammation :

Au sein de l'organisme, différents modèles d'inflammation ont été observés au cours de l'inflammation aiguë et chronique.

- **Inflammation granulomateuse** : caractérisée par des collections focales de macrophages, de cellules épithélioïdes, et de cellules géantes multi-nucléées exemple la tuberculose, la lèpre.
- **Inflammation purulente** : résulte d'une forte concentration des neutrophiles, de matières cellulaires mortes et de molécules inflammatoires telles que les cytokines et les lysozymes. Elle peut se déclencher par une infection par des bactéries pyogènes.
- **Inflammation fibrineuse** : se caractérise par un dépôt de fibrine, elle est observée généralement dans les cavités séreuses, elle peut être aiguë ou chronique.
- **Inflammation séreuse** : c'est une inflammation aiguë caractérisée par un épanchement abondant de liquide séreux non visqueux exemple les cloques cutanées (Ratan et al., 2022).

1.6. Mécanisme, résolution et manifestation clinique de l'inflammation :

L'inflammation est un processus complexe, car de nombreux événements se produisent simultanément et une panoplie des médiateurs et de différents facteurs agissent ensemble dans le but d'éliminer l'agent agresseur et de permettre la reconstruction et de restauration de l'intégrité et de la fonction des tissus endommagés (Weill et Batteaux, 2003 ; Ratan et al., 2022).

La réponse inflammatoire se déroule en quatre phases : l'initiation de l'inflammation c'est la reconnaissance des signaux de danger, la transition ou le recrutement de cellules sur le site d'infection, l'élimination du pathogène, la résolution et le retour à un nouvel état d'homéostasie (**Barton, 2008 ; Serhan et al., 2020**).

La réaction inflammatoire se caractérise par l'apparition des signes cardinaux qui sont l'augmentation de la température (fièvre) qui est un symptôme courant des maladies infectieuses et inflammatoires (**Blomqvist et Engblom, 2018**) la rougeur, de la douleur et de la tuméfaction (**Zigterman et Dubois, 2022**).

A l'échelle immunitaire, ces symptômes sont traduits comme suite :

Deux événements marqués sont impliqués dans l'inflammation (vasculaire et cellulaire). L'inflammation commence par une lésion cellulaire suite à un déclencheur endo ou exogène qui initié les étapes inflammatoires vasculaires. Tout d'abord, une vasoconstriction instantanée se produit après la lésion cellulaire, cette vasoconstriction est suivie par une vasodilatation qui implique les médiateurs inflammatoires comme les mastocytes qui libèrent de l'histamine, des leucotriènes, des prostaglandines, et de la bradykinine (**Ratan et al., 2022**).

En raison de la sécrétion de médiateurs chimiques au début de la vasodilatation, la perméabilité vasculaire augmente et crée des espaces entre les cellules endothéliales, ce qui entraîne une augmentation de la fuite de protéines liquides, un gonflement et une douleur accompagnée de fièvre après que la transsudation se produit. L'entrée des leucocytes des cellules vasculaires dans l'espace extravasculaire à travers ces espaces est appelée émigration, et l'ensemble du processus est appelé margination des leucocytes (**Chen et al., 2018**).

L'étape suivante implique l'extravasation des leucocytes, au cours de laquelle les principales cellules phagocytaires (les neutrophiles, les monocytes/macrophages) entrent dans l'espace extravasculaire pour tuer les phagocytes. Les neutrophiles agissent en plus grand nombre en cas aiguë, et les macrophages en cas chronique. Le processus de déplacement qui mène à l'extravasation se fait en quatre étapes : Les leucocytes se fixent à la paroi vasculaire (adhésion), elles circulent dans la paroi cellulaire pour trouver un endroit fixe pour accéder à l'extracellulaire, elles se collent à cet endroit fixe et finalement passent de la cellule intravasculaire à l'espace extravasculaire ce qui est appelé extravasation (**Ratan et al., 2022**).

Une fois dans l'espace, les leucocytes s'attirent grâce à la chimiotaxie aux agents pathogènes pour établir la phagocytose (détérioration de composants étrangers). Les principaux étapes de

la phagocytose sont : L'engloutissement leucocytaire au cours du quelle des pseudopodes sont créés par les leucocytes, et les cellules étrangères sont prises en charge par un phagosome. Les phagocytes sont entourés de lysosomes présents dans les leucocytes, qui sont alors appelés phagolysosomes. Les lysosomes détruisent les phagocytes en sécrétant des enzymes hydrolytiques. Enfin, les débris sont éjectés à l'extérieur des leucocytes, et l'inflammation est initiée (**Ratan et al., 2022**).

1.6.1. Les cellules de la réponse inflammatoire :

Chaque type d'inflammation est médiée par un mécanisme différent.

Au cours d'une réponse inflammatoire, un groupe d'agents chimiotactiques tels que les endotoxines microbiennes, les interleukines, et les sécrétions des basophiles (facteur d'activation des plaquettes, l'histamine, et leucotriène B) peuvent stimuler une infiltration intense de leucocytes en quelques minutes (**Abdulkhaleq et al., 2018**).

Dans le cas d'une inflammation aiguë, les **neutrophiles** parfois appelés neutrophiles polymorphonucléaires (PMN) sont les premières cellules recrutées sur le site d'inflammation afin de digérer les résidus de la phagocytose, mais peuvent aussi être libérés et endommager les tissus de l'hôte au niveau du site inflammatoire (**Germolec et al., 2018**).

Les **neutrophiles** migrent du sang vers le site de la lésion en raison de la vasodilatation et de la perméabilité vasculaire suite à la dégranulation des basophiles, l'activation du complément ou la libération de prostaglandines et de leucotriènes (**Germolec et al., 2018**).

Les **basophiles** et les mastocytes contiennent des granules cytoplasmiques qui servent de réservoirs pour les médiateurs solubles qui fonctionnent dans de nombreux aspects de la réponse inflammatoire (**Germolec et al., 2018**).

Les **mastocytes** libèrent de l'hormone telle que les prostaglandines, les leucotriènes et l'histamine qui participent à la réaction de l'inflammation en agissant comme médiateurs de la vasodilatation et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire caractéristiques de la réponse vasculaire aiguë. (**Weill et Batteaux, 2003 ; Zakaria et al., 2012**).

Le **facteur d'activation des plaquettes** (PAF) est sécrété par les mastocytes par les mastocytes conduit à une augmentation de la libération de médiateurs inflammatoires par les plaquettes, ce qui active les neutrophiles (**Germolec et al., 2018**).

Les **éosinophiles** sont les principales cellules inflammatoires associées avec des réponses d'hypersensibilité et une élimination des infections parasitaires. Ils sont recrutés par plusieurs facteurs, dont l'interleukine (IL)-2, l'IL-5, l'IL-16, l'histamine, les peptides neutrophiles et

certaines protéines du complément. Leur activation libère de la peroxydase, de la protéine basique majeure (MBP), de neurotoxine dérivée des éosinophiles et de protéines cationiques éosinophiles (ECP) (**Germolec et al., 2018**).

Les plaquettes, interviennent rapidement et agissent localement comme système de coagulation sur les sites d'atteinte de blessure et d'infection en facilitant la formation de caillots et d'empêcher les fuites des vaisseaux endommagés (**Weyrich et Zimmerman, 2004**). Leur fonction est la libération d'espèces réactives de l'oxygène, qui peuvent contribuer aux dommages tissulaires, et la production de médiateurs tels que l'héparine et la sérotonine, qui favorisent l'état vasodilatateur de la réponse vasculaire aiguë.

La thrombocytose est une augmentation du nombre de plaquettes dans le sang périphérique qui se manifeste comme une réponse primaire à une hémorragie, une inflammation aiguë ou une infection, ou se développe comme résultat secondaire de certaines conditions inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde (**Kosone et al., 2007**).

Les lymphocytes T et B peuvent sécréter des anticorps ou des cytokines lors de l'inflammation chronique où ces derniers participent aux dommages tissulaires ou au recrutement de cellules inflammatoires. Les cellules lymphoïdes innées, dépourvues de récepteurs antigéniques des lymphocytes, sécrètent des cytokines qui combattent les infections et les maladies inflammatoires (**Sonnenberg et Artis, 2015**).

Les macrophages, s'accumulent sur le site de la blessure après une infiltration lymphocytaire. Ils servent de cellules présentatrices d'antigènes et contribuent également à stimuler et à perpétuer la réponse immunitaire en libérant une variété de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires stimulant les lymphocytes qui jouent un rôle prédominant dans la régulation et la résolution de la réponse inflammatoire. Les monocytes peuvent être recrutés dans la moelle osseuse et continuer à se différencier en macrophages (**Germolec et al., 2018**).

Les globules rouges malgré qu'elles ne sont pas considérées comme médiateurs ou participantes primaires de l'inflammation, elles peuvent s'être affectées par les processus inflammatoires et en être le reflet. Le processus à médiation immunitaire et potentiellement la destruction des globules rouges peut déclencher une réponse inflammatoire (**Germolec et al., 2018**).

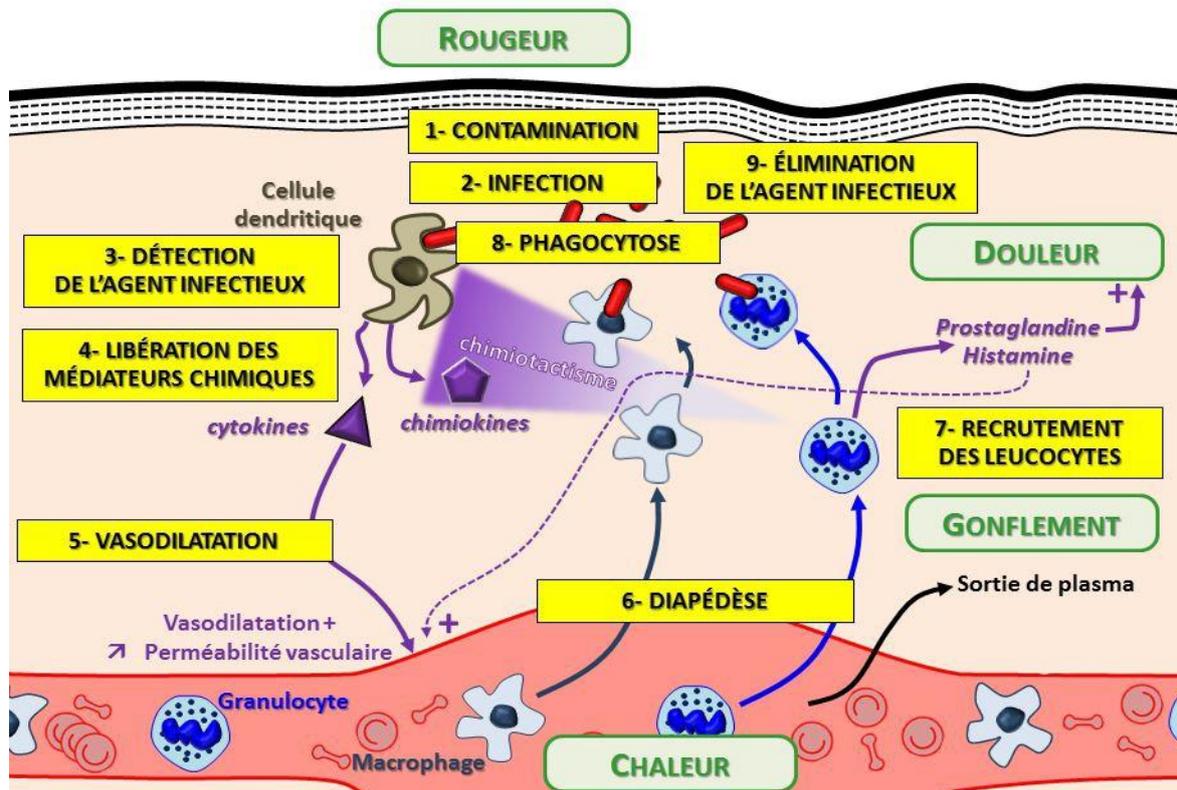


Figure 01 : Schéma de la réaction inflammatoire (Harle, 2022).

1.6.2. Les médiateurs de la réponse inflammatoire :

Un médiateur peut être défini comme un agent chimique endogène qui participe activement au développement de la réponse inflammatoire (Stoughton, 1966). Au cours de l'inflammation, un groupe de médiateurs sécrétés et d'autres molécules de signalisation (par exemple, l'histamine, les prostaglandines, les leucotriènes, les radicaux libres dérivés de l'oxygène et de l'azote, et sérotonine) est libéré par les cellules de défense immunitaire (Abdulkhaleq et al., 2018). Les médiateurs chimiques libérés comprennent :

- Des amines vaso-actives comme l'histamine et la sérotonine.
- Des peptides (par exemple, la bradykinine).
- Des eicosanoïdes (par exemple, thromboxanes, leucotriènes et prostaglandines).
- **Les amines vaso-actives :**
- **L'histamine :**

L'histamine est une amine vaso-active libérée principalement par les mastocytes où les basophiles peuvent également le produire. L'histamine provoque une vasodilatation, un œdème et une contraction des muscles lisses (Stoughton, 1966 ; White, 1999 ; Galvão et al., 2018).

➤ **La sérotonine :**

La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est une amine produite par les cellules entérochromaffines et se trouve principalement dans la périphérie et dans le tractus gastro-intestinal. Elle est également produite avec quantité inférieure par rapport aux cellules entérochromaffines par les cellules neuronales, les lymphocytes T, les monocytes et les mastocytes. La sérotonine joue le rôle d'une hormone, un modulateur immunitaire et neurotransmetteur, elle agit dans les réponses inflammatoires, la cicatrisation des plaies, la régulation des fonctions physiologiques, la vasoconstriction et la motilité intestinale (**Galvão et al., 2018**).

➤ **Les peptides :**

➤ **La bradykinine :**

La bradykinine est un nano-peptide créé à partir du plasma. Il se compose de neuf (bradykinine) ou dix (kallidine) acides aminés d'où le système (Kinin-Kallikrein). Deux récepteurs distincts présents pour les bradykinines qui ont été appelé : B1 et B2. Semblable à l'histamine et à la sérotonine, la bradykinine peut augmenter la synthèse des prostaglandines et produit localement de la douleur (**Abdulkhaleq et al., 2018**).

➤ **Les eicosanoïdes :**

L'acide arachidonique est le précurseur de la synthèse des médiateurs biologiquement actifs appelés eicosanoïdes. Ces derniers comprennent les produits de la 5-lipoxygénase (leucotriène et l'acide 5-hydroxyeicosatétraénoïque), les cyclooxygénases (prostaglandines et thromboxanes) et la 12-lipoxygénase (acide 12-hydroxyeicosatétraénoïque) (**Abdulkhaleq et al., 2018**).

➤ **L'enzyme 5-lipoxygénase (5-LOX).**

Présente dans les cellules immunitaires d'origine myéloïde : les cellules mononucléaires telles que les nécrophages et les lymphocytes et dans les leucocytes polymorphonucléaires tels que les neutrophiles et les éosinophiles. Les érythrocytes, les plaquettes, les cellules endothéliales et les cellules T sont 5-LOX négatifs (**Abdulkhaleq et al., 2018**).

➤ **La cyclo-oxygénase (COX):**

Est une enzyme qui intervient dans la synthèse des protéinoïdes, dont les puissantes prostaglandines pro-inflammatoires et le métabolisme de l'acide arachidonique, qui existe sous au moins deux isoformes : cyclooxygénase-1 et -2. La COX-1 participe à la réaction inflammatoire en harmonie avec COX-2 (**Abdulkhaleq et al., 2018**).

➤ **Les leucotriènes (LT) :**

Les leucotriènes sont dérivés de l'acide arachidonique générés par la plupart des types de cellules qui participent à réactions inflammatoires, y compris les mastocytes, les basophiles, éosinophiles, neutrophiles et monocytes. En tant que médiateurs chimiques de l'inflammation, ils ont une activité biologique similaire à celle de l'histamine (**White, 1999 ; Galvão et al., 2018**).

➤ **La prostaglandine :**

La prostaglandine est également un dérivé d'acide arachidonique généré par la cyclooxygénase. Ses effets biologiques générées au cours des réactions dépendantes des mastocytes dans les tissus comprennent la modulation de la contractilité des muscles lisses, la perméabilité vasculaire, les sensations de la douleur, ainsi que l'agrégation des plaquettes. Comme la 5-lipoxygénase, la cyclooxygénase catalyse la formation d'intermédiaires relativement instables, PG2 et PGH2 (**White, 1999**).

➤ **Le facteur d'activation plaquettaire (PAF) :**

Le facteur d'activation plaquettaire (PAF) peut être produit par plusieurs des cellules qui participent à la réponse inflammatoire notamment les mastocytes, macrophages, neutrophiles et éosinophiles. Les PAF ont comme activité biologique l'activation des plaquettes, l'activation des neutrophiles et la contraction des muscles lisses. Le PAF stimule l'accumulation d'éosinophiles sur les surfaces endothéliales, ce qui peut être la première étape du recrutement des éosinophiles dans les tissus. Les éosinophiles sont également une source de PAF et peuvent attirer d'autres éosinophiles, ce qui peut avoir un effet positif sur la santé (**White, 1999 ; Germolec et al., 2018**).

➤ **Les cytokines :**

Sont des polypeptides sécrétés par les cellules qui interviennent dans la communication cellulaire et l'inflammation.

Elles sont synthétisées en réponses à des stimuli externes et agissent comme médiateurs de l'inflammation et de la réponse immunitaire. Elles sont nommées en fonction de leur cellules de naissance (les lymphokines, les monokines) et de leur fonctionnement (les interleukines).

Les cytokines sont classées en deux catégories :

- Les cytokines de type 1 : renforcent la réponse immunitaire cellulaire.
- Les cytokines de type 2 : action régulatrice sur les réponses des anticorps.

Chaque cytokine possède un récepteur de surface cellulaire dont la liaison permet une cascade de signalisation intercellulaire entraîne une modification fonctionnelle pour finir par

déclencher la libération d'autres cytokines impliquées dans des réponses immunitaires adaptatives (Galvão *et al.*, 2018 ; Germolec *et al.*, 2018; Jude et Gopi, 2021).

Il existe différents types de cytokines, notamment les interleukines, les interférons et le facteur de nécrose tumorale TNF, qui peuvent agir seuls, en synergie pour assurer la bonne régulation du système immunitaire.

- **Les interleukines :**

Les interleukines ont été étudiées et regroupées en fonction de l'homologie de séquence ou des propriétés biologiques (Galvão *et al.*, 2018).

L'IL-1 a été la première protéine décrite dans l'induction de la fièvre et dans la stimulation de la réponse de phase aiguë (Galvão *et al.*, 2018 ; Abdulkhaleq *et al.*, 2018).

Outre l'induction d'autres médiateurs pro-inflammatoires, l'IL-1 régule également à la hausse les molécules d'adhésion cellulaire qui sont cruciales pour un mécanisme de défense efficace avec deux molécules différentes qui sont L'IL-1 α et l'IL-1 β (Galvão *et al.*, 2018).

- **Facteur de nécrose tumorale (TNF) :**

Le TNF est une protéine transmembranaire, libérant une cytokine soluble. Les formes solubles et membranaires se lient à deux molécules réceptrices transmembranaires, TNFR1 et TNFR2. La signalisation du TNFR1 induit les voies de l'apoptose alors que la signalisation du TNFR2 déclenche les voies de la survie cellulaire (Galvão *et al.*, 2018).

Le rôle majeur du TNF est la défense de l'hôte et répondre aux infections. Il a été démontré que le TNF- α régulait à la hausse l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II sur certains types de cellules, entraînant une activation cellulaire et la libération de cytokines. Le TNF peut également induire l'expression de la COX2, ce qui entraîne une vasodilatation et provoque les phénomènes de frottement et de calorique observés lors d'une réponse inflammatoire. Le TNF est le médiateur de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et induit l'expression de protéines pro-coagulantes qui peuvent provoquer une thrombose intravasculaire (Galvão *et al.*, 2018 ; Germolec *et al.*, 2018).

- **Les Interférons (IFN):**

Les interférons sont des cytokines jouant le rôle lors de la réponse immunitaire antivirale. Il existe trois types d'interférons dont la distinction se fait en fonction de leurs récepteurs, structure et de leur activité biologique.

- L'interféron de type I renforce l'action des cellules dendritiques et des monocytes, favorise les réponses des lymphocytes T, et améliore les réponses des lymphocytes B.
- L'IFN de type II est un régulateur essentiel des réponses immunitaires, il inhibe la réplication virale, induit une réponse pro-inflammatoire des cellules T, régule l'activation des macrophages et améliore la reconnaissance des antigènes.
- Les IFN de type III induisent une activité antivirale dans les cellules, régulent à la hausse le CMH de classe I et sont généralement co-exprimés avec les IFN de type I (**Galvão et al., 2018**).

Les différents types de cytokines, notamment les interleukines, les interférons et le facteur de nécrose tumorale TNF peuvent agir seuls, en synergie, ou même en modulant les fonctions des autres, pour assurer la bonne régulation du système immunitaire (**Galvão et al., 2018**).

➤ **Les chimiokines :**

Les chimiokines sont des cytokines chimiotactiques du système immunitaire qui contrôlent la migration et l'activité de l'organisme (**Galvão et al., 2018**). **Germolec et ses collaborateurs (2018)**, rapportent que les chimiokines sont définies sur la base de leur composition en acides aminés, c.-à-d. la présence d'un motif tétra-cystéine conservé, et non par leur fonction de cytokines chimiotactiques.

La position relative des deux premières cystéines consensus fournit la base de la division des chimiokines en quatre sous-classes sont chimiokines C-, CC-, CXC et CX3C dont les chimiokines CXC et CC sont les deux sous-classes principales (**Galvão et al., 2018 ; Germolec et al., 2018**).

Les chimiokines inflammatoires contrôlent le recrutement des leucocytes effecteurs dans les infections, les inflammations, les lésions tissulaires et les tumeurs (**Germolec et al., 2018**).

Dans le cadre du processus inflammatoire, les chimiokines contrôlent la migration cellulaire homéostatique pendant le développement et l'entretien des tissus. Elles contrôlent également les réponses innées et adaptatives contre les agents pathogènes (**Galvão et al., 2018**).

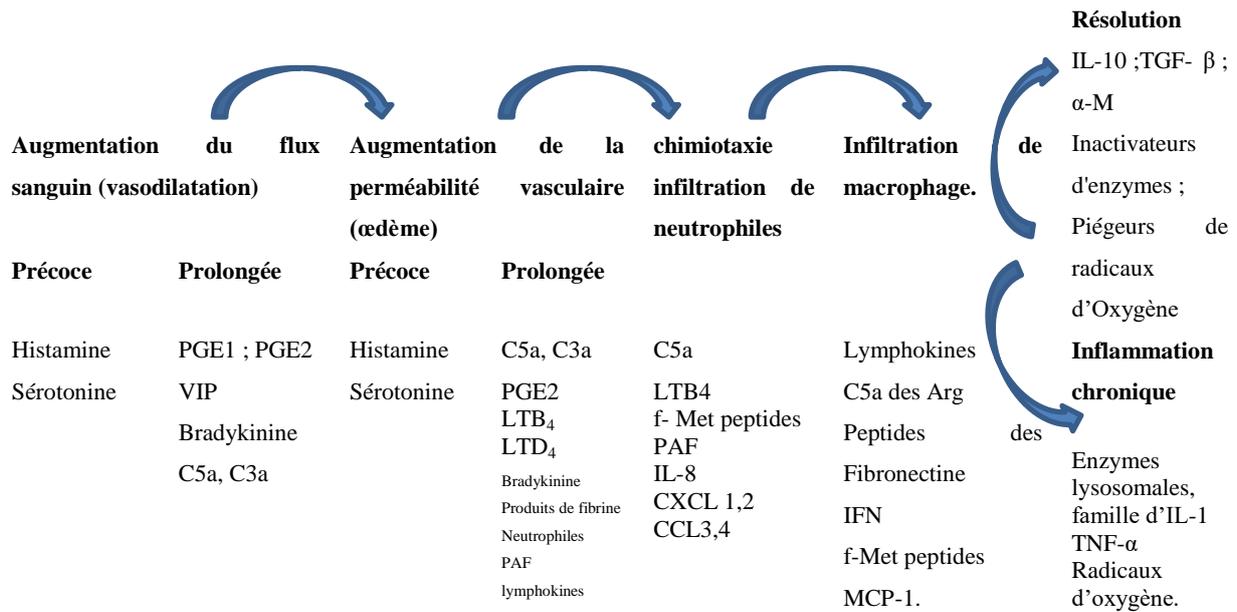
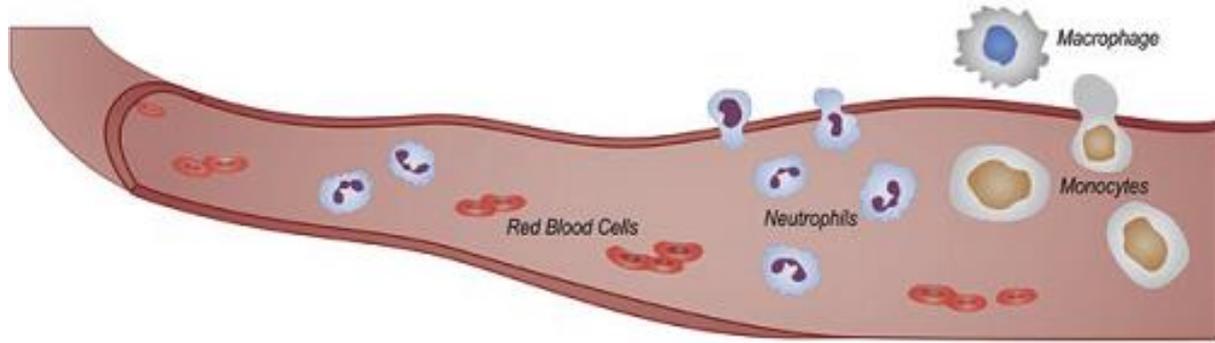


Figure 02 : Les principaux médiateurs impliqués dans le processus de l'inflammation (Germolec et al., 2018).

PGE prostaglandine E, VIP polypeptide intestinal vaso-actif, LTB leucotriène B, LTD leucotriène D, PAF facteur d'activation des plaquettes, IL interleukine, CXCL ligand de la chimiokine (motif C-X-C), CCL ligand de la chimiokine CC, IFN interféron, MCP protéine chimio-attractante des monocytes, TGF facteur de croissance transformant, TNF facteur de nécrose tumorale.

1.7. Les antiinflammatoires :

La réaction inflammatoire est souvent associée à des douleurs et à une altération de la qualité de vie et si l'inflammation n'est pas maîtrisée, elle se poursuivra et déclenchera différents troubles inflammatoires. Ceci explique les recherches continues depuis l'Antiquité pour trouver des remèdes et des analgésiques capables de diminuer la réaction inflammatoire et ses conséquences (**Ratan et al., 2022 ; Scheen, 2022**).

Il y'a des milliers d'années, *Hippocrate* prescrivait des extraits d'écorce de saule blanc (*Salix alba*) pour diverses affections inflammatoires et c'est parce qu'ils contiennent de salicylate.

En 19^{ème} siècle *Felix Hoffman* a acétylé l'acide salicylique et découvert l'aspirine en donnant naissance à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (**Ratan et al., 2022**).

Par la suite, le développement de la cortisone et des glucocorticoïdes et des nouveaux autres avancés et progrès ont été observés afin de maîtriser et contrôler l'inflammation et ses conséquences (**Scheen, 2022**).

De nombreux antiinflammatoires de divers classes chimiques et pharmacologiques sont utilisés pour traiter l'inflammation.

1.7.1. Les antiinflammatoires synthétiques :

➤ Les Salicylés et acide acétylsalicylique :

La version pure de l'acide salicylique est obtenue par le chimiste allemand *Felix Hoffman* en 1897, en 1899 Bayer déposa le brevet Aspirine[®] et depuis il a été largement utilisé comme antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Le paracétamol a pris la relève et remplaça l'aspirine en luttant contre les douleurs légères à modérées (**Scheen, 2022**).

Les salicylés ont comme mécanisme d'action l'inhibition de l'activité de l'enzyme cyclooxygénase (COX) qui conduit à la formation de prostaglandines (PG) qui provoquent inflammation, gonflement, douleur et fièvre (**Vane et Botting, 2003**).

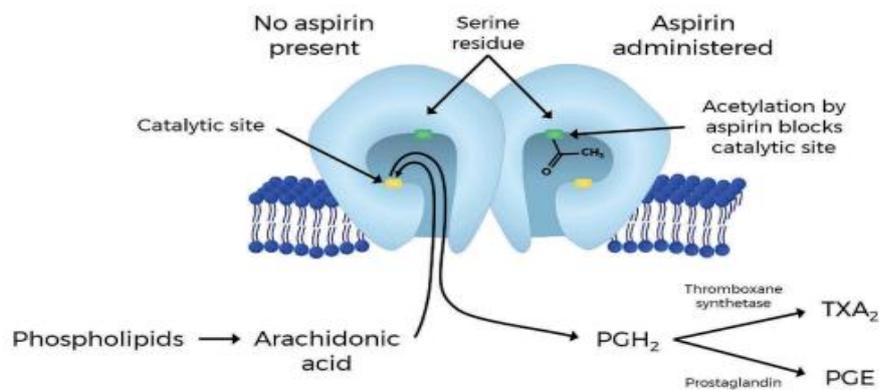


Figure 03: Mécanisme d'action de l'Aspirine (**Plazak et al., 2019**).

➤ **Les antiinflammatoires non stéroïdiens :**

Les antiinflammatoires non stéroïdiens sont classés parmi les médicaments les plus prescrits par les médecins comme antiinflammatoires et analgésiques (Nimbalkar et al., 2022).

La plupart des antiinflammatoires non stéroïdiens ont comme mécanisme d'action l'inhibition non sélective de l'enzyme carboxylase (COX), en inhibant à la fois les iso-enzymes COX-1 connue sous le nom de prostaglandin G/H synthase 1 et COX-2 connue sous le nom de prostaglandin G/H synthase 2 (Nimbalkar et al., 2022).

L'activation des phospholipases A2 contenues dans les membranes cellulaires par les divers stimuli chimiques ou mécaniques provoque la transformation des phospholipides en acide arachidonique qui se métabolise en prostaglandine PG et thromboxane A2 grâce à la COX (Nimbalkar et al., 2022 ; Scheen, 2022).

La prostaglandine H₂ est ensuite catalysée par les prostaglandines synthases et isomérases pour produire des lipides bioactifs (prostanoides) tels que le thromboxane A₂, la prostaglandine D₂, la prostaglandine E₂, la prostaglandine F₂ et la prostacycline (également connue sous le nom de prostaglandine I₂), qui influencent le système immunitaire, cardiovasculaire, gastro-intestinal, réno-vasculaire, du système nerveux central et de la reproduction (Schjerning et al., 2020).

Les iso-enzymes COX sont présentes dans divers tissus dans tout le corps humain et influent sur l'hémostase via différents prostanoides (figure 04). (Schjerning et al., 2020).

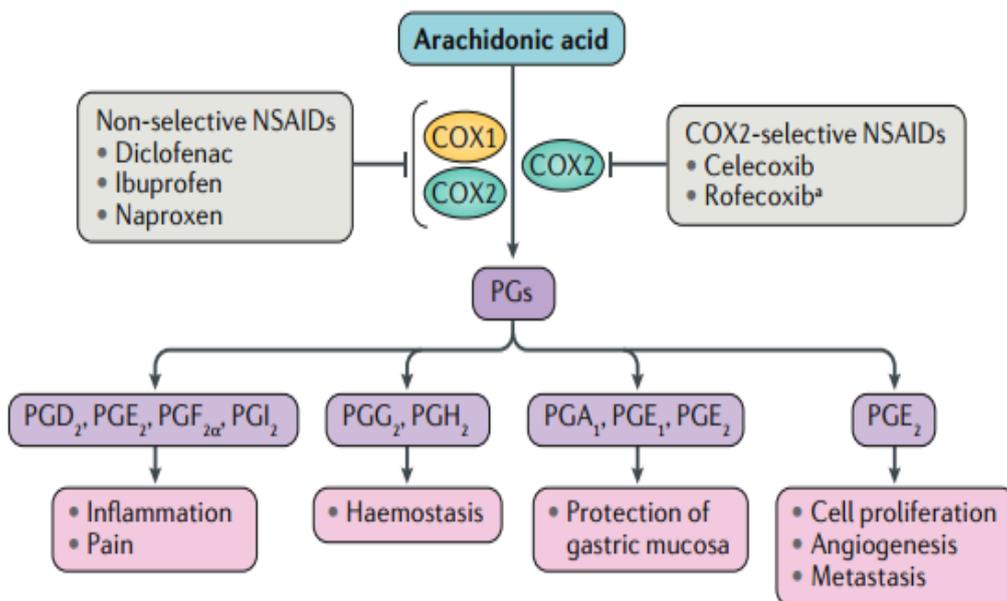


Figure 04 : Mécanisme d'action des antiinflammatoires non stéroïdiens (Schjerning et al., 2020).

➤ **Les antiinflammatoires stéroïdiens (les glucocorticoïdes):**

Le mot glucocorticoïde est la combinaison de deux mots glucose et cortex dérivé de la partie externe (cortex) de la glande surrénale. Les glucocorticoïdes (GC) sont des hormones stéroïdiennes responsables de la régulation des fonctions homéostatiques et métaboliques de l'organisme (**Ingawale et Mandlik, 2020**).

Les glucocorticoïdes (glucocorticostéroïdes) sont les médicaments anti-inflammatoires les plus efficaces proposés pour le traitement de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes (**Ingawale et Mandlik, 2020**).

La corticothérapie est née dans les années quarante du siècle dernier avec la découverte de la cortisone en 1948 qui se considère comme le chef de file des dérivés des glucocorticoïdes (**Scheen, 2022**). Les corticostéroïdes ont été appliqués pour la première fois dans le traitement de l'inflammation des poumons en 1949 (**Rabe, 2012**).

L'effet biologique des corticoïdes est médiatisé par le récepteur des GC (GR) par **trans-activation** ou par mécanisme de **transrépression**.

Les cellules immunitaires primaires et secondaires, les tissus et les organes sont affectés par les effets immunosuppresseurs, anti-inflammatoires et antiallergiques des glucocorticoïdes via des mécanismes génomiques et non génomiques.

Les effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs comprennent des modifications de la migration des leucocytes (par exemple, neutrophiles, lymphocyte et les monocytes) et des altérations de fonctions cellulaires spécifiques telles que l'inhibition de la synthèse des lymphokines et de la fonction des monocytes

Les GC diffusent à travers la membrane cellulaire et se lient aux récepteurs formant un complexe qui s'active et libère des protéines chaperonnes responsables des effets génomiques (**Ingawale et Mandlik, 2020**).

L'effet génomique est représenté en activant la transcription de gènes anti-inflammatoires et en réprimant les gènes pro-inflammatoires en agissant sur la transcription de l'ADN en ARN et sur la régulation post-transcriptionnelle des ARN_m (**Rabe, 2012; Scheen, 2022**).

Les glucocorticoïdes ont également comme mécanisme d'action, l'inhibition de la voie des prostaglandines et celle des leucotriènes (**Guilpain et Le Jeune, 2012**).

Les hormones corticostéroïdes ont des effets physiologiques divers qui régulent directement ou indirectement plusieurs différents types de cellules, dont les cellules T, les macrophages, les éosinophiles, les neutrophiles, les mastocytes, les cellules endothéliales et les cellules épithéliales. Ces actions sont accomplies par la modulation des cytokines

inflammatoires, ainsi que par l'induction de l'apoptose ce qui entraîne une réduction considérable des lymphocytes et accompagnée d'une leucocytose neutrophile (Ordonez et al., 2014).

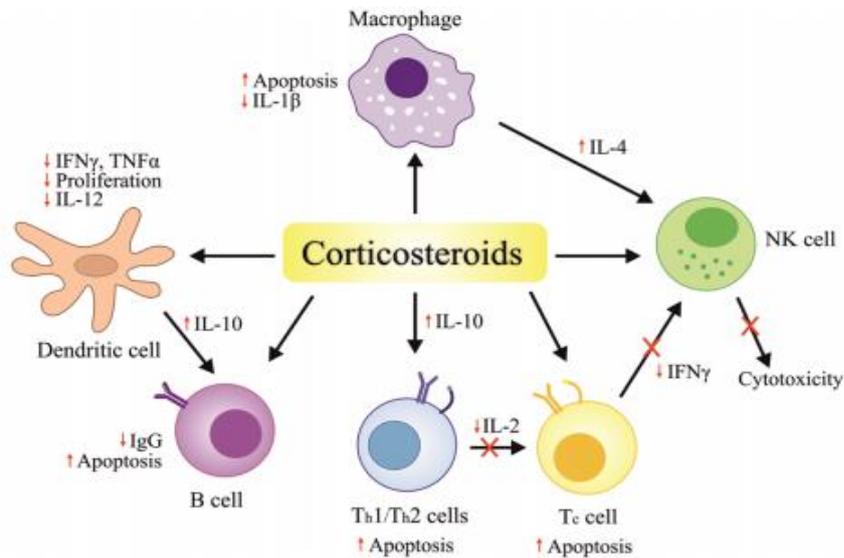


Figure 05 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes (Ordonez et al., 2014).

➤ **Autres antiinflammatoires anciens :**

➤ **La colchicine :**

Est un alcaloïde vient d'une plante « colchique ». Utilisé principalement pour traiter les crises de la goutte. L'action antiinflammatoire de la colchicine est due à l'inhibition de l'inflammasome NLRP-3, ce qui entraîne une diminution des taux sériques de diverses interleukines (IL-1 β , IL-18, IL-6), avec, comme conséquence, une baisse de la C-réactive protéine (CRP) (Scheen, 2022).

➤ **Méthotrexate :**

Est un antimétabolite utilisé fréquemment en oncologie et pour traiter divers pathologies inflammatoires principalement les arthropathies dont le mécanisme d'action est l'inhibition de l'enzyme dihydrofolate réductase conduisant à une inhibition de la synthèse des purines et de la pyrimidine et la prolifération des lymphocytes T (Scheen, 2022).

➤ **Les effets indésirables des antiinflammatoires de synthèse :**

Bien que le traitement de l'inflammation par des anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens (AIS et AINS) est efficace, ils présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent gêner leur utilisation à long terme (Gaziano et al, 2006).

➤ Les dérivées salicylées comme l'**aspirine** utilisées à doses élevées peuvent ne pas être tolérées sur le plan gastrique (Scheen, 2022). A doses prolongées, elles peuvent

provoquer de saignements gastriques et de l'acidocétose chez les diabétiques. L'indométacine est utilisée dans les affections rhumatismales, les inflammations articulaires, la goutte et la polyarthrite rhumatoïdes, elle est cependant contre indiquée chez les ulcéreux, les allergiques, les enfants et les femmes enceintes (**Lompo, 1998**).

- Certains effets indésirables des antiinflammatoires **non stéroïdiens** apparaissent rapidement comme le diabète autres tardivement comme l'ostéoporose, les AINS sont donc dose et expositions dépendants (**Sheen, 2022**).

Les AINS sont classés selon leur sélectivité pour la COX, cependant ils exercent des effets indésirables sur le tractus gastro-intestinal inférieur, et peuvent provoquer des troubles rénaux et cardiovasculaires (**Harirforoosh et al., 2014**).

Les AINS peuvent provoquer des ulcères gastro-intestinaux, des événements cardiovasculaires graves, hypertension, insuffisance rénale aiguë et aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante (**Vonkeman et van de Laar, 2010**).

Les effets secondaires les plus courants des AINS sur l'appareil digestif sont rapportés comme étant des événements bénins tels que la dyspepsie, les brûlures d'estomac et nausées. Les effets nocifs se représentent par exemple en affections graves qui vont des lésions au rétrécissement de la lumière appelé maladie du diaphragme (**Harirforoosh et al., 2014**).

- Les anti-inflammatoires **stéroïdiens AIS** en particulier les glucocorticoïdes présentent beaucoup d'effets secondaires surtout dans le cas de l'utilisation prolongée et abuse avec doses élevées dont on note:

Suppression de la biogénèse des stéroïdes dans le cortex surrénalien d'où une augmentation de la dépendance aux stéroïdes exogènes.

Effets secondaires précoces Hyperglycémie et complications diabétiques
Aggravation des ulcères gastriques ou de peau.

Des effets secondaires parfois irréversibles tels que l'ostéoporose, une destruction des articulations, accélération de l'athérosclérose, Prévalence plus élevée de l'hypertension, exacerbation de lésions ophtalmiques (cataracte, glaucome) (**Whitehouse, 2011**).

Une sensibilité aux infections : l'action dépressive sur le système lymphoïde entraîne une diminution des réactions de défense immunitaire et favorise le développement des infections bactériennes, virales, et fongiques (**Lompo, 1998**).

1.7.2. Les antiinflammatoires naturels :

Aujourd'hui, de nombreux antiinflammatoires de synthèse sont de moindre intérêt en raison de leurs effets secondaires potentiels et de leurs effets indésirables graves.

Depuis quelques décennies, les médicaments à base de plantes ont regagné en popularité dans le traitement de plusieurs affections humaines. Les plantes médicinales contenant une activité anti-inflammatoire suscitent un immense intérêt en raison de l'absence de plusieurs problèmes qui sont associés aux préparations synthétiques (**Beg et al., 2011**). Cet intérêt comporte leur efficacité, la facilité d'accès, le prix abordable et moins ou pas d'effets secondaires (**Yatoo et al., 2018**).

L'activité antiinflammatoire des plantes médicinales est due selon les études phytochimiques effectuées à la présence ayant des propriétés anti-inflammatoires à savoir les stéroïdes, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les polyphénols, les glycosides, les terpénoïdes, les curcumines, les alcools aliphatiques linéaires, les harpagoside, les diterpènes phénoliques etc... (**Yatoo et al., 2018**).

Les molécules bioactives présentes dans les plantes agissent par différents mécanismes contre l'inflammation. Ils peuvent affecter la voie inflammatoire ou favoriser les mécanismes anti-inflammatoires en l'inhibition d'une ou plusieurs enzymes, protéines, facteurs, hormones, etc. impliqués dans le processus d'inflammation (**Yatoo et al., 2018**).

- Certaines plantes médicinales inhibent à la fois la COX et la LOX et agissent donc comme des inhibiteurs doubles.
- Certaines plantes agissent comme inhibitrices de prostaglandine et leucotriène.
- Des plantes médicinales ayant un potentiel inhibiteur des cytokines pro-inflammatoires ou un potentiel de suppression cellulaire ont été signalées.
- D'autres plantes augmentent les activités du superoxyde dismutase, catalase, glutathion réductase, provoquant ainsi un effet anti-inflammatoire.
- De nombreuses plantes médicinales ont une activité anti-thrombotique prouvée (**Yatoo et al., 2018**).
- Le pouvoir anti-inflammatoire des extraits de plantes et des composés dérivés de plantes est principalement dû à l'inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique (AA), de la cyclo-oxygénase (COX), de la lipo-oxygénase (LOX), des cytokines pro-inflammatoires, de l'oxyde nitrique et le facteur d'activation de la transcription (NF- κ B).

- Certaines plantes médicinales anti-inflammatoires stabiliseraient la membrane lysosomale et d'autres provoqueraient le découplage de la phosphorylation oxydative des molécules de signalisation intracellulaire.
- Beaucoup de plantes médicinales possèdent de fortes activités de piégeage des radicaux libres (Nworu et Akah, 2015).
- Certains monoterpènes cycliques peuvent activer certaines glandes endocrines comme les glandes surrénales, en particulier celles à l'origine de la production des glucocorticoïdes comme le cortisol, la cortisone et la corticostérone à effets anti inflammatoires.

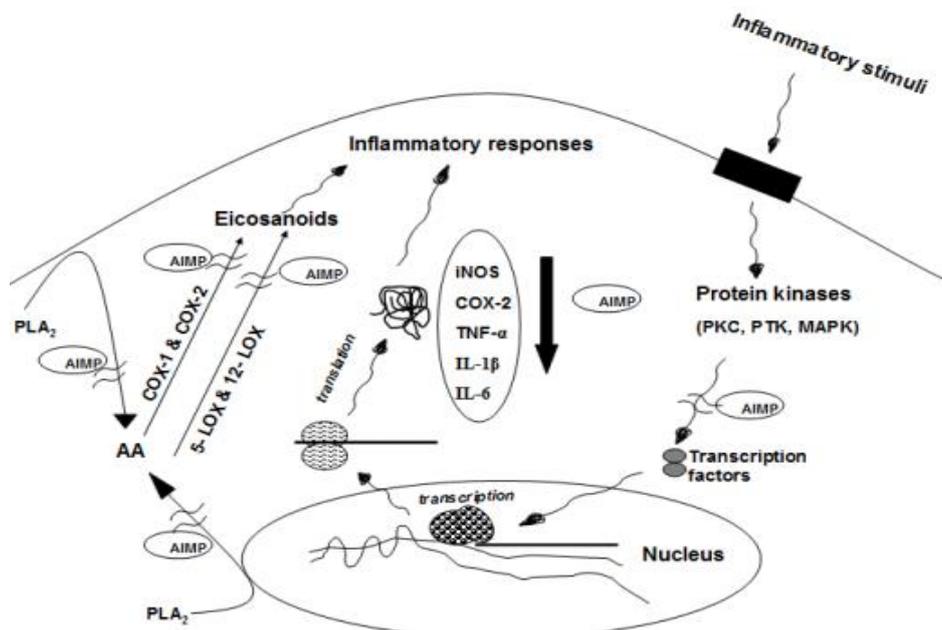


Figure 06 : Le mécanisme d'action proposé des plantes médicinales anti-inflammatoires (Nworu et Akah, 2015).

2.1. L'estomac :

2.1.1. Anatomie de l'estomac :

L'estomac est un sac distensible ayant la forme de la lettre J majuscule relié à l'œsophage du côté proximal et au duodénum du côté distal. L'estomac se trouve en grande partie dans la région hypochondriale gauche sous le couvert de la partie inférieure de la cage thoracique. Il peut tenir de 1500 jusqu'à 3000 ml selon le volume des aliments présents (Clayburgh et Turner, 2004 ; Mahadevan, 2020).

L'estomac se subdivise à l'échelle macroscopique en quatre régions anatomiques qui sont : le cardia, le fundus, le corps et le pylore (McQuilken, 2021).

- ✓ **Le cardia :** est une région mal définie qui commence à la jonction gastro-œsophagienne et s'étend dans les 2 ou 3 premiers centimètres de l'estomac (Clayburgh et Turner, 2004).
- ✓ **Le fundus :** est la partie qui se projette vers le haut au-dessus du niveau de l'orifice cardiaque. Situé au-dessus de la jonction gastro-œsophagienne (Clayburgh et Turner, 2004 ; Mahadevan, 2020).
- ✓ **Le corps :** est la partie la plus distensible, elle s'étend de l'orifice cardiaque au niveau de l'échancrure angulaire. Elle contient dans sa paroi interne les cellules pariétales sécrétrices de l'acide chlorhydrique (HCl) (Mahadevan, 2020).
- ✓ **Le pylore :** est un canal étroit de 1 à 2 cm de long qui relie l'estomac au duodénum en s'étend de l'encoche angulaire à la jonction gastroduodénale. Elle comprend distalement l'antra pylorique en amont et le canal pylorique en aval (Clayburgh et Turner, 2004 ; Mahadevan, 2020).

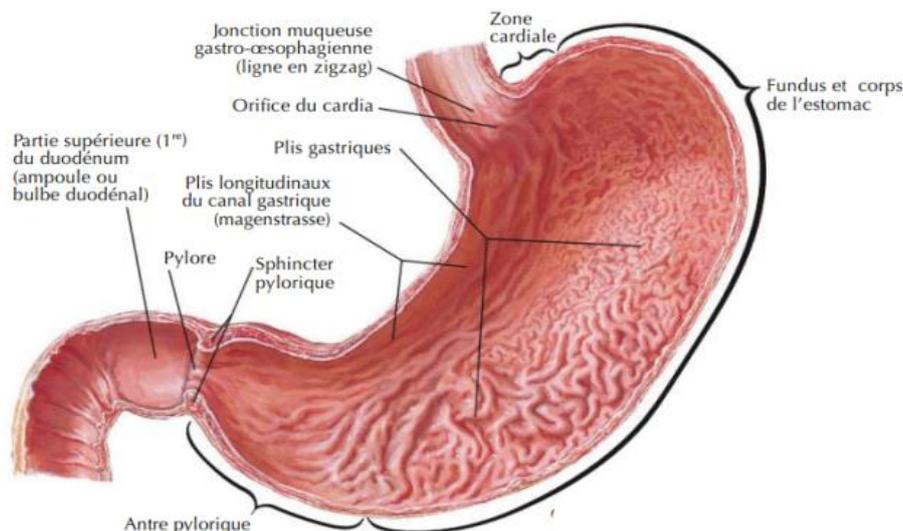


Figure 07 : Anatomie de la muqueuse gastrique (Netter, 2019).

2.1.2. Histologie de l'estomac :

A l'échelle histologique, l'estomac se subdivise principalement en quatre couches qui sont la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculaire et la séreuse. Ces couches sont responsables du rôle crucial que l'estomac joue dans la digestion (**Clayburgh et Turner, 2004**).

- ✓ **La muqueuse :** La muqueuse est la couche la plus interne de la paroi qui tapisse la cavité de l'estomac. Elle est constituée de fosses qui s'invaginent à partir de la surface (**Clayburgh et Turner, 2004**). Ces invaginations mènent aux glandes gastriques dans la paroi de l'estomac qui se composent plusieurs cellules (**McQuilken, 2021**).

Parmi les cellules constituant la muqueuse gastrique on compte :

1. **Les cellules de l'épithélium de surface :** La muqueuse fundique est tapissée de cellules épithéliales hautes et simples, en forme de colonne. Ces cellules sécrètent du mucus (**Ghallab, 2004**). Le mucus recouvre l'épithélium et forme une barrière à la diffusion des acides qui agit comme lubrifiant (**McQuilken, 2021**).

L'épithélium de surface sécrète également de bicarbonate ce qui crée un mince environnement de pH neutre à la surface de l'épithélium (**Clayburgh et Turner, 2004**).

2. **Les cellules régénératrices :** Les glandes gastriques se forment également des cellules régénératrices ou souches qui ont comme rôle protecteur principale dans la régénération des cellules épithéliales endommagées par l'environnement difficile de l'estomac. Elles sont également importantes pour la protection des couches sous-jacentes (**McQuilken, 2021**).
3. **Les cellules muqueuses du cou:** Elles diffèrent des cellules muqueuses de surface en ce qu'elles sécrètent un mucus acide (**Ghallab, 2004**).
4. **Les cellules pariétales :** les cellules pariétales ou oxyntiques sont des cellules responsables de la formation et la sécrétrices de l'HCl (**McQuilken, 2021**). Elles ont également comme rôle la sécrétion du facteur intrinsèque qui est une glycoprotéine essentielle pour l'absorption de la vitamine B12 (**Clayburgh et Turner, 2004; Ghallab, 2004**).
5. **Cellules chefs (cellules zymogènes ou peptiques) :** sont les cellules les plus nombreuses de glandes gastrique d'où le nom « cellules chefs ». Elles ont comme fonction la sécrétion du pepsinogène qui est une pro-enzyme ou un zymogène inactif qui est converti en protéase active (la pepsine), lorsqu'il est exposé à l'environnement acide de la lumière de l'estomac. Les cellules chefs

sécrètent également une lipase qui n'a qu'une faible activité lipo-lytique (Ghallab, 2004).

6. Cellules entéro-endocrines (Argentaffin) : Ces cellules se situent à la base des glandes et secrètent leurs produits directement dans le sang (lamina propria). Ces cellules peuvent produire une hormone polypeptidique spécifique comportant peu d'acides aminés ou une hormone aminée. Dans l'estomac, elles secrètent la gastrine, l'entéroglucagone, la somatostatine, la sérotonine et les hormones endorphines dont la fonction est :

- **La Gastrine :** hormone polypeptidique qui stimule la sécrétion gastrique.
- **L'entéroglucagone :** hormone qui augmente le taux de sucre dans le sang et donc antagoniste de l'insuline.
- **La somatostatine :** est une hormone qui inhibe la libération de l'hormone de croissance et d'autres hormones.
- **La sérotonine :** provoque une constriction locale des muscles lisses des sanguins.
- **L'endorphine :** joue le rôle d'un analgésique qui ressemble à la morphine (Ghallab, 2004).

- ✓ **La lamina propria :** Est un ensemble lâche de tissus qui soutient l'épithélium ; on y trouve des vaisseaux sanguins, des nerfs, des vaisseaux lymphatiques, des cellules immunitaires et du tissu conjonctif (Clayburgh et Turner, 2004 ; Wilson et Stevenson, 2019).
- ✓ **La musculaire muqueuse :** Se forme de deux couches fines de muscles lisses qui régulent les mouvements fins et les plis de la muqueuse (McQuilken, 2021).
- ✓ **La sous muqueuse :** La sous muqueuse de l'estomac est une couche de tissu conjonctif lâche située entre la musculature et la muqueuse (Clayburgh et Turner, 2004). Elle se forme d'un riche réseau de vaisseaux anastomosés (vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des nerfs autonomes) (Ghallab, 2004 ; Mahadevan, 2020).
- ✓ **La musculaire :** Elle est connue également comme musculaire externe ou musculaire Propria. La musculaire de l'estomac se distingue par rapport à celle d'autres parties de tube digestif par la présence de trois couches musculaires distinctes au lieu de deux. La couche fibreuse externe se dispose longitudinalement et la couche interne circulairement (Clayburgh et Turner, 2004 ; Ghallab, 2004). La troisième couche est constituée des fibres qui se disposent obliquement située juste à l'intérieur de la couche circulaire. La musculature de l'estomac est plus épaisse que celle du reste du

tube digestif dont le rôle est d'empêcher la progression de l'ulcère gastrique car l'extension de ce dernier à travers la muscularis propria entraîne une perforation gastrique (Clayburgh et Turner, 2004). La couche circulaire est plus prononcée dans le pylore et la jonction gastro-œsophagienne et constitue le sphincter pylorique qui est l'anneau épais de muscles lisse qui permet de fermer la cavité d'estomac. Lorsque ce sphincter s'ouvre, il laisse passer le contenu semi-liquide de l'estomac vers l'intestin grêle (Clayburgh et Turner, 2004 ; Ghallab, 2004).

- ✓ **La séreuse :** Est une couche fine de tissu conjonctif lâche recouvert d'une seule couche de cellules mésothéliales cuboïdes. Elle se situe à la surface externe, ou péritonéale, de l'estomac est recouverte par la séreuse. Cette couverture sert à réduire la friction sur l'estomac pendant ses mouvements de barattage (Clayburgh et Turner, 2004 ; Ghallab, 2004).

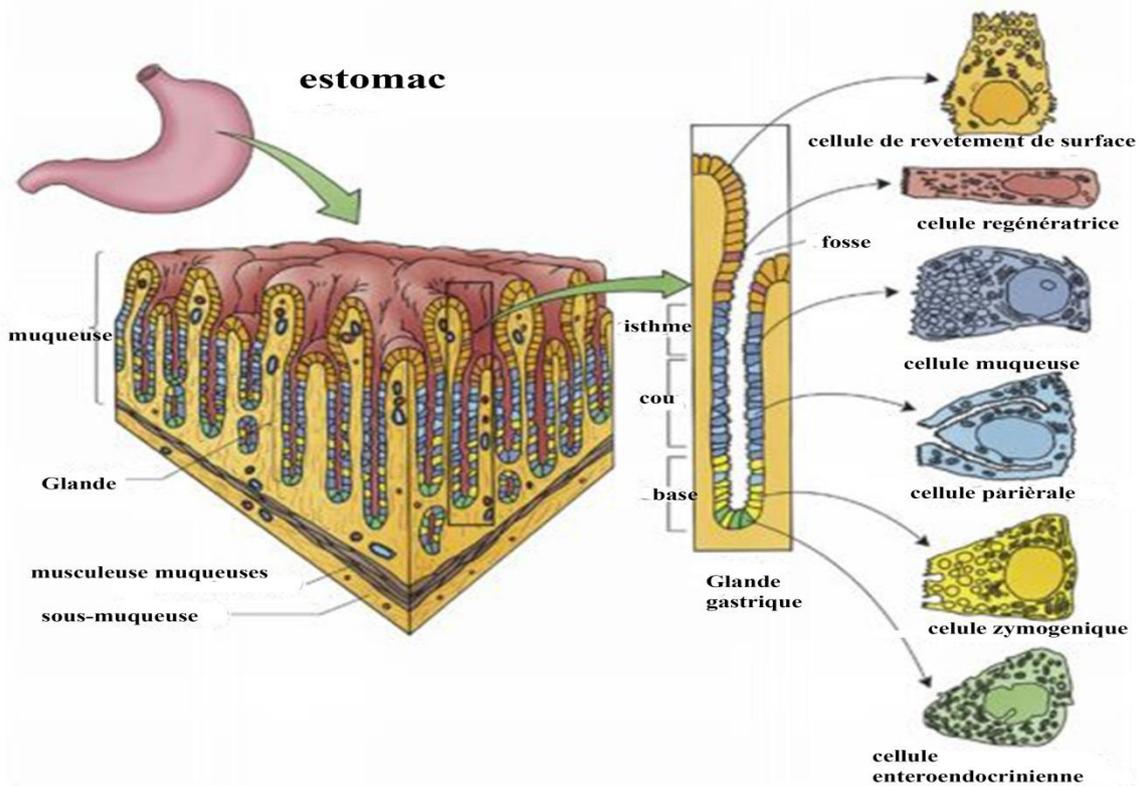


Figure 08 : Histologie de l'estomac (McQuilken, 2021).

2.1.3. Physiologie de l'estomac :

Le rôle principal de l'estomac est de préparer les aliments ingérés à la digestion et à l'absorption. Les composants alimentaires solides doivent être décomposés en composants métaboliques de base afin d'être absorbés (Landa et al., 2019). L'estomac assure donc les fonctions de digestion mécanique et chimique, le stockage des aliments partiellement digérés,

maintenant souvent appelés chyme, et l'acheminement contrôlé du chyme vers l'intestin grêle (McQuilken, 2021).

- ✓ La réduction **mécanique** des aliments : est produite par une forte action musculaire dans toutes les directions.
- ✓ La réduction **chimique** des aliments : est produite par les sucs gastriques sécrétés par les glandes de la muqueuse de l'estomac (Ghallab, 2004).

Le processus de la digestion implique la sécrétion d'acide chlorhydrique et d'autres peptides par les glandes gastriques qui, mélangés au contenu des aliments (chyme), de l'estomac à la première partie de l'intestin grêle passant par le sphincter pylorique (Landa et al., 2019).

L'épithélium glandulaire de l'estomac est divisé en deux zones fonctionnelles :

- ✓ **La zone oxyntique** : Représente 80 % de l'estomac située dans le fundus et le corpus et se caractérise par la présence des glandes gastriques qui contiennent les cellules du collet du mucus, les cellules pariétales, les cellules chefs et les cellules entérochromaffines productrices d'histamine (Wilson et Stevenson, 2019).
- ✓ **La zone pylorique** : située dans l'antra stomachique et composée de cellules gastriques sécrétrices de la gastrine (Landa et al., 2019).

2.1.3.1. Physiologie de la sécrétion gastrique :

Le suc sécrété par la muqueuse gastrique est un liquide de volume de 2 à 2.5 L. ce liquide contient de l'eau, des électrolytes, des muco-protéines, des protéines dont des enzymes protéolytiques et le facteur intrinsèque (Bado et Sobhani, 2011 ; Lacour et Belon, 2016).

- ✓ **Composition hydro-électrolytique** : elle comprend les relations existantes entre le débit d'eau et la concentration et débit des ions de Na^+ , H^+ , Cl^- , K^+ etc., elle comprend également de Mg^{2+} , Ca^{2+} et de bicarbonate et de faibles quantités très de phosphates, des sulfates et des iodures (Bado et Sobhani, 2011).
- ✓ **Muco-protéines** : Les muco-protéines se classent en glycoprotéines et muco-polysaccharides. Les glycoprotéines se divisent en glycoprotéines neutres (fucomucines) et en glycoprotéines acides (sialomucines). Les muco-polysaccharides acides ou sialomucines d'origine proprement gastrique existent en très faible quantité. La plus grande quantité est due à la contamination salivaire (Bado et Sobhani, 2011).
- ✓ **Les enzymes protéolytiques ou protéase** : le précurseur de la formation de protéase est le pepsinogène d'où l'activation de ce dernier se fait en présence d'HCl à pH inférieur à 5,6 et se poursuit de façon autocatalytique. Elle aboutit à séparer la pepsine de son inactivateur et de huit ou neuf autres peptides (Bado et Sobhani, 2011).

- ✓ **Le facteur intrinsèque** : C'est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales. Elle n'a pas un rôle dans la digestion mais son rôle est dans la liaison et le transport de la vitamine B 12 (cobalamine) jusqu'à l'iléon, où elle est absorbée (**Bado et Sobhani, 2011 ; Lacour et Belon, 2016**).
- ✓ **Protéines diverses** : Certaines protéines provenant du plasma ou du liquide interstitiel (albumines et globulines) passent à travers la muqueuse gastrique. Cette dernière est capable aussi de synthétiser les immunoglobulines (**Bado et Sobhani, 2011**).

2.1.3.2. Les trois étapes de la digestion et leur rôle dans les sécrétions gastriques :

La prise alimentaire stimule la sécrétion gastrique passant par trois phases importantes :

- **Phase céphalique** : Se déclenche par réflexe : la vue, l'odeur, la pensée de la nourriture ou le contact avec des aliments dans la bouche provoque une réponse neurale conduit à la stimulation du nerf vague qui libère de l'acétylcholine qui augmente fortement la sécrétion acide de l'estomac (**McQuilken, 2021**).
- **Phase gastrique** : Elle est déclenchée par l'arrivée d'un bol alimentaire dans l'estomac, qui se traduit par la stimulation des mécanorécepteurs, et la conversion rapide des protéines en peptones et la présence d'acides aminés, qui stimule les cellules de la gastrine. Cette étape stimule très fortement la sécrétion acide (gastrine) car l'arrivée des aliments à l'estomac diminue le pH gastrique au début puis le chyme s'acidifie.
- **Phase intestinale** : L'arrivée dans le duodénum d'un chyme acide, hyperosmolaire et riche en lipides, provoque la sécrétion de sécrétine, de somatostatine et de GIP qui inhibent, par voie endocrine, la sécrétion acide gastrique (**Lacour et Belon, 2016**).

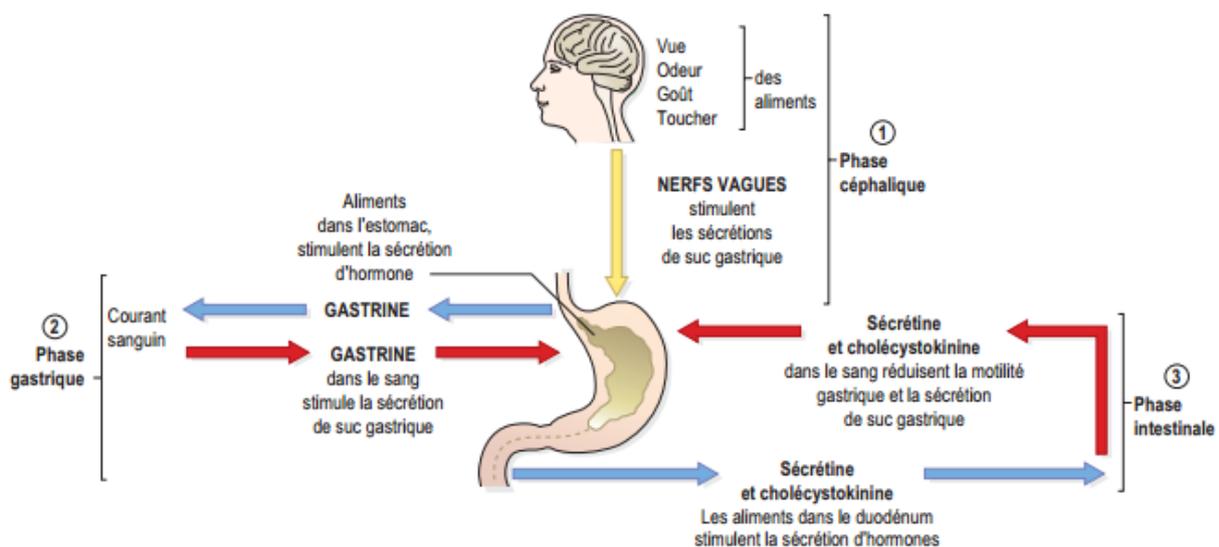


Figure 09 : Les trois phases principales de la sécrétion de suc gastrique (**Lacour et Belon, 2016**).

2.1.3.3. Physiologie et mécanisme de la sécrétion acide gastrique:

La fonction primordiale de l'estomac est la sécrétion de l'acide gastrique qui a comme rôle : tuer les micro-organismes, prévenir la prolifération bactérienne, moduler le microbiote intestinal, qui aide à la digestion des protéines, et facilitant l'absorption du fer, du calcium et vitamine B12 (Schubert, 2016).

- **Mécanisme de la sécrétion acide :**

Les cellules pariétales contiennent l'hydrogène-potassium ATPase (H^+/K^+) ou **pompe à protons** qui transporte les ions H^+ de la cellule à la lumière gastrique et les ions K^+ de la lumière gastrique à la cellule (Ramsay et Carr, 2011).

La membrane cellulaire apicale contient des canaux de co-transport de potassium K^+ et de chlorure Cl^- qui les transportent hors de la cellule vers la lumière gastrique. Par conséquent, il y a un transfert net de H^+ et de Cl^- dans la lumière gastrique avec la stimulation de la pompe à protons (Ramsay et Carr, 2011).

- **Régulation de la sécrétion acide :**

La sécrétion gastrique est contrôlée par des mécanismes neuro-hormonaux de stimulation et de frein.

- ✓ **Les stimulants de la sécrétion gastrique :**

Les principaux stimulants de la sécrétion acide des cellules pariétales sont:

- **La gastrine :**

La gastrine est produite par les cellules G (cellules de la gastrine) de l'antre gastrique et représente l'hormone principale stimulant la sécrétion acide d'estomac (Schubert, 2016). Les propriétés biologiques de la gastrine sont : l'action sécrétoire gastrique qui comprend la sécrétion acide, sécrétion de pepsine et du facteur intrinsèque ; l'action sécrétoire extra-gastrique comprend la stimulation de la sécrétion des enzymes pancréatiques et l'action trophique sur la muqueuse gastrique fundique. Il existe d'autres actions de la gastrine plus pharmacologiques que physiologiques tels qu'une action stimulante sur la musculature lisse de l'estomac, le sphincter inférieur de l'œsophage et les muscles lisses de l'intestin grêle et du côlon (Bado et Sobhani, 2011).

- **L'histamine :**

Est produit par les cellules Enterochromaffin-Like (ECL) par la décarboxylation de la L-histidine par l'histidine décarboxylase (HDC), stimule directement la cellule pariétale en se liant aux récepteurs H_2 couplé à l'activation de l'adénylate cyclase et à la génération de l'adénosine 3',5'-monophosphate cyclique. L'histamine stimule également la sécrétion d'acide

de manière indirecte en se liant aux récepteurs H3 couplée à l'inhibition de la somatostatine et donc une stimulation de l'histamine et de la sécrétion d'acide (**Schubert et Peura, 2008**).

- **L'acétylcholine :**

L'acétylcholine est libérée par les cellules cholinergiques des fibres nerveuses vagues parasympathiques (**Ramsay et Carr, 2011 ; Landa et al., 2019**). L'ACh stimule également la sécrétion d'acide de manière indirecte en activant les récepteurs M₂ et M₄ sur les cellules D couplés à l'inhibition de la sécrétion de somatostatine, supprimant ainsi la retenue tonique exercée par ce peptide sur la gastrine, l'ECL et les cellules pariétales (**Schubert et Peura, 2008**).

Il existe d'autres stimulateurs de sécrétion gastrique acide tels que :

- **La Ghréline :**

Présente principalement dans les cellules de la Ghréline dans la muqueuse oxyntique. La Ghréline augmente la prise alimentaire en stimulant la libération du peptide lié à l'agouti et du neuropeptide Y de l'hypothalamus. Il a également été signalé qu'il stimule la sécrétion d'acide par la libération d'histamine par les cellules ECL (**Schubert, 2016**).

- **La Motiline :**

Produite dans le duodénum, la motiline est issue de la même famille que la ghréline, elle stimule la sécrétion d'acide de manière dose-dépendante. La stimulation de la motiline implique la libération d'histamine (**Schubert, 2016**).

- **Le Sulfure d'hydrogène :**

H₂S est un médiateur gazeux, contribue à la défense gastrique et la stimulation de l'acide gastrique (**Schubert, 2016**).

✓ **Les inhibiteurs de la sécrétion gastrique :**

Les inhibiteurs principaux de la sécrétion gastrique sont :

- **La Somatostatine :**

Est le principal inhibiteur de la sécrétion acide. Elle l'inhibe directement et indirectement par les cellules pariétales, la libération d'histamine par les cellules ECL et la sécrétion de la gastrine par les cellules G (**Bazin et Lamarque, 2018**).

- **Glucagon-like peptide-1 :**

GLP-1 est localisé dans les cellules L de l'intestin et son récepteur dans les cellules pariétales humaines. Le GLP-1 inhibe l'acide gastrique et réduit la concentration postprandiale de glucose (Schubert, 2016).

- **La sécrétine :**

A l'arrivée de l'acide dans l'intestin grele la sécrétine se libère, cette dernière a un effet inhibiteur très probable dans les conditions physiologiques normales (Bado et Sobhani, 2011).

- **Les prostaglandines :**

Sont des métabolites de l'acide arachidonique générées par la cyclooxygénase. Les principales prostaglandines présentes dans la muqueuse gastrique sont la PGE2 et PGI2. PGE2 inhibe puissamment la production d'acide induite par l'histamine, évaluée par le captage d'aminopyrine (Engevik et al., 2020).

Plusieurs autres peptides intestinaux libérés sous l'influence des graisses ont un rôle inhibiteur certain de la sécrétion acide, les mécanismes mis en jeu étant principalement liés à une augmentation de la libération de somatostatine (Bado et Sobhani, 2011).

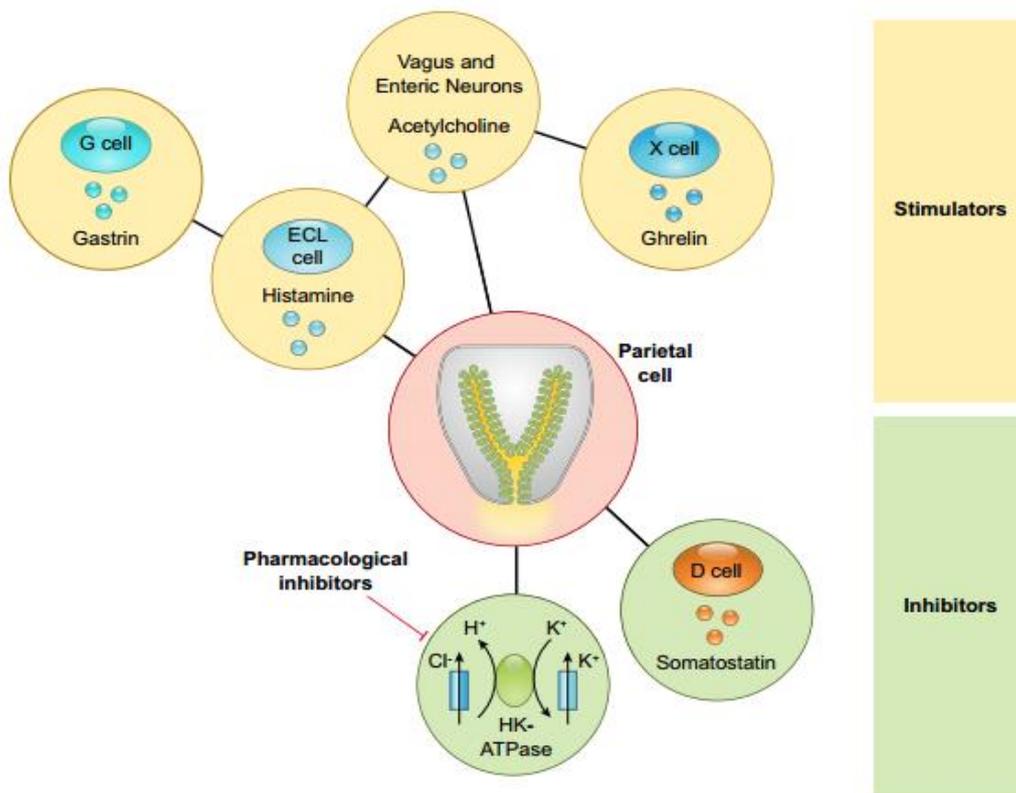


Figure 10 : Les principaux stimulateurs et inhibiteurs de la sécrétion gastrique acide (Engevik et al., 2020).

2.1.3.4. Les facteurs de protection de la muqueuse gastrique :

Dans la lumière gastrique, les enzymes protéolytiques ainsi que le pH acide se combinent afin de faciliter la décomposition des protéines alimentaires, améliorer l'absorption de nutriments, et minimiser la menace posée par les microbes pathogènes. Cet environnement présente également un risque de dommages pour la muqueuse gastrique elle-même. Divers facteurs de protection sont nécessaires pour prévenir les lésions et la dégradation de la muqueuse gastrique (**Wilson et Stevenson, 2019**). Les facteurs de protection gastrique peuvent agir à différents niveaux tels que la couche de mucus, l'épithélium de surface de la muqueuse et la vascularisation de la muqueuse.

- Facteurs de protection de la couche de mucus :

La couche de mucus-tampon-phospholipide est la première ligne de protection qui adhère de manière tenace aux surfaces épithéliales. Les principaux composants protecteurs de cette couche sont constitués d'une glycoprotéine du mucus appelée mucine, de phospholipides tensioactifs, de prostaglandines, d'un trio mucus-tampon-phospholipides formateur de bicarbonate accompagné de tampons phosphate non bicarbonatés et d'un facteur de croissance peptidique (**Yandrapu et Sarosiek, 2015**).

- Facteurs de protection de l'épithélium de surface de la muqueuse :

La couche de cellules épithéliales de surface de la muqueuse représente la deuxième ligne de défense de la muqueuse, qui sécrète du mucus et du bicarbonate, et synthétise des prostaglandines, des protéines de choc thermique, des peptides TFF, des cathélicidines antimicrobiennes et des β -défensines. Les cellules épithéliales de surface sont interconnectées par des jonctions serrées et des jonctions lacunaires formant une barrière empêchant la rétrodiffusion de l'acide et de la pepsine. Elles sont hydrophobes et repoussent les agents nuisibles acides et hydrosolubles en raison de la présence de phospholipides à leur surface.

Les protéines de choc thermique empêchent la dénaturation des protéines et favorisent la perméabilité intestinale pendant l'élévation de la température, protégeant ainsi les cellules des lésions. Les peptides TFF régulent le ré épithélialisation et assure la reconstruction de la muqueuse après une blessure de l'épithélium de surface. Les cathélicidines et les β -défensines sont des peptides cationiques dont le rôle est l'empêchement de la colonisation bactérienne. Il a été démontré précédemment qu'elles accélèrent la guérison des ulcères dans les cellules, épithéliales gastriques (**Laine et al., 2008 ; Ham et al., 2012 ; Yandrapu et Sarosiek, 2015**).

- Facteurs de protection renforçant la vascularisation de la muqueuse :

Le flux sanguin continu à travers les micro-vaisseaux est très crucial pour le fonctionnement et le maintien de l'intégrité structurelle du tractus gastro-intestinal. Le rôle essentiel de la

microcirculation est de fournir de l'oxygène et des nutriments à tous les tissus et cellules et d'éliminer les métabolites toxiques générés temporairement (Yandrapu et Sarosiek, 2015).

- **Facteurs de protection impliqués dans le renouvellement continu des cellules et la régénération :**

Le renouvellement cellulaire continu est l'un des mécanismes de défense les plus importants pour le maintien des muqueuses. L'épithélium est renouvelé tous les 2-4 jours par une prolifération contrôlée des cellules pro génitrices qui remplacent les cellules épithéliales de surface endommagées ou âgées. Le ré épithélialisation se produit dans les minutes qui suivent la blessure par migration des cellules épithéliales préservées dans la région du cou des glandes gastriques vers le site de la blessure (Yandrapu et Sarosiek, 2015).

- **Autres facteurs de protection au sein du système nerveux entérique et central et du système endocrinien :**

Les peptides neuro-hormonaux sont également impliqués dans la protection de la muqueuse gastrique. Il existe un arc réflexe neuronal impliquant des neurones sensoriels autonomes et des neurones afférents non cholinergiques qui sécrètent de la bombésine en réponse à des stimuli chimiques nocifs tels que la capsaïcine. La bombésine, à son tour, provoque une augmentation du flux sanguin de la muqueuse, directement et par la stimulation de la cyclo-oxygénase, d'où une production accrue de prostaglandines (Wilson et Stevenson, 2019).

Tableau 2. Les majeurs facteurs de protection, leur fonction et leur provenance (Wilson et Stevenson, 2019).

Facteur	Fonction	Source
Flux sanguin	L'effet tampon minimise l'effet de l'acide luminal. L'apport de nutriments permet un renouvellement rapide de l'épithélium.	
Bicarbonate	Tamponnage des acides	Cellules épithéliales
Muqueuse	Crée une « couche non instirée », une barrière physique entre le contenu luminal et l'épithélium. Concentre le bicarbonate en créant une couche alcaline.	Cellules muqueuses de surface et de glande
Prostaglandines (PGE2, PGI2)	Augmenter le flux sanguin des muqueuses et réduire localement la production d'acide.	Cellules épithéliales exprimant la COX-1 et la COX-2
Neuropeptides (Bombesin)	Augmenter la production de prostaglandine (induit l'expression de la COX-2).	Non-adrénergique, non cholinergiques neurones efférents

2.2. L'ulcère gastrique :

Chaque année, 5 à 6 millions de personnes dans le monde sont touchées par les divers pathologies gastro intestinales tels que : l'ulcère gastrique, le cancer gastrique et les maladies inflammatoires de l'intestin. Le taux de mortalité, supérieur à 50 %, montre une forte augmentation de l'incidence (Swarnakar et al., 2017). Notre étude s'intéresse à l'ulcère gastrique.

2.2.1. Historique :

L'histologie de l'ulcère a été décrite pour la première fois par Jean Cruveilhier, un élève de Guillaume Dupuytren. En 1835, J. Cruveilhier a fourni une description bien connue de la microscopie des ulcères gastriques, et c'est pourquoi, les lésions ulcéreuses ont été connues pendant longtemps sous le nom d'ulcères de Cruveilhier (Brătucu et al., 2021).

2.2.2. Définition :

La définition classique d'un ulcère, en anatomie et en pathologie, comprend toutefois trois composants microscopiques :

- Détérioration de la muqueuse et de l'ensemble de la paroi gastrique, causée par une nécrose, qui peut progresser jusqu'à la séreuse, générant ainsi une perforation de l'estomac.
- Un processus inflammatoire lympho-plasmocytaire au fond de l'ulcère et sur ses bords.
- Changements micro-vasculaires dans le périmètre de l'ulcère avec hyalinose artérielle (Brătucu et al., 2021).

L'ulcère gastrique est une lésion tissulaire localisée de la muqueuse gastrique causée par une augmentation de l'acide gastrique et de la pepsine dans le corps humain (Wang et al., 2021). Il résulte d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression (radicaux libres, sécrétion excessive d'acide gastrique et de pepsine) et les facteurs de défense (diminution de la production de bicarbonate, de prostaglandines (PGs), d'oxyde nitrique (NO) et d'antioxydants) et de réparation dans la muqueuse gastrique (Bouarioua et al., 2007 ; Gupta, 2021).

2.2.3. Signes et symptômes :

Les symptômes qui apparaissent sur les sujets présentent des ulcères gastriques sont :

- des douleurs abdominales, classiquement épigastriques, fortement corrélées aux heures de repas.
- des ballonnements et une sensation de plénitude abdominale.
- perte d'appétit et perte de poids.
- nausées et vomissements abondants.
- hématomèse (vomissement de sang).

- méléna (selles goudronneuses et nauséabondes dues à la présence de fer oxydé de l'hémoglobine).
- un ulcère peut entraîner une perforation gastrique ou duodénale qui entraîne une péritonite aiguë et une douleur extrême et lancinante qui nécessite une intervention chirurgicale immédiate (**Jaswanth et al., 2022**).

2.2.4. Causes et facteurs étiologique de l'ulcère gastrique :

L'ulcère gastrique apparaît suite à divers facteurs cependant l'infection avec la bactérie appelée *Helicobacter pylori* ainsi que l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens représentent les majeurs responsables de l'étiologie de la maladie.

2.2.4.1. Facteurs communs :

- **L'infection à l'*Helicobacter pylori* (HP) :**

Découvert en 1983, l'*Helicobacter pylori* est une bactérie flagellée à Gram-négative apte à survivre en présence d'un faible niveau d'oxygène et dans des conditions environnementales différentes (changements de température ou de pH, longs intervalles entre les repas et repas et antibiothérapie). Elle a deux formes différentes en fonction de l'activité physiologique requise (**Sharndama & Mba, 2022**). La bactérie est transmise par la voie fécale-orale ou orale-orale. (**Sierra et al., 2018**). Les symptômes principaux apparaissant suite à l'infection par l'*Helicobacter pylori* sont des douleurs abdominales, des nausées, une perte d'appétit, des rots excessifs, ballonnements, une perte de poids et des brûlures d'estomac (**Sharndama et Mba, 2022**).

L'infection à l'*H. pylori* provoque une réponse inflammatoire avec des neutrophiles, des lymphocytes, des plasmocytes et des macrophages dans la couche muqueuse et provoque la dégénérescence des cellules épithéliales et des lésions (**Narayanan et al., 2018 ; Bereda, 2022**). L'*H. pylori* perturbe la barrière gastrique par la production de composants solubles nocifs. Elle adhère à de nombreux récepteurs des cellules épithéliales et stimule divers signaux (**Sharndama et Mba, 2022**).

La colonisation et l'établissement de l'infection par *H. pylori* dépendent de quatre étapes majeures :

- L'adaptation à l'environnement acide de la muqueuse gastrique suite à la production de l'uréase qui décompose l'urée en ammoniac et protège l'organisme en neutralisant l'environnement gastrique acide.
- La motilité vers les cellules épithéliales en utilisant les flagelles.
- pénétration de la barrière cellulaire épithéliale et fixation à des récepteurs spécifiques.

- lésions tissulaires et autres effets néfastes sur la santé par les toxines associées à l'inflammation de la muqueuse gastrique de l'estomac et à des dommages aux tissus de l'hôte (**Jaswanth et al., 2022 ; Sharndama et Mba, 2022**).

- **La prise des antiinflammatoires non stéroïdiens AINS :**

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens y compris l'aspirine peut engendrer des complications gastro-intestinales principalement des ulcères gastriques (**Wang et al., 2021**). Ces dommages sont induits par des altérations biochimiques dans les cellules épithéliales de la muqueuse gastrique. La sécrétion de prostaglandine protège normalement la muqueuse gastrique (**Jaswanth et al., 2022**). Cependant, les AINS (acides faibles) étant liposolubles, sont capables de pénétrer dans les cellules épithéliales de la muqueuse gastrique puis d'inhiber deux iso-formes des cyclooxygénases (COX) COX-1 et COX-2 ; essentielles dans la synthèse des prostaglandines (**Ruiz-Hurtado et al., 2021**).

L'inhibition de COX-1 et COX-2 réduit le flux sanguin muqueux, la sécrétion de mucus et de bicarbonate, provoque des lésions vasculaires et une accumulation de leucocytes et diminue le renouvellement cellulaire; par conséquent, les lésions micro-vasculaires jouent un rôle central dans les lésions muqueuses induites par les AINS (**Ruiz-Hurtado et al., 2021 ; Jaswanth et al., 2022**).

- **Autres facteurs communs :**

La prise d'autres médicaments hors les antiinflammatoires non stéroïdiens tels que les corticostéroïdes, les bis-phosphonates, le chlorure de potassium et le fluorouracil a été impliqués dans l'étiologie de l'ulcère gastrique (**Jaswanth et al., 2022**).

Le tabagisme représente un des majeurs facteurs induisant d'ulcère gastrique, il s'accompagne d'une augmentation de l'ulcerogène gastrique. Des études ont démontré que le taux d'infection par *H. pylori* est augmenté chez les fumeurs (**Konturek et al., 2003**). Le tabagisme entraîne une diminution du facteur de croissance épidermique circulant et une augmentation de la sécrétion de radicaux libres dans la muqueuse gastrique (**Bereda, 2022**).

La consommation d'alcool peut induire des ulcères gastriques avec les mêmes effets que du tabagisme (**Bereda, 2022**). L'alcool irrite la muqueuse gastrique et provoque de l'acidité (**Jaswanth et al., 2022**). L'alcool chronique perturbe les obstacles de la muqueuse gastrique en obérant les enzymes du récepteur COX 1 qui minimisent la sécrétion de la prostaglandine cytoprotective (**Bereda, 2022**).

Le vieillissement est censé augmenter le risque de plusieurs troubles gastroduodénaux, comme l'atrophie gastrique avec métaplasie, l'ulcère gastroduodénale, les saignements d'ulcères et le cancer gastrique (**Bereda, 2022**).

2.2.4.2. Facteurs rares :

- **Syndrome de Zollinger-Ellison (ZES):**

Le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) ou gastronomie est une tumeur neuroendocrine, souvent située au niveau de la tête du pancréas ou dans la paroi duodénale, hyperactive et sécrétrice de gastrine (**Bereda, 2022**).

- **Stress et régime alimentaire :**

Le stress dû à de graves problèmes de santé qui nécessitent une prise en charge dans une unité de soins intensifs, est caractérisé comme un antécédent d'ulcères gastroduodénaux, que l'on appelle ulcères de stress.

Le café et la caféine, qui sont considérés de manière omniprésente comme des antécédents ou des exagérateurs de douleurs, semblent avoir des conséquences moindres. Le fait de sauter des repas permet à l'acide gastrique d'agir directement sur la surface de l'estomac, provoquant une irritation qui finit par influencer les ulcères gastriques. Les ulcères gastriques provoquent des douleurs abdominales qui s'aggravent avec les repas (**Bereda, 2022**).

2.2.5. Les types d'ulcère gastrique :

Selon la profondeur des lésions et la gravité de perte de la substance gastrique on distingue (**Bouarioua et al., 2007**).

- **L'abrasion** : comporte une destruction de l'épithélium et de la partie superficielle des cryptes.
- **L'érosion** : comporte une musculaire muqueuse intacte avec destruction des cryptes et des glandes plus ou moins importante.
- **L'ulcération** : est une perte de substance à bord net et à fond inflammatoire non scléreux avec amputation de la musculaire muqueuse et de la sous-muqueuse.
- **L'ulcère** : est une perte de matière localisée, profonde, arrondie ou ovale à bords nets recouverte d'une pseudomembrane jaune qui sectionne la musculature qui devient scléreuse (anciennement la maladie de Cruveilhier)

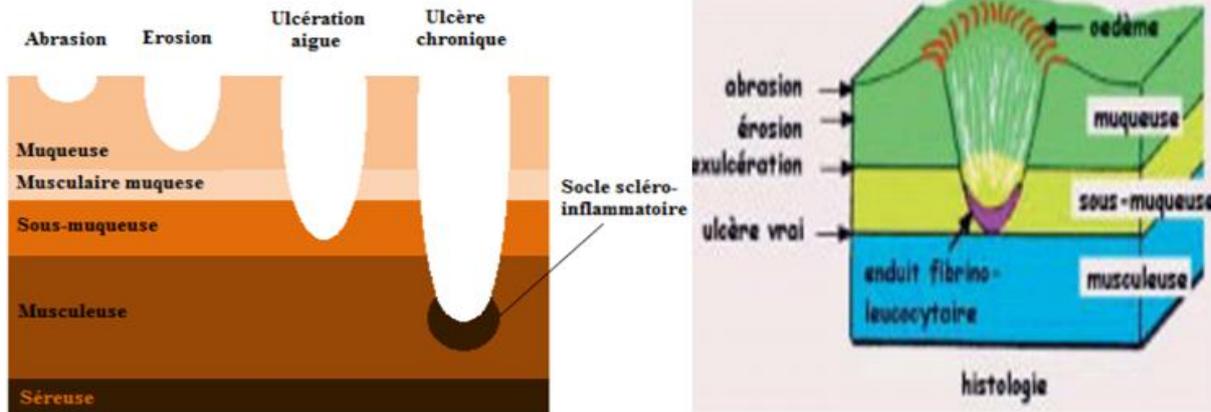


Figure 11 : Perte de la surface de la muqueuse gastrique (Karila-Cohen et al., 2005 ; Aziz et al., 2012).

L'ulcère peut conduire soit à des ulcères gastriques avec une phase naissante sujette à des complications ou des ulcères gastriques qui sont devenus "intraitables" en raison de leur évolution vers des ulcères de plus de 2-3 cm ou à des ulcères macroscopiques multiples (Brătucu, 2021).

- **Ulcères géants (plus de 2-3 cm) :**

Il s'agit des lésions ulcéreuses de plus de 2 à 3 cm, souvent dans des endroits atypiques, sur la paroi de l'estomac, ou ont une plus grande courbure. Certains d'entre eux mesurent de 5 à 6 cm, avec saignement et perforation. L'apparition de ces lésions suggère parfois une origine néoplasique, et pourtant elles sont traitées comme bénignes (Brătucu, 2021).

- **Ulcères multiples**

Il existe trois catégories d'ulcères qui peuvent être présents en fonction de la multiplicité des lésions : ulcères chroniques de Cruveilhier, ulcères aigus et ulcère lymphomateux.

Dans la même catégorie d'ulcères multiples, on trouve des ulcères aigus secondaires à traitement par AINS ou aspirine et des ulcères issus de stress (Brătucu, 2021).

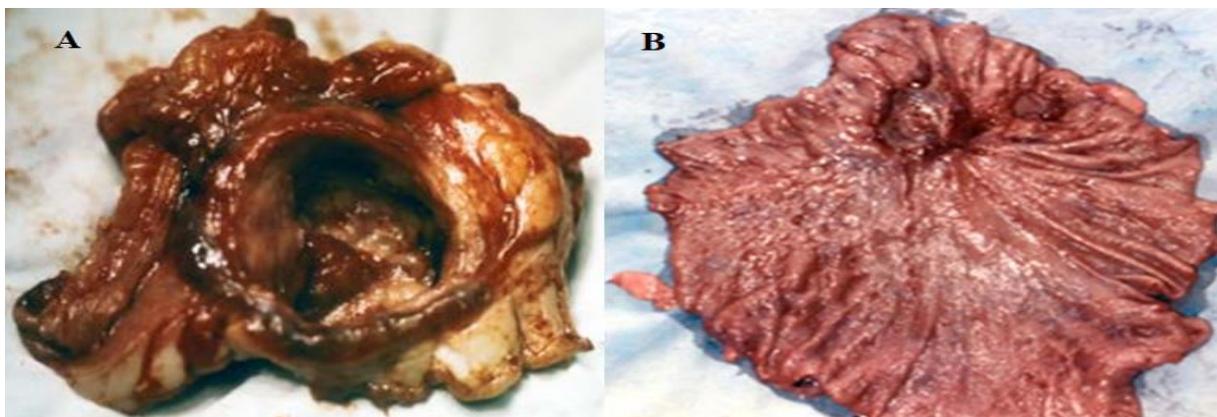


Figure 12 : Ulcères gastriques compliqués inhabituels (A) : Ulcère géant ; (B) : Ulcère multiple (Brătucu, 2021).

2.2.6. Traitement et thérapeutique de l'ulcère gastrique :

L'objectif de la thérapie de l'ulcère gastrique est de soulager les symptômes, guérir les cratères, prévenir les récives et les complications. Cette thérapie tente d'accomplir les buts suivants : Réduire l'acidité gastrique, enduire les cratères d'ulcères pour empêcher l'acide et la pepsine de pénétrer jusqu'à la base de l'ulcère, fournir un analogue de la prostaglandine, éliminer les facteurs environnementaux tels que les AINS et le tabagisme et réduire le stress émotionnel (**Jaswanth et al., 2022**).

2.2.6.1. Thérapeutique de synthèse utilisée dans le traitement d'ulcère gastrique :

Les majeurs stratégies utilisées dans le traitement de l'ulcère gastrique comprennent l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), d'antagonistes des récepteurs H₂ (ARH2), l'utilisation de médicaments qui stimulent la prolifération de la barrière muqueuse ou d'analogues de la prostaglandine, et l'utilisation d'AINS sélectifs de la COX-2, ainsi que des antibiotiques utilisés pour éliminer l'infection par *H. pylori* (**Ruiz-Hurtado et al., 2021**).

- Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) :

Sont des molécules inhibitrices de la sécrétion d'acide chlorhydrique HCl par les cellules pariétales de l'estomac. Ils ciblent la pompe à protons, c.-à-d. les molécules d'ATPase H⁺/K⁺ gastrique, enzyme effectrice sécrétant de l'acide située au pôle apical de la cellule pariétale. Ils fonctionnent tous deux comme des pro-médicaments, et dans l'environnement acide des tubules intracellulaires des cellules pariétales gastriques, les IPP sont convertis en composés actifs, qui se lient ensuite à l'ATPase, bloquant son activité, tout en synthétisant de nouvelles enzymes pendant une moyenne de 18 à 24 heures. Les IPP agissent après absorption et distribution intestinale (**Lachaux, 2020**).

- Les antagonistes des récepteurs de l'histamine ou les anti-H₂ :

Leur rôle est l'annulation des effets sécréteurs acide de l'histamine. Ils se lient aux récepteurs de l'histamine existant sur la membrane plasmique basolatérale des cellules pariétales ce qui engendre une inhibition de la sécrétion d'acide gastrique principalement durant la nuit ou la sécrétion d'acide est importante. En revanche, les anti-H₂ n'inhibent pas la gastrine ou la stimulation de la sécrétion d'acide gastrique induite par l'acétylcholine, en particulier pendant la période postprandiale (**Ruiz-Hurtado et al., 2021**).

- Les antiacides :

Le mécanisme d'action des antiacides est d'augmenter le pH gastrique à plus de quatre et inhiber l'activité protéolytique de la pepsine. D'autres antiacides provoquent une rétention osmotique de liquide (**Kuna et al., 2019**).

- **Les Bloqueurs d'acide compétitif au potassium :**

Inhibent H⁺, K⁺-ATPase dans les cellules pariétales gastriques au stade final de la voie de sécrétion de l'acide (Kuna et al., 2019 ; Jaswanth et al., 2022).

- **Les agents cytoprotecteurs :**

Stimulent la production de mucus et améliorent la circulation sanguine dans la muqueuse du tractus gastro-intestinal (Kuna et al., 2019 ; Jaswanth et al., 2022).

• **Effets indésirables des traitements synthétiques de l'ulcère gastrique:**

La stratégie de traiter les ulcères gastriques avec les médicaments de synthèse a pu soigner et contrôler les ulcères gastriques et les problèmes associés, mais elle a de nombreux effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses qui peuvent entraîner davantage de complications (Wang et al., 2021). Les principaux effets secondaires sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 3. Les majeurs effets secondaires associés aux médicaments de synthèse traitant l'ulcère gastrique (Kuna et al., 2019 ; Jaswanth et al., 2022).

La catégorie de traitement	Effets secondaires associés
Les inhibiteurs de la pompe à proton	Maux de tête, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, constipation, flatulence, carence en vitamine B12, ostéoporose.
les anti-H2	Maux de tête, anxiété, dépression, vertiges, événements cardiovasculaires, thrombocytopenie.
Les antiacides	Fréquence non définie : Nausées, vomissements, hypophosphatémie, goût crayeux, constipation, crampes abdominales, diarrhée, déséquilibre électrolytique.
Les Bloqueurs d'acide compétitif au potassium	Nasopharyngite, contusion, diarrhée, inflammation des voies respiratoires supérieures, eczéma, constipation, maux de dos.
Les agents cytoprotecteurs	Douleurs abdominales, maux de tête, constipation.

Les effets secondaires tels les nausées, la constipation, et les maux de tête peuvent être curables et mineurs. En revanche, il est connu que de nombreuses catégories de traitements pharmaceutiques tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, les anticholinergiques, les antiacides, les agents antimicrobiens et les antagonistes des récepteurs H₂ peuvent produire de nombreux effets indésirables graves tels que l'impuissance, l'arythmie, les altérations hématopoïétiques, l'hypersensibilité et la gynécomastie (Kuna et al., 2019).

Certains des effets indésirables des IPP sont liés à leur suppression de la sécrétion d'acide gastrique, ce qui permet aux agents pathogènes microbiens ingérés qui auraient été détruits par l'acide gastrique de coloniser le tractus gastro-intestinal supérieur et de provoquer des infections. Au cours des dernières années, il y a eu une augmentation spectaculaire des rapports d'effets indésirables divers et imprévus, tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale aiguë et chronique et l'œsophagite éosinophile aiguë et chronique (**Kuna et al., 2019**).

1.2.2.6.2. Thérapeutique naturelle utilisée dans le traitement d'ulcère gastrique :

Les traitements synthétiques de l'ulcère gastrique ont montré des effets indésirables, des rechutes et diverses interactions médicamenteuses. Il est donc urgent de trouver des thérapies alternatives plus sûres et plus efficaces pour traiter les ulcères gastriques (**Wang et al., 2021**). L'utilisation de produits naturels est devenue plus populaire ces dernières années, non seulement en raison de la disponibilité et de la tradition mais aussi dans le domaine scientifique afin de trouver de nouvelles alternatives pour le traitement de différentes maladies (**Ruiz-Hurtado et al., 2021**).

Une vaste recherche a été lancée pour identifier de nouvelles thérapies antiulcéreuses à partir de sources naturelles. Les herbes, les plantes médicinales, les épices, les légumes et les substances médicamenteuses brutes sont considérés comme une source potentielle pour lutter contre diverses maladies, notamment l'ulcère gastrique et la colite ulcéreuse (**Awaad et al., 2013**).

✓ Le traitement d'ulcère gastrique par les plantes médicinales :

Les plantes médicinales sont considérées comme le principal réservoir de nouveaux médicaments potentiels. Le criblage de différents extraits de plantes a conduit à la découverte de médicaments efficaces ayant une activité gastro-protectrice en particulier, les plantes dont le mécanisme principal est la capacité antioxydante sont utilisées comme réservoir de plantes pour le traitement des maladies ulcéreuses (**Kuna et al., 2019**).

L'effet thérapeutique des plantes médicinales est dû à la présence de constituants phytochimiques. Par conséquent, de nombreuses plantes ont utilisé ces substances phytochimiques comme mécanisme de protection contre les agents pathogènes (**Kuna et al., 2019**). Ces constituants phytochimiques appartiennent à la classe des alcaloïdes, des tanins, des flavonoïdes, des terpénoïdes, des glycosides, des caroténoïdes et des saponines (**Gupta et al., 2021**).

La quercétine est l'un des flavonoïdes les plus abondants qui pourrait jouer un rôle important dans la prévention et le traitement de l'ulcère gastroduodéal. Elle peut favoriser la

sécrétion de mucus et servir d'agent gastro protecteur. En outre, l'activité anti-*H. pylori* de la quercétine a été démontrée (**Ardalani et al., 2020**).

Les tanins agissent comme hémostatiques dans la cicatrisation de la muqueuse gastrique épithéliale lésée. Ils conduisent également à la formation d'une barrière revêtu contre le suc gastrique et induisent le processus de guérison de l'ulcère. En raison de leurs effets vaso-constrictifs, les tanins pourraient être avantageux dans la prévention du développement des ulcères (**Ardalani et al., 2020**).

✓ **Autres remèdes naturels utilisés dans le traitement d'ulcère gastrique:**

- **L'acupuncture :**

L'acupuncture est l'une des thérapies de la médecine traditionnelle chinoise (TCM), utilisé en Chine depuis des milliers d'années et est devenu de plus en plus populaire dans les pays occidentaux en raison de son effet significatif et de ses rares effets secondaires. Des précédentes recherches effectuées ont prouvé que l'acupuncture aux points d'acupuncture avait un bon effet sur l'ulcère gastrique. Les recherches fondamentales et les pratiques cliniques ont prouvé l'effet évident de l'acupuncture sur les ulcères gastriques, mais le mécanisme thérapeutique n'est pas encore très clair (**Wang et al., 2021**).

- **La Propolis :**

Parmi les produits naturels, la propolis se distingue par son utilisation intensive depuis l'an 300 A.C. à nos jours. La propolis est une gomme recueillie par les abeilles mellifères sur différentes plantes dont la couleur varie du jaune clair au brun foncé selon les plantes, de plus, la propolis peut se retrouver dans le miel qu'elles produisent. Depuis longtemps, la propolis est utilisée en médecine populaire pour ses propriétés antiseptiques, antifongiques, antibactériennes, antivirales, anti-inflammatoires et antioxydantes (**Ruiz-Hurtado et al., 2021**).

La composition chimique de la propolis varie en fonction de la zone géographique d'origine, et plus de 300 composés ont été identifiés, tels que des polyphénols (flavonoïdes, acides phénoliques et stères), des terpénoïdes, des stéroïdes et des acides aminés (**Ruiz-Hurtado et al., 2021**).

Parmi les propriétés biologiques de la propolis, l'activité anti-inflammatoire est largement étudiée. Les activités biologiques de la propolis sont généralement associées à la teneur en flavonoïdes, et ces composés ont une valeur pharmacologique car ils peuvent prévenir la formation d'ulcères gastriques par des mécanismes antioxydants et anti-sécrétoires (**Ruiz-Hurtado et al., 2021**).

3. Le stress oxydatif et les radicaux libres

3.1. Le stress oxydatif :

3.1.1. Généralité:

L'oxydation est la base de la vie aérobie qui fournit de l'énergie aux organismes vivants pour de nombreux processus biologiques (**Sak, 2014**).

Le métabolisme normal de l'oxygène génère des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui comprennent le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'oxygène singlet (1O) et l'acide hypochloreux (HOCl) en tant qu'espèces non radicalaires; elles comprennent également les radicaux libres tels que l'anion super-oxyde (O_2^-), les radicaux hydroxyles (OH^-) et les hydro-péroxydes (ROO^*) (**Schieber et Chandel, 2014 ; Huyut et al., 2017**).

L'organisme vivant possède des systèmes finement régulés pour maintenir des niveaux de ROS très bas, c'est-à-dire que leur production et leur élimination sont bien équilibrées, ce qui aboutit à un certain niveau de ROS à l'état d'équilibre. Les cellules donc, peuvent sauver les processus biologiques normaux (**Lushchak, 2014**). Dans certaines circonstances, cet équilibre peut être perturbé à cause d'un désordre dans les voies de signalisation qui ont été accumulées par le déséquilibre entre les agents oxydants et réducteurs. Ceci met la cellule dans un état toxique que l'on appelle le stress oxydatif (**Dehghan Shahreza, 2016**).

3.1.2. Définition :

La première définition du stress oxydatif a été donnée par *Helmut Sies* en 1985 : une perturbation de l'équilibre prooxydant-antioxydant en faveur du premier, ce qui entraîne des dommages potentiels. Plus tard en 1997, le même auteur a mis à jour la définition du stress oxydatif: "Un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants en faveur des oxydants, qui peut entraîner des dommages (**Sies, 2015**).

Le stress oxydatif peut être défini comme une situation dans laquelle la concentration de ROS à l'état d'équilibre est élevée de façon transitoire ou chronique, perturbant le métabolisme cellulaire et sa régulation et endommageant les constituants cellulaires (**Lushchak et Storey, 2021**).

La meilleure définition du stress oxydatif à l'heure actuelle est probablement la suivante : "Le stress oxydatif est une augmentation transitoire ou à long terme des niveaux de ROS à l'état

d'équilibre, perturbant les voies métaboliques et de signalisation cellulaires, en particulier celles basées sur les ROS, et conduisant à des modifications oxydatives des macromolécules d'un organisme qui, si elles ne sont pas contrebalancées, peuvent aboutir à la mort cellulaire par nécrose ou apoptose" (**Lushchak et Storey, 2021**).

3.1.3. Causes d'apparition du stress oxydatif

Plusieurs raisons peuvent perturber l'équilibre redox cellulaire et provoquer un stress oxydatif, notamment :

- L'augmentation de l'autoxydation des composés endogènes et exogènes entraîne la génération de ROS.
- Un épuisement ou une inactivation des réducteurs (composés antioxydants).
- Une diminution de la production des réducteurs (**Dehghan Shahreza, 2016**).

3.1.4. Classification de stress oxydatif :

En fonction de son intensité, le stress oxydatif peut se classifié en quatre classes comme suite (**Lushchak, 2014; Sies, 2015**).

- Stress oxydatif basal (BOS).
- Stress oxydatif de faible intensité (LOS).
- Stress oxydatif d'intensité intermédiaire (IOS).
- Stress oxydatif d'intensité élevée (HOS).

3.2. Les radicaux libres :

3.2.1. Définition :

Les radicaux libres sont des espèces moléculaires possédant des électrons non appariés dans leur orbite atomique et capables d'exister de manière indépendante. En tant que tels, ces radicaux sont très réactifs et peuvent soit extraire un électron des molécules, soit donner un électron à d'autres molécules, agissant ainsi comme un réducteur ou un oxydant. Bien que les radicaux libres soient très réactifs, la plupart d'entre eux ont une demi-vie très courte, inférieure à 10^{-6} s, dans les systèmes biologiques (**Engwa, 2018**). On pensait initialement que les radicaux libres étaient des radicaux centrés sur l'oxygène, appelés espèces réactives de l'oxygène (ROS), mais ils comprennent également un sous-groupe d'espèces réactives de l'azote (RNS) et sont tous des produits du métabolisme cellulaire normal (**Obeagu, 2018**).

Il a été suggéré que les radicaux libres jouent un rôle important dans les environnements biologiques mais qu'ils sont également responsables de certains processus délétères dans la cellule. En 1956, *Herman Denham* a suggéré que ces espèces réactives pouvaient jouer un rôle critique dans les processus physiologiques, en particulier dans le processus de vieillissement. Ceci a inspiré de nombreuses recherches et études qui ont contribué de manière significative à la compréhension des radicaux et d'autres espèces connexes telles que les ROS, les espèces réactives de l'azote (RNS) et les espèces réactives non radicalaires (Engwa, 2018).

3.2.2. Types de radicaux libres ou d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) :

Les espèces réactives à l'oxygène sont classées en deux grandes catégories de composés, à savoir les radicaux libres et les radicaux non réactifs.

Tableau 4. Radicaux libres et radicaux non réactifs des espèces d'oxygène (Engwa, 2018).

Radicaux libres		Radicaux non réactifs	
Nom	Symbole	Nom	Symbole
Radical d'Oxide nitrique	NO^*	L'acide hypochloreux	HClO
Radical d'Hydroxyle	OH^*	Le Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
radical ionique superoxyde	O_2^*	Le Peroxyde Organique	ROOH
peroxyl	ROO^*	Aldéhydes	HCOR
radicaux alcoyle	RO^*	Ozone	O_3
Oxygène (bi-radical)	O_2^*	Oxygène singlet	$^1\text{O}_2$

Les radicaux libres sont classés ainsi car ils contiennent au moins un électron non apparié dans les coquilles entourant le noyau atomique, ce qui les rend instables et leur permet de donner ou d'obtenir un autre électron pour conserver leur stabilité. En tant que telles, ils sont très réactifs et capables d'exister de manière indépendante. D'autre part, les radicaux non réactifs sont un groupe de composés qui ne sont pas des radicaux mais qui sont extrêmement réactifs ou peuvent facilement être convertis en espèces réactives (Engwa, 2018).

3.2.3. Sources des radicaux libres et des espèces réactives à l'oxygène:

✓ Sources exogènes :

L'atmosphère possède certains composés organiques qui peuvent réagir de manière non enzymatique avec l'oxygène pour générer des radicaux libres (Engwa, 2018).

L'environnement et le mode de vie sont également responsables de la production et l'accumulation des radicaux libres. Ces facteurs environnementaux incluant : les réactions initiées par les radiations ionisantes, les polluants environnementaux, le tabagisme, l'alcool, les rayons ultraviolets, les pesticides et les herbicides, les anesthésiques, certains médicaments et les solvants industriels, les métaux lourds... etc. (**Ali Moustafa Elkhateeb et Alshammary, 2017 ; Sharifi-Rad et al., 2020**).

Les Mauvaise habitudes alimentaires sont également parmi les sources majeures de la formation des radicaux libres (**Ali Moustafa Elkhateeb et Alshammary, 2017**).

✓ **Sources endogènes (production intracellulaire) :**

Ca inclut les processus produits dans l'organisme vivant (*in vivo*) qui nécessitent des réactions enzymatiques pour produire des radicaux libres. Ca concerne plusieurs processus intervenant durant le métabolisme cellulaire y compris la respiration aérobie ou le processus inflammatoire (**Jakubczyk et al., 2020**). Les principaux sites endogènes de génération d'espèces réactives d'oxygène comprennent la chaîne de transport d'électrons (ETC) mitochondriale, le réticulum endoplasmique (ER), les peroxysomes, les membranes liées aux isoformes 1 à 5 de la NADPH oxydase (NOX) et les complexes 1 et 2 des doubles oxydases (Duox) 1 et 2 (**Sharifi-Rad et al., 2020**).

Les ROS sont synthétisés principalement dans la chaîne respiratoire mitochondriale, en tant que sous-produits du transport d'électrons par des enzymes, notamment: NADPH oxydase, superoxyde dismutases et flavo-protéine oxydases. Les macrophages sont aussi une source intracellulaire de production des radicaux libres (**Jakubczyk et al., 2020**).

La libération des radicaux libres dans les organismes vivants est induite par plusieurs facteurs à savoir la synthèse des prostaglandines et les cyclo-oxygénases (COX-1, COX-2), les enzymes de la chaîne respiratoire, l'oxydase dépendante de la NADPH, l'aldéhyde oxydase, la phagocytose et le système du cytochrome P450 (**Engwa, 2018 ; Jakubczyk et al., 2020 ; Rotariu et al., 2022**).

Les sources endogènes des espèces réactives de l'oxygène et des radicaux libres comprennent également les cellules endothéliales pulmonaires, les éosinophiles, les neutrophiles et les monocytes. À la suite de processus de désintoxication, par exemple pendant le métabolisme xénobiotique, plus de radicaux libres sont générés (**Jakubczyk et al., 2020**).

✓ **Sources physiologiques :**

Certains états ou processus physiologiques comme le stress, les émotions, le vieillissement, etc., l'état mental et les maladies sont également responsables de la formation de radicaux libres (Engwa, 2018).

3.2.4. Production et réactions chimiques des radicaux libres :

Dans l'organisme vivant, divers processus physiologiques génèrent la libération des radicaux libres qui sont une fois générés, peuvent réagir avec d'autres biomolécules et en altérer la stabilité.

Au cours du processus de respiration normale, l'oxygène moléculaire (O_2) se réduit séquentiellement par l'ajout de quatre électrons pour générer de l'eau (H_2O). Durant cela, un certain nombre d'intermédiaires toxiques peuvent être produits tels que l'anion superoxyde (O_2^*), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle (OH) (Ahsan et al., 2022).

✓ **Superoxide (O_2^*) :**

L'anion superoxide est formé lors de l'ajout d'un électron au dioxygène. Ce superoxide se considère comme espèce réactive à l'oxygène primaire, qui peut ensuite interagir avec d'autres molécules pour générer des ROS "secondaires", soit directement, soit par des réactions enzymatiques ou catalysées par des métaux (Ahsan et al., 2022).

Dans la membrane mitochondriale interne et au cours de la chaîne de transport d'électrons, l'oxygène est réduit en eau, produisant ainsi des intermédiaires radicaux libres qui réagissent ensuite avec des électrons libres pour produire du superoxyde (Engwa, 2018).

Les radicaux superoxydes sont également produits lors de la dégradation de l'acide arachidonique par les voies de la lipoxygénase (LOX) et de la cyclooxygénase (Rotariu et al., 2022).

✓ **Peroxyde d'hydrogène H_2O_2 :**

Le peroxyde d'hydrogène est le deuxième acteur clé des ROS mitochondriaux, il peut être produit par la dismutation des anions superoxydes (Belhadj Slimen et al., 2014 ; Ahsan et al., 2022). En outre, plusieurs réactions enzymatiques, notamment celles catalysées par les D-amino-acides et les glycolates oxydases, peuvent produire directement des peroxydes d'hydrogène (Engwa, 2018).

Généralement, le peroxyde d'hydrogène n'est pas un radical libre mais il est considéré comme une espèce réactive de l'oxygène car il peut être transformé en d'autres radicaux libres. Il peut se réduire en radical hydroxyle extrêmement réactif via la réaction de Fenton, produisant le radical hydroxyle (OH) extrêmement réactif selon la réaction suivante (**Belhadj Slimen et al., 2014**).



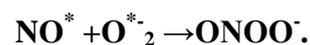
Il peut également se décomposer en oxygène singlet et en acide hypochloreux par myéloperoxydase, un mécanisme utilisé par les phagocytes pour tuer les bactéries (**Engwa, 2018**).

✓ **Le radical hydroxyle (OH^{*}) :**

Est l'un des radicaux libres les plus importants car il est extrêmement réactif avec presque tous les types de biomolécules, y compris les acides aminés, les sucres, les lipides et les nucléotides. La plupart des ROS sont généralement convertis en radicaux hydroxyle (**Engwa, 2018**). Le radical hydroxyle peut se produire suite à la réaction de Fenton en présence de métaux libres transitoires, en particulier le fer ferreux (**Fujii et al., 2022**). Il a une demi-vie très courte et réagit avec toute molécule à proximité immédiate (**Belhadj Slimen et al., 2014**). Il est généralement le médiateur principal de la plupart des dommages tissulaires induits par les radicaux libres.

✓ **L'Oxyde nitrique:**

Connu également sous le nom de monoxyde d'azote, est un radical produit dans les cellules endothéliales vasculaires par l'oxydation d'un des atomes d'azote guanido terminaux de la L-arginine, catalysée par l'enzyme oxyde nitrique synthase (NOS) (**Lushchak, 2014 ; Engwa, 2018**). L'oxyde nitrique peut réagir avec le superoxyde pour former du peroxyde nitrique (**Aruoma, 1998 ; Engwa, 2018**).



3.3. L'effet du stress oxydatif, des radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène sur le corps humain:

Les radicaux libres jouent un rôle primordial dans plusieurs processus biologiques. Plusieurs d'eux sont nécessaires à la vie, ils interviennent par exemple dans la destruction intracellulaire des bactéries par les phagocytes, en particulier par les granulocytes et les macrophages (**Sharifi-Rad et al., 2020**). Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont impliquées dans certains processus de signalisation cellulaire, connus sous le nom de signalisation redox (**Checa et Aran, 2020**). Elles sont bénéfiques à quantités faibles à modérées à la fois pour réguler les processus impliquant le maintien de l'homéostasie ainsi qu'une grande variété de fonctions cellulaires (**Sharifi-Rad et al., 2020**).

Les ROS contrôlent la signalisation pro-inflammatoire, la signalisation pro-fibrotique, la prolifération cellulaire, l'apoptose et toute une série d'autres processus biologiques sans déclencher de réactions indésirables (**Checa et Aran, 2020**).

Lorsque la concentration de ROS dépasse celle des espèces neutralisantes des antioxydants, une condition connue sous le nom de stress oxydatif se produit. Ce processus nuisible peut affecter négativement plusieurs structures cellulaires, comme les membranes, les lipides, les protéines, les lipoprotéines, et l'acide désoxyribonucléique (ADN) (**Pizzino et al., 2017**).

- Sur les lipides : par briser la membrane lipidique et augmenter la membrane la fluidité et la perméabilité de la membrane.
- Sur les protéines : par la modification des acides aminés, la fragmentation des chaînes peptidiques, l'agrégation des produits de réaction réticulés, l'altération de la charge électrique, l'inactivation enzymatique et la sensibilité à la protéolyse.
- Sur l'ADN : Les ROS peuvent endommager l'ADN en oxydant désoxyribose, en cassant des brins, en retirant des nucléotides, en modifiant des bases et en réticulant l'ADN et les protéines (**Sharifi-Rad et al., 2020**).

Les espèces réactives de l'oxygène peuvent non seulement endommager les composants cellulaires, mais aussi participer à la différenciation cellulaire, à la transduction des signaux ou déclencher l'apoptose et la nécrose (**Jakubczyk et al., 2020**).

Les dommages causés par les radicaux libres sont impliqués dans diverses affections dégénératives telles que les maladies cardiovasculaires et neurologiques, le diabète, les lésions d'ischémie-re-perfusion et le vieillissement. Ces maladies peuvent être divisées en deux

groupes : le premier groupe comprend le cancer et le diabète qui surviennent en raison d'une intolérance au glucose et est connu sous le nom de "stress oxydatif mitochondrial" ; le second groupe est caractérisé par des conditions oxydatives inflammatoires entraînant l'athérosclérose et l'inflammation chronique (**Ahsan et al., 2022**).

Les espèces réactives de l'oxygène induisent des modifications qui se retrouvent sur les maladies cardiaques telles que la cardiomyopathie, la cardiopathie ischémique, l'hypertension, l'athérosclérose et l'insuffisance cardiaque. La mutation de l'ADN étant une étape cruciale de la carcinogénèse, des niveaux élevés de lésions de l'ADN sont observés dans de nombreuses tumeurs et sont fortement corrélés aux dommages oxydatifs dans l'étiologie du cancer. Les dommages cellulaires induits par les radicaux libres sont également présents dans de nombreuses maladies auto-immunes (MA) telles que le lupus érythémateux systémique (LES) et la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**Ahmad, 2018**).

3.4. Antioxydants :

3.4.1. Définition :

Un antioxydant est une substance suffisamment stable qui, à faible concentration par rapport à des substances oxydables retarde de manière significative les processus d'oxydation (**Vaya et Aviram, 2001 ; Ali Moustafa Elkhateeb et Alshammary, 2017 ; Ahmad, 2018 ; Santos-Sánchez et al., 2019**). Les composés antioxydants se lient aux radicaux libres en leur cédant leurs propres électrons afin de les neutraliser et réduire ses capacités à causer des dommages aux molécules biologiques, ils mettent ainsi fin aux réactions oxydatives en chaîne, et les radicaux libres ne sont plus en mesure d'attaquer la cellule (**Ali Moustafa Elkhateeb et Alshammary, 2017 ; Ahmad, 2018**). L'antioxydant atteint l'état de radical libre après avoir donné son électron. Il peut s'accommoder du changement d'électrons sans devenir réactif, et c'est pourquoi il n'est pas dangereux (**Ahmad, 2018**).

3.4.2. Les types des antioxydants :

Les substances antioxydantes peuvent être naturelles ou synthétiques. Les antioxydants naturels sont entièrement obtenus à partir de sources naturelles et sont utilisés depuis longtemps dans les industries alimentaire, cosmétique et pharmaceutique. D'autre part, les antioxydants synthétiques sont des substances créées à partir de processus chimiques (**Mahmoud et al., 2021**).

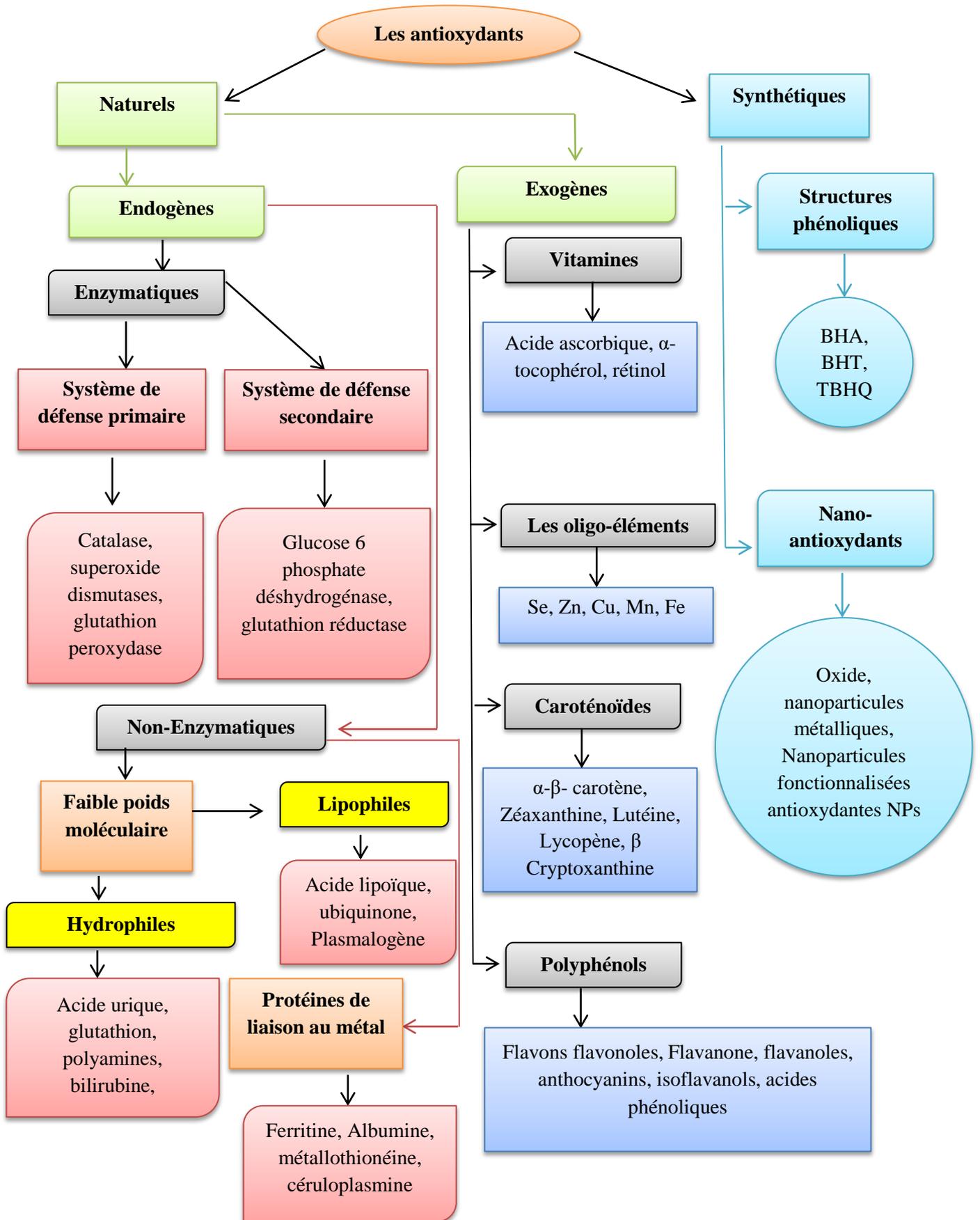


Figure 13 : Schéma de classification des antioxydants (Flieger et al., 2021).

A. Les antioxydants synthétiques :

Les antioxydants synthétiques ont été mis au point afin de disposer d'un système standard de mesure de l'activité antioxydante permettant de les comparer aux antioxydants naturels et de les incorporer dans les aliments (**Carocho et Ferreira, 2013**). Ils offrent des propriétés antioxydantes sous-optimales en raison de leur composition chimique et du fait qu'ils sont isolés d'autres composés synergiques présents dans les sources alimentaires normales (**Stokes et al., 2020**). Les antioxydants synthétiques visent principalement à prévenir l'oxydation des aliments, en particulier des acides gras (**Carocho et Ferreira, 2013**).

Le BHT (hydroxytoluène butylé) et le BHA (hydroxyanisole butylé) sont les antioxydants chimiques les plus utilisés. Le TBHQ (tert-Butylhydroquinone) stabilise et préserve la fraîcheur, la valeur nutritive, la saveur et la couleur des produits alimentaires d'origine animale. Le gallate d'octyle est considéré comme sûr à utiliser comme additif alimentaire car, après consommation, il est hydrolysé en acide gallique et en octanol, qui sont présents dans de nombreuses plantes et ne constituent pas une menace pour la santé humaine (**Carocho et Ferreira, 2013**).

B. Les antioxydants naturels :

Tout comme les radicaux libres, les antioxydants peuvent être produits de manière endogène et peuvent également être introduits dans le système biologique de manière exogène (**Obeagu, 2018**).

1. Les antioxydants naturels endogènes :

Les types d'antioxydants endogènes comprennent à la fois les antioxydants enzymatiques et les antioxydants non enzymatiques (**Ali Moustafa Elkhateeb et Alshammery, 2017**).

1.1. Les antioxydants enzymatiques :

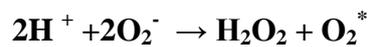
Les antioxydants enzymatiques, se subdivise selon deux système de défense : primaire et secondaire (**Carocho et Ferreira, 2013**).

1.1.1. Système de défense primaire :

Les organismes aérobies ont développé des enzymes antioxydantes telles que le superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et la DT-diaphorèse (**Santos-Sánchez et al., 2019**).

➤ **Les superoxydes dismutase (SOD) :**

Les SOD sont les enzymes de détoxification les plus importantes et les plus puissantes de la cellule (**Santos-Sánchez et al., 2019**). Elles représentent une classe d'enzymes étroitement liées qui catalysent la décomposition de l'anion superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène selon la réaction suivante :



Les superoxydes dismutases sont présents dans presque toutes les cellules aérobies et dans les fluides extracellulaires (**Obeagu, 2018**). La SOD est une métallo-enzyme c.-à-d. elle a besoin d'un métal comme cofacteur pour son activité (**Santos-Sánchez et al., 2019**).

En fonction du type d'ion métallique requis comme cofacteur par la SOD, sa localisation subcellulaire et de sa distribution tissulaire, il existe trois formes de SOD

- **Le superoxyde dismutase cuivre zinc (Cu-Zn-SOD) :**

Est présente dans le cytoplasme et les organites de presque toutes les cellules de mammifères. Cette enzyme a une masse moléculaire d'environ 32 000 kDa avec deux sous-unités protéiques, chacune contenant un atome de cuivre et de zinc catalytiquement actif (**Engwa, 2018**).

- **Le manganèse superoxyde dismutase (Mn-SOD) :**

a une masse moléculaire de 40 000 kDa et se trouve principalement dans les mitochondries et les peroxysomes. Elle est constituée de quatre sous-unités protéiques, chacune contenant un seul atome de manganèse (**Engwa, 2018 ; Obeagu, 2018**).

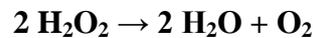
- **La superoxyde dismutase extracellulaire (ECSOD) :**

Est une SOD sécrétoire contenant du cuivre et du zinc qui est différente de la CuZnSOD. Elle est synthétisée uniquement dans les fibroblastes et les cellules endothéliales et exprimée à la surface des cellules où elle se lie aux sulfates d'héparine. Après sa libération de l'héparine, elle est sécrétée dans les fluides extracellulaires et passe dans la circulation (**Engwa, 2018**).

➤ **La Catalase :**

La catalase a été la première enzyme antioxydante à être caractérisée (**Engwa, 2018**). Elle se trouve principalement dans les peroxysomes des cellules qui contiennent la plupart des

enzymes capables de générer du peroxyde d'hydrogène. (**Santos-Sánchez et al., 2019**). Elle est constituée de quatre sous-unités protéiques, chacune contenant un groupe hème et une molécule de NADPH. La catalase est surtout présente dans le foie et les érythrocytes qui montrent les plus grandes activités mais on la trouve dans d'autres tissus. (**Engwa, 2018**). La catalase a l'un des taux de renouvellement les plus élevés de toutes les enzymes ; permettant à une seule molécule de catalase de convertir 6 milliards de molécules de peroxyde d'hydrogène (**Carocho et Ferreira, 2013; Obeagu, 2018**). Elle a comme fonction, l'élimination de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) généré lors de l'oxydation des acides gras et sa conversion en eau et en oxygène pour prévenir la formation de radicaux hydroxyles (**Engwa, 2018 ; Santos-Sánchez et al., 2019**). La réaction se fait selon l'équation suivante : (**Nimse et Pal, 2015**).



➤ **La glutathion peroxydase (GPX) :**

La glutathion peroxydase (GPx) est une enzyme synthétisée principalement dans le rein et présente dans presque tous les tissus, bien qu'elle soit surtout présente dans le foie. Sa localisation subcellulaire est généralement le cytosol et les mitochondries (**Engwa, 2018**). Elle possède quatre cofacteurs de sélénium sur son site actif qui affectent considérablement l'activité de l'enzyme (**Ali Moustafa Elkhateeb et Alshammary, 2017**). La GPx est une importante enzyme intracellulaire catalysent l'oxydation du glutathion réduit (GSH) en décomposant le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ en eau (**Engwa, 2018 ; Santos-Sánchez et al., 2019**). Elle décompose également les peroxydes lipidiques (ROOH), formés par l'oxydation des acides gras polyinsaturés (AGPI), en une molécule stable et non toxique, l'acide gras hydroxylé (ROH). Avec les phospholipases, la GPx peut également convertir les hydroperoxydes de phospholipides (PLOOH) en hydroxyde de phospholipides (PL-OH) (**Vaya et Aviram, 2001**). Le fait que la GPx agisse sur les hydro peroxydes lipidiques suggère qu'elle pourrait être impliquée dans la réparation des dommages cellulaires dus à la peroxydation lipidique (**Engwa, 2018**). Chez l'homme, il existe au moins huit enzymes GPx, GPx1-GPx8. Parmi les glutathion peroxydases, la GPx1 est la séléno-peroxydase la plus abondante. Une faible activité de la GPx entraîne des dommages oxydatifs des protéines fonctionnelles et des acides gras de la membrane cellulaire. La GPx, en particulier la GPx1, a été impliquée dans le développement et la prévention de nombreuses maladies, telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires (**Santos-Sánchez et al., 2019**).

L'activité de la GPx dépend de la disponibilité constante du glutathion réduit qui est régénéré à partir du glutathion oxydé (GSSG) (Engwa, 2018).



1.1.2. Système de défense secondaire :

La défense enzymatique secondaire comprend la glutathion réductase et la glucose-6-phosphate déshydrogénase (Carocho et Ferreira, 2013).

➤ Glutathion réductase (GRx) :

La GRx est une enzyme dépendant des nucléotides de la flavine et a une distribution tissulaire similaire à celle de la glutathion peroxydase (Engwa, 2018). Elle a comme rôle le passage du glutathion (antioxydant) de sa forme oxydée à sa forme réduite, le recyclant ainsi pour continuer à neutraliser davantage de radicaux libres (Carocho et Ferreira, 2013).

Le rôle de la GRx est de générer du GSH à partir de GSSG en utilisant du NADPH afin d'augmenter le rapport entre le glutathion réduit et oxydé :



Le NADPH nécessaire à cette enzyme pour reconstituer l'approvisionnement en glutathion réduit est fourni par la Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) dans la voie du pentose phosphate (Engwa, 2018).

➤ La glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) :

Le glucose-6-phosphate régénère le NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate - coenzyme utilisée dans les réactions anaboliques) créant ainsi un environnement réducteur (Carocho et Ferreira, 2013).

La Glutathion réductase (GRx) et la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) ne neutralisent pas directement les radicaux libres, mais ont des rôles de soutien aux autres antioxydants endogènes (Carocho et Ferreira, 2013).

1.2. Les antioxydants non enzymatiques :

Les antioxydants non enzymatiques sont représentés par des molécules caractérisées par la capacité d'inactiver rapidement les radicaux et les oxydants (Mironczuk-Chodakowska et al., 2018).

Selon la classification de **Flieger** et ses collaborateurs (2021). Les antioxydants non enzymatiques se subdivisent en deux groupes les antioxydants de faible poids moléculaire et les protéines de liaison au métal.

1.2.1. Les antioxydants de faible poids moléculaires :

Sont subdivisés en antioxydants liposolubles (tocophérol, caroténoïdes, quinones, bilirubine et certains polyphénols) et en antioxydants hydrosolubles (acide ascorbique, acide urique et certains polyphénols). Ils retardent ou inhibent les dommages cellulaires principalement grâce à leur propriété de piégeage des radicaux libres (**Vaya et Aviram, 2001**).

1.2.1.1. Antioxydants liposolubles (lipophiles) :

➤ **L'acide lipoïque :**

L'acide α -Lipoïque (acide 1,2-dithiolane-3-pentanoïque) est un composé disulfure qui subit un cycle redox similaire à celui du GSH. Par conséquent, il élimine les ROS réactifs et régénère les vitamines C et E, ainsi que le GSH dans leurs formes actives. Elle joue également un rôle dans la chélation des métaux, empêchant les réactions radicalaires de type Fenton (**Sharifi-Rad et al., 2020**).

➤ **L'ubiquinone ou la Coenzyme Q10 :**

La coenzyme Q10 ou ubiquinone (2,3-diméthoxy-5-méthyl-6-polyisoprène parabenzoquinone) est l'un des dérivés de la 1,4-benzoquinone. Dans les conditions normales d'homéostasie, la coenzyme Q10 est synthétisée dans tous les tissus de l'organisme, essentiellement dans les membranes cellulaires, essentiel pour les chaînes de transport des électrons (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018 ; Sharifi-Rad et al., 2020**).

C'est l'un des rares antioxydants liposolubles, dont il présente plusieurs fonctions biochimiques. En général, il est impliqué dans le transport des électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale et en dehors des mitochondries. Il participe aux réactions d'oxydoréduction, des déshydrogénases, des cytochromes ou d'autres protéines non hémiques. Il assure la protection des lipoprotéines et des lipides contre les réactions radicalaires en chaîne, la peroxydation et les dommages oxydatifs. Sous sa forme active (quinol), la coenzyme Q10 peut piéger plusieurs ROS ou régénérer d'autres antioxydants oxydés (notamment les vitamines C et E). À son tour, la forme quinone peut être réduite à nouveau

par plusieurs systèmes enzymatiques dépendant du NAD(P)H (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018 ; Sharifi-Rad et al., 2020**).

1.2.1.2. Antioxydants hydrosolubles (hydrophiles) :

➤ **L'acide urique (AU):**

L'acide urique est l'un des antioxydants de faible poids moléculaires généré au cours du métabolisme des nucléotides puriques et représente près de 66% de l'activité totale de piégeage de l'oxygène dans le sérum sanguin (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018; Moussa et al., 2020**). Après avoir subi une filtration rénale, 90% de l'acide urique est réabsorbé par l'organisme, ce qui en fait confirmer que c'est l'antioxydant aqueux le plus prédominant chez l'homme et qu'il a des fonctions importantes dans l'organisme (**Carocho et Ferreira, 2013; Moussa et al., 2020**).

En fait, l'acide urique est un puissant donneur d'électrons (réducteur) et un fort antioxydant. Il est un piègeur sélectif de divers ROS par exemple le radical hydroxyle, l'oxygène singulet, les peroxydes lipidiques et le peroxy-nitrite (ONOO⁻) qui est formé par la réaction entre l'oxyde nitrique (-NO) et le radical superoxyde (O₂⁻), nécessitant la participation de l'acide ascorbique et des thiols dans son cycle pour une élimination complète de ces espèces.

L'AU peut probablement aussi piéger le dioxyde d'azote (NO₂) et les ions carbonates (CO₃⁻) et dans la complexation avec les ions cuivre et fer, ce qui entraîne l'inhibition des réactions délétères des radicaux libres comme les réactions de Fenton et de Haber-Weiss (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018; Moussa et al., 2020**).

De nombreuses études ont prouvé les effets positifs de l'AU dans diverses maladies associées au stress oxydatif tels que les recherches effectuées sur la capacité de piégeage des radicaux libres dans le sérum de personnes en bonne santé qui ont montré que l'acide urique est encore plus efficace que la vitamine C (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018**).

➤ **La Bilirubine (BIL) :**

La bilirubine (BIL) est un antioxydant endogène produit par la dégradation enzymatique de l'hémoglobine et d'autres protéines hémiques par le système des phagocytes mononucléaires. Après la dissolution des érythrocytes, le résidu hémique de l'hémoglobine est décomposé enzymatiquement en biliverdine par l'hème oxygénase (HO), puis la biliverdine est réduite en BIL par la biliverdine réductase (BVR). Ce processus est réversible et l'oxydation de la BIL

par des ROS lipophiles entraîne la formation de biliverdine (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018; Moussa et al., 2020**).

Plusieurs propriétés bénéfiques ont été attribuées à des concentrations modérées de BIL, telles que des effets anti-inflammatoires, anti-athérosclérotiques, anti-adipexie et antioxydantes. Un fort potentiel antioxydant du BIL contre les radicaux peroxydes a été démontré dans les milieux polaires tels que les bicouches lipidiques aqueuses (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018**).

➤ **Les polyamines (PAs):**

La putrescine ($H_2N-(CH_2)_4-NH_2$), la spermidine ($[H_2N-(CH_2)_3-NH]$) et la spermine ($H_2N-(CH_2)_4-NH-(CH_2)_4-NH-(CH_2)_4-NH_2$) sont des polyamines (PA) biogènes avec des propriétés antioxydantes (**Moussa et al., 2020**).

En tant qu'antioxydants, les PAs protègent l'ADN contre les dommages oxydatifs induits par le peroxyde d'hydrogène, éliminent les radicaux libres et réduisent l'hémolyse oxydative des érythrocytes. Les amines fonctionnent également comme des modulateurs positifs des gènes antioxydants dans des conditions de stress oxydatif important. L'effet protecteur des AP est lié à la stabilisation des phospholipides polyinsaturés dans les membranes cellulaires contre les radicaux peroxydes, les superoxydes et le peroxyde d'hydrogène (**Moussa et al., 2020**).

Les PAs peuvent également protéger l'ADN des dommages induits par les ROS. À pH physiologique, les PAs chargés positivement peuvent rester en association étroite avec des macromolécules nucléophiles chargées négativement, et ainsi les protéger contre l'oxydation (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018**).

➤ **Glutathion:**

Le glutathion est un tri-peptide endogène formé d'acide glutamique, cystéine et de glycine de faible poids moléculaire contenant un thiol (**Engwa, 2018 ; Mirończuk-Chodakowska et al., 2018; Moussa et al., 2020**). Le GSH est présent dans toutes les cellules végétales et animales, il est synthétisé de façon intense dans les hépatocytes (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018**). Dans le corps humain, le glutathion existe sous plusieurs formes redox dont les plus importantes sont le glutathion réduit (GSH) et le glutathion oxydé (GSSG) dont la plus prédominante est le glutathion réduit (**Engwa, 2018 ; Moussa et al, 2020**).

En raison de sa forte concentration et de son rôle central dans le maintien de l'état redox de la cellule, le glutathion est l'un des antioxydants cellulaires les plus importants (**Ali Moustafa Elkhateeb et Alshammary, 2017**).

En tant qu'antioxydant, le GSH réduit les ROS au cours des réactions enzymatiques et non enzymatiques. Il régénère d'autres petites molécules antioxydantes oxydées, par exemple la vitamine C et la vitamine E (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018; Moussa et al., 2020**).

Il joue un rôle important non seulement en tant que piègeur de radicaux libres, mais il est également engagé dans les processus de réparation des cellules endommagées car il est impliqué dans la réparation des molécules de protéines, des acides nucléiques et des lipides endommagés dans les processus de peroxydation, et dans le maintien des groupes sulphydryles des protéines à l'état réduit (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018**).

➤ **Mélatonines :**

La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est une neuro-hormone dérivée de l'acide aminé tryptophane (**Sharifi-Rad et al., 2020**).

La mélatonine, qui est produite principalement par la glande pinéale dans le cerveau, réduit indirectement la formation de radicaux libres principalement par un processus connu sous le nom d'évitement des radicaux en stimulant l'expression des enzymes antioxydantes endogènes qui métabolisent les espèces réactives et maintiennent l'homéostasie redox dans les cellules. Ces enzymes comprennent la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GSHPX), la glutathion réductase et la catalase. La mélatonine peut également éliminer directement les radicaux libres ainsi que plusieurs de ses métabolites qui sont formés pendant la neutralisation des radicaux. Par exemple, elle est un piège très efficace pour le radical hydroxyle, l'oxygène singulet, l'anion peroxydite et l'oxyde nitrique (**Moussa et al., 2020**).

La mélatonine a été décrite comme étant plus efficace dans le piégeage des ROS que la vitamine E, le GSH, la vitamine C et le b-carotène (**Sharifi-Rad et al., 2020**).

1.2.2. Protéines de liaison aux métaux :

Sont les principaux contributeurs à la capacité antioxydante du plasma dont leurs propriétés antioxydantes impliquent leur capacité à fixer les ions métalliques (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018**). Les principales protéines de liaison aux métaux sont : la Ferritine (FER), l'Albumine (ALB), la Métallothionéine (MTs) et la Céruloplasmine (CP).

➤ **La Ferritine (FER) :**

La ferritine (FER) est une protéine de stockage du fer qui représente une banque de fer qui aide à la synthèse d'enzymes contenant du fer, lorsque son absorption à partir de l'alimentation est insuffisante. Chez l'humain, la ferritine est constituée de deux types de chaînes nommées H (high) responsable de l'oxydation du fer et L. (light) qui joue le rôle d'un équilibreur protéique et contribue à la minéralisation du fer dont le rôle clé est le maintien de l'équilibre ferrique intracellulaire. La fonction principale de la FER est la cytoprotection, elle est capable de minimiser la formation de ROS en liant le fer libre, protégeant ainsi les cellules contre les dommages engendrés par les radicaux libres (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018**).

➤ **L'albumine (ALB) :**

L'albumine (ALB) est une protéine à multifonction physiologique dont le rôle principal est de réguler la pression osmotique et de distribuer les fluides entre les différents compartiments du corps. Elle participe également au transport des pigments biliaires, du cholestérol, des acides gras et des médicaments (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018**). L'albumine participe également à la modulation redox du plasma et du liquide intercellulaire (**Irato et Santovito, 2021**).

Les propriétés antioxydantes de l'albumine proviennent également de son effet indirect, associé à la fixation de la bilirubine et des acides gras insaturés, qui empêche l'oxydation de ces composés (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2018**). L'albumine limite la production de radicaux libres catalysés par les métaux (**Vaya et Aviram, 2001**).

➤ **La métallothionéine (MTs) :**

Les métallothionéines sont des protéines intracellulaires assurent une homéostasie correcte des ions métalliques essentiels, tels que le zinc et le cuivre, et fournissent également une capacité de stockage pour ces molécules (**Adams et al., 2015**). La MT est capable de piéger les anions superoxyde et les radicaux hydroxyles (**Carocho et Ferreira, 2013**).

➤ **La Céruloplasmine (CP) :**

La Céruloplasmine (CP) est une glycoprotéine de haut poids moléculaire. Elle joue des nombreux rôles physiologiques. Elle peut agir comme un transporteur de cuivre, et comme convertisseur des ions ferreux en ions ferriques. Cette caractéristique de la Céruloplasmine

empêche la formation de radicaux hydroxyles (*OH), la PC a donc une activité antioxydante prouvée (Mironczuk-Chodakowska *et al.*, 2018).

2. Les antioxydants naturels exogènes :

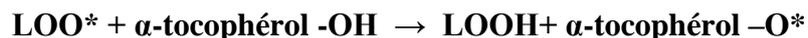
Il existe plusieurs molécules antioxydantes exogènes d'origine animale ou végétale, principalement introduites par l'alimentation ou par une supplémentation nutritionnelle (Pizzino *et al.*, 2017).

2.1. Les vitamines :

Les vitamines présentent un pouvoir antioxydant important dans le piégeage des radicaux libres. Les majeures vitamines à effet antioxydant sont :

➤ L'α-tocophérol (vit E) :

Est un antioxydant liposoluble formé de huit sous unités dont quatre tocophérols (α-tocophérol, β-tocophérol, γ-tocophérol et δ-tocophérol) et quatre tocotriénols (α-tocotrienol, β-tocotrienol, γ-tocotrienol et δ-tocotrienol), mais l'α-tocophérol présente l'activité antioxydante la plus élevée (Carocho et Ferreira, 2013; Sharifi-Rad *et al.*, 2020). La vitamine E peut être obtenue à partir d'huiles végétales, de noix et de graines de différents fruits à savoir les huiles de soja, d'avoine, de maïs, d'onagre (Sarkate *et al.*, 2022). Les α-tocophérols et d'autres formes de vitamine E jouent un rôle crucial dans la protection contre la peroxydation des lipides, le piégeage des radicaux peroxydes, la réaction avec les ROS et les RNS et la réduction de la synthèse des ROS à partir de la NADPH oxydase (Jideani *et al.*, 2021). La vitamine E participe plus précisément comme un "briseur de chaîne" pendant la peroxydation des lipides dans les membranes cellulaires et diverses particules lipidiques, y compris les lipoprotéines de basse densité (LDL). Il a pour fonction d'intercepter les radicaux peroxydes lipidiques (LOO*) et de mettre fin aux réactions en chaîne de la peroxydation lipidique (Nimse et Pal, 2015).



➤ L'acide ascorbique (vit C) :

L'acide ascorbique (vitamine C) est un composé hydrosoluble classé dans le groupe des antioxydants naturels (Pizzino *et al.*, 2017). Très répandu dans les tissus végétaux, il s'agit d'une gamma-lactone de sucre simple (J Mbah *et al.*, 2019). Il est présent dans les oranges,

cassis, kiwi, mangues, brocolis, chou blanc, chou-fleur, épinards, poivrons et fraises (**Ali Moustafa Elkhateeb et Alshammary, 2017; Sarkate et al., 2022**).

L'AA possède 4 groupes-OH qui peuvent donner de l'hydrogène à un système oxydant. Comme les groupes-OH (2 paires de 2) sont sur des atomes de carbone adjacents, AA est capable de chélater des ions métalliques (Fe^{2+}). Il élimine également les radicaux libres, éteint l' $O_2^{\bullet-}$ et agit comme un agent réducteur (**Brewer, 2011**).

➤ **La vitamine A :**

La vitamine A provient de l'alimentation, soit sous forme de vitamine A préformée, soit sous forme de caroténoïdes pro-vitaminés. La vitamine A préformée est ingérée sous forme d'acides gras à longue chaîne de rétinol dans des aliments tels que le beurre, les œufs, le lait, le foie et les céréales fourragères. Les caroténoïdes de la provitamine A (α et β -carotène, et cryptoxanthine) se trouvent dans des légumes tels que les carottes, les épinards, les choux, les potirons et les courges (**J Mbah et al., 2019**).

Plusieurs revues ont été publiées pour souligner les caractéristiques structurales et métaboliques de base de la vitamine A et les informations sur son potentiel antioxydant en relation avec les maladies cardiaques (**Nimse et Pal, 2015**).

La vitamine A est considérée comme un antioxydant vital qui prévient les LDL humains contre l'oxydation stimulée par le cuivre. Le potentiel antioxydant de la vitamine A a été révélé pour la première fois par Monaghan et Schmitu qui ont montré que la vitamine A pouvait protéger les lipides contre le rancissement (**Nimse et Pal, 2015 ; Engwa, 2018**).

2.2.Les oligo-éléments :

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont de métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant.

➤ **Le zinc (Zn) :**

Présent fréquemment dans les fruits de mer, la viande maigre, le lait et les noix (**Ali Moustafa Elkhateeb et Alshammary, 2017**). Le zinc induit la production de métallothionéine qui est un piègeur du radical hydroxyle. Il entre également en compétition avec le cuivre pour se lier à la paroi cellulaire, diminuant ainsi à nouveau la production de radicaux hydroxyles (**Carocho et Ferreira, 2013**).

➤ **Le sélénium (Se) :**

On le trouve à grandes teneurs dans les fruits de mer, les abats, la viande maigre et les céréales complètes (**Ali Moustafa Elkhateeb et Alshammary, 2017**).

Le sélénium est surtout connu pour ses propriétés antioxydantes potentielles. En effet, il s'agit d'un oligoélément nécessaire à la synthèse et au fonctionnement d'environ 20 à 40 enzymes, dont la plupart contribuent à prévenir les dommages cellulaires causés par les espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou radicaux libres. Le sélénium est également essentiel au bon fonctionnement du système immunitaire et est connu pour ses propriétés antivirales et anti inflammatoires (**Suleman et al., 2018**).

➤ **Le cuivre (Cu) :**

Comme le zinc, le cuivre se trouve fortement dans les fruits de mer, la viande maigre, le lait et les noix (**Ali Moustafa Elkhateeb et Alshammary, 2017**).

Le cuivre participe à la structure de nombreuses enzymes telles que Cu, Zn-SOD qui permet de convertir l'anion superoxyde en H₂O₂ par conséquent, la carence en cuivre rend les cellules sensibles aux dommages oxydatifs (**Dehghan Shahreza, 2016**).

➤ **Le manganèse (Mn):**

Se trouve essentiellement dans les fruits de mer, la viande maigre, le lait et les noix (**Ali Moustafa Elkhateeb et Alshammary, 2017**). Le manganèse est fondamental pour l'activité des SOD (**Sharifi-Rad et al., 2020**).

➤ **Le fer (Fe) :**

Le fer est un autre oligo-élément essentiel pour la croissance cellulaire, l'utilisation de l'oxygène, l'activité de diverses enzymes et la réponse du système immunitaire (**Dehghan Shahreza, 2016**).

2.3. Les caroténoïdes :

Les caroténoïdes sont un groupe de pigments naturels synthétisés par les plantes et les micro-organismes (**Carocho et Ferreira, 2013**). Ils sont principalement responsables des couleurs telles que le jaune, le rouge et l'orange présentes dans les fruits et les légumes et dont les composés sont dérivés. Les principaux caroténoïdes présents dans l'alimentation humaine sont

l' α -, le β -carotène, la lutéine, le lycopène, la zéaxanthine, l'astaxanthine et la β -cryptoxanthine (Jideani et al., 2021).

Les caroténoïdes exercent des activités antioxydantes en piégeant les espèces réactives de l'oxygène, les oxydes et les radicaux, opérant une extinction physique et chimique très particulière de l'oxygène singulet. Dans le mécanisme physique, la structure riche en électrons du caroténoïde absorbe l'excès d'énergie du l'oxygène singulet, atteignant un état excité (Sharifi-Rad et al., 2020).

➤ **Le Lycopène :**

Est le caroténoïde le plus puissant naturellement présent dans de nombreux fruits et légumes. Le nombre élevé de doubles liaisons conjuguées dans le lycopène lui confère la capacité d'éteindre l'oxygène singulet (Nimse et Pal, 2015).

➤ **Le β - carotène :**

Le β - carotène est un caroténoïde naturel de couleur orange, que l'on trouve en abondance dans les fruits jaunes ou orange et dans les légumes à feuilles vert foncé (Nimse et Pal, 2015). On le trouve dans : pastèque, tomates, citrouille, mangues, abricots, carottes, épinards et persil (Ali Moustafa Elkhateeb et Alshammary, 2017; Sarkate et al., 2022). Le β - carotène démontre une propriété antioxydante potentielle en raison de sa structure chimique et à son interaction avec les membranes biologiques (Nimse et Pal, 2015). Il joue un rôle dans l'extinction de l'oxygène singulet et le piégeage des radicaux peroxydes (Sarkate et al., 2022).

2.4. Les composés phénoliques :

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires d'origine végétale qui portent un (phénol) ou plusieurs (polyphénols) groupements hydroxyle dans leur cycle aromatique (Jideani et al., 2021). La phénylalanine ammonia-lyase (PAL) est l'enzyme clé de la synthèse des polyphénols dans la voie des phénylpropanoïdes dont l'action fondamentale est le catalyse de la désamination non oxydative de la phénylalanine en acide trans cinnamique (Sharifi-Rad et al., 2020).

Les composés phénoliques constituent un large groupe de substances chimiques, avec des structures chimiques diverses et des activités biologiques différentes, englobant plus de 8000 composés différents qui sont une partie importante de l'alimentation humaine et animale (Santos-Sánchez et al., 2019).

Plusieurs fonctions biologiques ont été attribuées aux polyphénols, notamment des effets anti-inflammatoires, antioxydants, antimicrobiens et antimélanogénèse (**Sharifi-Rad et al., 2020**). Les composés phénoliques exercent également une grande influence sur la biodisponibilité de l'oxyde nitrique chez les humains, implique sa réduction par les phénols, d'où une étape qui est vitale dans la réduction des maladies cardiovasculaires (**Jideani et al., 2021**). Les classes de polyphénols les plus reconnues sont les flavonoïdes, les acides phénoliques, les stilbènes (dont le resvératrol), les tanins, les coumarines, les curcuminoïdes et les lignanes (**Sharifi-Rad et al., 2020**).

Les composés phénoliques entreprennent des activités antioxydantes, ils ont la capacité d'agir comme donneurs d'hydrogène ou de chélater des ions métalliques tels que le fer et le cuivre, en inhibant l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL). Ils réduisent ou inhibent les radicaux libres par transfert d'un atome d'hydrogène, à partir de son groupe hydroxyle. Le mécanisme de réaction d'un composé phénolique avec un radical peroxyde (ROO') implique un transfert concerté du cation hydrogène du phénol au radical, formant un état de transition d'une liaison H-O avec un électron (**Santos-Sánchez et al., 2019**).

Ses activités antioxydantes impliquent des activités de piégeage des ROS, RNS et autres espèces réactives, l'inhibition de la synthèse des ROS par les cellules et l'induction d'enzymes antioxydantes cellulaires endogènes. Les activités de piégeage ont été attribuées en grande partie à leurs propriétés redox qui leur permettent de fonctionner comme des agents réducteurs, des extincteurs d'oxygène singulet et des donneurs d'hydrogène (**Jideani et al., 2021**).

➤ **Les flavonoïdes :**

Il s'agit d'un groupe de dérivés naturels du benzo- γ -pyranne qui sont largement distribués dans les fruits et les légumes (**Engwa, 2018**). En tant que pigments naturels dans les fruits et les légumes, ils se présentent sous des couleurs telles que le jaune dans les flavonols et les flavones, l'orange, le bleu, le violet, le rouge et le violet dans les anthocyanines (**Jideani et al., 2021**). Les flavonoïdes ont été classés en flavones, flavanones, flavanols, flavonols et anthocyanines (**Moussa et al., 2020; Jideani et al., 2021**).

Les flavonoïdes possèdent de fortes activités antioxydantes en piégeant les radicaux libres. Ils protègent contre les dommages à l'ADN induits par les radicaux hydroxyles, ils sont capables de chélater les ions métalliques, empêchant ainsi la génération de ROS (**Engwa, 2018**).

En fait, les flavonoïdes présentent des potentiels d'oxydoréduction peu élevés, ce qui leur permet de réduire directement les ROS hautement réactifs avec des potentiels d'oxydoréduction élevés, tels que l'anion superoxyde, les radicaux peroxydes et OH par le mécanisme de transfert d'atomes d'hydrogène. En outre, les flavonoïdes peuvent également affecter les concentrations en ions métalliques libres (**Sharifi-Rad et al., 2020**). Parmi les flavonoïdes qui ont un pouvoir antioxydant :

- **La quercétine (3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavone) :**

Est le flavonoïde le plus ubiquitaire connu pour prévenir les dommages oxydatifs aux oligonucléotides de l'ADN provoqués par H₂O₂, HO et O. il présente un puissant inhibiteur des oxydations lipidiques. Le mécanisme antioxydant de la capacité de piégeage des radicaux peroxydes lipidiques de l'anthocyanidine est basé sur sa capacité de don de radicaux hydrogène à partir du groupe p-hydroxyle du cycle B pour générer un radical anthocyanidine stabilisé par résonance incapable de participer à d'autres réactions radicalaires. En outre, l'efficacité de l'anthocyanidine dans l'inhibition de la peroxydation lipidique a été corrélée à son pouvoir de chélation des ions métalliques (**Moussa et al., 2020**).

- **L'épigallocatechine-3-gallate (EGCG) :**

Est un antioxydant bien connu de classe des catéchines, des flavonoïdes qui peuvent réagir avec les anions superoxydes et OH, et sont également capables de chélater les ions métalliques (**Sharifi-Rad et al., 2020**).

- **L'anthocyanidine :**

Est une classe de flavonoïdes au potentiel antioxydant. Ils sont efficaces dans l'inhibition de l'oxydation des lipides grâce à leur activité de chélation des ions métalliques (**Engwa, 2018**).

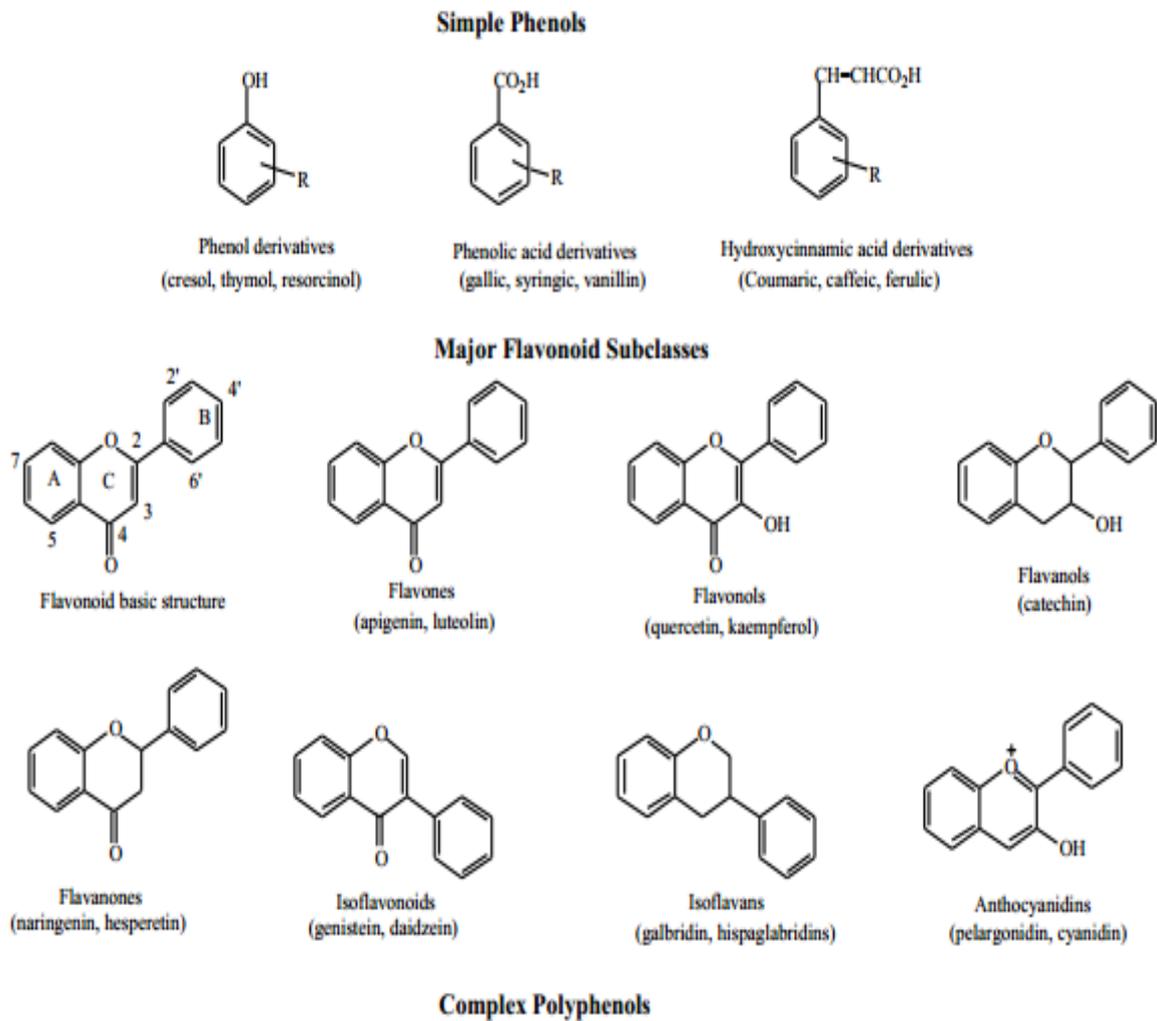


Figure 14 : Les classes des polyphénols à propriétés antioxydantes (Vaya et Aviram, 2001).

4. *Ficus carica L.*

4.1. Historique :

Les figuiers sont l'un des premiers arbres fruitiers cultivés dans le monde (**Yancheva et al., 2005**). Leurs fruits sont connus partout dont l'histoire commence depuis l'antiquité, en raison de leur valeur, ils sont considérés comme fruits sacrés cités dans tous les livres célestes : "Sourat attine" du Coran 95 :1 (**Jeddi, 2009**) dont la nomination de sourate par ce nom, la bible chrétienne (**Flaishman et al., 2008**) et hébreux (**Brosse, 2010**).

Selon (**Balázs et al., 2011**) les géologues ont rencontré la plante pour la première fois dans le pli du crétacé. La première figue est conservée à San Diego, et le premier figuier qui a été domestiqué et consommé par les humains a été trouvé par les archéologues en Jourdain dans une couche il y'a environ 11000 ans. **Kislev et al. (2006)**, rapportent à cet égard la découverte de neuf figues carbonisées et de centaines de drupelets stockés dans un village du début du néolithique, datant de 11400 à 11200 ans, situé dans une vallée de Jourdain. Ils suggèrent que ces fruits comestibles ont été récoltés sur des arbres parthénocarpiques cultivé à partir de branches plantées intentionnellement.

On retrouve des traces de la figue depuis l'antiquité en passant par toutes les anciennes civilisations (égyptienne, grecque, romaine).

Les égyptiens faisaient la culture des figuiers dès 3000 ans avant Jésus-Christ, ils considéraient la figue comme un présent des dieux et l'aliment qui, dans l'histoire de l'humanité, avait succédé au gland (**Brosse, 2010**). Chez eux, la figue constituait un fruit pour les grandes tables dont Ramsès l'un des pharaons de la XIXe dynastie, avait servi plus de 300 chapelets de figues dans son voyage. Les égyptiens faisaient à partir des figues des boissons pour les grandes cérémonies, ainsi que des produits pharmaceutiques. (**El Bouzidi, 2002**).

Dans la mythologie grecque, le figuier était un don de Déméter : la déesse de la terre et des moissons. Vu de sa valeur plus précieuse que l'or, les grecs interdisaient son exportation pour le protéger. Les habitants d'Athènes étaient des « philosykos » qui signifie des amis de la figue, ils utilisaient la caprification, en faisant piquer les figuiers par une espèce de moucheron, « *Blastophaga grosserum* », qui vit sur le figuier sauvage, et pratiquaient la dessiccation des fruits (**Vinson, 1999 ; El Bouzidi, 2002 ; Brosse, 2010**).

Dans les jeux olympiques, les Athlètes ont bénéficié des figues comme lauriers pour les vainqueurs en tant que médailles et ils l'ont pris comme aliment d'entraînement et source d'énergie pour plus de forme et d'agilité. (Vinson, 1999 ; Chawla et al., 2012).

A Rome, le figuier était l'objet d'un véritable culte, car les légendes racontent que les fondateurs de la ville « Romulus et Remus » soient allaités sous son feuillage par la louve à l'ombre. Platon recommande la figue aux philosophes car elle stimule l'intelligence et l'école de Salerne la recommande pour ses vertus pectorales et laxatives (Brosse, 2010).

Le figuier a un saint et haut standing dans toutes les religions sacrées. Chez les hébreux, les fruits font partie du trésor que Moïse a promis à son peuple quand arrivé en Terre promise (El Bouzidi, 2002).

Le figuier est mentionné également dans les textes bibliques qui disent que nos premiers parents Adam et Eve aient couvert leurs nudité avec ses feuilles quand ils furent chassés du paradis (Brosse, 2010).

Vu sa place sacré et son importance nutritionnelle et thérapeutique dans le coran, la figue porte le nom d'une sourat appelée « Sourat Ettine » ce qui reflète sa sanctification par les musulmans.

4.2. Origine:

L'origine de figuier est un peu confuse grâce à l'ancienneté de sa culture et les ressemblances de ses formes croissant à l'état spontané ou subsponané dans le vieux monde.

Il existe plusieurs hypothèses sur son origine bien que ce dernier reste difficile à déterminer.

Selon (Starr et al., 2003 ; Khadivi et al., 2018). Il est originaire d'Asie Occidentale et puis il a dispersé dans tous le bassin de méditerranéen.

La terre natale de figuier est l'Anatolie, les figues sauvages ont été répandu d'ici vers la Méditerranée, la Syrie, l'Arabie Saoudite, l'Iran, l'Irak, et le sud de Caucase (Kuden et Tanrver, 1998). Caliskan, (2015) a soutenu l'hypothèse, ils apportent que la Syrie et l'Anatolie sont les habitats naturels du figuier, et de là, il a été transféré au nord Afrique, Espagne, Mexique, Chili, Pérou et Californie. Il a également été transporté en Amérique du Sud via la France et en Mésopotamie, en Iran et en Inde depuis l'Anatolie

Sutton, (2014) ajoute que la plupart des textes botanique apportent l'origine du figuier à l'Asie mineure, Iran et la Syrie avec une propagation secondaire à toute la région méditerranéenne.

4.3. Répartition :

Grace à l'intérêt que l'homme a porté au figuier, sa capacité d'adaptation à la majorité des catégories climatiques et sa multiplication facile, il s'est dispersé dans plusieurs régions du monde.

Il a été cultivé par les cultivée par les Phéniciens, les Syriens, les Egyptiens et les Grecs dans tout le bassin méditerranéen (**Oukabli, 2003**).

Les premiers qui répondirent le figuier en nord-africain et les pays de nord méditerranéens sont les Carthaginois, les Grecs et les Romains étendirent son air en le plantant sur tout le pourtour méditerranéen (**Padilla, 2003 ; Brosse, 2010**).

Le figuier a été introduit au continent Américain par les Espagnols vers les années 1520, ils ont répandu rapidement vers le sud-est des États-Unis. Ceux de Californie ont été établis par les missionnaires franciscains en 1769 (**Janick et Paull, 2006**).

Aujourd'hui, il croit dans le sud-ouest de l'Asie et dans tous le bassin méditerranéen depuis la Syrie et la Turquie à l'Est jusqu'aux îles de Canaries, l'Espagne et le Portugal à l'Ouest, il est cultivé dans toutes les régions de monde. (**Bretraudeau et Fauré, 1990 ; Starr et al., 2003; Chawla et al., 2012**).

4.4. Etymologie et noms communs :

4.4.1. Etymologie :

L'arbre de figuier est nommé au passé mythique *Ficus carica* (**Oukabli, 2003**).

Le nom générique de "Ficus" est le nom latin du figuier. Le mot "ficus" semble similaire au mot "Ficolin" qui fait référence à une lectine comme un composé combinant les premières parties des mots pour le fibrinogène et le collagène. En anglais l'expression « donner une figue » veut dire se soucier de quelque chose (**Chawla et al., 2012; Ahmad et al., 2013**).

Le nom latin "ficus" signifie "verrue" ou plus exactement le lait du figuier pour soigner la verrue (**Oukabli, 2003**).

Le nom latin " Carica" vient de "Caria", région historique en Asie mineure exactement en Turquie, censé être la ville natale de figuier. (Starr et al., 2003; Ferguson et al., 2011 ; Marrelli et al., 2012).

Selon Ferguson et al. (2011), le terme « fig » s'est traduit comme :

- « Sycon » en grecque.
- « Teena » en hébreu.
- « tena » en aramaic.

Pour les peuples de l'antiquité, le figuier avait des noms divers :

- « Mgyz » chez les Perses.
- « l'Erineos » chez les Grecs.
- « Teb » chez les Egyptiens.
- « Caprificus » chez les Romains (Bretaudeau et Fauré, 1990).

4.4.2. Noms communs :

Ficus carica L a plusieurs noms vernaculaires selon les pays, le point ou on peut trouver plus d'un nom dans un seul pays selon les régions et les variétés.

- **Anglais** : commun fig tree, fig , wild figs (Hasan, 2016).
- **Allemand** : feige (Imran et al., 2012).
- **Arabe** : teen. (Salma et al., 2020).
- **Chinoise**: Wuhuaguo (Salma et al., 2020).
- **Espagnole**: Higuera común - higo (Imran et al., 2012; Salma et al., 2020).
- **Français** : figuier – figue (Imran et al., 2012).
- **Hindi** : angir, sanskrit- angira, bengali- angir. kannadanjura, tamil-tenatti, telgu- anjuru, marathi- anjra, punjabi-fagari (Chawla et al., 2012).
- **Hongrois** : fügefa- füge (Balázs et al., 2011).
- **Italien**: fico (Al-Snafi, 2017).
- **Coréen**: Muhwagwanamu (Salma et al., 2020).
- **Pakistan** : anjeer (Ahmad et al., 2013).

- **Portuguese:** Figueira, Figo, Figueira-Comum, figueira-da-europa, figueira-do-reino (Al-Snafi, 2017 ; Salma et al., 2020).
- **Suédoise :** Fikon, Getfikon. (Al-Snafi, 2017 ; Salma et al., 2020).

4.5. Les exigences pédoclimatiques :

4.5.1. Exigences climatiques :

Selon **Bretaudeau et Fauré, (1990)**, le figuier est un arbre des pays chauds. Il est cultivé largement dans les régions arides et semi-arides où le climat est sec et chaud pour ses fruit dont il existe plus que 800 variétés cultivés dans ces régions comme le pourtour méditerranéen et le Moyen-Orient (**Arvaniti et al., 2019 ; Mirheidari et al., 2020 ; Ammar et al., 2020**).

Bien que le figuier se développe dans les zones à faible hygrométrie (**Walali et al., 2003**). Il possède une forte acclimatation écologique et tolérance aux conditions climatiques (**Ben mimoun et Gaaliche, 2019**). Il s'adapte particulièrement au climat méditerranéen mais il peut croître dans des régions plus humides y compris les subtropicales (**Commission du Codex Alimentarius, 2011**).

Il peut supporter des températures basses. Pendant la période de dormance, l'arbre adulte peut résister jusqu'au -12°C, mais à -15°C son bois gèle. En revanche, au stade jeune, les jeunes pousses en croissance peuvent être endommagés à -1°C (**Bretaudeau et Fauré, 1990; Walali et al., 2003; Ben mimoun et Gaaliche, 2019**).

Le figuier supporte juste un léger gel, sa culture est déconseillé dans les régions ou la température minimale descend au-dessous de -8°C, il fructifier très rarement et peut ne pas survivre aux fortes gelée (-8°C à -10°C). il n'est cultivé qu'en situation très abrité à des fins commerciales dans les régions ou la température hivernale ne tombe pas en- dessous de 8°C (**Bretaudeau et Fauré, 1990; Michel, 2002 ; Janick et Paull, 2006; Brosse, 2010**).

La température idéal estimé pour la maturation et le développement des fruits est comprise entre 32°C à 37°C, si elle s'enlève jusqu'à 43°C, les fruits durcissent (**Walali et al., 2003; Janick et Paull, 2006**).

4.5.2. Exigences hydriques :

Le figuier tolère bien la sécheresse, néanmoins la croissance des figues est dépendante à l'intensité de la sécheresse. Les besoins théoriques en eau sont de 600 à 700 mm annuels (**Bretonneau et Fauré, 1990; Oukabli, 2003; Oukabli et al., 2008**). Les pluies intenses peuvent être néfastes car elles gênent la caprification et provoquent des pertes en fruits qui peuvent aller jusqu'à la moitié de la récolte (**Vidaud, 1997**).

Le figuier répond bien à l'irrigation, cette dernière favorise le rendement mais affecte sur la qualité gustative et la capacité de conservation du fruit (**Bretonneau et Fauré, 1990; Michel, 2002**).

4.5.3. Le vent :

Selon **Ben Mimoun et Gaaliche, (2019)**, les fruits de figuier sont bien attachés aux rameaux par leurs pédoncules, pour cela, le vent n'engendre pas des dégâts de chute de fruits. Le seul dégât réside dans le frottement des fruits contre les rameaux conduisant l'apparition des cicatrices sur la peau (**Janick et Paull, 2006; Ben mimoun et Gaaliche, 2019**).

4.5.4. Exigences édaphiques :

Le figuier s'accommode à une large gamme de sols : légèrement sableux, argileux, calcaires et limoneux. Mais, il préfère les sols de nature silico-argileuse légèrement calcaires, il affectionne également les sols perméables, riches, profonds, frais, sains et qui se réchauffent vite (**Bretonneau et Fauré, 1990; Michel, 2002 ; Brosse, 2010 ; Lim, 2012, Singh et al., 2012**).

Malgré qu'il soit résistant à la sécheresse, une certaine fraîcheur est favorable au développement des fruits. Un sol lourd et humide encourage la croissance excessive de la plante par rapport à ses fruits (**Bretonneau et Fauré, 1990; Lim, 2012**).

Selon **Walali et al. (2003); Janick et Paull, (2006)**, le figuier tolère les sols dont le PH varie de 6 à 7.8. **Lim, (2012)** rapporte que le PH idéal pour la croissance du figuier doit être compris entre 6 et 6.5. Les figues donnent mieux, lorsque les sols soient bien drainés, fertiles et riches en matière organique et qui ont au moins une profondeur minimale de 1.2m (**Janick et Paull, 2006**).

4.5.5. Altitude :

Du point de vue altitudinal, le figuier est cultivé dans les régions dont l'altitude est généralement comprise entre 600 et 1800 m (**Lim, 2012**). Elle peut atteindre jusqu'au 2000 m (**Rolli, 1986**).

4.6. Description botanique :

Le figuier (*Ficus carica* L.) est un des premiers arbres cultivés au monde (**Crisosto et al., 2010**).

C'est un grand arbuste à petit arbre de taille variable mais généralement de 4 à 8 m de haut (**Rolli, 1986**) de 5 à 9 m (**Al-Snafi, 2017**). Pouvant atteindre jusqu'au 12 à 15m dans les régions qui lui convient (**Bretaudeau et Fauré, 1990**).

➤ **Racines :**

Le système racinaire est généralement peu profond, mais abondant, ramifié et s'étendant, non adventif, couvrant presque une quinzaine de mètres et dans les sols perméables, certaines racines peuvent descendre jusqu'à 6 à 7 mètres verticalement (**Starr et al., 2003; Janick et Paull, 2006; Crisosto et al., 2010; Chawla et al., 2012; Badgujar et al., 2014**).

➤ **Tronc :**

Trapu et épais- il peut dépasser 1 m de circonférence, rarement plus de 1.5 m (**Brosse, 2010 ; Chawla et al., 2012; Al-Snafi, 2017**).

➤ **Bois :**

Doux, condensé, de couleur claire (**Crisosto et al., 2010**).il est faible et se décompose rapidement, il n'as pas de valeur en tant que combustible (**Joseph & Raj, 2011 ; Janick et Paull, 2006**).

➤ **Ecorce :**

Généralement grise ou blanc terne « gris argenté », lisse avec très peu à sans fissures (**Janick et Paull, 2006 ; Crisosto et al., 2010; Al-Snafi, 2017**).

➤ **Branches :**

Les branches sont tordues et s'étendent plus largement qu'ils ne le sont, les jeunes branches sont remplies d'une moelle blanche et spongieuse (**Joseph et Raj, 2011 , Janick et Paull, 2006**).

➤ **Rameaux :**

Selon **Joseph et Raj, (2011)**, les rameaux sont cylindriques et moelleux plus que ligneux, les jeunes rameaux sont glabres ou légèrement poilus, leurs écorce est grise plus ou moins rugueuse (**Al-Snafi, 2017**). Les rameaux sont constitués d'un ensemble d'entre nœuds dont chaque nœud est un point d'insertion d'une feuille et des bourgeons axillaires (**Vidaud, 1997**).

➤ **Feuilles :**

Caduques, polymorphes, découpées à des nombreuses lobes profondes 3, 5 jusqu'à 7 lobes (selon les variétés) (**Joseph et Raj, 2011**), parfois chez certains variétés non lobés (**Truchan et al., 2015**). Les limbes sont épaisses d'un vert vif, palmatinervés avec un bord irrégulier, longues et larges atteignent 12 à 25 cm jusqu'à 30 cm de long et 10 à 18 cm de diamètre (**Starr et al., 2003; Ahmad et al., 2013; Badgujar et al., 2014**). Ils se disposent sur les rameaux en position alterne par des longs pétioles striés de 8 à 20 cm et des stipules ovo-lancéolées de 1-1.2 cm (**Starr et al., 2003, Al-Snafi, 2017**). La face supérieure des feuilles est rugueuse, veloutée de couleur vert foncé (**Badgujar et al., 2014**). Quant à la face inférieure qui est douce, poilue, présente des nervures très apparentes de couleur vert clair transportant la sève (**Chawla et al., 2012; Badgujar et al., 2014**).

➤ **Fleurs :**

Très particulières car elles ne sont pas visible à l'extérieur, elles sont renfermées dans une inflorescence appelée « sycone » ou « syconium », cette dernière est constituée d'un réceptacle en forme de poire, charnu, creux avec une petite ouverture à l'apex appelée "ostiole" fermée par des écailles qui ne s'ouvrent qu'à maturité permettant aux insectes pollinisateurs de y entrer. Le syconium est tapissé de nombreuses fleurs minuscules unisexuées (**Bretonneau et Fauré, 1990; Joseph et Raj, 2011; Chawla et al., 2012; Truchan et al., 2015**).

On distingue plusieurs types de fleurs dans le sycone:

- ✓ Fleurs à graines : avec des pistils longs produisent des graines.
- ✓ Fleurs à galle : avec pistils courts dont les guêpes pondent des œufs.
- ✓ Fleurs staminées : dont les guêpes prennent le pollen dès leur naissance en visant quitter le syconium. (Truchan et al., 2015).

Le sycone se développe sur des plantes distinctes contiennent soit uniquement les fleurs à graines, soit à la fois les fleurs à galle et les fleurs staminées. (Truchan et al., 2015).

Les fleurs mâles sont près de l'orifice apicale à 4 sépales, 4 étamines, longs filaments avec des anthères ovales et des lobes lancéolés quant aux fleurs femelles qui sont avec 4 sépales, oblongs, de forme ovaire avec style latéral (Lim, 2012 ; Al-Snafi, 2017).

➤ **Fruit :**

La figue est un faux fruit, ce qui est considéré comme fruit est le syconium : un réceptacle de forme concave presque fermée relie à l'extérieur par une petite ouverture écaillée appelée ostiole ce dernier ne s'ouvre qu'à maturité (Crisosto et al., 2010). Après la fécondation, le syconium gonfle en transformant les fleurs à l'intérieur en petites graines (akènes) dont le nombre est de 30 à 1600 formants le vrai fruit (Haesslein et Oreiller, 2008 ; Chawla et al., 2012).

Les vrais fruits sont alors des drupelets minuscules charnus issus de fleurs à l'intérieur du syconium (Michailides, 2003; Crisosto et al., 2010).

Les fruits sont axillaires, généralement en forme pyramidale ou arrondie, de 30 à 65 g de poids, de taille et de couleur variables selon les variétés (Ouaouich et Chimi, 2005 ; Chawla et al., 2012). La taille varie de 5 à 8 cm de diamètre tandis que la couleur varie de jaune, jaune verdâtre, vert, rouge-violet, pourpre, noir, mauve foncé (Starr et al., 2003; Lim, 2012). Les figes poussent à l'aisselle des feuilles, solitaires ou par paire, sessiles sur la branche ou sur un pédoncule court épais (Starr et al., 2003; Guillot et Roché, 2010).

La peau externe de figue est mince à peu dur, pigmentée, présentant à maturité une ouverture au sommet et des fissures laissant apparaître la pulpe (Guillot et Roché, 2010; Joseph et Raj, 2011). La peau interne est blanchâtre, jaune pâle, ou ambre, ou plus ou moins rose, rouge ou violet abritant des nombreux akènes attachés à la chair gélatineuse. Elle est juteuse et sucrée à maturité, gommeuse au latex avant maturité (Joseph et Raj, 2011; Lim, 2012).

➤ Graines :

Les graines (akènes) peuvent être grandes, moyennes, petites ou minuscules et leur nombre varie de 30 à 1 600 par fruit. Les graines pollinisées fournissent le goût de noisette caractéristique des figues sèches (Badgujar et al., 2014).

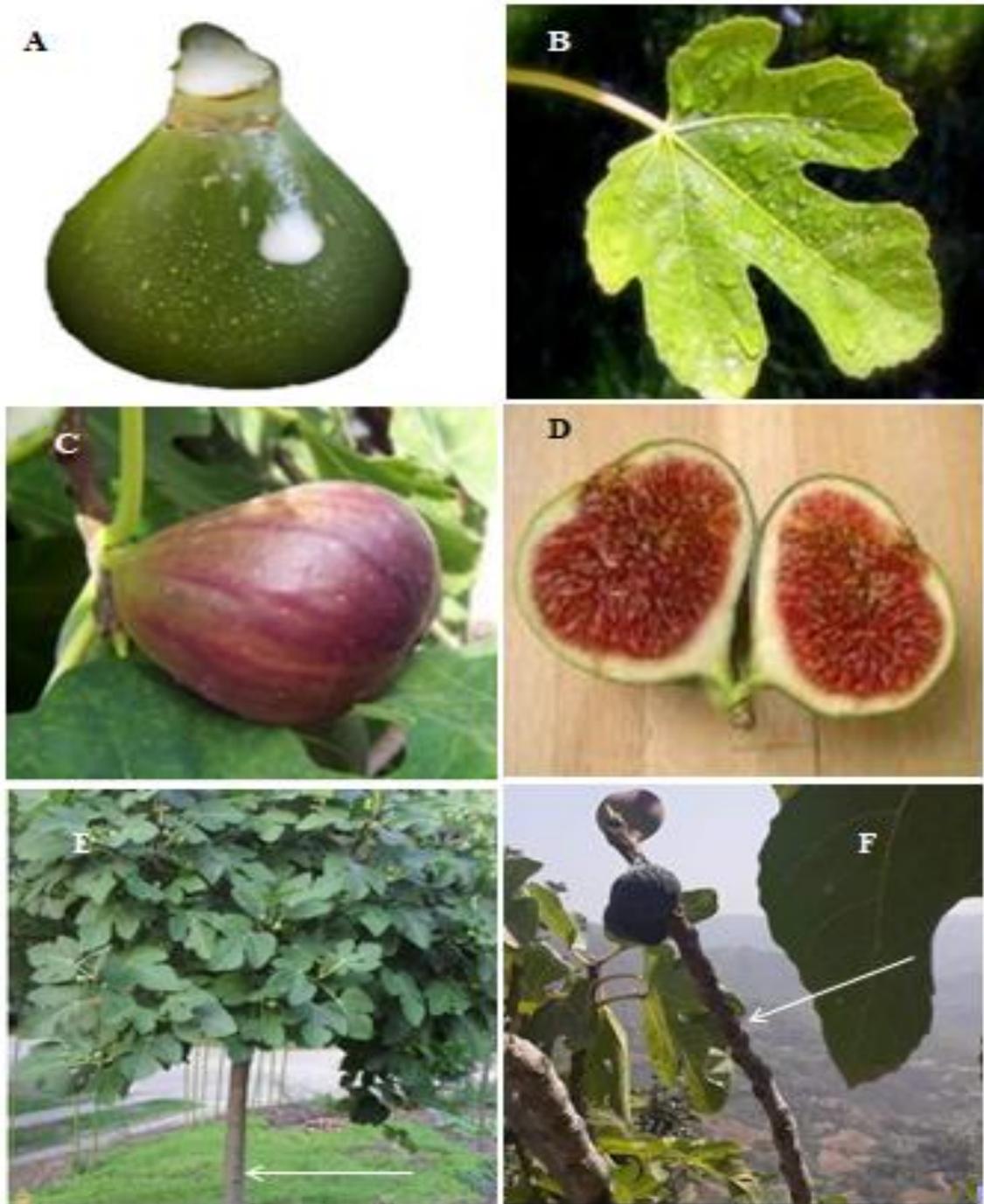


Figure 15 : Divers parties de *Ficus carica* L. (A) ; Latex (Khaled Mohammad et Alzweiri, 2022); (B) : Feuille ; (C) : Fruit ; (D) : graines (Chawla et al., 2012); (E) : Tronc (Hussain et al., 2021); (F) : Branche (Originale, 2020).

4.7. Systématique et botanique

➤ **Classification de Linné**

Carl Von Linné est un naturaliste du XVIIIe siècle (1707-1778). Qui est à l'origine de la généralisation du système moderne de la nomenclature binomiale. En 1753 le figuier été classé comme suite.

- **Règne** : Plantae
- **Embranchement** : Spermatophyta
- **Sous embranchement** : Magnoliophyta
- **Classe** : Magnoliopsida
- **Ordre** : Urticales
- **Famille** : Moraceae
- **Genre** : Ficus
- **Espèce** : *Ficus carica L.*

(Badgujar *et al.*, 2014; Bouyahya *et al.*, 2016 ; Salma *et al.*, 2020).

4.8. Composition chimique (phytochimie) de *Ficus carica L.*

Ficus carica L. est l'espèce du genre *Ficus* la plus étudié scientifiquement en raison de la richesse de leur composition chimique en composés organiques (Cruz *et al.*, 2022).

➤ **Les graines :**

Les graines sèches contiennent les huiles fixes contenant : les acides gras, l'acide linoléique, palmitique, stéarique et l'acide arachidique (Chawla *et al.*, 2012).

➤ **Les racines :**

Peu sont les informations existantes sur la composition chimiques des racines. Selon la littérature existante, Les racines renferment les coumarines, les stérols et les terpénoïdes comme composés chimiques les plus abondants. Le psoralène et le bergaptène sont les chénotypes majeurs trouvés dans les racines (Chawla *et al.*, 2012; Barolo *et al.*, 2014 ; Gani *et al.*, 2018 ; Nazan Güven *et al.*, 2019).

➤ **Les feuilles :**

Les recherches phytochimiques menées sur les feuilles de *Ficus carica* L. ont conduit à l'isolement et l'identification de presque de 126 composés chimiques divisés en huit catégories les acides hydroxy benzoïques, les acides hydroxy cinnamiques, les flavonoïdes tels que la rutine, les coumarines comme les Bergaptène, 4,5,8-trihydroxybergaptène, marmesine, umbelliférone, les furanocoumarines, les composés volatiles, les tri-terpénoïdes et les stéroïdes (**Barolo et al., 2014; Li et al., 2021**).

Les majeurs composés trouvés chez les feuilles sont : bergaptène, 4',5'-dihydroxybergaptène, rutine, 24-méthylèncycloartanol umbelliférone, stigmastérol, β -sitostérol, lupéol, psoralène, et de : protéines, matières grasses, fibres brutes, cendres (**Chawla et al., 2012**).

➤ **Latex :**

Tous les tissus parenchymateux de figuier possède un latex laiteux qui est constitué du contenu cytoplasmique des laticifères (**Castelli et López, 2022**).

La ficine : une enzyme hydrolysant des protéines (protéolytique), est l'enzyme principale du latex (**Badgujar et al., 2014**). Le latex des tiges contient également d'autres enzymes comme la protéase, lipodiastase et l'amylase alors que la tyrosine, la cravine, la lipase, sont présents dans la peau de la figue (**Gani et al., 2018**).

34 composés volatiles ont été identifiés chez le latex du figuier avec 91% de sesquiterpènes, 4% des composés aliphatiques à chaîne courte contenant des alcools des aldéhydes ou des cétones ; des monoterpènes et des dérivés de l'acide shikimique ont également été identifiés (**Castelli et López, 2022**).

13 acides aminés ont été déterminés dans le latex du *Ficus carica* L. dont 5 sont essentiels (leucine, tryptophane, phénylalanine, lysine, and histidine) et 8 non essentiels asparagine, alanine, glutamine, serine, glycine, ornithine, tyrosine, and cystéine) (**Oliveira et al., 2010; Badgujar et al., 2014**)

Concernant les phytostérols et les acides gras **Barolo et al. (2014)** rapportent la présence de 14 acides gras dont l'acide palmitique, l'acide arachidonique et l'acide behénique étaient les majeurs. Concernant les phyto-stérols, les plus abondants β -sitostérols bétol, lupéol, lanostérol, acétate de lupéol, b-amyrine et a-amyrine ont été signalés (**Oliveira et al., 2010; Barolo et al., 2014**).

➤ **Les fruits :**

La composition chimique des figues est basée essentiellement sur la présence de : composés phénoliques, flavonoïdes, anthocyanins, acides organiques, caroténoïdes, acides organiques, stéroïdes, tri-terpénoïdes, acides gras, sucres et autres.

Les fruits présentent une véritable source d'hydrates de carbone, de minéraux, de lipides, des composés phénoliques et d'enzymes. C'est un aliment riche en glucides et une bonne source de fibres alimentaires (**Gani et al., 2018**).

Généralement l'écorce du fruit est plus riche en composés phénoliques que la pulpe (**Pereira et al., 2017**). Les acides phénoliques majeurs qui ont été identifiés dans l'écorce et la pulpe du fruit sont l'acide gallique, l'acide syringique, l'acide chlorogénique, l'acide éllagique. Les flavonoïdes majeurs trouvés sont la rutine, l'épicatéchine, apigénine et la catéchine (**Rtibi et al., 2018**). La teneur en composés phénoliques des figues se diffère par rapport à la variété du fruit, au stade de maturité, la partie du fruit, et aux conditions pédoclimatiques de *Ficus carica* L. (**Harzallah et al., 2016**).

Plusieurs recherches ont confirmé la richesse en composés phénoliques des variétés sombres par rapport aux variétés claires tandis que les variétés présentant une couleur brune, verte et jaune verdâtre présentent une teneur plus élevée en acide chlorogénique, de vitamine C et de tanins totaux sachant que les anthocyanes sont principalement les responsables de la couleur rougeâtre de l'écorce du fruit. (**Cruz et al., 2022**).

Les acides organiques identifiés chez les figues sont : l'acide citrique, l'acide succinique, l'acide malique, l'acide oxalique, l'acide tartrique (**Belguith-Hadriche et al., 2016 ; Palmeira et al., 2019**).

Les composés volatiles présents sont les hydrocarbonés, aldéhydes, alcools, éthers, esters, cétones, l'acide carboxylique, phénolique, les mono terpènes et les sesquiterpènes (**Cruz et al., 2022**).

L'écorce et la pulpe de fruit contiennent des sucres tels que le glucose, le fructose, le saccharose et le tétralose avec prédominance de fructose et de glucose (**Wojdyło et al., 2016 ; Palmeira et al., 2019**).

Selon **Chawla et al. (2012)**, les constituants majeurs trouvés dans les fruits sont : cyanidine-3-O-glucoside, cyanidine-3-Orhamnoglucoside, graisses saturées, cholestérol, sodium, sucres insolubles, protéines, vitamine A, vitamine C, calcium, fer.

4.9. Utilisations traditionnelles et actuelles de *Ficus carica L.*

L'utilisation d'aliments et des plantes médicinales pour améliorer la santé est presque aussi vieille que l'humanité. Parmi celles-ci, aucune ne peut être plus ancienne que la figue, dont des recherches récentes ont indiqué qu'elle était cultivée depuis plus de 11 000 ans. La figue a été utilisée comme alicament.

➤ **Les racines :**

Les racines de *Ficus carica L.* ont été utilisées dans la médecine traditionnelle comme tonique, dans les infections leuco-dermique et pour traiter la teigne (**Chawla et al., 2012; Badgujar et al., 2014; Al-Snafi, 2017**).

➤ **Les branches :**

La teinture mère des branches fraîches, jeunes et feuillues de *F. carica L.* été utilisée pour les préparations homéopathiques (**Barolo et al., 2014**).

➤ **Les feuilles :**

Les feuilles sont utilisées comme antidiabétique, vermifuge, et traitant de dermatite de contact et les infections parasitaires (**Badgujar et al., 2014; Abbas et Bano, 2020**).

➤ **Le latex :**

Le latex est utilisé comme expectorant, diurétique, anthelminthique et anémiant (**Badgujar et al., 2014**). Le latex est utilisé également pour soigner les verrues (**Castelli et López, 2022**).

➤ **Les fruits :**

La pharmacopée Britannique traite la figue dans la section des médicaments et des préparations à base de plantes (**Barolo et al., 2014**).

Les figues étaient utilisées en Asie comme laxatif pour traiter la constipation, (**Abbasi et al., 2013**).

Dans la médecine Grecque, les fruits sont utilisés contre la lèpre et les saignements de nez, et sont utilisés comme antipyrétique, aphrodisiaque, nutritif pour les cheveux, émollient, laxatif, et dans le traitement de diverses inflammations, paralysie, maladies du foie, douleurs thoraciques et hémorroïdes (**Badgujar et al., 2014**).

Dans la médecine indienne, les fruits sont utilisés comme laxatif doux, expectorant et diurétique (**Mawa et al., 2013**).

Les figues peuvent être consommées fraîches ou sèches ou même comme confiture, elles sont utilisées comme une excellente source de minéraux, vitamines, d'hydrates de carbone et de fibres alimentaires, car elles ne contiennent ni graisse ni cholestérol en revanche, elles contiennent un taux élevé d'acides aminés (**Mawa et al., 2013; Abbas et Bano, 2020**).

Les fruits secs sont indiqués comme support alimentaire pour les diabétiques (**Mawa et al., 2013**). Ils sont également utilisés dans la formulation de "Stone crush", comme complément de santé quotidien en maintenant les voies urinaires propres (**Chawla et al., 2012**).

Le jus du fruit a été prescrit pour traiter l'hémorragie en l'associant avec du miel (**Mawa et al., 2013**). La patte des fruits est indiquée contre les gonflements, les tumeurs et les inflammations ainsi que pour soulager la douleur (**Mawa et al., 2013**).

Les utilisations actuelles des figues incluent leur commercialisation comme fruits à consommer fraîches et crues souvent servies avec de la crème et du sucre. Les fruits peuvent être cuisinés de diverses manières. D'autres utilisations modernes sont comme, cataplasme, gargarisme, manger en même temps des figues marinées, fumigation, frottement externe, liniment, application sur la peau, ophtalmique (**Chawla et al., 2012**).

4.10. Propriétés pharmacologiques et activités biologiques de *Ficus carica L.*

➤ L'activité antioxydante :

Plusieurs études élaborées sur des figues sèches ont confirmé l'activité antioxydante significative des fruits. Ces résultats *in vitro* suggèrent que les fruits secs devraient constituer une part plus importante du régime alimentaire car ils sont riches en composés phénoliques antioxydants et en nutriments, plus particulièrement en fibres (**Nuri et Shahab Uddin, 2021**).

➤ **L'activité anticancéreuse :**

Plusieurs activités biologiques telles que l'activité anticancéreuse sont présentées chez des différentes parties de *Ficus carica L.* (fruits, feuilles et rameaux) (**Barolo et al., 2014**). Les fruits ont été impliqués dans le traitement des complications cancéreuses par voie orale comme fruits ou sous forme de boisson (**Lansky et al., 2008**).

Le latex de *F.carica L.* présente un pouvoir anticancéreux important due à l'isolement d'une mixture de 6-O-acyl- β -d-glucosyl- β -sitosterols qui se présente comme un agent cytotoxique avec pouvoir inhibiteur de prolifération de divers cellules cancéreuses (**Mawa et al., 2013**).

➤ **L'activité antibactérienne, antimicrobienne et antifongique:**

Les extraits alcooliques de fruits de *F.Carica L.* présentent une activité antibactérienne contre les bactéries suivantes : *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. Cette activité est importante contre les bactéries de Gram positive (**Cruz et al., 2022**).

Les feuilles ont prouvé également leur pouvoir antibactérien contre : *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus anginosus*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et *Porphyromonas gingivalis* (**Badgujar et al., 2014**).

Le latex a été étudié pour son activité antifongique contre *Aspergillus fumigates*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton soudanense*, *Microsporium canis*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans* (**Mawa et al., 2013**).

➤ **Activité anthelminthique :**

Des études réalisées sur différents fruits dont les figues ont rapporté leur pouvoir anthelminthique des cystéines protéinases *in vitro* sur le nématode gastro-intestinal des rongeurs *Heligmosomoides polygyrus*. Les cystéines protéinases, ont causé des dommages marqués à la cuticule de *H. polygyrus*, reflétés par la perte des couches cuticulaires de surface (**Steppek et al., 2005**).

➤ **Activité antiinflammatoire :**

Des études effectuées sur les extraits des feuilles de *Ficus carica L.* ont montré l'activité antiinflammatoire *in vivo* des feuilles sur l'inflammation induite par divers modèles (**Patil et Patil, 2011; Ali et al., 2012**).

Les fruits ont aussi exercé un pouvoir antiinflammatoire important *in vivo* sur l'inflammation induite par la technique du granulome de coton (**Singh et al., 2012**).

➤ **Activité antiplaquettaire et effet sur les facteurs de coagulation :**

La ficine contenant dans le latex était testé pour son effet anticoagulant qui a été étudié en prélevant du sang de volontaires humains normaux n'ayant pas pris de médicaments pendant une semaine. L'agrégation plaquettaire a été induite avec les agonistes. L'effet inhibiteur observé de *Ficus carica L.* sur l'agrégation plaquettaire induite par l'adrénaline et l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP à des doses relativement faibles (0,6 et 1,2 mg/mL) (**Richter et al., 2002**).

➤ **L'activité antipyrétique:**

Il s'est avéré que les extraits alcooliques de *Ficus carica L.* ont un pouvoir diminuant la température humaine. Cet effet est dose dépendant très concurrent au médicament synthétique (Paracétamol[®]) utilisé comme standard (**Mawa et al., 2013**).

➤ **L'activité antispasmodique:**

L'extrait des fruits de *Ficus carica L.* a l'effet antispasmodique *in vivo* sur des préparations de jéjunum de lapin et l'effet antiplaquettaire en utilisant un modèle vivant de plaquettes humaines. Lorsque l'extrait est testé dans le jéjunum isolé, il a produit une relaxation de manière spontanée. Cette relaxation est due à l'inhibition de l'adénosine-diphosphate et l'agrégation plaquettaire humaine induite par l'adrénaline. Cette étude met en évidence la remarquable propriété spasmolytique du fruit sec mûr de *Ficus carica* qui fournit une base pharmacologique solide pour son utilisation médicinale dans la motilité intestinale (**Gilani et al., 2008**).

➤ **Activité antituberculeuse :**

Un pouvoir exercé par l'extrait méthanolique des feuilles de *Ficus carica L.* contre la bactérie *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* qui engendre la tuberculose. L'extrait alcoolique à 80%

cible cette bactérie suite à un test colorimétrique sur microplaque. Le résultat a montré une activité anti-tuberculose avec une valeur CMI de 1600 μ g/mL (Mawa et al., 2013).

➤ **Activité antivirale :**

L'activité antivirale *in vitro* a été étudiée en observant l'effet cytopathique contre l'herpès simplex type 1 (HSV-1), l'écho-virus de type 11 (ECV-11), et l'adénovirus (ADV). Les extraits d'acétate d'hexane et d'hexane-éthyle ont inhibé la multiplication des virus. Ces extraits constituent les candidats les plus puissants pour les médicaments à base de plantes utilisés dans la thérapie des maladies infectieuses virales telles que le virus de l'herpès, l'écho-virus et l'adénovirus (Mawa et al., 2013).

➤ **Activité antiradicalaire :**

A cause sa teneur élevée en composés phénoliques qui sont favorables à la santé humaine, car ils agissent comme antioxydants de différentes manières : agents réducteurs, donneurs d'hydrogène, piègeurs de radicaux libres... etc. Les fruits de la figue ont été étudiés avec des variétés de différentes couleurs (noir, rouge, jaune et vert) pour les polyphénols totaux, les flavonoïdes totaux, la capacité antioxydante et antiradicalaire. Les propriétés antioxydantes ont été déterminées par la méthode de l'antioxydant ferrique réducteur. Les fruits contenaient les niveaux les plus élevés de polyphénols, de flavonoïdes et d'anthocyanines et présentaient la capacité antioxydante la plus élevée (Çalışkan et Polat, 2011). L'apparence de la couleur de l'extrait de figue était bien corrélée avec les polyphénols totaux, les flavonoïdes, les anthocyanines et la capacité antioxydante. Les fruits contenaient les niveaux les plus élevés des polyphénols présentaient la capacité antioxydante la plus élevée (Mawa et al., 2013).

➤ **Activité hépato protectrice :**

Une étude effectuée par Lee et al. (2012), sur l'extrait méthanolique des feuilles de *Ficus carica* pour son activité hépato protectrice dans les cas des lésions hépatiques induites par le CCl₄ chez les rats. L'extrait de 500 mg/kg (dose orale) a montré un effet protecteur significatif reflété par l'abaissement des niveaux sériques de l'aspartate aminotransférase (ASAT), d'alanine aminotransférase (ALAT) et de bilirubine sérique totale.

➤ **Activité hypo-cholestérolémique:**

Les feuilles de figuier présentent une activité hypo-cholestérolémique. L'extrait chloroforme de la décoction aqueuse des feuilles entraîne une baisse du taux de cholestérol total, ainsi

qu'une réduction de l'hyperglycémie. En outre, le contenu cellulaire en cholestérol dans les cellules HepG2 apprécie la réduction du taux de cholestérol sanguin *in vivo* (**Chawla et al., 2012**).

➤ **Effet sur la constipation (Laxatif):**

Une étude a examiné les effets de la pâte de figes dans le traitement de la constipation *in vivo*. Au cours de 4 semaines de traitement, le nombre de boulettes fécales, le poids et la teneur en eau ont augmenté dans les groupes traités à la figue par rapport au groupe témoin. La constipation a été diminuée lorsque le fruit de la figue a été donné aux rats (**Nicotra et al., 2010**).

Chapitre 2

Matériel et méthodes

Matériel et Méthodes

1. Matériel végétal

1.1. Choix et localisation géographique de la plante:

La plante utilisée pour le présent travail est *Ficus carica*. L. dont le travail est basé sur l'étude des fruits. Ce choix est basé sur le fait qu'elles soient des variétés locales, d'une région vierge qui n'a jamais été exploité.

Les fruits, récoltés au mois de septembre 2020 au troisième stade de maturité. Dans une ferme de la commune d'AGHBEL: région montagneuse dans la wilaya de TIPAZA d'où la situation géographique de la station expérimentale est représentée dans la figure ci-dessous.

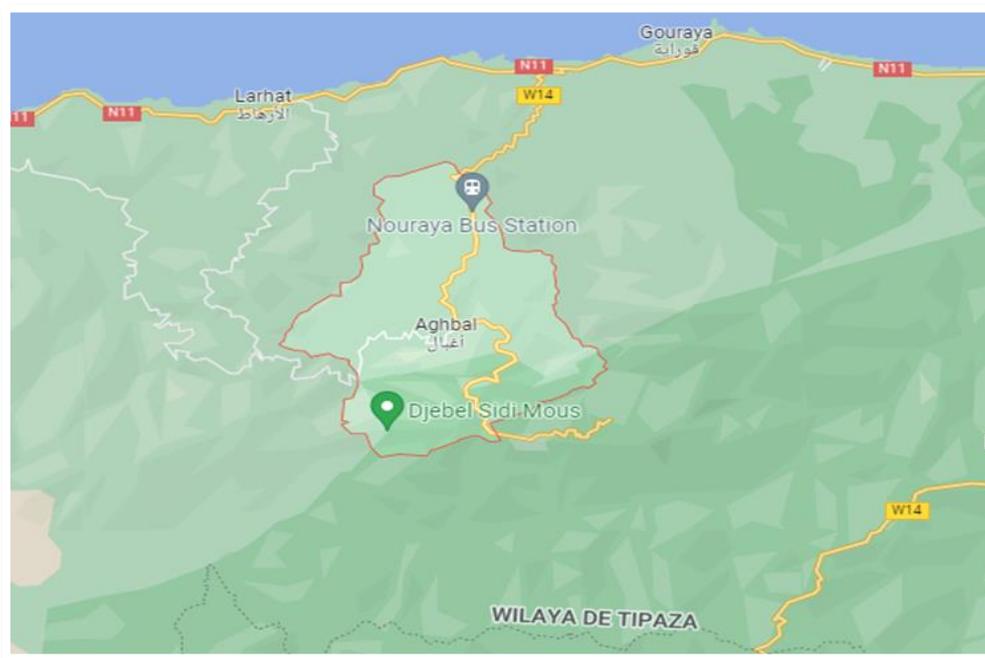


Figure 16 : Site de récolte des fruits de *F. carica* étudiés (Google maps, 2022).

L'identification des fruits a été réalisée par les membres de l'Institut Technique De L'arboriculture Fruitière Et De La Vigne (ITAFV) de Tessala El Merdja, Alger, Algérie.

1.2. Récolte du matériel végétal :

Les deux variétés de fruits les plus vulnérables au séchage ont été récoltées d'une région montagneuse. Ces deux variétés sont connues localement sous les noms d'Azendjar (Az) et Taamriouth (Ta) et présentent une couleur de peau sombre et clair respectivement. La prise des fruits a été au hasard de chacune des quatre orientations géographiques des arbres, Les fruits ont été sélectionnés à un stade très avancé de maturité (absence du latex dans le

Matériel et Méthodes

pédoncule du fruit) et ne présentant pas de blessures ou d'affections. Ces figues ont été soigneusement récoltées à la main, au cours de la première semaine du mois de septembre 2020. Après la récolte, les fruits sont portés au séchage traditionnel en exposition au soleil pendant la journée et mise à l'abri de l'humidité pendant la nuit pendant 10 jours (**Slatnar et al., 2011**). Les échantillons ont été transportés au laboratoire, coupés en petits morceaux et lyophilisés à -48°C pendant 48 heures.

Après le processus de lyophilisations les fruits ont été broyé à l'aide d'un broyeur magnétique et la poudre obtenue a été mise dans des boîtes en verre ombré hermétiquement fermées puis stockés dans un réfrigérateur à 4°C jusqu'à l'analyse.

1.3. Préparation des extraits :

1.3.1. Les extraits aqueux lyophilisés :

La poudre végétale obtenue a été mise en macération avec de l'eau distillée à ratio (1/5) (p/v) sous agitation magnétique à 300 tours par minute (tpm) pendant 24 heures. L'homogénat obtenu est filtré à travers un tissu mousseline de taille de maille 0.25 mm. Le surnageant obtenu est lyophilisé sous pression de 0.1 bar pendant 48 heures à -55°C l'aide d'un lyophilisateur de marque (CHAIST LOC-2M, Germany). Le lyophilisat est conservé au congélateur à -86°C jusqu'à l'analyse (**Rtibi et al., 2018**).

1.3.2. Les extraits hydro-éthanoliques :

Les extraits hydro-éthanoliques sont obtenus par macération des poudres obtenues avec de l'éthanol à 80% à ratio de (1/4) (p/v) à température ambiante sous agitation magnétique de 300 tours par minute (tpm) pendant 72 heures. Les homogénats sont filtrés à travers un tissu mousseline de taille de maille 0.25 mm puis à travers un papier Whatman N°1. La procédure d'extraction est répétée deux fois et les deux filtrats sont combinés et concentrés sous pression à 45°C à l'aide d'un évaporateur rotatif pour obtenir une consistance pâteuse de couleur marron foncée et jaune claire pour la variété noire (Az) et claire (Ta) respectivement qui sera collectée et stockée à -20°C jusqu'à l'analyses (**Gilani et al., 2008**).

1.3.3. Calcule du taux d'extraction :

Le taux d'extraction des extrait aqueux lyophilisés et éthanoliques obtenues des variétés Az et Ta est calculé selon l'équation suivante (**Mustafa et al., 2021**).

Matériel et Méthodes

$$\text{Rendement d'extraction} = \frac{\text{poids de l'extrait}}{\text{poids de la poudre de la plante}} \times 100$$

1.4. Analyses qualitatives :

1.4.1. Screening phytochimique:

Le screening phytochimique est un ensemble de techniques révélatrices de la présence ou l'absence des différentes classes des métabolites secondaires constituant une plante ce qui nous permet de nous faire une bonne idée sur ses activités pharmacologiques. Le criblage est basé sur des réactions colorimétriques ou de précipitations ou autres changements détectés à l'œil.

- ✓ Réaction franchement positive est représentée par +++
- ✓ Réaction moyennement positive est représentée par ++
- ✓ Réaction faiblement positive est représentée par +
- ✓ Réaction négative ou absence de la substance est représentée par –

1.4.1.1. Test des tannins :

La mise en évidence des tannins a été faite en ajoutant aux extraits des fruits quelques gouttes de solution aqueuse diluée dans le Chlorure de fer à 1% $FeCl_3$. L'apparition d'une couleur bleu-noirâtre ou verdâtre suite à l'agitation du mélange indique la présence des tannins (**Song et al., 2010 ; Hussain et al., 2011**).

1.4.1.2. Tannins catéchiques :

La détection des tannins catéchiques se fait par l'ajout de 1ml de l'acide chlorhydrique concentré HCl aux extraits, le mélange est porté à l'ébullition pendant 15mn puis filtré sur papier. La formation d'un précipité rouge indique la présence des tannins catéchiques (**Diallo, 2005**).

1.4.1.3. Tanins galliques :

Les tanins galliques ont été détectés avec le réactif de STIASNY selon la méthode suivante : On ajoute 5ml de réactif de STIASNY (ratio de (2/1) (v/v) de formol à 40% et acide chlorhydrique concentré) à 10 ml d'extrait. Le mélange est chauffé au bain marie pendant 15min à 90°C. Après sa filtration le mélange est neutralisé par l'acétate de sodium on ajoutant

Matériel et Méthodes

quelques gouttes de $FeCl_3$ à 1%. L'apparition d'une couleur bleu noir révèle la présence des tanins galliques (**Diallo, 2005**).

1.4.1.4. Flavonoïdes :

La détection des flavonoïdes se fait par l'ajout de 2 ml de méthanol aux extraits, le mélange est légèrement chauffé puis filtré. Au filtrat, des copeaux de magnésium et 3 gouttes d'acide chlorhydrique concentré HCl sont ajoutés. Les flavonoïdes sont présents lorsque la couleur devient rose, rouge ou orange (**Gacem et al., 2019**).

1.4.1.5. Coumarines :

La mise en évidence des coumarines a été faite en ajoutant 3 ml de NaOH à 10% à 2ml d'extrait. La formation d'une couche jaunâtre révèle la présence des coumarines (**Bruneton, 1999**).

1.4.1.6. Les anthocyanes :

La révélation des anthocyanes repose sur l'apparition d'une couleur rouge en milieu acide et bleue-violacée en milieu basique. Les anthocyanes ont été détectés par l'addition à 5ml d'extrait 5ml de H_2SO_4 à 10%. Après agitation, 1ml de NH_4OH à 10% est ajouté. La présence d'anthocyanes se détecte si la coloration s'accroît en milieu acide et vire en bleu-violacé à l'ajout de base (**Karumi, 2004**).

1.4.1.7. Les leuco-anthocyanes :

Les leuco-anthocyanes se détectent par l'ajout à 2g de poudre de la plante 20 ml d'un mélange de (propanol /HCl) (V/V). Le mélange se porte à ébullition au bain marie pendant quelques minutes. Une coloration rouge se développe en présence des leuco-anthocyanes.

1.4.1.8. Les terpénoïdes : Test de *Slakowski*.

La mise en évidence des terpénoïdes se fait par l'ajout à 5ml d'extrait 2ml de chloroforme et 3ml d'acide sulfurique concentré H_2SO_4 . L'apparition de deux phases avec une couleur marron-rougeâtre à l'interface indique la présence des terpénoïdes (**Ayoola et al., 2008 ; Khan et al., 2011**).

Matériel et Méthodes

1.4.1.9. Saponosides :

La détection des saponosides se fait par l'indice de mousse : c'est la formation d'une mousse suite à l'agitation des volumes égaux de l'extrait avec de l'eau pendant 15 secondes. L'apparition d'une mousse persistante supérieure à 1 indique la présence des saponosides (Hussain *et al.*, 2011).

1.4.1.10. Stérols et triterpènes : La réaction de Lieberman Burchard.

Cinq (5) grammes de la poudre des fruits ont été mises en contact avec 20 ml de chloroforme. Le mélange est filtré et le filtrat est réparti en deux tubes à essai d'où un est considéré comme référence. 1ml de l'anhydride acétique $C_4H_6O_3$ est ajouté au tube suivie par 1 ml de H_2SO_4 à 2% sans agitation. La formation d'un anneau rouge brunâtre à la zone de contact des deux liquides et d'une couleur violette à la surface surnageante révèlent la présence des stérols et des triterpènes (Khan *et al.*, 2011 ; Saeed *et al.*, 2012).

1.4.1.11. Anthraquinones : Réaction de Bornträger

L'ajout de 1ml de l'ammoniaque (NH_4OH) à 10% à 1ml d'extrait des fruits indique après l'agitation la présence ou l'absence des anthraquinones suite à l'apparition d'une couleur plus ou moins rose ou violacée (Khan *et al.*, 2011).

1.5. Analyses quantitatives :

1.5.1. Analyse chromatographique (Chromatographie liquide à haute performance couplé à Détecteur à matrice de diodes (HPLC-DAD) :

1.5.1.1. Appareillage :

Pour le dosage, nous avons utilisés une HPLC de système type Dionex Ultimate 3000 (Thermo Fischer, CA, US) avec un détecteur (DAD) utilisant une technique de détection développée au laboratoire. La colonne utilisée est de type Gemini NX-C18 (Phenomenex) avec garniture de 3 μm , un diamètre intérieur de 3 mm et une longueur de 150 mm avec une pré colonne dédiée. La température du four de la colonne a été réglée à 25°C. Le volume destiné à injection dans l'appareil est de 10 μL .

Matériel et Méthodes

1.5.1.2. Les solvants d'élutions:

Les solvants d'élution utilisés été l'acide formique à 0.1% dilué dans l'eau purifiée (A), le méthanol (B). Les analytes ont été élués selon le gradient suivant (seules les valeurs de B % sont présentées, le reste de la composition de la phase mobile étant constitué du solvant A).

- 0-8 min gradient linéaire de 10 à 25% B.
- 8-16 min gradient isocratique avec 25% B.
- 16-25 min gradient linéaire de 25 à 45% B.
- 25-28 min gradient isocratique avec 45% B.
- 28-45 min gradient linéaire de 45 % à 80% B.
- Après 45 min deux étapes relatives à l'équilibrage de la colonne : de 45 à 46 min 100% à 10% B; et de 45 à 60 min 10% B.

Les spectres d'absorption UV des standards et des échantillons ont été mesurés entre $\lambda= 190$ et $\lambda= 400$ nm. Les longueurs d'onde de détection choisies sont différentes pour les différents analytes et représentent leurs maxima d'absorbance ou en sont proches.

1.5.1.3. Préparation des extraits pour l'analyse :

1.5.1.3.1. Les extraits aqueux :

Les extraits aqueux lyophilisés sont dissous dans le méthanol de grade HPLC à ratio de 1 :4 (mg d'extrait/ μ L du solvant), le mélange est mixé sous agitation magnétique pour 30 min puis centrifugé et le surnageant est collecté. Le culot issue de la centrifugation est ré-extraire dans le même volume du méthanol et soumis aux mêmes opérations déjà citées pour 3 fois. Les surnageants sont collectés et concentrés à l'aide d'un évaporateur solvants avec nitrogène de marque (Labconco RapidVap Vertex Evaporator, Labconco Corporation, US). Les extraits bruts obtenus sont dissous dans le méthanol (1 mL par 500 mg de l'extrait aqueux brut) avant l'analyse HPLC.

1.5.1.3.2. Les extraits éthanoliques :

Les extraits éthanoliques des fruits de *Ficus carica* L. sont pesés et dissout dans le methanol de grade HPLC à ratio de 1: 2.5 mg d'extrait (mg d'extrait/ μ L du solvant). Les extraits ont ensuite été mélangés (vortex) pendant 10 minutes et filtrés à travers un filtre à seringue en PTFE de 0,2 μ m de porosité. Les filtrats sont soumis pour l'analyse HPLC.

Matériel et Méthodes

1.5.1.4. Standards utilisés

Les standards suivants des composés phénoliques sont utilisés pour l'analyse : L'acide gallique, l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque (3,4-DHBA), l'acide 4-hydroxybenzoïque (4-HBA), l'acide chlorogénique, l'acide vanillique, l'acide caféique, l'acide 3-hydroxybenzoïque (3-HBA), l'acide m- hydroxybenzoïque, l'acide syringique, l'acide ferulique, rutin, l'acide rosmarinique, l'acide cinnamique, l'acide éllagique, quercétine et la chrystine.

L'identification des composés phénoliques est basée selon l'absorption du spectre UV, le temps de rétention, l'ajout des standards à l'extrait analysé. La concentration des composés est identifiée avec une courbe d'étalonnage faite avec les standards utilisés dont les concentrations allant de 0.1-50 mg/L. Les limites de détection et les limites de quantification ont été calculées en divisant l'écart-type des surfaces des pics obtenus pour les concentrations les plus faibles par la pente de la courbe d'étalonnage multipliée par 3 et 10, respectivement. Les résultats finaux sont exprimés en µg/ 1g d'extrait et en mg pour 100 g de figue PS (poids sec).

1.5.2. Détermination de la teneur en polyphénols totaux (TPT):

➤ Principe :

Cette technique de dosage se base sur les propriétés de réactif de Folin-Ciocalteu (FCR) qui est constitué d'un mélange d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et d'acide phosphomolybdique ($H_3PMO_{12}O_{40}$) de couleur jaune qui se vire en bleu en milieu alcalin (présence de carbonate de sodium) lors de la réduction de la mixture phosphotungstique WO_{42} – phosphomolybdique MO_{42} - par les groupement oxydables des composés phénoliques conduisant à la formation d'un mélange d'oxyde de tungstène (W_8O_{23}) et de molybdène (MO_8O_{23}). L'intensité de la couleur bleu est proportionnelle au taux de composés phénoliques présents dans l'échantillon donne un maximum d'absorption à 765 nm (**Riberau-Gayon, 1968 ; Georgé et al., 2005 ; Bonnaille et al., 2012**).

➤ Mode opératoire :

200µl de chaque extrait ou de standard sont ajoutés à 800µl de réactif de Folin-Ciocalteu (1/10) dilué dans l'eau distillée; après 5 min, 1 ml de carbonate de sodium à 7.5% préparé dans l'eau distillée sont ajouté. Après agitation au vortex, le mélange est incubé à l'obscurité

Matériel et Méthodes

et à température ambiante pendant 1 heure. La lecture de la densité optique est réalisée contre un blanc à une longueur d'onde de 765 nm. L'acide gallique est utilisé comme standard dans les mêmes conditions pour la courbe d'étalonnage avec des concentrations allant de 0-1 mg/ml et les résultats sont exprimés en mg équivalent acide gallique par 100g de poids sec d'extrait : mg EAG/100g PS (Singleton et Rossi, 1965 ; Ali-Rachedi et al., 2018).

1.5.3. Dosage des flavonoïdes totaux (TFT) :

➤ Principe :

Le principe de la détermination quantitative des flavonoïdes totaux se base sur la formation d'une liaison entre le groupement hydroxyle (OH) libre en position 5 des flavonoïdes susceptible de donner avec le groupement CO, un complexe coloré avec le trichlorure d'aluminium. La couleur jaune obtenue du complexe aluminium-flavonoïdes dépend de la quantité des flavonoïdes complexés ayant une absorbance maximale à 430nm (Ribereau-Gayon, 1968; Humadi et Istudor, 2008).

➤ Mode opératoire :

1 ml de chaque extrait ou de standard est ajouté à 1 ml de trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$) à 2% préparé dans le méthanol. Après agitation, le mélange est mis en incubation à l'obscurité pendant 30 min à température ambiante. La mesure de la densité optique est faite contre un blanc à une longueur d'onde de 430 nm. Pour la courbe d'étalonnage, la quercétine est utilisée comme standard avec des concentrations allant de 0-1 mg/ml suivant les mêmes conditions. Les résultats sont exprimés en mg équivalent Quercétine par 100g de poids sec d'extrait: mg EQ/100g PS (Huang et al., 2004).

1.5.4. Dosage des tannins condensés :

➤ Principe :

Les tanins condensés sont déterminés par la méthode de la vanilline en milieu acide (HCl), cette technique est basée sur la capacité de la vanilline à réagir avec les flavan 3-ols libres et les unités terminales des pro-anthocyanidines conduisant à la formation d'un complexe de couleur rouge dont l'intensité est proportionnelle au taux de flavanols présents dans le milieu et qui présente un maximum d'absorption à 500 nm (Ghedadba et al., 2014 ; Ali-Rachedi et al., 2018).

Matériel et Méthodes

➤ Mode opératoire:

0.4 ml de chaque extrait ou de standard est ajouté à 3 ml de vanilline à 4% (préparé dans le méthanol). Le mélange est agité avec vortex et immédiatement, 1.5 ml d'HCl concentré est ajouté à la mixture. Après agitation, le mélange est incubé à l'obscurité à température ambiante pendant 20 min et l'absorbance est mesurée à 550 nm contre un blanc. La catéchine est utilisée comme standard pour une courbe d'étalonnage avec des concentrations allant de 0-1 mg/ml suivant les mêmes conditions, et les résultats sont exprimés en mg équivalent Catéchine par 100g de poids sec d'extrait : mg EC/100g PS (**Julkunen-Tiitto, 1985**).

1.5.5. Dosage des sucres totaux:

➤ Principe :

Le principe de dosage des sucres totaux repose sur l'utilisation du phénol et d'acide sulfurique concentré. Ce dernier provoque, à chaud, le départ de plusieurs molécules d'eau à partir des oses accompagné par la formation d'un hydroxy-méthylfurfural (HMF) dans le cas d'hexose et d'un furfural dans le cas d'un pentose. Les réactifs phénol-acide sulfurique produisent des complexes de couleur jaune/marron lorsqu'ils réagissent avec des sucres réducteurs, ou des glucides qui peuvent libérer des sucres réducteurs lors de l'hydrolyse. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration des glucides avec un maximum d'absorption située à 490 nm pour les hexoses et à 480 nm pour les pentoses (**Ford, 1981 ; Kouame et al., 2015**).

➤ Mode opératoire :

1 ml de chaque extrait ou de standard est ajouté à 1 ml d'une solution de phénol à 5% préparée dans l'eau distillée, le mélange est légèrement agité puis, 5 ml d'acide sulfurique concentré (H_2SO_4) sont ajoutés ; le mélange réactionnel est légèrement agité puis incubé en obscurité pour 15 min à température ambiante. Après l'incubation le mélange réactionnel est immédiatement refroidi en mettant les tubes à essai dans l'eau glacée pour stopper la réaction puis les absorbances sont détectées à 490 nm contre un blanc. Le maltose a été utilisé comme standard pour la courbe d'étalonnage et la teneur en sucres totaux est exprimé en mg équivalent maltose par 100g de poids sec d'extrait mg EMA/100g PS (**DuBois et al., 1956**).

Matériel et Méthodes

1.5.6. Dosage des sucres réducteurs:

➤ Principe :

Le principe de dosage des sucres réducteurs est basé sur les propriétés réductrices du glucose. A chaud et en milieu alcalin, une réduction de l'acide 3,5-dinitrosalicylique ou DNS de couleur jaune en acide 3-amino-5-nitrosalicylique par les sucres se produit conduisant à l'apparition d'une couleur rouge dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en sucres réducteurs (Miller, 1959).

➤ Mode opératoire :

1 ml de chaque extrait ou de standard est ajouté à 1 ml de réactif de DNS (préparé avec 3,5 acide Dinitrosalicylique, potassium sodium tartrate et l'hydroxyde de sodium). Le mélange est légèrement agité puis porté à ébullition pendant 5 min à bain marie à 95°C. Après l'écoulement des 5 min, 10ml de l'eau distillée sont ajoutés et immédiatement le mélange est soumis au froid en mettant les tubes à essai dans l'eau glacée afin d'interrompre la réaction puis les absorbance sont détectées à 540 nm contre un blanc. Le maltose a été utilisé comme standard pour la courbe d'étalonnage et la teneur en sucres réducteurs est exprimé en mg équivalent maltose par 100g de poids sec d'extrait : mg EMA/100g PS (Miller, 1959).

2. Etude des activités des fruits de *F.carica in vitro* :

2.1. Evaluation de l'activité anti-radicalaire *in Vitro* par la méthode de piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) :

➤ Principe :

Le réactif chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (α , α -diphényl- β -picrylhydrazyle) fut parti des premiers radicaux libres utilisés pour étudier la relation existe entre la structure des composés phénoliques et leurs activité antioxydante ; il possède un électron non apparié sur un atome de pont d'azote. A température ordinaire, le DPPH reste dans sa forme monomère stable (Popovici et al., 2009).

Le principe de ce test se base sur le fait que le radical libre DPPH qui présente dans le méthanol une coloration violette foncé mesurable par spectrophotométrie à 515-518 nm se réduit suite à un transfert d'hydrogène due à la présence des antioxydants en diphényl picrylhydrazine de couleur jaunâtre dont l'intensité est dépendante à la capacité des antioxydants

Matériel et Méthodes

présents dans le milieu (Larrauri *et al.*, 1998 ; Contreras-Calderón *et al.*, 2011 ; Adida *et al.*, 2016).

Le mécanisme est récapitulé dans la réaction suivante :

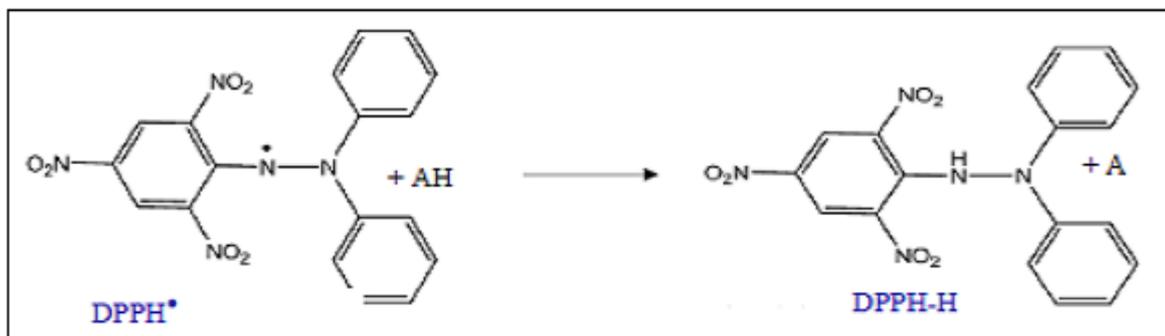


Figure 17: Mécanisme de réduction du radical DPPH par un antioxydant (Molyneux, 2004).

➤ Mode opératoire :

50 µl de chaque extrait sont ajoutés à 1950µl de solution de DPPH à concentration de 6.34×10^{-5} mol préparé dans le méthanol. Le mélange est incubé dans l'obscurité à température ambiante pendant 30 min. le processus de décoloration est lu à 515 nm contre un témoin contenant le solvant d'extraction et le réactif DPPH. L'opération est répétée trois fois. La courbe d'étalonnage est préparée avec l'acide ascorbique sous les mêmes conditions et les mêmes procédures mentionnées en dessus (Atoui *et al.*, 2005).

Le pourcentage d'inhibition du radical DPPH est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Inhibition (I\%)} = (\text{Abs témoin} - \text{Abs échantillon} / \text{Abs témoin}) \times 100.$$

La concentration inhibitrice 50% (CI 50%): c'est la proportion pour laquelle l'échantillon testé réduit 50% des radicaux libres DPPH. Elle est déterminée graphiquement sur les graphes tracés. Plus la valeur de CI50 est petite, plus le pouvoir anti-radicalaire de l'échantillon testé est grand (Maisuthisakul *et al.*, 2007).

2.2. Evaluation de l'activité anti-radicalaire *in Vitro* par la méthode de piégeage du radical libre ABTS L'acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique) :

Matériel et Méthodes

➤ **Principe :**

Le test se base sur le mécanisme d'oxydoréduction : le radical ABTS se génère suite à la réaction d'oxydation avec le persulfate de potassium. Au cours de la réaction le sel d'ABTS perd un électron pour former un radical cation ABTS^{*+} de couleur bleu verte. Le principe du test se base sur la capacité des antioxydants à stabiliser le radical cationique ABTS^{*+} en le transformant en ABTS⁺ moins coloré voir incolore. La décoloration du radical mesurée par spectrophotométrie à 734 nm (**Chen et Ho, 1997 ; Soni et al., 2014**).

➤ **Mode opératoire :**

Deux solutions mères d'ABTS et de persulfate de potassium de concentration de 7 mM et 2.4 mM respectivement sont préparées séparément. La solution principale d'ABTS^{*+} est préparée en mélangeant en volumes égaux ces deux solutions et les conservé durant 16 heures à l'obscurité et à une température ambiante pour réagir. Avant l'utilisation, cette solution se dilué avec l'éthanol pour obtenir l'absorbance de 0.70 ± 0.02 à 734 nm.

Brièvement, 20µl de chaque extrait ou de standard est ajouté à 1980µl de solution de l'ABTS^{*+}. Le mélange est agité à l'aide d'un vortex et incubé à température ambiante et à l'obscurité pendant 6 min. l'absorbance est mesurée contre un control à 734 nm. Le test est répété 3 fois.

La courbe d'étalonnage est préparée avec le Trolox qui est utilisé comme standard pour la quantification du pouvoir antioxydant (**Re et al., 1999**).

Le pourcentage d'inhibition du radical ABTS^{*+} est calculé selon l'équation suivante:

$$\text{Inhibition (I\%)} = (\text{Abs control} - \text{Abs échantillon} / \text{Abs control}) \times 100.$$

- **Abs control:** est l'absorbance de radical ABTS avec le solvant d'extraction.
- **Abs échantillon:** est l'absorbance du radical ABTS avec l'échantillon.

La concentration inhibitrice IC₅₀ :

IC₅₀ est la concentration de l'échantillon nécessaire pour réduire 50% du radical ABTS. Les petites valeurs d'IC₅₀ indiquent que l'extrait a une efficacité et aussi un pouvoir antioxydant plus fort.

Matériel et Méthodes

2.3. Evaluation de l'activité antioxydante *in vitro* par la méthode de réduction du fer-FRAP : Ferric Reducing Antioxydant Power :

➤ Principe :

Ce test est simple, non couteux et fiable, détermine le taux de capacité de don d'électrons c'est-à-dire, il dépend de la capacité des extraits testés à réduire le fer ferrique Fe^{3+} présent dans le complexe 2, 4, 6-tripyridyl-s-triazine [Fe (III) -TPTZ] en fer ferreux Fe^{2+} du complexe 2, 4, 6-tripyridyl-s-triazine [Fe (II) -TPTZ] à pH acide. L'ajout de chlorure de fer $FeCl_3$ conduit à la formation d'une coloration bleue détectable à la longueur d'onde $\lambda = 595$ nm dont l'intensité dépend de l'augmentation du pouvoir réducteur du Fer (Griffin et Bhagooli, 2004 ; Prior et al., 2005 ; Bursal et Köksal, 2011 ; Alagarsamy et al., 2018).

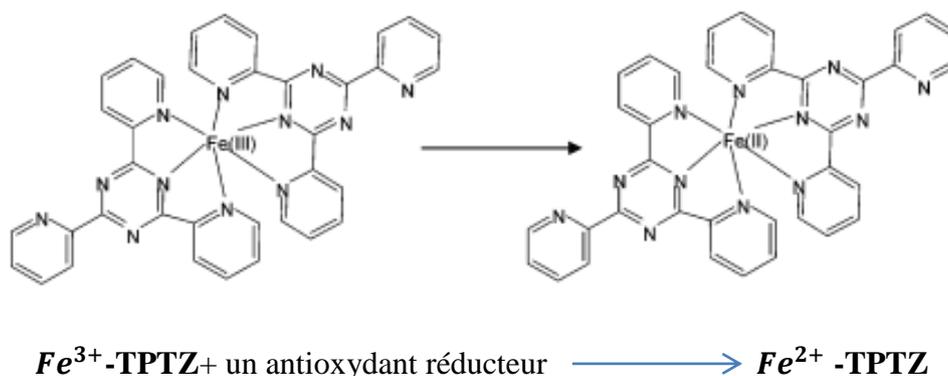


Figure 18: Réaction de réduction du fer ferrique Fe^{3+} en fer ferreux Fe^{2+} par technique de FRAP (Prior et al., 2005).

➤ Mode opératoire :

Le test a été effectué selon la méthode suivante avec peu de modification (Benzie et Strain, 1996; Pulido et al., 2000 ; Agbodan et al., 2014).

Trois solutions mères sont préparées séparément :

- Solution de tampon d'acétate de sodium 300 mM et de PH= 3.6.
- Solution de 2,4,6-Tris (2-pyridyl)-s-triazine (TPTZ) à 10mM préparée dans l'Hcl à 40mM.
- Solution de trichlorure de fer $FeCl_3$ 20 mM préparée dans l'eau distillée.

Matériel et Méthodes

Le réactif FRAP est fraîchement préparé en mélangeant les trois solutions précédemment mentionnées à ratio de (10 :1 :1) (v/v/v) respectivement. Le mélange s'échauffe dans un bain marie à 37°C pendant 6 min.

Brièvement, 50µl de chaque extrait ou de standard est mélangé avec 1500 µl de réactif de FRAP. Le mélange est agité avec vortex et incubé à l'obscurité à température ambiante pendant 5 min et les absorbances sont lues à 594 nm contre un blanc. L'expérimentation est répétée trois fois. La courbe d'étalonnage est préparée sous les mêmes conditions avec la Sulfate De Fer Heptahydraté $FeSO_4 \cdot 7H_2O$.

Après lecture de la DO des différents échantillons dilués et du blanc, la concentration en mmol Fe (II)/100g PS est calculée d'après la courbe d'étalonnage obtenue.

3. Evaluation des activités biologiques *in vivo* :

La mise en point de l'étude *in vivo* s'est effectuée sur des souris et des rats de sexe femelle:

Les souris sont de souche *NMRI* pesant de 25 à 30 g ; tandis que les rats sont de souche *Albino Wistar* pesant de 165 à 200 g. Les animaux sont achetés de l'institut pasteur d'el Kouba Alger et transportés à l'animalerie de la faculté des sciences de l'université Abd El Hamid Ibn Badis de Mostaganem. Elles ont été logées dans des cages en polypropylène de taille de 32×21×17cm et de 43×27×15 cm pour les souris et les rats respectivement. Les animaux ont subi une période d'acclimatation de 15 jours dans un environnement contrôlé et propre. Les conditions standard d'adaptation sont : une température ambiante de 23±5°C, un taux d'humidité de 50% à 60%, un système photopériodique nyctéméral de 12 heures d'obscurité et 12 heures de lumière. Les animaux ont un accès libre à l'eau et la nourriture qui se compose de croquettes venant de l'Office Nationale des Aliments de Bétails (O.N.A.B) de Bouzaréat, Alger.

3.1. Evaluation du test de la toxicité aiguë :

Le test de la toxicité aiguë est réalisé selon le protocole décrit dans les lignes directrices **425 (2008)** de l'Organisation de coopération et de développement économiques (**OCDE**).

Après la période d'adaptation, 80 souris *NMRI* sont réparties en 16 lots de 5 souris chacun, de poids corporel moyen similaire, et ont été privées de nourriture mais pas d'eau pendant 16 heures avant l'expérience. Les extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de fruits sont

Matériel et Méthodes

administrés par voie orale (gavage) à l'aide d'une sonde œsophagique. La répartition et les doses administrées sont mises comme le montre le tableau suivant :

Tableau 5. Répartition des souris en lots pour le test de la toxicité aiguë.

Groupes	Nature de traitement	La dose de traitement
Groupe 1	Extrait aqueux de la variété Az	Les souris ont reçu une dose de 250 mg/kg par voie orale (gavage), pour chaque groupe.
Groupe 2	Extrait éthanolique de la variété Az	
Groupe 3	Extrait aqueux de la variété Ta	
Groupe 4	Extrait éthanolique de la variété Ta	
Groupe 5	Extrait aqueux de la variété Az	Les souris ont reçu une dose de 350 mg/kg par voie orale (gavage), pour chaque groupe.
Groupe 6	Extrait éthanolique de la variété Az	
Groupe 7	Extrait aqueux de la variété Ta	
Groupe 8	Extrait éthanolique de la variété Ta	
Groupe 9	Extrait aqueux de la variété Az	Les souris ont reçu une dose de 500 mg/kg par voie orale (gavage), pour chaque groupe.
Groupe 10	Extrait éthanolique de la variété Az	
Groupe 11	Extrait aqueux de la variété Ta	
Groupe 12	Extrait éthanolique de la variété Ta	
Groupe 13	Extrait aqueux de la variété Az	Les souris ont reçu une dose de 2000 mg/kg par voie orale (gavage), pour chaque groupe.
Groupe 14	Extrait éthanolique de la variété Az	
Groupe 15	Extrait aqueux de la variété Ta	
Groupe 16	Extrait éthanolique de la variété Ta	

Les souris sont soumises sous surveillance après 30 min du gavage œsophagiques des doses des extraits, chaque heure durant les 6 premières heures de l'expérimentation et chaque jour pendant 14 jours. Différents paramètres comme les signes de convulsion, la paralysie des membres, les réactions toxiques, la salivation, la diarrhée et la mortalité éventuelle ont été observés et vérifiés (**Loomis et Hayes, 1996**).

3.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* :

Pour la mise en évidence de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* des extraits aqueux et éthanoliques des fruits de *F. carica*, le test de l'œdème de la patte induit par la carragénine a été choisi et effectué selon la méthode décrite par (**Winter et al., 1962**). L'injection de la carragénine sous l'aponévrose plantaire de la patte de souris provoque une réaction inflammatoire qui peut être réduite par un produit anti inflammatoire.

Matériel et Méthodes

➤ Protocole :

Pour réaliser l'activité : soixante-dix (70) souris ont été divisées en quatorze (14) groupes de 5 souris chacun de poids corporel moyen similaire et ont été soumises à un jeûne alimentaire mais pas hydrique pendant 16 heures avant l'expérience.

L'administration des solutions est effectuée par voie orale c.-à-d. gavage intra-gastrique (G.I.G), une heure avant l'induction de l'inflammation. La répartition des souris en lots ainsi que les traitements des souris sont montrés dans le tableau suivant.

Tableau 6. Répartition des souris en lots pour la mise en évidence de l'activité anti-inflammatoire *in vivo*.

Groupes	Nature de traitement	La dose de traitement
Groupe 1	Contrôle positif (Témoin +) : inflammation sans traitement	Les souris ont reçu NaCl 0.9% par voie orale (gavage).
Groupe 2	Standard	Les souris ont reçu une dose de Diclofenac[®] à 50 mg/kg dissout dans NaCl à 0.9 par voie orale (gavage).
Groupe 3	Extrait aqueux de la variété Az	Les souris ont reçu une dose de 250 mg/kg par voie orale (gavage), pour chaque groupe.
Groupe 4	Extrait éthanolique de la variété Az	
Groupe 5	Extrait aqueux de la variété Ta	
Groupe 6	Extrait éthanolique de la variété Ta	
Groupe 7	Extrait aqueux de la variété Az	Les souris ont reçu une dose de 350 mg/kg par voie orale (gavage), pour chaque groupe.
Groupe 8	Extrait éthanolique de la variété Az	
Groupe 9	Extrait aqueux de la variété Ta	
Groupe 10	Extrait éthanolique de la variété Ta	
Groupe 11	Extrait aqueux de la variété Az	Les souris ont reçu une dose de 500 mg/kg par voie orale (gavage), pour chaque groupe.
Groupe 12	Extrait éthanolique de la variété Az	
Groupe 13	Extrait aqueux de la variété Ta	
Groupe 14	Extrait éthanolique de la variété Ta	

Matériel et Méthodes

Une heure après le gavage gastrique des solutions d'extraits et du standard, l'œdème est induit par une injection d'un volume de 0.1 ml d'une solution de carragénine à 1% fraîchement préparée dans NaCl à 0.9% sous l'aponévrose plantaire des pattes droites. Les volumes des pattes sont mesurés à l'aide d'un pied à coulisse 1 heure avant l'injection de la carragénine (T₀) ; et à des intervalles de 1, 2, 3, 4 heures jusqu'à 6 heures après l'injection de la carragénine.

Le pourcentage d'augmentation de l'œdème est calculé selon la formule suivante (Ndiaye Sy et al., 2016) :

$$\%AUG = (V_t - V_0) \times 100 / V_0$$

Avec: V_t : le volume de patte à t temps; V_0 est le volume de patte à t_0 avant l'injection de la carragénine.

Le pourcentage d'inhibition de l'œdème est calculé selon la formule suivante (Ndiaye Sy et al., 2016) :

$$\%INH = (\%AUG \text{ control} - \%AUG \text{ traité}) \times 100 / \%AUG \text{ control}.$$

Après l'écoulement des six heures d'expérimentation et les prises de volumes des pattes droites, les souris sont sacrifiées avec le d'éthyle d'éther et les pattes postérieures ont été coupées à hauteur de l'articulation par une lame de Bistouri puis fixées dans une solution de formaldéhyde de 10% préparée avec l'eau distillée ; après la fixation les pattes sont soumises à décalcification dans une solution d'HCl à 10% préparé diluée dans l'eau distillée pour éliminer le cartilage et les os. Les pattes sont remises dans la solution fixatrice de formaldéhyde pour l'étude histologique.

3.3. Evaluation de l'activité antiulcéreuse *in vivo* :

L'effet antiulcéreux des différents extraits aqueux et éthanoliques brutes des fruits de *Ficus carica* L. a été étudié sur un modèle d'ulcère gastrique chez les souris induit par un mélange d'éthanol et d'acide chlorhydrique (EtOH/HCl : 80%, 0.6 M) (Djebli et al., 2021).

➤ Protocole :

L'expérimentation a été réalisée sur des souris albinos de souche *NMRI*, pour cela : 55 souris ont été divisées en onze (11) groupes de 5 souris chacun de poids corporel moyen similaire et ont été soumises à un jeûne alimentaire mais pas hydrique pendant 16 heures avant

Matériel et Méthodes

l'expérience. La répartition des souris en lots, la nature de traitement et les doses administrées sont montrés dans le tableau suivant :

Tableau 7. Répartition des souris en lots pour la mise en évidence de l'activité antiulcéreuse *in vivo*.

Groupes	Nature de traitement	La dose de traitement
Groupe 1	Contrôle négatif (T-)	Les souris ont reçu l'eau distillée par voie orale (gavage).
Groupe 2	Contrôle positif (T+)	Les souris ont reçu une solution d'agent ulcérigène HCl/EtOH (0.6M/80%) par voie orale (gavage).
Groupe 3	Standard	Les souris ont reçu une dose d' oméprazole® à 20 mg/kg dissout dans NaCl à 0.9% par voie orale (gavage).
Groupe 4	Extrait aqueux de la variété Az	Les souris ont reçu une dose de 350 mg/kg par voie orale (gavage), pour chaque groupe.
Groupe 5	Extrait éthanolique de la variété Az	
Groupe 6	Extrait aqueux de la variété Ta	
Groupe 7	Extrait éthanolique de la variété Ta	Les souris ont reçu une dose de 500 mg/kg par voie orale (gavage), pour chaque groupe.
Groupe 8	Extrait aqueux de la variété Az	
Groupe 9	Extrait éthanolique de la variété Az	
Groupe 10	Extrait aqueux de la variété Ta	Les souris ont reçu une dose de 500 mg/kg par voie orale (gavage), pour chaque groupe.
Groupe 11	Extrait éthanolique de la variété Ta	

Les souris sont bénéficiées du traitement médicamenteux et des extraits des fruits pendant 10 jours. Avant 16 heures du jour d'administration d'agent ulcérigène, les souris sont soumises à un jeun alimentaire mais pas hydrique afin de vider l'estomac du chyme gastrique.

Après 24 heures de dernier jour de traitement, une solution ulcérigène composée d'un mélange d'éthanol et d'acide chlorhydrique (EtOH/ HCl) à concentration de 0.6M et 80% respectivement est administré au souris de tous les lots à l'exception du lot témoin négatif. 4 heures après l'induction de l'ulcération, les souris sont euthanasiées, et une dissection ventro - médiane s'est réalisée ; les sucs gastriques sont aspirés à l'aide d'un perfuseur cathéter couplé à une seringue et les estomacs sont prélevés et ouverts suivant la grande courbure, lavés dans

Matériel et Méthodes

l'eau physiologique puis étalés sur une boîte de pétri et observé. Les observations macroscopiques ont été réalisées à l'œil nu.

3.3.1. Traitement de suc gastrique :

Les sucs gastriques collectés dans des eppendorfs sont centrifugés à 2000 pendant 10 min (Jincy et Sunil, 2020) afin de mesurer les paramètres suivants:

3.3.1.1. Détermination du PH gastrique:

Après la centrifugation, les volumes des sucs gastrique ont été pris et leurs PH ont été mesuré à l'aide d'un PH mètre (Sidahmed et al., 2019).

3.3.1.2. Détermination d'acidité totale :

L'acidité totale du jus gastrique est mesurée par titration avec l'hydroxyde de sodium *NaOH* à 0.05 N jusqu'à PH = 7. La phénolphtaléine est utilisée comme indicateur en mettant un volume connu de suc gastrique dans une fiole conique; deux gouttes de l'indicateur standard « phénolphtaléine » préparés dans l'éthanol est ajouté, ensuite, l'hydroxyde de sodium *NaOH* est ajouté par goutte avec agitation du mélange jusqu'à l'apparition d'une couleur rose.

Le volume total d'hydroxyde de sodium utilisé dans le titrage a été enregistrée, et l'acidité totale est exprimé en mEq/l et déterminé selon la formule suivante (Sidahmed et al., 2019 ; Djebli et al., 2021).

$$\text{Acidité} = \frac{\text{volume de NaOH} \times \text{Normalité de NaOH} \times 100}{0.1} \times \frac{\text{m Eq/L}}{100 \text{ g}}$$

3.3.2. Traitement des estomacs :

Après l'ouverture des estomacs et leur rinçage dans l'eau physiologique, ils ont été traités pour les paramètres suivants :

3.3.2.1. Détermination de l'indice d'ulcère :

Il est considéré comme ulcère tous points hémorragiques ou sillons apparaitre sur la surface d'estomac (Guillaume et al., 2008).

Matériel et Méthodes

Des photos d'estomacs ouverts et étalés de façon qui permet de montrer toutes la surface stomachique ont été prises puis soumises au traitement avec le logiciel « Image J » afin de déterminer l'indice d'ulcère qui se calcule comme suite (Sagun et al., 2017):

$$IU = \frac{\text{Surface totale des lésions ulcéreuse}}{\text{Surface totale de l'estomac}} \times 100$$

3.3.2.2. Pourcentage de protection :

Les pourcentages de protections sont calculés à partir d'indices d'ulcères selon la formule suivante (Tayeby et al., 2017).

$$I\% = \frac{IU \text{ du groupe témoin positif} - IU \text{ du groupe traité}}{IU \text{ du groupe témoin positif}} \times 100$$

3.3.3. Étude de l'histologie gastrique :

Un fragment de l'estomac de chaque souris est placé dans des cassettes d'inclusion et fixé dans une solution fixatrice de formaldéhyde à 10% pour l'étude histopathologie.

3.4. Evaluation de l'activité antioxydante *in vivo* :

L'activité antioxydante des extraits aqueux et éthanoliques des fruits de *Ficus carica* L. *in vivo* est réalisée sur des rats WISTAR femelles de poids corporels de 165 g à 200g. L'oxydation, l'hépatite et la néphro-toxicité sont induits par le tétrachlorure de carbone CCl₄ (Ojeaburu et Oriakhi, 2021).

➤ Protocole :

Pour la mise en point de l'activité antioxydante *in vivo*: 55 rats ont été regroupés en onze (11) groupes de 5 rats chacun de poids corporel moyen similaire et maintenus dans des conditions de laboratoire standard. 16 heures avant l'expérience, les rats ont été soumis à un jeûne alimentaire mais pas hydrique. La répartition des rats en lots, la nature de traitement et les doses administrées sont montrés dans le tableau 8.

Matériel et Méthodes

Tableau 8. Répartition des rats en lots pour la mise en évidence de l'activité antioxydante *in vivo*.

N° de Groupe	Nature de traitement	La dose de traitement
1	Contrôle négatif (T-)	Les rats ont reçu l'eau distillée par voie orale (gavage).
2	Contrôle positif (T+)	Les rats ont reçu une dose unique d'agent oxydant CCL4 (1,25 ml/kg dans de l'huile d'olive (1:1) ; par voie intra péritonéale IP).
3	Standard	Les rats ont reçu une dose de vitamine C [®] à 50 mg/kg dissout dans NaCl à 0.9 par voie orale (gavage).
4	Extrait aqueux de la variété Az	Les rats sont intoxiquées par une dose de CCL4 (1,25 ml/kg dans de l'huile d'olive (1:1) ; par voie intra péritonéale IP).
5	Extrait éthanolique de la variété Az	
6	Extrait aqueux de la variété Ta	Après 24 heures les rats ont subi les traitements suivant pendant 7 jours.
7	Extrait éthanolique de la variété Ta	
8	Extrait aqueux de la variété AZ	Les rats ont reçu une dose de 600 mg/kg par voie orale (gavage), pour chaque groupe.
9	Extrait éthanolique de la variété Az	
10	Extrait aqueux de la variété Ta	
11	Extrait éthanolique de la variété Ta	

A la fin de dernier jour de traitement, les rats sont soumis à jeun pendant 16 heures avant le sacrifice.

3.4.1. Suivre de poids corporel des rats :

Le poids corporel des rats est suivi, de façon régulière et quotidienne. Il est mesuré à l'aide d'une balance Scaltec SBA 52 en gramme (g) et le taux de croissance des rats par rapport du premier jour est exprimé en pourcentage et calculé selon la formule suivante :

Matériel et Méthodes

$$\text{Taux de croissance \%} = \frac{(P_j - P_{j0})}{P_{j0}} \times 100$$

Avec : P_{j0} : poids du 1^{er} jour.

3.4.2. Prélèvement sanguin :

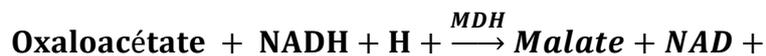
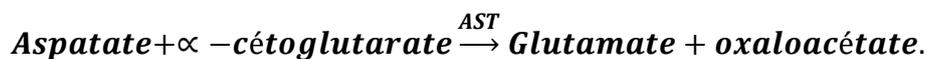
Au 8^{ème} jour, un prélèvement sanguin s'est fait sur l'animal légèrement anesthésié par voie respiratoire (en utilisant l'éther diéthylique) par ponction dans le sinus rétro orbital au niveau de l'œil à l'aide des tubes capillaires à microhématocrites. Le sang est récupéré dans des tubes contenant un anticoagulant (Héparine à 0.1 %) et centrifugé à 2000 tours/mn pendant 10mn à l'aide d'une centrifugeuse type HETTICH modèle Rotofix 32. Après la centrifugation du sang, le sérum obtenu est récupéré et conservé dans des eppendorfs à une température de -20°C en vue de réaliser les analyses de différents paramètres biochimiques.

3.4.2.1. Dosage des paramètres biochimiques sériques du foie.

Les paramètres biochimiques sériques sont analysés à l'aide de kits de dosages standards commercialisés (ELITECH, France), Ces paramètres sont dosés par un automate de dosage (SELECTRA PROs, France) et géré par un logiciel d'application.

➤ Dosage de l'aspartate aminotransférase ASAT ou glutamate-oxaloacétate transaminase (GOT) :

Le glutamate et l'oxaloacétate se forment suite au transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au α -cétoglutarate catalysé par l'aspartate aminotransférase. L'oxaloacétate se réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le $NADH + H^+$ selon les réactions suivantes:



La diminution de la concentration en NADH, est proportionnelle à l'activité catalytique de l'aspartate aminotransférase (Murray, 1984b) Le mode de dosage est effectué comme suite :

Matériel et Méthodes

Tableau 9. Méthode de dosage d'aspartate aminotransférase ASAT

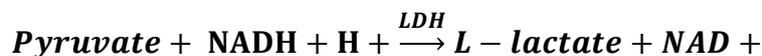
Réactif de travail (ml)	1
Echantillon (µl)	100

Le mélange est mis en incubation pendant 1 minute. L'absorbance initiale est lu à $\lambda = 340\text{nm}$. La deuxième lecture s'effectue après 3 minutes. L'activité catalytique de l'ASAT est calculée par la formule suivante :

$$ASAT (U/I) = \Delta A/min \times 1750.$$

➤ **Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT):**

L'Alanine-Amino-Transférase ALAT où également le Sérum Glutamo-Pyruvate Transférase (TGP) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au α -cétoglutarate formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate se réduit au lactate selon les réactions suivantes:



Le taux de diminution de la concentration en $\text{NADH} + \text{H}^+$, est proportionnel à l'activité catalytique de l'alanine aminotransférase (Murray, 1984a). La technique de dosage est effectuée comme suite :

Tableau 10. Méthode de dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT)

Réactif de travail (ml)	1
Echantillon (µl)	100

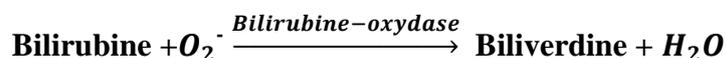
Le mélange est mis en incubation pendant 1 minute. L'absorbance initiale est lu à $\lambda = 340\text{nm}$. La deuxième lecture s'effectue après 3 minutes. L'activité catalytique de l'ALAT est calculée par la formule suivante :

$$ALAT (U/I) = \Delta A/min \times 1750.$$

Matériel et Méthodes

➤ Dosage de Bilirubine totale (BILT):

Les taux de bilirubine totale ont été mesurés à l'aide de l'enzyme bilirubine-oxydase (**Murao et Tanaka, 1981**). Dans la procédure enzymatique, la bilirubine est oxydée par la bilirubine-oxydase en biliverdine selon la réaction suivante :



La bilirubine est quantifiée comme la différence d'absorbance entre 467 nm et 550 nm. L'absorbance initiale de cette réaction est déterminée à partir de la cuvette à blanc et l'absorbance finale est obtenue de la cuvette d'essai de bilirubine. La quantité de bilirubine de l'échantillon dépend de la différence entre les mesures initiales et finales d'absorption.

➤ Dosage de Bilirubine directe (BILD):

Sur systèmes photométriques. La bilirubine forme avec l'acide sulfanilique qui réagit avec le nitrite de sodium pour donner de l'acide sulfanilique diazoté. Longueur d'onde : $\lambda=546$ nm.

Mode de dosage : le mode de dosage est effectué comme suite (**Garber, 1981**):

Tableau 11. Méthode de dosage de Bilirubine directe (BILD)

Réactif de travail (μl)	1
Echantillon (μl)	200
Solution NaCl (μl)	2000

➤ Dosage de la phosphatase alcaline (PAL):

Le principe de dosage de la phosphatase alcaline (PAL) se base sur la stimulation de l'hydrolyse du p-nitrophényl phosphate à pH 10,4. Le p-nitrophénol et le phosphate se résulte de cette réaction comme suite (**Wenger et al., 1984**).

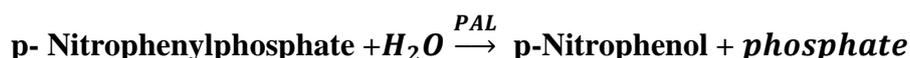


Tableau 12. Méthode de dosage de la phosphatase alcaline (PAL)

Réactif de travail (ml)	1
Echantillon (μl)	100

Matériel et Méthodes

Le mélange est mis en incubation pendant 1 minute. L'absorbance initiale est lu à $\lambda = 405$ nm. La deuxième lecture s'effectue après 3 minutes. Les résultats sont exprimés en $\mu\text{L/L}$.

3.4.3. Le sacrifice des rats :

Les rats sont euthanasiés, et une dissection ventro-médiane s'est réalisée ; les foies et les reins sont prélevés et rincés à l'eau physiologique glacée. Les foies et les reins sont fragmentés en deux, une portion est destinée pour faire l'étude histologique et l'autre est conservée au froid à -86°C pour l'étude des paramètres enzymatiques de stress oxydatif.

3.4.4. Dosage tissulaire des paramètres du stress oxydant :

3.4.4.1. Préparation de la fraction cytosolique de tissus : (l'homogénat) 10%.

1g d'organe est ajouté à 9 ml (1/10 ; P/V) de solution tampon chlorure de potassium KCl 0.15M à 4°C , le mélange est homogénéisé avec un homogénéisateur de Dounce puis centrifugé à 3000 tours par minute pendant 20 min à 4°C (**Boni et al., 2015**).

La fraction cytosolique récupérée est utilisée pour le dosage de protéines, du taux de malondialdéhyde (MDA), de la catalase cytosolique (CAT) et du glutathion réduit (GSH).

3.4.4.2. Dosage des protéines tissulaires :

➤ Principe :

Le dosage des protéines s'est effectué selon la technique de **Bradford, (1976)** dont le principe repose sur une réaction colorimétrique entre les protéines et le bleu brillant de Coomassie (BBC) qui réagit avec les groupements amines ($-\text{NH}_2$) des protéines pour former un complexe de couleur bleue reflétant le degré d'ionisation et dont l'intensité est dépendante à la concentration des protéines.

➤ Mode opératoire :

50 μl de la fraction cytosolique sont ajoutés à 2 ml du réactif bleu brillant de Coomassie (BBC). Le mélange est agité au vortex puis incubé pendant 5 min à température ambiante. L'absorbance est mesurée à 595 nm contre un blanc. Le sérum albumine de bovin BSA est utilisé comme standard dans les mêmes conditions pour une courbe d'étalonnage avec des concentrations allant de 0-1 mg/ml (**Bradford, 1976**).

Matériel et Méthodes

3.4.4.3. Dosage de malondialdéhyde MDA :

➤ **Principe :**

Le taux de peroxydation lipidique est déterminé en mesurant le niveau de malondialdéhyde (MDA) qui est l'un des produit finals formés au cours de la décomposition des acides gras polyinsaturés par les radicaux libres. Le dosage est basé sur la formation d'un complexe entre le TBA et le MDA de couleur rose en milieu acide et à très haute température (100°C) qui peut être extrait par les solvants organique tels que le butanol dont l'absorbance est déterminé à 532 nm (Ohkawa et al., 1979; Bouabid et al., 2020).

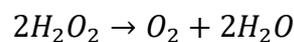
➤ **Mode opératoire :**

A 0.5 ml de l'homogénat tissulaire, 0.5 ml d'acide trichloracétique (TCA 20%) et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0.67% sont ajoutés. Le mélange est agité au vortex et porté à incubation en bain marie à une température de 100°C pendant 15 min. le mélange est refroidi et 4 ml de n-butanol sont ajouté. Après une centrifugation pendant 15 min à 3000 tours/min, le surnageant est récupéré et la densité optique est lu à 532 nm contre un blanc. La courbe d'étalonnage est préparé sous les mêmes conditions avec le 1,1,3,3 , tetramethoxypropane avec des concentrations allant de 0-10 nmol. Le résultat est exprimé en nmol/g de tissue (Draper & Hadley, 1990).

3.4.4.4. Dosage de catalase cytosolique CAT :

➤ **Le principe :**

La catalase catalyse la formation d'oxygène et de l'eau à partir de deux molécules de peroxyde d'hydrogène selon l'équation suivante (Day, 2009):



L'activité du CAT se mesure par spectrophotomètre à 240 nm en notant le décroissement de l'absorbance au fil du temps due à la décomposition de H_2O_2 à une température de 25°C (Aebi, 1984).

➤ **Mode opératoire :**

L'activité de la catalase est mesurée selon la technique suivante :

Matériel et Méthodes

Un mélange réactionnel de 1 ml est composé d'un 780µl du tampon phosphate (PH= 7.4, 0.1M), 200 µl de peroxyde d'hydrogène (0.5M) et 20 µl de l'homogénat. L'absorbance est mesuré à 240 nm. Les résultats sont exprimés en mmol H₂O₂/ mg protéines en suivant l'équation de calcul suivante (Clairbone, 1985; Timoumi et al., 2019).

Tableau 13. Méthode de dosage de Catalase cytosolique.

Réactifs	Essai	Blanc
Tampon phosphate 0.1 M; pH= 7.4	780 µl	800 µl
H ₂ O ₂ 0.5M	200 µl	200 µl
Homogénat	20 µl	0 µl

$$CAT (mmol H_2O_2 / mn / mg Prt) = \frac{(\Delta Do)}{\varepsilon \times L \times Y \text{ mg de protéines}}$$

ε : Coefficient d'extinction linéique molaire = 0.0436 mM.

L = L: Largeur de la cuve de mesure en cm = 1cm

Y : Teneur en protéines en mg/mL.

3.4.4.5. Dosage de glutathion réduit :

Le glutathion est un thiol intracellulaire le plus abondant, il se présente dans toutes les cellules animales à des concentrations pouvant dépasser le millimolaire. Sa présence dans la cellule est de forme oxydée « GSSG » ou réduite « GSH » qui est la forme dominante avec plus de 99% de sa quantité totale (Lu, 2001; Dickinson et Forman, 2002; Wu et al., 2004).

➤ Le principe :

Le dosage de glutathion réduit s'est effectué selon la technique d'Ellman, (1959). Le test se base sur le fractionnement de la molécule d'acide 5,5dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH dans un pH alcalin (8-9) libérant ainsi l'acide thionitrobenzoïque (TNB) de couleur jaune qui présente une absorbance à 412 nm selon la réaction suivante :

Matériel et Méthodes

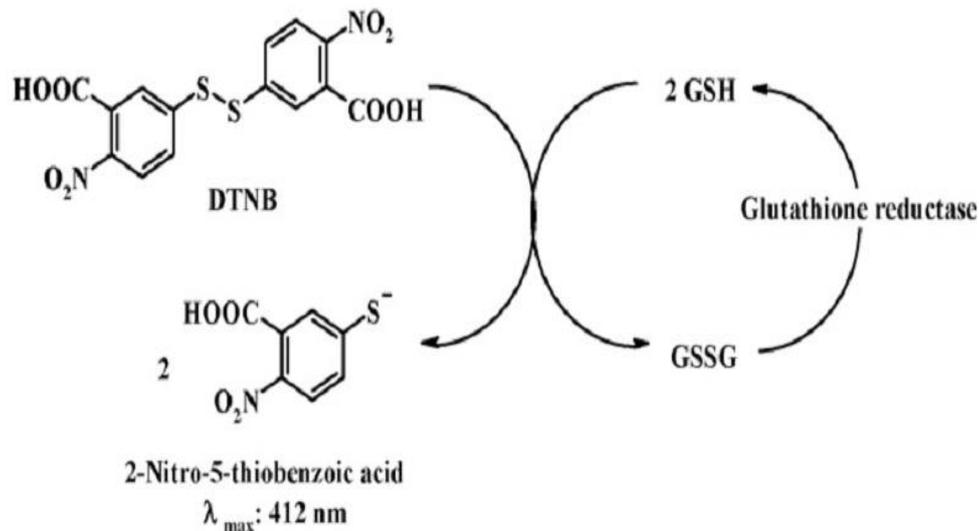


Figure 19 : Réaction d'Ellman (Araujo et al., 2008).

➤ Mode opératoire :

A 500 μ l de la fraction cytosolique, 500 μ l d'acide trichloracétique (TCA) 10% sont ajoutés, le mélange est centrifugé à 2000 tours/min pendant 5 min. 200 μ l du surnageant sont ajoutés à 1700 μ l du tampon phosphate 0.1M PH=8 et 100 μ l DTNB 0.1M. Le mélange est porté à l'incubation pendant 5 min et la lecture de la couleur jaune développé est mesuré à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA 10%. Les concentrations de GSH sont exprimées en μ g/gramme de tissu obtenues grâce à une courbe d'étalonnage réalisé dans les mêmes conditions avec du GSH (Ellman, 1959; Phatak et Somnath, 2017).

4. Etude anatomopathologique :

Des coupes anatomopathologiques ont été réalisées selon la technique de **Houlot (1984)**, sur les organes prélevés des souris et des rats. Les coupes sont réalisées avec un microtome (Leica) permettant d'obtenir des sections de 4 μ m d'épaisseur. Les observations ont été réalisées aux grossissements x5, x10 et x40.

4.1. Etapes de l'étude histologique :

Après l'euthanasie des souris et des rats, les organes ciblés à l'étude sont prélevés, fragmentés et mises dans des cassettes d'inclusion afin de poursuivre les étapes suivantes :

- **Fixation** : a pour but de conserver les structures et les organes de durcissement. Elle se fait immédiatement après le prélèvement des organes par immersion de ces derniers dans le formol à 10% ou le Bouin.

Matériel et Méthodes

- **Déshydratation** : a pour objet la sortie de l'eau contenant dans les tissus pour préparer à l'inclusion. Plusieurs bains sont réalisés contenant par ordre :
 - 1 bac d'éthanol 96% durant 1h.
 - 1 bac d'éthanol 96% durant 1h.
 - 1 bac d'acétone pur durant 2h.
- **Substitution** : l'élimination complète des traces d'éthanol par le xylène ou le toluène.
 - 1 bac de toluène durant 2 h.
- **Imprégnation** : l'élimination de xylène/toluène et son remplacement par la paraffine.
 - 1 bac de paraffine à 60°C Durant 2h.
- **Inclusion/ enrobage** : l'inclusion a pour but la réalisation des coupes histologiques fines et régulières. Le milieu d'inclusion le plus utilisé est la paraffine liquide dont le son bain se règle en fonction de son points de fusion. L'inclusion se fait dans des moules en acier permettant les confections de blocs qui se montent sur le microtome. L'inclusion se poursuit par une conservation des blocs de paraffine au congélateur à -20°C.
- **Réalisations des coupes de microtome (Microtomie)** : cette étape permet la réalisation des coupes de blocs de paraffine avec un microtome qui permet d'obtenir des sections de 4µm d'épaisseur. Les rubans obtenus sont étalés sur des lames en verre et mis à sécher 1h à 60°C dans une étuve.
- **La coloration hématoxyline, éosine H&E** :

La coloration se précède par diverses étapes facilitant l'obtention d'une meilleure coloration.
- **Déparaffinage** : afin d'éliminer la paraffine des tissus et la pénétration des colorants dans les tissus. 1 bac de toluène / xylène durant 25mn.
- **Réhydratation/ éthanol** : pour faire pénétrer l'eau dans les tissus de façon croissante
 - 1 bac d'éthanol à 96% durant 5 mn.
 - 1 bac d'éthanol à 80% durant 5 mn.
 - 1 bac d'éthanol à 70% durant 5 mn.
 - Rinçage à l'eau durant 10 mn.
- **Coloration** : la coloration H&E réalisée comprend les bains suivants :
 - 1 bac d'hématoxyline de Harris durant 5 mn.
 - 1 bac d'eau acidifiée.
 - 1 bac d'eau basique.

Matériel et Méthodes

- 1 bac d'éthanol 96% 2mn.
 - 1 bac d'éosine durant 3mn.
 - 3 bacs d'acétone (trempage).
 - 1 bac de toluène.
 - 1 bac de toluène jusqu'au montage.
- **Montage** : afin de protéger les coupes colorées contre la dégradation chimique des colorants qui s'oxyde facilement à l'air libre. Un montage à la résine semble nécessaire en collant la lamelle sur la lame avec la résine synthétique de type (Eukkit).
- **L'observation microscopique** : l'observation microscopique s'effectue par un microscope photonique à différents agrandissements ($G \times 5$, $G \times 10$, $G \times 40$). La prise des photos se réalise par un appareil photo couplé au microscope.

5. L'étude statistique des données :

Les résultats statistiques obtenus sont exprimés en moyennes \pm écarts types (Mean \pm SD). L'étude statistique est réalisée avec le logiciel XL Stats version 2020. La signification statistique est déterminée au moyen du test d'analyse de variance à sens unique (ANOVA) suivie par le test *post-hoc* de Tukey pour comparaison par paires.

La valeur trouvée affirme la différenciation des populations avec un risque d'erreur P tels que.

- $P > 0.05$: la différence n'est pas significative.
- $*P \leq 0.05$: la différence est significative.
- $**P \leq 0.01$: la différence est hautement significative.
- $***P \leq 0.001$: la différence est très hautement significative.

Chapitre 3

Résultats et discussion

Résultats et discussion

1. Rendement d'extraction :

La lyophilisation et l'évaporation des extraits sont des processus permettant l'élimination de maximum des solvants utilisés lors de l'extraction qui est dans nos échantillons une macération. Le calcul du rendement d'extraction par l'équation décrit par nous a permis d'obtenir les résultats suivants :

Tableau 14. Rendement d'extraction des extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de fruits de *Ficus carica* L.

Nature d'extrait	Variété	
	Az	Ta
Aqueux	11.46%	10.68%
Ethanolique	10.158%	9.951%

L'aspect des extraits aqueux après la lyophilisation était une poudre de couleur sombre pour la variété Az et de couleur clair pour la variété Ta. Tandis que les extraits éthanoliques des deux variétés ont donné un aspect pâteux de couleur brune foncée et brune jaunâtre pour les variétés Az et Ta respectivement.

Les proportions du rendement des différents extraits étaient comprises entre 9.951% et 11.46%. Nos résultats sont en accord avec ceux trouvés par **Rtibi et al. (2018)**; **Soni et al. (2014)**, qui rapportent des proportions de 10% chez l'extrait aqueux lyophilisé obtenue suivant les mêmes conditions d'extraction des figes de Tunisie et 11.47% chez l'extrait de figes obtenu avec macération dans quatre solvants d'extraction mélangés (Acétone, Dichlorométhane, Acétate d'éthyle et Méthanol) respectivement.

On note une légère hausse du rendement d'extraction qui caractérise les deux extraits de la variété Az par rapport à la variété Ta. Cela peut être dû à la différence de variété dont la composition chimique diffère.

Le rendement d'extraction se diffère selon la nature d'extrait, la polarité du solvant d'extraction, la température, le PH et le temps d'extraction et il peut varier même selon la partie de la plante soumise à extraction (**Krakowska et al., 2017**; **Lezoul et al., 2020** ; **D'Auria et al., 2021**).

Résultats et discussion

Bien que l'eau soit presque universellement le solvant utilisé pour l'extraction, la capacité de solubilité de différents composés phytochimiques change en fonction du solvant utilisé **(Cowan, 1999)**.

La macération est la méthode d'extraction la plus simple utilisée. Elle semble être meilleure technique pour extraire les polyphénols totaux. Bien qu'elle ait l'inconvénient d'un long temps d'extraction, elle a comme avantage le pouvoir d'extraire les composés thermolabiles sans risque d'altération ou de pertes susceptibles être fait lors de l'extraction par décoction **(Mahmoudi et al., 2013; Zhang et al., 2018)**.

Un mélange aqueux d'acétone, d'éthanol et de méthanol a été largement utilisé pour extraire les composés bioactifs des matières botaniques, particulièrement des plantes médicinales, mais certaines études ont rapporté que la sélection et la condition optimales du solvant varient généralement selon les différentes matrices alimentaires analysées **(Lasano et al., 2019)**. Il est donc essentiel d'étudier le solvant d'extraction idéal pour chaque type d'échantillon.

Les polyphénols totaux sont extraits parfaitement en utilisant un mélange d'eau et d'éthanol pour leur extraction **(Katalinić et al., 2010)**. Des mélanges du solvant organique approprié avec de l'eau semblent être préférables d'employer pour obtenir des fractions riches en polyphénols **(Mahmoudi et al., 2013)**. Ceci explique l'utilisation du mélange éthanol-eau dans notre extraction hydro-alcoolique.

Le choix de l'eau comme solvant d'extraction est expliqué par le fait que l'eau est un solvant polaire, non-inflammable, non toxique, largement répandue et écologique **(Suwal et Marciniak, 2019)**.

2. Analyses qualitatives :

2.1. Screening phytochimique :

Un test préliminaire qui est représenté par un criblage phytochimique est une partie primordiale qui doit précéder chaque étude physico-chimique quantitative ou qualitative.

Le screening permet de mettre en évidence la présence ou l'absence de groupes de familles chimiques dans un matériel végétal. Ce test se base sur les réactions de précipitation ou de coloration qui déterminent la présence de groupes des familles chimiques **(Tchani et al., 2021)**.

Résultats et discussion

Le criblage phytochimique des phytoconstituants des deux variétés révèle une richesse importante en polyphénols, flavonoïdes, tanins, alcaloïdes et saponosides avec une présence importante dans la variété Az par rapport à la variété Ta. Le screening présente une absence des leuco anthocyanes et des anthraquinones chez la variété Ta de peau clair.

Tableau 15. Résultats qualitatifs du screening phytochimique des deux variétés de fruit de *Ficus carica* L.

Le groupe chimique	Le nom du test	Az	Ta
Tannins	Chlorure de fer	++	++
Tannins catéchiques	HCl	+++	++
Tannins galliques	Stiasny	+++	++
Flavonoïdes	<i>Shinoda</i>	++	+
Les coumarines	NaOH	+	+
Les anthocyanes	H ₂ SO ₄ et NH ₄ OH	+++	+
Les leuco anthocyanes	(propanol/HCl)	+	-
Les terpénoïdes	Salkowski	+++	++
Saponosides	L'indice de mousse	+++	++
Sterols et triterpenes	Lieberman	++	+
	Bouchard		
Anthraquinones	Bornträger	+	-

+++ : Forte présence ; ++ : présence modérée ; + : faible présence ; - : absence

Les résultats de screening phytochimique préliminaire et la richesse de nos extraits en phytoconstituants est en accord avec les travaux de **Belattar et al. (2021)**, qui prouve la richesse des différents extraits de plusieurs variétés des fruits de *Ficus carica* L en composés phytochimiques.

De même, les résultats d'**Alqethami et Aldhebiani (2021)**, rapportent la présence des alcaloïdes et des tanins dans leurs extraits de figes de l'Arabie saoudite à l'exception des flavonoïdes qui étaient absents dans leurs échantillons.

La présence des principaux groupes phytochimiques tels que les tanins, les flavonoïdes et les alcaloïdes était importante dans les extraits des fruits obtenus par les études effectuées par **Meghana Reddy et al. (2017)**; **Benmagnia et al. (2019)**.

Résultats et discussion

La différence observée chez les résultats obtenus entre les deux variétés peut être expliquée par le fait que la composition chimique change selon la variété.

Le génotype et la variété sont les principaux facteurs déterminant la différenciation en composés bioactifs des fruits de figes (**Ercisli et al., 2012; Harzallah et al., 2016**).

D'après la littérature, la composition chimique ou phytochimique des plantes varie en fonction de différents facteurs y compris l'espèce et les parties utilisées.

De nombreux autres facteurs peuvent contrôler et influencer la teneur en phytoconstituants du matériel végétal tels que le stade phénologique, le génotype, les techniques de culture et les conditions éco physiologiques (**Belattar et al., 2021**).

3. Analyses quantitatives :

3.1. Chromatographie liquide à haute performance couplé à Détecteur à matrice de diodes (HPLC-DAD) :

La chromatographie liquide à haute performance couplé à un détecteur à matrice de diode (HPLC-DAD) est une technique très utile pour l'identification et la quantification des composés phénoliques sélectionnés (**Dimcheva et al., 2019**).

Les polyphénols peuvent être captés à différentes longueurs d'onde selon leurs structures : les composés phénoliques sont détectés en général à 240-285 nm, les Flavons et les flavonoïdes sont détectés généralement à 350 -365 nm alors que la détection des anthocyanes se fait à 460-560 nm (**Lorrain et al., 2013**).

Pour l'identification de chaque polyphénol, son temps de rétention et ses données spectrales sont comparés aux données obtenues à partir de normes commerciales.

Le tableau de détection de divers composés phénoliques et le chromatogramme de la mixture des standards utilisés dans l'analyse sont présentés dans la figure 20 et le tableau 16.

Résultats et discussion

Tableau 16. Données analytiques pour la méthode de HPLC développée pour les composés phénoliques étudiés.

No.	Le composé	Temps		L'équation de la courbe d'étalonnage	(R ²)	LOD [mg/L]	LOQ [mg/L]
		de rétention [min]	$\lambda =$ [nm]				
1	L'acide gallique L'acide 3,4- dihydroxybenzoïque	5.25	270	$y=0.5773x-0.1353$	0.99	0.023	0.076
2	(3,4-DHBA; l'acide protocatechique - PCA)	8.66	261	$y=0.6511x+0.0399$	0.99	0.011	0.037
3	4-hydroxybenzoïc acid (4-HBA; PHBA)	12.73	257	$y=1.2334x+0.0832$	0.99	0.008	0.027
4	L'acide chlorogénique	13.43	327	$y=0.5432x-0.0726$	0.99	0.006	0.02
5	L'acide vanillique	14.99	257	$y=0.6539x+0.0300$	0.99	0.013	0.043
6	L'acide caffeique L'acide 3-	15.76	327	$y=1.0032x-0.1278$	0.99	0.005	0.016
7	hydroxybenzoïque (3-HBA)	15.94	238	$y=0.5977x+0.0954$	1.00	0.432	1.439
8	L'acide syringique	16.80	279	$y=0.5624x-0.0378$	1.00	0.007	0.023
9	L'acide ferulique	24.52	327	$y=0.9769x-0.0837$	0.99	0.001	0.003
10	La rutine	28.87	357	$y=0.3285x+0.0124$	1.00	0.014	0.047
11	L'acide rosmarinique	30.46	327	$y=0.5101x+0.0010$	1.00	0.008	0.027
12	L'acide cinnamique	33.93	279	$y=1.5422x-0.0676$	0.99	0.005	0.016
13	La quercétine	35.59	372	$y=0.8454x+0.0308$	1.00	0.004	0.013
14	La chryisine	42.07	270	$y=1.3503x+0.1330$	1.00	0.004	0.014

Résultats et discussion

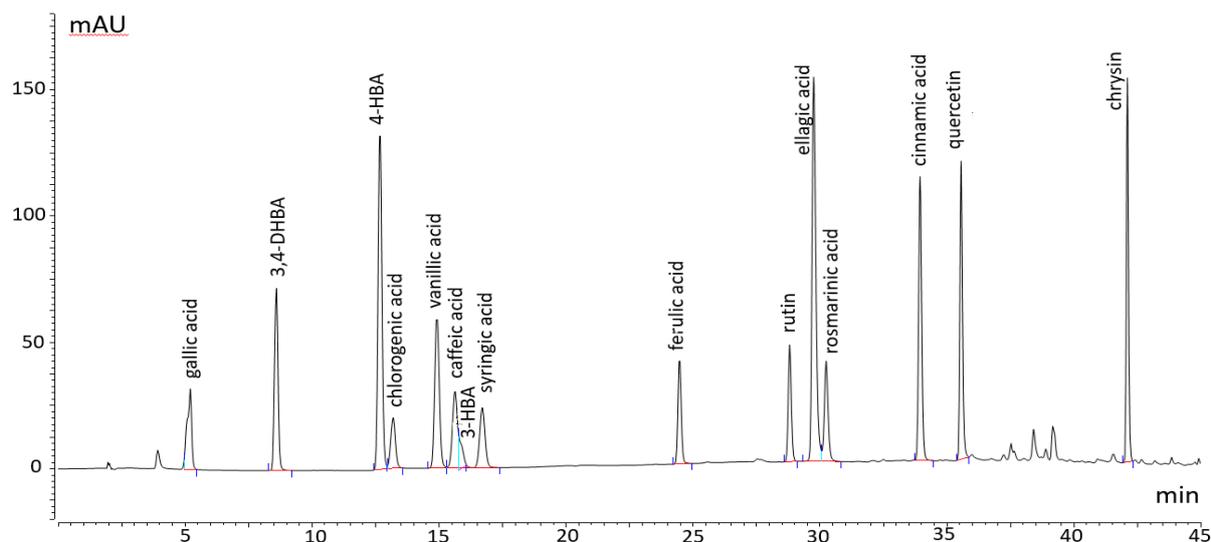


Figure 20 : Chromatogramme de la mixture des standards utilisés lors de l'analyse HPLC-DAD capté à $\lambda = 257$ nm avec concentration de 20 mg/L.

Les résultats de l'analyse HPLC-DAD-UV des extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des deux variétés de *F.carica* sont présentés dans le tableau et les figures suivantes :

Tableau 17. Valeurs en composés phénoliques détectées lors de l'analyse des extraits de *F.carica* par HPLC-DAD.

Composé phénolique	Masse par 100 g of figue PS [mg]			
	Az AQ	Ta AQ	Az ETH	Ta ETH
	Moyenne \pm Ecarte-type	Moyenne \pm Ecarte-type	Moyenne \pm Ecarte-type	Moyenne \pm Ecarte-type
L'acide 3,4- DHBA				
dihydroxybenzoïque	0.254 \pm 0.020	0.482 \pm 0.075	1.893 \pm 0.047	0.744 \pm 0.015
L'acide 4- HBA				
hydroxybenzoïque			0.585 \pm 0.016	0.625 \pm 0.010
Acide vanillique	0.332 \pm 0.035	trace	2.771 \pm 0.097	1.761 \pm 0.069
Rutine	5.817 \pm 0.425	0.521 \pm 0.053	8.957 \pm 0.178	2.544 \pm 0.020
Acide rosmarinique			0.055 \pm 0.022	
Acide cinnamique			0.049 \pm 0.002	0.100 \pm 0.009
Quercétine	0.475 \pm 0.044	0.235 \pm 0.043	0.644 \pm 0.019	0.151 \pm 0.006

Résultats et discussion

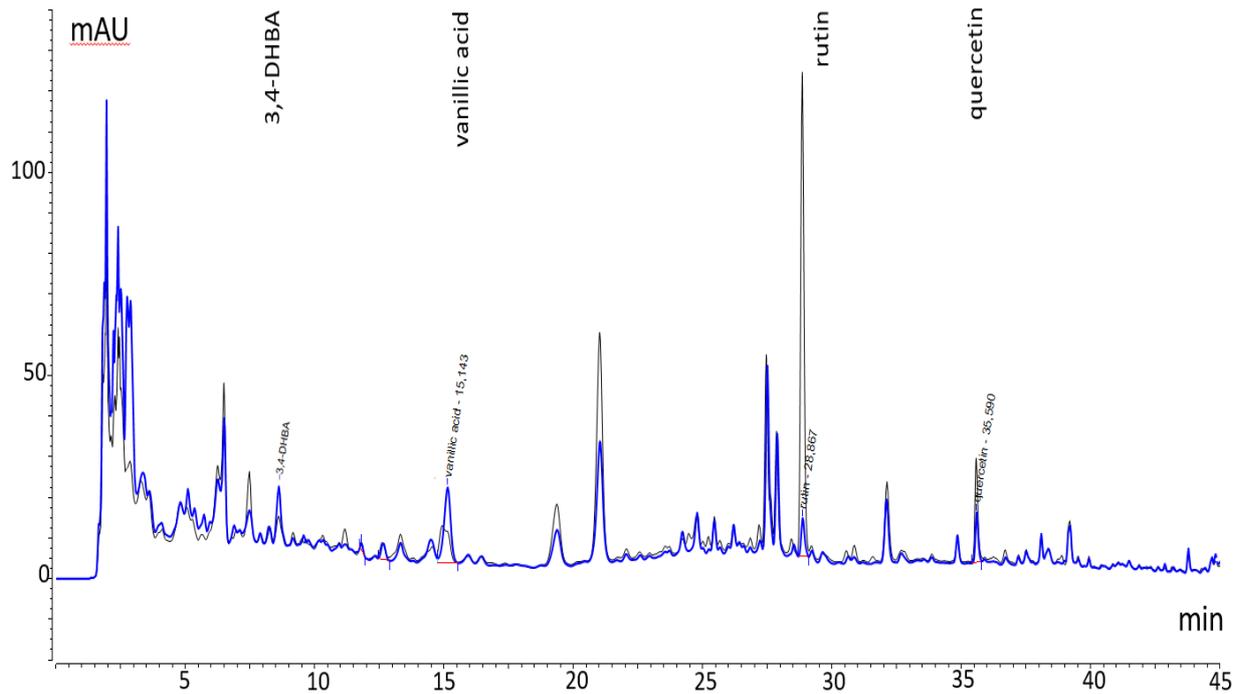


Figure 21: Chromatogramme des composés phénoliques détectés par HPLC-DAD chez les extraits aqueux. (noir) : variété Az ; (bleu) : variété Ta.

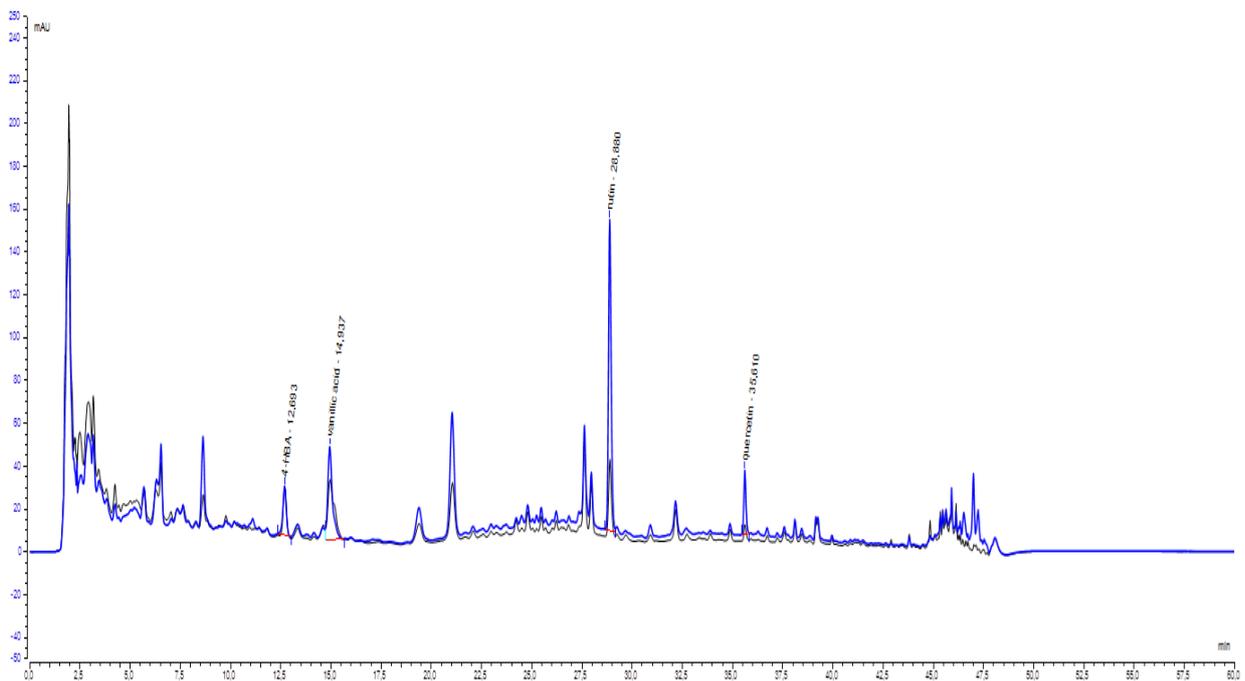


Figure 22: Chromatogramme des composés phénoliques détectés par HPLC-DAD chez les extraits éthanoliques. (noir) : variété Az ; (bleu) : variété Ta.

Résultats et discussion

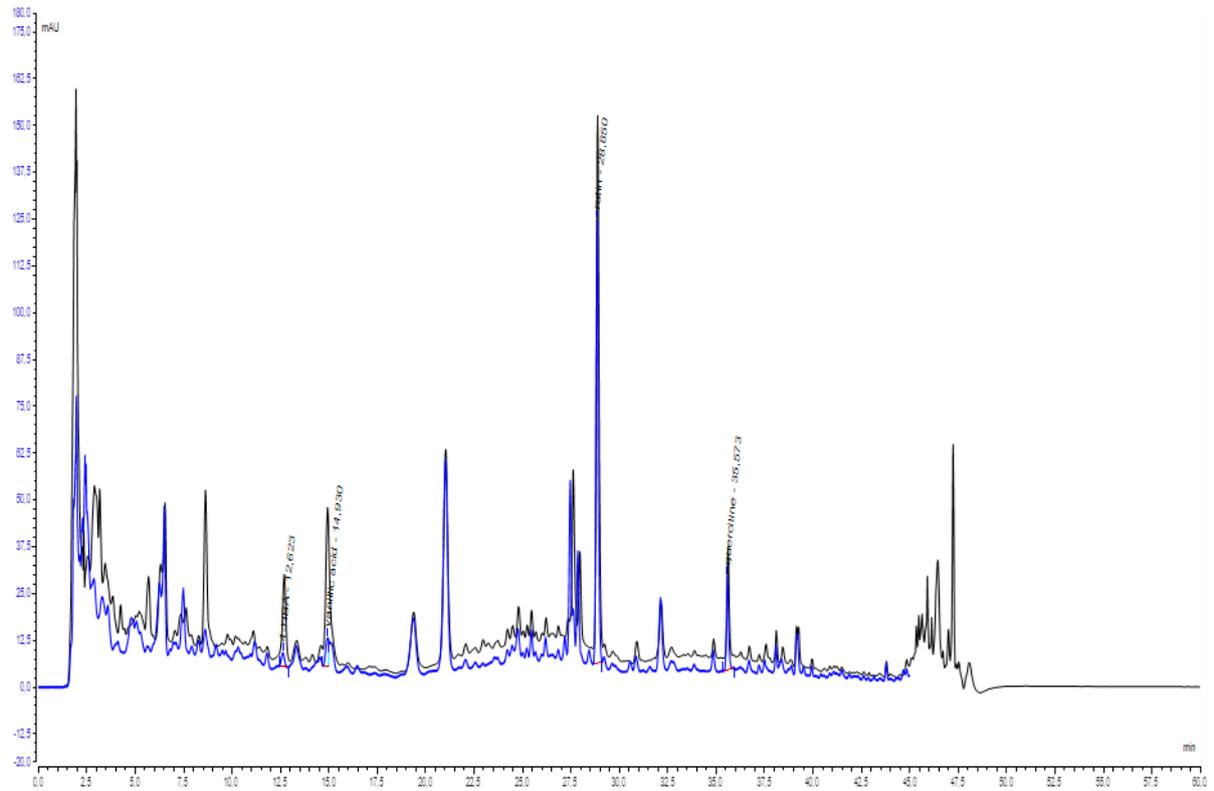


Figure 23 : Chromatogramme des composés phénoliques détectés par HPLC-DAD chez les extraits de la variété Az. (noir) : extrait éthanolique ; (bleu) : extrait aqueux.

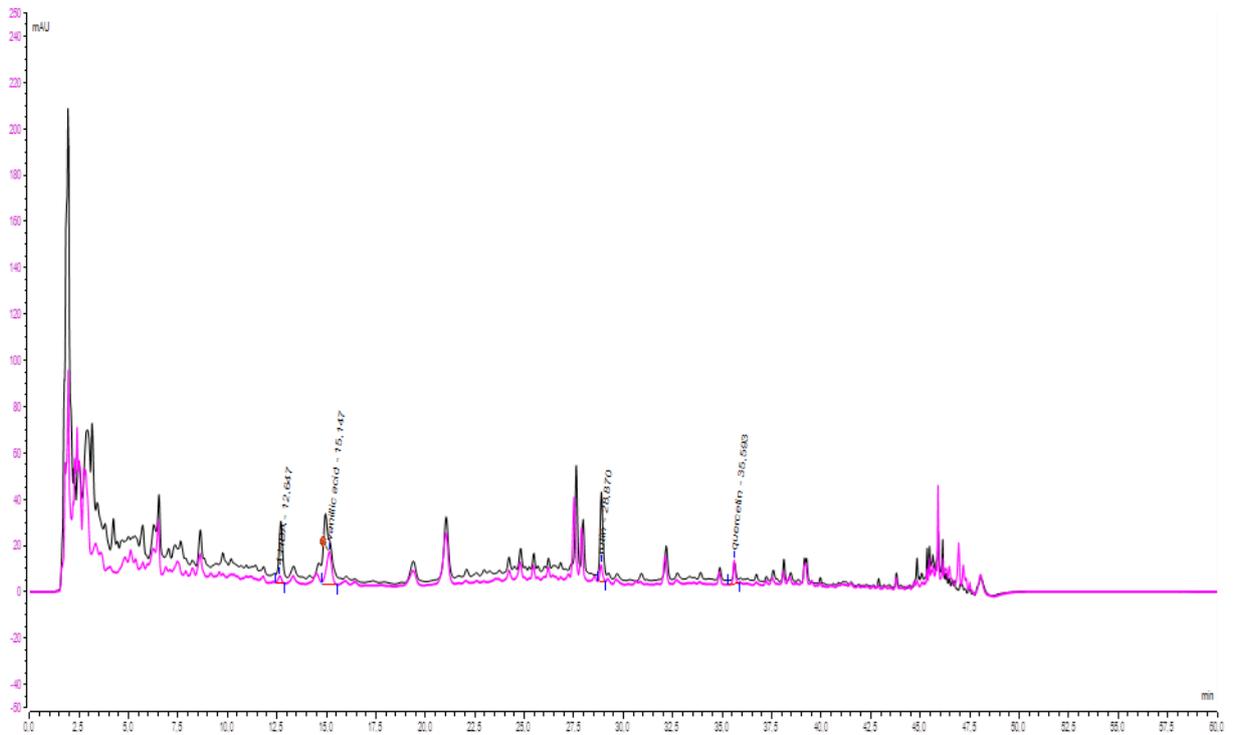


Figure 24 : Chromatogramme des composés phénoliques détectés par HPLC-DAD chez les extraits de la variété Ta. (noir) : extrait éthanolique ; (Rose) : extrait aqueux.

Résultats et discussion

Parmi les quatorze standards utilisés dans la mixture d'analyse. Sept composés phénoliques ont été détecté, qui sont l'acide 3,4- DHBA dihydroxybenzoïque, l'acide 4- HBA hydroxybenzoïque, l'acide vanillique, la rutine, l'acide rosmarinique, l'acide cinnamique et la Quercétine.

Concernant les extraits aqueux, l'analyse HPLC-DAD nous a permis de détecter deux acides phénoliques qui sont l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque (3,4-DHBA), l'acide vanillique. Elle a permis également la détection et la quantification de deux flavonoïdes qui sont la quercétine et la rutine.

L'extrait aqueux de la variété Az à phénotype noir a présenté la teneur en composés phénoliques la plus élevée par rapport à celui de la variété Ta de phénotype clair qui avait comme exception la dominance d'une teneur en acide 3, 4-dihydroxybenzoïque élevée par rapport à la variété Az.

Suite à l'analyse des extraits éthanoliques l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque (3,4-DHBA) également appelé l'acide proto-catéchique, l'acide 4 hydroxybenzoïque (4-HBA), l'acide vanillique, la rutine, l'acide rosmarinique, l'acide cinnamique et la quercétine ont été détecté.

L'extrait éthanolique de la variété Az a présenté les teneurs en acide 3,4-dihydroxybenzoïque, acide vanillique, rutine et quercétine les plus élevées alors que l'extrait de la variété Ta avait marqué des teneurs en acide 4-hydroxybenzoïque et acide cinnamique importante par rapport à l'extrait Az. L'acide rosmarinique n'a pas été détecté chez l'extrait éthanolique de la variété Ta.

Les extraits éthanoliques ont montré plus de composés phénoliques avec des teneurs élevées par rapport aux extraits aqueux dans les limites des standards utilisés.

Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus de l'étude effectuée sur l'extrait hydro-méthanolique des figues Algériennes qui ont révélé la présence des acides phénoliques tels que : l'acide benzoïque, l'acide gallique et des dérivés des acides cinnamiques tels que l'acide hydro-cinnamique. La présence des flavonoïdes tels que la rutine, la catéchine, le flavanols-3-ol et la nargénine ont été également détectées (**Saoudi, 2019**).

Egalement, **Arvaniti et al. (2019)**, rapportent presque la présence des mêmes acides phénoliques et flavonoïdes présents dans nos extraits où la présence de l'acide gallique, l'acide chlorogénique, la rutine, quercétin-3-O-rutinoside et l'épicatéchine sont les acides

Résultats et discussion

phénoliques et les flavonoïdes les plus prédominants présents dans les variétés fraîches et séchés des fruits de *Ficus carica* L.

L'acide gallique, l'acide syringique, l'acide chlorogénique (l'acide 5-O-caffeoylquinique), l'épicatéchine (-), la catéchine (+) et la rutine sont les acides phénoliques et les flavonoïdes révélées lors de l'analyse des figes de Slovénie (**Veberic et al., 2008**).

D'après la littérature, les figes contiennent la cyanide-3-O-glucoside, la cyanidine-3-O-rhamnoglucoside, la rutine, l'acide gallique, la catéchine, l'épicatéchine, les acides gras saturés, le cholestérol, le sodium et les protéines (**Chawla et al., 2012**). Ceci est en accord avec nos résultats obtenus.

L'étude menée par **Wojdyło et al. (2016)**, sur les fruits de *Ficus carica* L. indique la présence d'un profil phytochimique riche en 11 composés poly phénoliques classés comme flavan-3-ols, acides phénoliques, flavonols, flavons, et anthocyanes. Ces composés sont : Catéchine (+), l'acide Chlorogénique, la Cyanidine-3,5-O-diglucoside, Pelargonidin-3-O-rutinoside, Cyanidin-3-O-rutinoside, Epicatéchine (-), Apigenine-C-hexoside-pentoside, Quercetine-3-O-rutinoside, Quercetine-3-O-glucoside, Quercetin-3-O-(malonyl)-glucoside et le Keampferol-3-O-rutinoside. Ces résultats démontrent un nombre des composés phénoliques supérieur à nos résultats. Ceci peut être expliqué par plusieurs facteurs tels que la variété des fruits les conditions pédoclimatiques de la zone de récolte, le conditionnement et le traitement des fruits après la récolte etc.

Les graphes de nos résultats présentent plusieurs pics de composés phénoliques qui n'ont pas été identifiés grâce au nombre restreint des standards utilisés lors de la détection. Ceci dit que nos échantillons étaient riches en composés phénoliques qui n'ont pas été identifiés malheureusement.

Le composé phénolique majeur détecté chez tous les extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés est la rutine qui a marqué les teneurs de 8.957 ± 0.178 ; 5.817 ± 0.425 ; 2.544 ± 0.020 et 0.521 ± 0.053 mg / 100 g de poids sec chez les extraits Az éthanolique, Az aqueux, Ta éthanolique et Ta aqueux respectivement.

La Rutine (3, 3', 4', 5, 7-pentahydroxyflavone-3-rhamnoglucoside) également appelée sophorine, rutoside, quercetine-3-rutinoside ou la Vitamine P est le flavonoïde natif le plus répandu, que l'on trouve dans un large éventail de plantes (plus de 70 espèces) et de produits à base de plantes (**Ganeshpurkar et Saluja, 2017; Chen et al., 2021**).

Résultats et discussion

La dominance de la rutine par rapport aux autres flavonoïdes trouvés chez nos extraits est soutenue par plusieurs études réalisées sur les figes (**Oliveira et al., 2009; Faleh et al., 2012; Mujic et al., 2012; Trifunski et al., 2015; Belguith-Hadriche et al., 2016**). Cependant la rutine est classée en deuxième position après (-) l'épicatéchine chez les figes fraîches et sèches de la variété turque : « Sarilop » (**Nakilcioğlu et Hışıl, 2013**).

La teneur en rutine obtenue par nos résultats est inférieure à celle marquée chez les extraits des figes de la région méditerranéenne de Slovénie avec des taux allant de 0.14 à 27.3 mg/100 g de poids frais (**Veberic et al., 2008**).

Le taux de la rutine obtenue par l'étude de **Khadhraoui et al. (2019)**, sur des variétés de figes Tunisiennes est 38.05 mg/100 g de poids sec suivie par l'acide Protocatéchuique (10.6 mg/100 g poids sec, le Cirsiolo (2.72 mg/100 g poids sec) et l'acide 4-O-Caffeoylquinique (2.42 mg/100 g de poids sec).

L'analyse de deux variétés de figes de couleur noire et verte a révélé la présence de l'acide chlorogénique et la Quercétine-3-O-rutinoside (rutine) en fige verte et la cyanidine-3-O-rutinoside en fige noire (**Piga et al., 2008**).

Chez six variétés de fruits de *F. carica* (locales, Guelma) dont deux variétés ont une peau verte, deux composés phénoliques sont majoritairement identifiés. Ces deux composés sont la cyanidine 3-O-glucoside et la cyanidine 3-O-rutinoside (**Bouakkaz, 2013**). Ceci est à l'appui de nos résultats obtenus.

L'acide chlorogénique et l'acide protocatéchuique sont les deux acides phénoliques majeurs détectés lors de l'analyse HPLC-DAD réalisée sur des échantillons de figes, les flavonoïdes majeurs sont la rutine, la lutéoline, l'apigénine, la lutéoline-7-O-glucoside, la catéchine et l'épicatéchine alors que les Anthocyanes détectées dans la peau des figes sont : cyanidine-3-rutinoside, cyanidine-3-glucoside (**Viuda-Martos et al., 2015**). Ceci également soutenue nos résultats obtenus.

En plus de la présence de plusieurs composés apparus sous forme des pics sur les graphes de nos échantillons et qui n'ont pas été identifiés grâce au manque des standards utilisés lors de la détection, plusieurs pics étaient proches et sont apparus au même temps ce qui entraver la détection des composés et la rendre difficile. Dans ce contexte, et également dans le contexte de la séparation des molécules, **Veberic et al. (2008)**, rapporte que si la masse moléculaire des composés phénoliques est proche, ces derniers peuvent être Co-éluer lors de leur

Résultats et discussion

séparation chromatographique en limitant par conséquence le nombre de composés identifiés. Des expériences précédentes ont prouvées une co-élution de certains glycosides de quercétine avec la rutine, due probablement à la similarité de structure (**Veberic et al., 2008**).

La rutine a un large éventail de propriétés pharmacologiques telles que son potentiel vaso-protecteur, cyto-protecteur, cardio-protecteur et neuro-protecteur. C'est l'un des agents antioxydants les plus puissants qui sont utilisés pour le traitement et la prévention du cancer et des troubles neuro-dégénératifs (**Ganeshpurkar et Saluja, 2017 ; Enogieru et al., 2018 ; Satari, 2021**).

La quercétine est un flavonoïde trouvé dans plusieurs plantes connue par ses vertus médicinales et pharmacologiques tels que l'effet antidiabétique, anti-inflammatoire, antioxydant, antimicrobien, anti-Alzheimer, antiarthritique, cardiovasculaire, et cicatrisant (**Salehi et al., 2020; Mishra et Kulkarni, 2021**).

L'acide protocatéchuique ou l'acide 3,4-dihydroxy benzoïque est connue par ses propriétés anti-inflammatoires, anti-hyper glycémiques, antiulcéreuses, antispasmodiques, antioxydantes, anticancéreuses, anti-tumorales, anti-âge, anti-athro- géniques, anti-asthme, antibactériennes et neurologiques (**Semaming et al., 2015**).

3.2. Dosage des polyphénols totaux, des flavonoïdes totaux et des tanins condensés.

La quantification des phénols totaux, des flavonoïdes totaux et des tanins condensés a été réalisée par l'utilisation des techniques de Folin-Ciocalteu, de Trichlorure d'aluminium et de vanilline-HCl respectivement.

Le dosage des divers composés phénoliques est déterminé à partir des équations de la régression linéaire de chaque courbe d'étalonnage exprimées en : mg équivalent d'acide gallique (mg EAG) /100 g de poids sec d'extrait pour la quantification des polyphénols totaux ; mg équivalent quercétine (mg EQ)/ 100 g de poids sec d'extrait pour la quantification des flavonoïdes totaux ; mg équivalent catéchine (mg EC)/ 100 g de poids sec d'extrait pour la quantification des tanins condensés (**Figure 25**).

Résultats et discussion

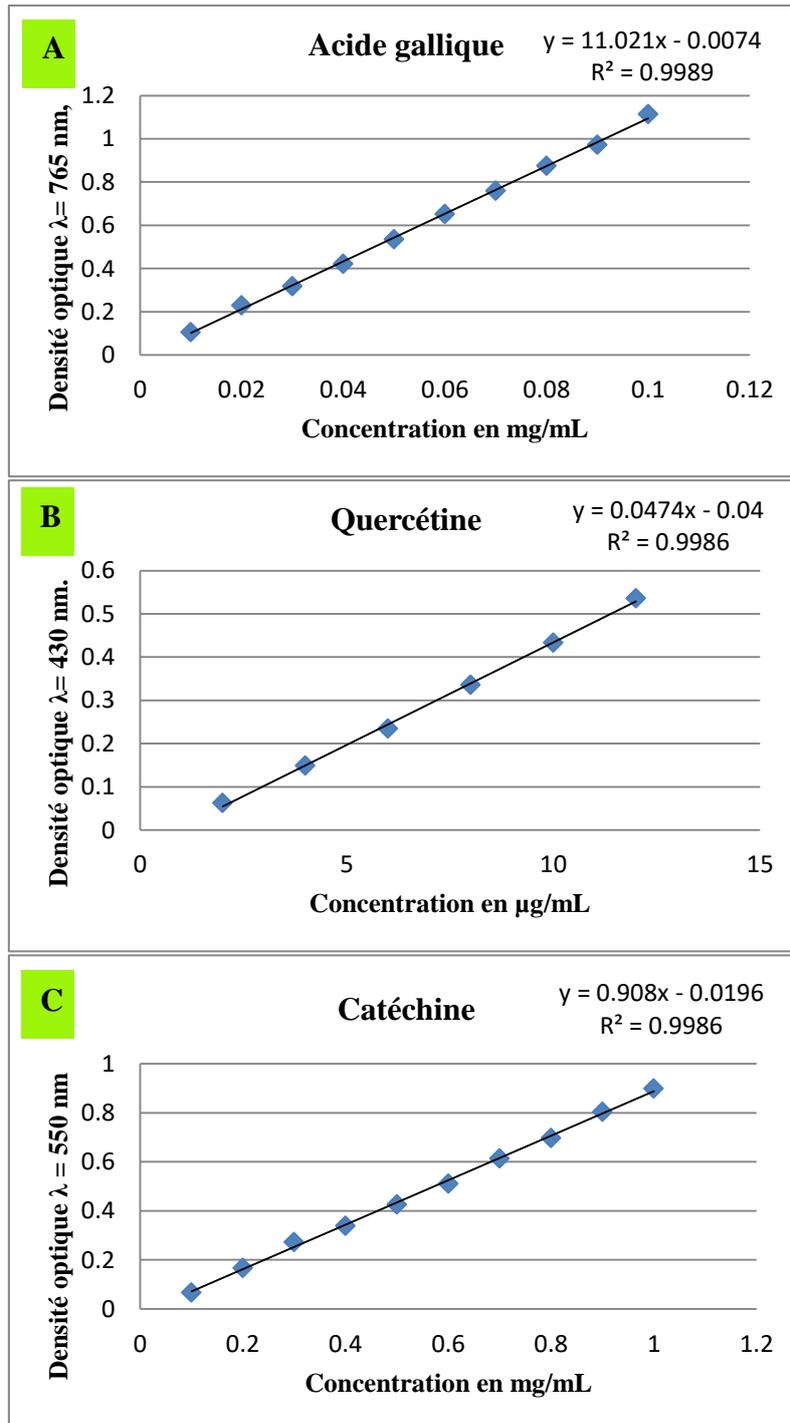


Figure 25 : Courbes d'étalonnages utilisées lors de dosage des composés phénoliques : (A) : dosage des phénols totaux ; (B) dosage des flavonoïdes totaux ; (C) : dosage des tannins condensés.

La teneur de dosage de divers composés phénoliques sont résumés dans le tableau suivant :

Résultats et discussion

Tableau 18. Teneur totale en polyphénols, flavonoïdes et tanins condensés dans les extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des variétés Az et Ta des fruits de *Ficus carica* L.

Variété	Nature de l'extrait	Polyphénols Totaux	Flavonoïdes totaux	Tanins condensés
		mg EAG/100 g PS	mg EQ/100 g PS	mg EC/100 g PS
Az	aqueux	951.06 ± 61.08	428.34 ± 15.42	474.07 ± 50.25
	éthanolique	403.66 ± 32.11	24.64 ± 0.19	277.77 ± 29.39
Ta	aqueux	730,88 ± 45.25	307.63 ± 7.94	274.07 ± 20.95
	éthanolique	339.44 ± 10.33	15.77 ± 0.17	159.2527.71

3.2.1. Dosage des polyphénols totaux :

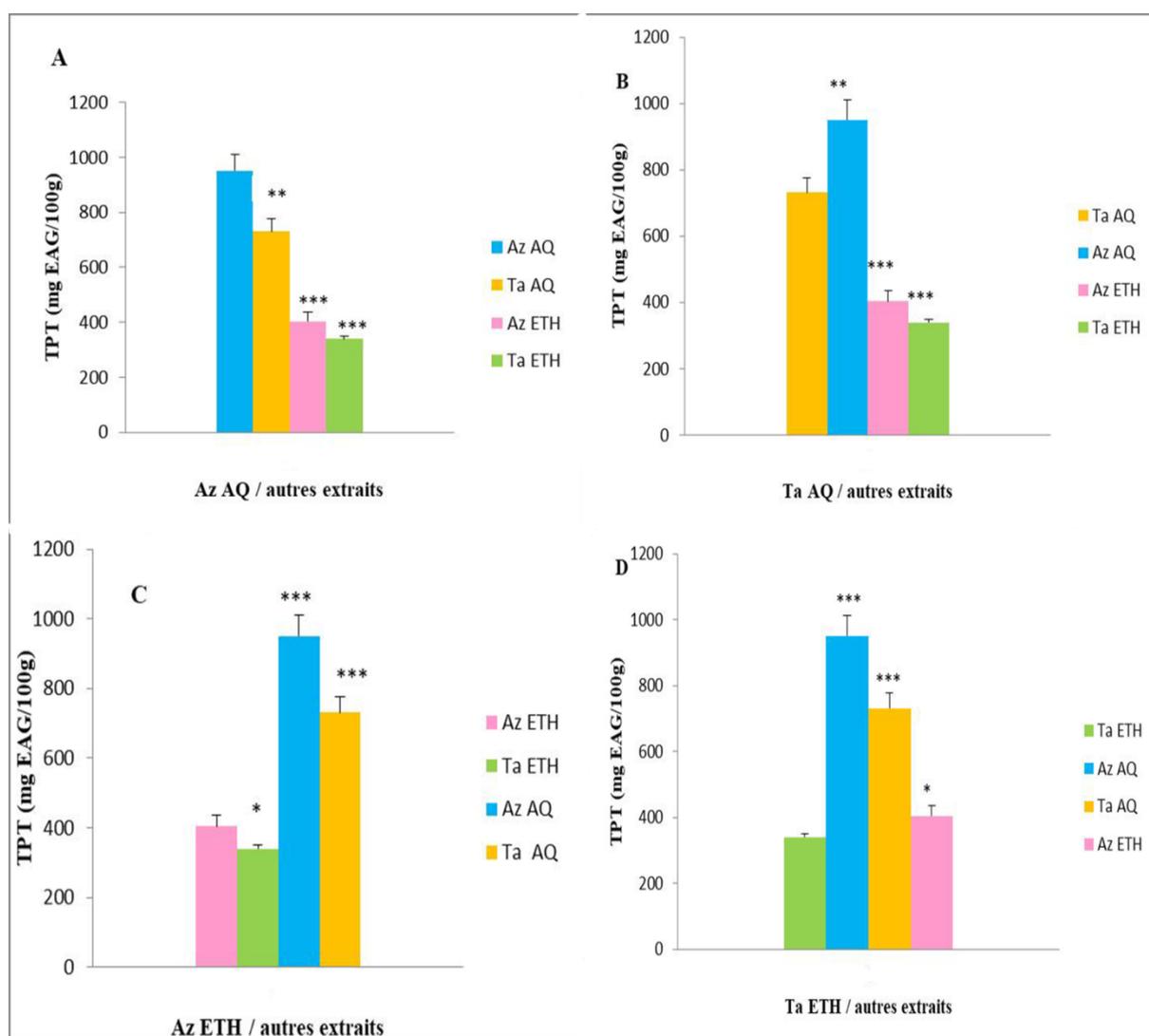


Figure 26: Le taux en polyphénols totaux des extraits aqueux et éthanoliques de deux variétés de fruits de *F. carica*. L. (**Az** : variété sombre (Azendjar) ; **Ta** : variété claire (Taamriouth) ; **AQ** : Extrait Aqueux ; **ETHA** : Extrait Ethanolique).

Résultats et discussion

La figure 26 présente les résultats de la teneur en polyphénols totaux marquée chez tous les extraits étudiés.

La teneur en composés phénoliques des extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés a marqué les moyennes de 951.06 mg EAG/100g PS et 730.88 mg EAG/100g PS pour les extraits aqueux lyophilisés des variétés Az et Ta respectivement et 403.66 mg EAG/100g PS et 339.44 mg EAG/100g PS pour les extraits éthanoliques de ces deux variétés respectivement.

Les résultats montrent que l'extrait aqueux de la variété Az représente la teneur la plus élevée en polyphénol avec une différence hautement significative par rapport à l'extrait aqueux de la variété Ta et très hautement significative par rapport aux extraits éthanolique des deux variétés.

Les extraits éthanolique présentent une teneur en polyphénols moindre par rapport à celle des extraits aqueux avec différence très hautement significative en outre l'extrait éthanolique de la variété Az est riche en polyphénols par rapport à celui de la variété Ta avec une différence significative.

Nos résultats révèlent que la variété Az de peau sombre est très riches en polyphénols par rapport à la variété Ta de peau claire pour les deux extraits aqueux et éthanolique.

D'après les résultats obtenus, la première note à signaler est que le dosage quantitatif des polyphénols totaux appuie les résultats issus de screening phytochimique qualitatif effectué confirmant une forte présence en polyphénols notamment chez la variété Az.

De nombreuses recherches ont confirmé la richesse des fruits de *Ficus carica* L. en polyphénols. **Pourghayoumi et al. (2016)**, ont trouvé des teneurs varies entre 1120 to 2681.8 mg EAG/100 g PS chez les extraits formés d'un mélange de méthanol et d'acide acétique. Ces résultats sont supérieurs aux nôtres.

Nos résultats sont supérieurs à ceux de **Meziant et al. (2015)** effectués avec l'extrait acétonique (60%) de six variétés de figes algériennes dont la variété Ta est comprise. Ces valeurs étaient comprises entre 217 à 342 mg EAG/100 g de poids sec et de 57.7 à 89.3 mg EAG/100 g de poids frais.

Les résultats étaient proches à ceux effectuer par **Bachir Bey et Louaileche (2015)** avec les extraits cétonique (60%) de neuf variétés de figes, les teneurs étaient comprise entre 482.62

Résultats et discussion

mg EAG/100 g et 644.11 mg EAG/100 g de MS sachant que la valeur la plus élevée été marqué chez les fruits sombres.

La teneur en polyphénols totaux de l'extrait éthanolique de la variété Ta était presque identique à celle de l'extrait hydro-acétonique de la même variété issue d'une autre zone de récolte étudiée par **Bachir Bey et al. (2013)**, qui était égale à 331.42 mg of EAG/100 g MS.

Tous les résultats des chercheurs cités précédemment sont en accordance avec nos résultats concernant la richesse des figes en polyphénols totaux. Cependant, et bien qu'il soit convenu que les fruits de *F.carica* L. sont riches en polyphénols, on peut expliquer les variations observées dans les teneurs marquées par l'influence de plusieurs facteurs primordiales tels que le type de solvant et la méthode d'extraction.

Concernant les extraits aqueux lyophilisés, nos résultats sont supérieurs à ceux obtenus par **Rtibi et al. (2018)**, qui ont marqué la teneur de 436.64 ± 7.65 mg EAG/100 g PS chez l'extrait aqueux lyophilisé obtenu des figes Tunisiens traités et soumis aux mêmes méthodes d'extraction et de conservation. Cependant nos résultats sont inférieurs à ceux de **Yang et al. (2009)** qui ont trouvé la teneur de 1250mg/100g PS de l'extrait aqueux.

La richesse marquée par nos extraits aqueux par rapport aux extraits alcooliques est soutenue par les résultats de **Debib et al. (2018)** qui trouvent un taux de $756,65 \pm 16,65$ mg EAG/100 g de fruits chez l'extrait aqueux, suivi par un taux de $426,12 \pm 10$ mg EAG/100 g de fruits chez l'extrait méthanolique et 256,28 mg EAG/100 g de fruits chez l'extrait acétonique. En revanche **Mopuri et al. (2018)** ont trouvé la moyenne de 104.67 ± 5.51 mg EAG/g pour l'extrait éthanolique et 66.6 ± 1.63 mg EAG/ g pour l'extrait aqueux. De plus, d'autres travaux de **Debib et al. (2016)** rapportent une teneur en polyphénols totaux $311,8 \pm 19,22$ mg EAG/100 g PS marquée chez l'extrait acétonique alors que l'extrait aqueux a présenté la plus basse teneur égale à $93,94 \pm 11.1$ mg EAG/100 g PS.

La dominance de la présence des grandes teneurs en polyphénols totaux chez la variété de peau sombre par rapport à celle claire est confirmée par plusieurs recherches. **Harzallah et al.(2016)**, rapportent des valeurs en polyphénols totaux comprises entre 50.57 EAG/g PF et 74.16 mg EAG/g PF dans la pulpe et le jus d'écorce respectivement de la variété « Kohli » d'une couleur noire tandis que, la variété « Bidhi » de type peau verte claire a marqué les valeurs les plus basses. Ceci a également été confirmé par **Khadhraoui et al. (2019)**, qui ont trouvé des valeurs allant de 73,74 mg GAE/100g MS dans le cv (BD) d'une peau claire à

Résultats et discussion

201,76 mg GAE/100g MS dans le cv (SD) d'une peau foncée. Ces résultats sont également cohérents avec ceux de **Del Caro et Piga (2008)** et celles de **Çalışkan et Polat (2011)**, où les figes noires étaient mentionnées comme ayant des quantités les plus élevées en polyphénols par rapport aux figes de couleur claire.

3.2.2. Dosage des flavonoïdes totaux :

Les teneurs en flavonoïdes des extraits étudiés sont présentées dans la figure 27.

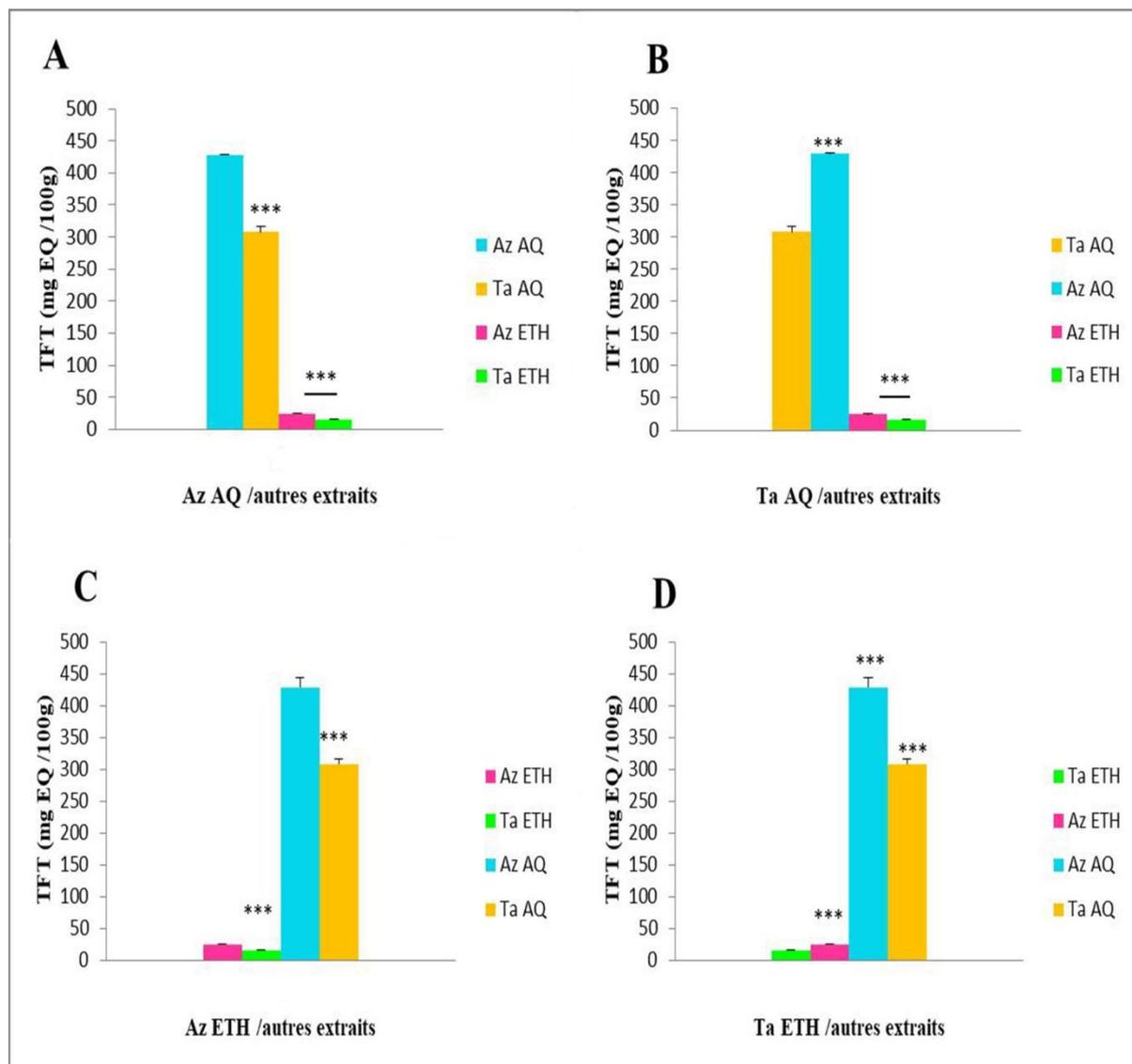


Figure 27 : Le taux de flavonoïdes totaux d'extraits aqueux et éthanoliques de deux variétés de fruits de *F. carica*. (**Az** : variété sombre (Azendjar) ; **Ta** : variété claire (Taamriouth) ; **AQ** : Extrait Aqueux ; **ETHA** : Extrait Ethanolique).

Résultats et discussion

D'après les résultats obtenus ; La variété Az a prouvé sa richesse en flavonoïdes par rapport à la variété Ta et les extraits aqueux présentent des teneurs très élevés par rapport aux extraits éthanoliques.

L'extrait aqueux de la variété Az a présenté une teneur très hautement significative par rapport à celui de la variété Ta avec 428.348 ± 15.42 mg EQ/100 g PS et 307.631 ± 7.942 /100 g PS respectivement. En outre son extrait éthanolique a marqué une teneur de 24.649 ± 0.19 mg EQ /100 g PS très hautement significative par rapport à celui de la variété Ta qui est de 15.771 mg EQ /100 g PS.

La forte présence en flavonoïdes chez la variété Az de couleur sombre par rapport à la variété claire est soutenue par les travaux élaborés par **Debib et al. (2014)**, qui ont marqué des teneurs de 137.4 mg CE/100 g PS et 118 mg CE/100 g PS chez l'extrait acétonique des variétés Az et Ta respectivement. Ces résultats sont inférieurs en comparant avec ceux de nos extraits aqueux en revanche, ils sont supérieurs par rapport à nos résultats des extraits éthanoliques.

Solomon et al. (2006), rapportent que les variétés sombres sont riches en flavonoïdes par rapport aux claires.

Bachir Bey et Louaileche (2015) ont également démontré la dominance en flavonoïdes chez les variétés sombres, en étudiant 9 variétés des figues Algériennes sombres et claires, les taux en flavonoïdes étaient comprises entre 87.24 mg/100 g de MS et 126.55 mg/100 de MS ou les variétés sombres ont marqué les valeurs les plus élevées.

Pour l'extrait aqueux, nos résultats sont supérieurs à ceux de **Yang et al. (2009)**, qui rapportent des valeurs de $1,84$ mg/g et $1,67$ mg/g ce qui correspond à 184 mg/100 et 167 mg/100 g pour l'extrait aqueux séché et le polysaccharide brut des figues soluble dans l'eau chaude respectivement. Dans le même axe, **Rtibi et al. (2018)** ont trouvé la teneur en flavonoïdes totaux de 50.61 ± 4.12 mg EC/100 g de PS à partir de l'extrait aqueux lyophilisé obtenue avec les mêmes procédures d'extraction.

Concernant nos résultats des extraits éthanoliques, les teneurs en flavonoïdes sont très proches à ceux de **Meziant et al. (2015)** obtenues des extraits cétoniques (60%) de 6 variétés de figues Algériennes dont la variété Ta est incluse, les valeurs des flavonoïdes totaux étaient confinées entre 11.13 to 19.20 mg QE/100 g PS ou la variété Ta avait marqué la valeur la plus basse qui est proche à la valeur marquée chez notre extrait éthanolique de la variété Ta.

Résultats et discussion

Nos résultats des extraits éthanoliques sont inférieurs à ceux de **Trifunski et al. (2015)**, rapportant une teneur en flavonoïdes totaux de 1.96 ± 0.002 mg ER/g ce qui correspond à 196 ± 2 mg ER/100 g obtenue de l'extrait éthanolique à 70%.

L'extrait éthanolique à 70% des figues étudiées par **Belguith-Hadriche et al. (2016)**, a donné un taux en flavonoïdes totaux de 5,15 mg EAC (équivalent acide caféique)/g pour les figues séchées. Ces résultats correspondent à 515 mg EAC/100g ce qui est supérieur même à nos extraits aqueux.

On peut dire que les teneurs enregistrées chez nos extraits aqueux et éthanoliques sont plus ou moins proches à ceux de **Benmagnia et al. (2019)** rapportant des valeurs comprises entre 38.8 ± 0.012 mg CE/100 g MS (pour l'extrait méthanolique) à 228.22 ± 0.27 CE/100 g MS (pour l'extrait acétonique).

Bien que l'utilisation de divers protocoles de dosage et la différence existante dans les standards utilisés pour le dosage (Rutine, Quercétine, acide caféique, Catéchine etc.) rendent la comparaison difficile et créent des résultats plus ou moins différents, plusieurs autres facteurs influencent sur la convergence des résultats. Ces derniers se représentent en la diversité des variétés étudiées, des techniques de traitement des fruits, des solvants utilisés lors de l'extraction et autres.

Outre la diversité des variétés qui font varier les résultats, la teneur en flavonoïdes et en polyphénols peut varier également selon les figues de la première récolte (précoce) et les figues tardives. Ceci a été confirmé par **Vallejo et al. (2012)**.

3.2.3. Dosage des tanins condensés :

La teneur en tanins condensés des extraits est rapportée en milligramme d'équivalents Catéchine par 100 gramme de poids sec d'extrait (mg E C /100g), en se référant à la courbe d'étalonnage réalisée dans les mêmes conditions selon la figure ci-dessus.

Les résultats obtenus sont représentés dans la figure **28**.

Résultats et discussion

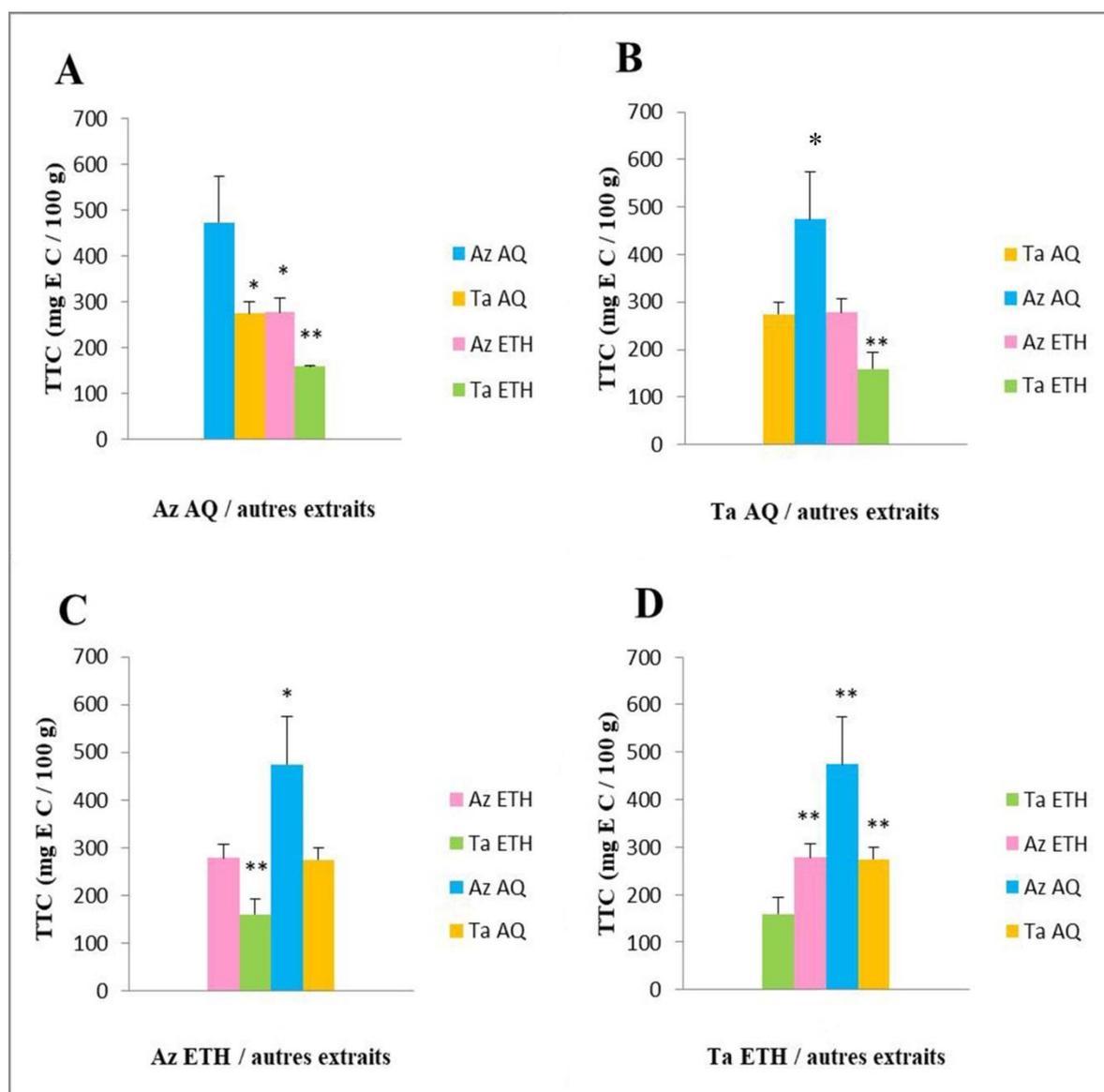


Figure 28 : Le taux de tannins condensés des extraits aqueux et éthanoliques de deux variétés de fruits de *F. carica*. L. (**Az** : variété sombre (Azendjar) ; **Ta** : variété claire (Taamriouth) ; **AQ** : Extrait Aqueux ; **ETHA** : Extrait Ethanolique).

L'extrait aqueux de la variété Az présente une teneur élevée significativement par rapport à l'extrait éthanolique et à l'extrait aqueux de la variété Ta avec des taux de 474.07 ± 100.20 mg EC/100g PS, 277.77 ± 29.39 mg EC/100g PS et 274.07 ± 25.65 mg EC/100g PS respectivement. Cette valeur est élevée de façon très hautement significative par rapport à l'extrait éthanolique de la variété Ta qui a marqué la plus basse teneur avec un taux de 159.25 ± 33.94 mg EC/100g PS.

L'extrait aqueux de la variété Ta présente une valeur proche à celle de l'extrait éthanolique de la variété Az sans différence significative.

Résultats et discussion

Nos résultats sont supérieurs à ceux trouvés par **Debib et al. (2016)** qui rapportent des teneurs égales à $74 \pm 14,46$ mg EAG/100g de fruit sec chez l'extrait acétonique et à $158,9 \pm 5,33$ mg EAG/100g de fruit sec chez l'extrait méthanolique. L'extrait aqueux a marqué la teneur de $75,96 \pm 9,71$ EAG/100g de fruit sec.

Nos résultats marqués chez l'extrait aqueux de la variété Ta et l'extrait éthanolique de la variété Az est presque identiques à ceux de l'extrait aqueux étudié par **Benmaghnia et al. (2019)** qui indique une valeur de $254,1 \pm 0,43$ mg EC/100 g MS.

La valeur la plus basse enregistrée chez les extraits des figues étudiés par **Benmaghnia et al. (2019)** était celle de l'extrait éthanolique avec une teneur de $7,05 \pm 0,3$ mg CE/100 g MS cette teneur est très inférieur en comparaison avec nos valeurs trouvées.

Les travaux de **Messaoudi et Merah (2020)** peuvent également soutenir nos résultats enregistrés chez tous les extraits à l'exception de l'extrait aqueux de la variété Az. Ils rapportent des valeurs presque identiques aux nôtres. Ces valeurs sont obtenues des extraits méthanoliques de quatre variétés des figues algériennes et sont comprises entre 125 ± 6 et 240 ± 5 mg EC/ 100 g de PS.

Prenant en compte le dosage quantitatif des divers composés bioactifs (phénols totaux, flavonoïdes totaux et tanins condensés) à propos de nos résultats, les principaux facteurs responsables de la variation de ces composés étaient la variété et la couleur de peau des figues. Ceci est en accordance avec ce que **Khadhraoui et al. (2019)** ont rapporté. Cependant, des recherches plus poussées ont révélé que d'autres facteurs jouent un rôle dans cette variation, tels que le cultivar, la partie du fruit, le stade de développement et de maturité, la récolte et le stockage post-récolte, le processus de séchage, les méthodes et les solvants d'extraction etc. (**Nakilcioğlu et Hışıl, 2013 ; Harzallah et al., 2016 ; Oszmiański et al., 2018 ; Meziant et al., 2021 ; Cruz et al., 2022**).

En outre, les pratiques culturelles, l'origine géographique, les facteurs climatiques et pédoclimatiques tels que la carence en nutriments, le stress hydrique et l'excès d'engrais affectent le niveau de plusieurs bioéléments (composés bioactifs) des plantes (**Benmaghnia et al., 2019**).

Résultats et discussion

3.3. Dosage des sucres totaux et des sucres réducteurs.

La quantification des sucres a été réalisée par l'utilisation des réactifs de phénol et acide sulfurique concentré pour la quantification des sucres totaux et de réactif de DNS à base de l'acide 3,5 Dinitrosalicylique pour la quantification des sucres réducteurs.

Le dosage est déterminé à partir des équations de la régression linéaire de chaque courbe d'étalonnage exprimées en g EMA/ 100 g PS et en (mg EMA) /100 g PS pour la quantification des sucres totaux et réducteurs respectivement à deux longueurs d'ondes différentes (figure 29).

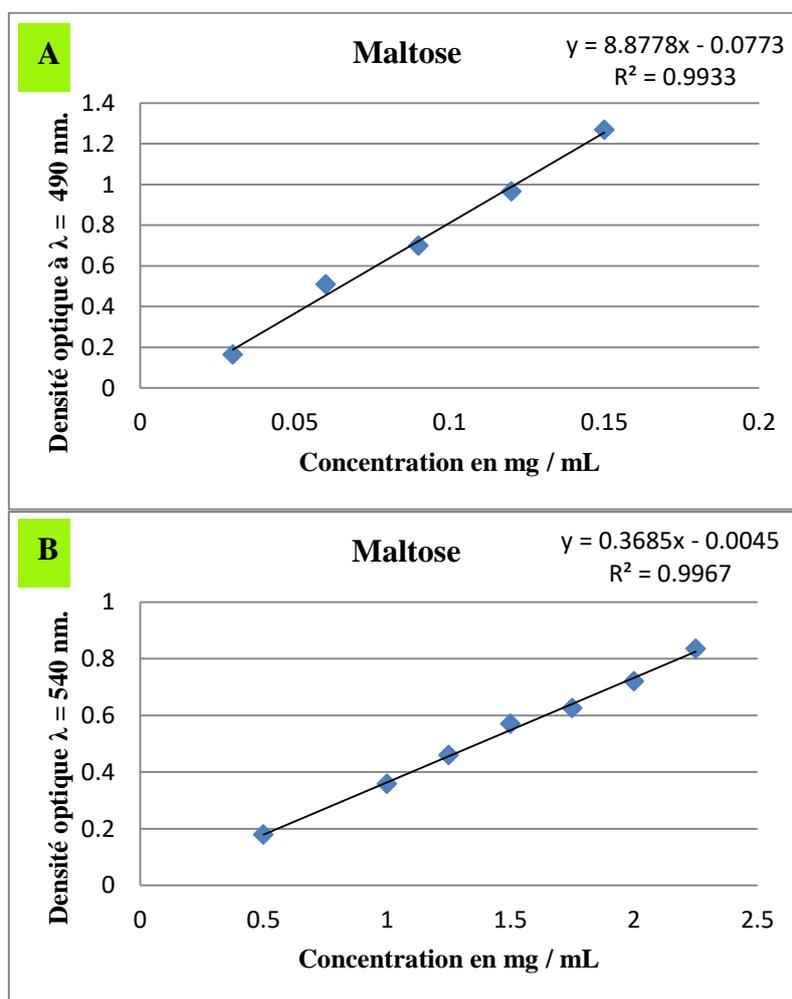


Figure 29: Courbe d'étalonnage de Maltose (A : quantification des sucres totaux ; B : quantification des sucres réducteurs).

La teneur en sucres totaux et réducteurs dans les extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des deux variétés Az (sombre) et Ta (claire) de fruits de *Ficus carica* L. déduite à partir des courbes d'étalonnage sont résumés dans le tableau suivant :

Résultats et discussion

Tableau 19. Teneur totale en sucres totaux et réducteurs dans les extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des variétés Az et Ta des fruits de *Ficus carica* L.

Variété	Nature de l'extrait	Sucres totaux	Sucres réducteurs
		g EMA/100 g PS	mg EMA/100 g PS
Az	Aqueux	36.74 ± 2.84	79.62 ± 3.56
	Ethanolique	57.90 ± 5.64	130.27 ± 4.33
Ta	Aqueux	52.19 ± 4.28	91.91 ± 4.44
	Ethanolique	45.83 ± 0.56	153.27 ± 9.22

3.3.1. Dosage des sucres totaux :

Les teneurs en sucres totaux sont représentées dans la figure 30.

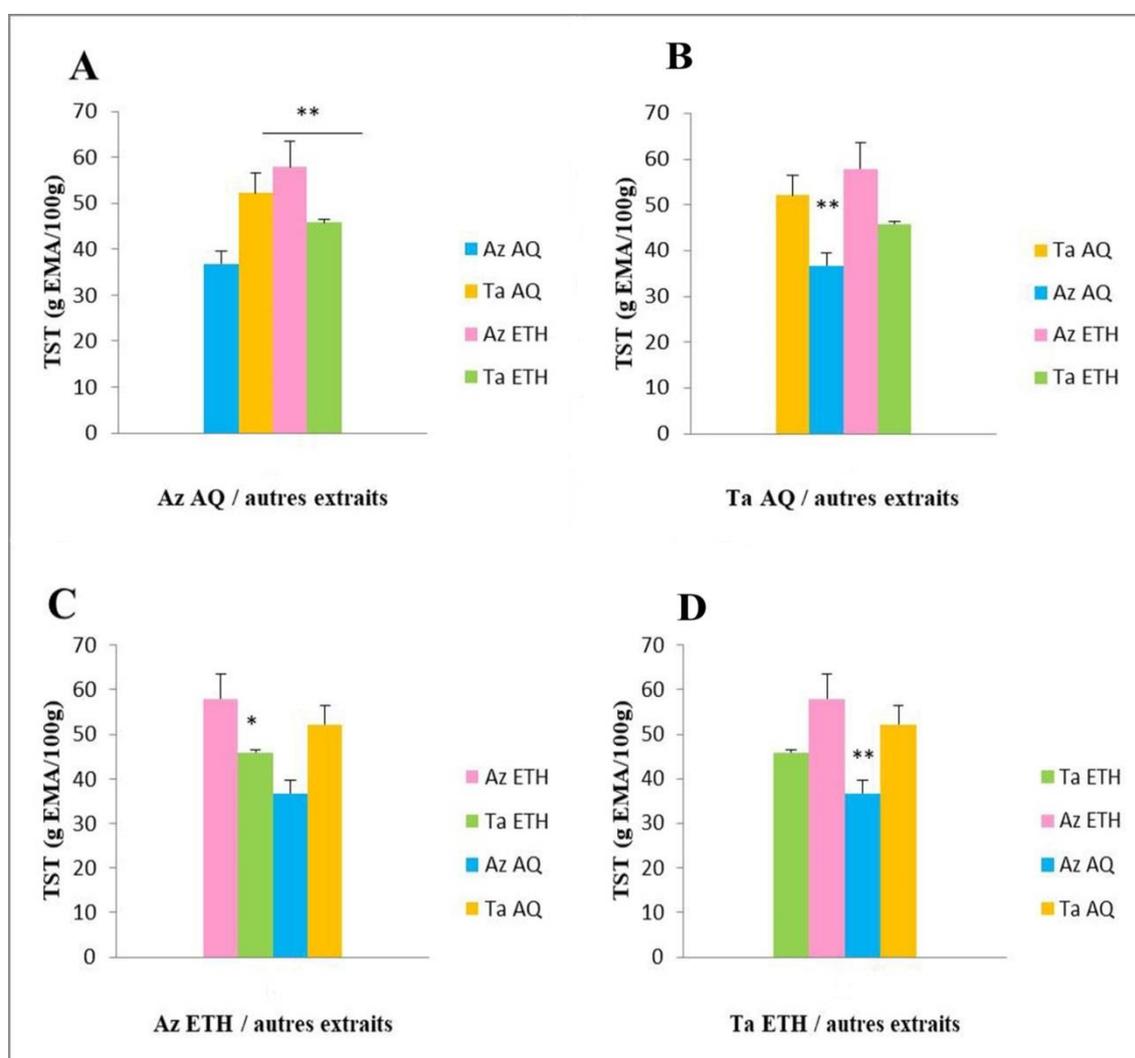


Figure 30: Le taux de sucres totaux des extraits aqueux et éthanoliques de deux variétés de fruits de *F. carica*. (**Az** : variété sombre (Azendjar) ; **Ta** : variété claire (Taamriouth) ; **AQ** : Extrait Aqueux ; **ETHA** : Extrait Ethanolique).

Résultats et discussion

La plus grande teneur en sucres totaux des fruits de *Ficus carica* L. a été marquée chez l'extrait éthanolique de la variété Az en revanche son extrait aqueux a marqué la plus faible teneur avec une différence hautement significative et des teneurs de $57,90 \pm 5,649$ g EMA/100g et $36,74 \pm 2,84$ g EMA/100g respectivement.

Les extraits aqueux et hydro-éthanolique de la variété Ta ont marqué des valeurs proches égales à $52,19 \pm 4,28$ g EMA/100 g et $45,83 \pm 0,5$ g EMA / 100g respectivement sans différence significative.

L'extrait aqueux de la variété Ta a marqué une valeur similaire à celle de l'extrait aqueux obtenu avec la même méthode d'extraction par **Rtibi et al. (2018)** qui marque une valeur de 52.23 ± 2.71 g/100g.

La teneur en sucre totaux trouvée chez l'extrait éthanolique de la variété Ta est identique à celle trouvée chez une variété nommée « Verdal » étudiée par **Wojdyło et al. (2016)**, qui est égale à 44.0 g/100 g MS. Cette teneur ne se différencie pas de nos teneurs marquées chez l'extrait aqueux de la variété Ta et l'extrait éthanolique de la variété Az. Tandis que nos résultats sont inférieurs par rapport à la valeur de 74.3 g/100 g MS marquée chez une variété de première récolte appelée « Colar » qui a été étudiée par les mêmes chercheurs.

Nos résultats en sucres totaux sont soutenues par les valeurs rapportées par **Palmeira et al., (2019)** qui étaient égales à 43.4 ± 0.4 (g/100 g PF) pour l'écorce du fruit et 32.0 ± 0.2 (g/100 g PF) pour la pulpe des figes.

Des études effectuées par **Bachir bey et al. (2017)** sur l'extrait éthanolique à 80% des trois variétés des figes où la variété Az a été étudiée ont rapportés des teneurs en sucres totaux comprises entre 59.98 ± 2.51 et 63.06 ± 1.49 g/100g de matière sèche chez les fruits frais et entre 72.38 ± 2.26 et 81.45 ± 2.30 g/100g MS chez les fruits séchés traditionnellement. Ces résultats sont supérieurs à nos résultats sachant que l'extrait des figes fraîches de la variété Az avait marqué une teneur de 60.01 ± 63.09 g/100g de matière sèche presque identique à celle de notre extrait éthanolique de la même variété avec une seule différence étant que nos figes sont sèches.

Slatnar et al. (2011), ont trouvé des taux en sucres totaux comprises entre 185.18 ± 18.28 et 229.73 ± 8.47 g/kg chez des figes séchées traditionnellement. Leurs résultats étaient inférieurs à nos résultats.

Résultats et discussion

Tous les résultats obtenus grâce à notre étude ou à des études antérieures confirment et concordent que les figes sont riches en sucres totaux. Cependant, on constate que la variation des variétés, la nature d'extrait et le fait que les figes soit fraîches ou sèches influencent sur les taux en sucres totaux des fruits de *Carica L.*

3.3.2. Dosage des sucres réducteurs :

Les teneurs en sucres réducteurs des extraits de *F. carica L.* étudiés sont présentées dans la figure 31.

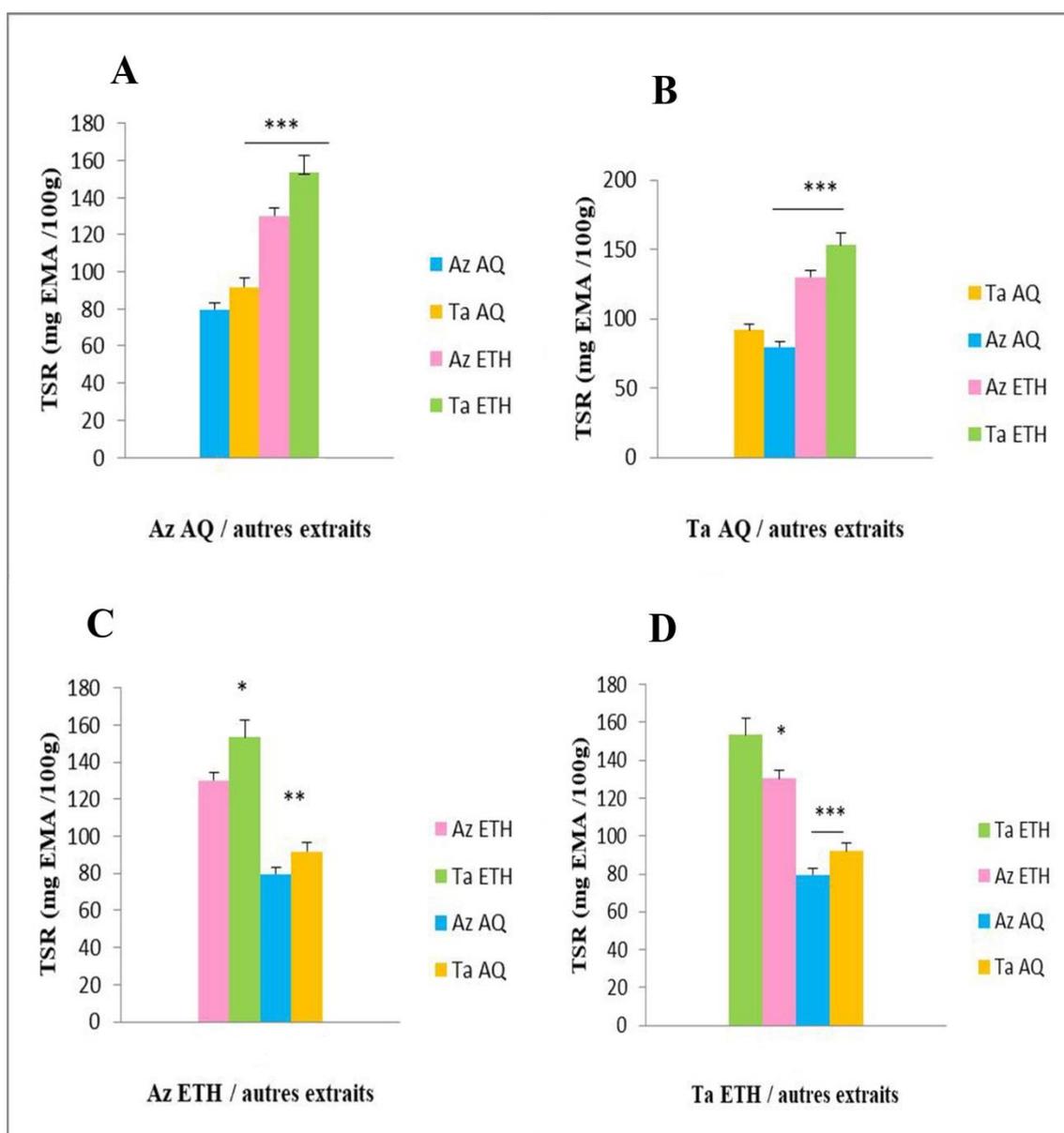


Figure 31: Le taux de sucres réducteurs des extraits aqueux et éthanoliques de deux variétés de fruits de *F. carica*. (*Az* : variété sombre (*Azendjar*) ; *Ta* : variété claire (*Taamriouth*) ; *AQ* : Extrait Aqueux ; *ETHA* : Extrait Ethanolique ; *TSR*: taux de sucres réducteurs)

Résultats et discussion

La plus grande teneur a été marquée chez l'extrait éthanolique de la variété Ta suivie par le même extrait de la variété Az avec des taux de 153.27 ± 9.22 mg EMA/100 g PS et 130.27 ± 4.33 mg EMA/100g PS respectivement. Ces teneurs sont plus grandes par rapport aux extraits aqueux de la variété Ta et Az avec une différence très hautement significative et des teneurs de 91.62 ± 4.44 mg EMA/100 g PS et 79.62 ± 3.56 mg EMA/100g PS.

Pour mieux connaître, identifier, détecter et quantifier exactement les sucres réducteurs qui composent nos extraits, nous avons dû procéder à des analyses méticuleuses telles que l'analyse de Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) comme les travaux de **Faleh et al. (2015)** ; **Slatnar et al. (2011)** et autres, l'analyse par Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) basée sur la détection par diffusion de la lumière par évaporation (ELSD) (HPLC/ELSD) comme les travaux de **Wojdyło et al. (2016)** ou même l'analyse par UPLC en utilisant un détecteur d'indice de réfraction comme **Elmagülü et al. (2020)**.

Plusieurs sucres réducteurs ont été détectés chez les figues étudiées par **Ersoy et al. (2007)** lors de leur analyse par HPLC tels que le fructose, le glucose, le galactose, le sucrose, le maltose et le lactose etc. où les quantités de fructose et de galactose étaient les plus élevées et prédominantes à tous les stades de croissance des figues étudiées.

La prédominance du fructose et du glucose est confirmée par les études de **Slatnar et al. (2011)** qui rapportent que les meilleures proportions en sucres réducteurs appartenaient au Fructose avec une proportion de 52% suivie par le glucose avec une proportion de 46%. Le sucrose n'a été marqué qu'avec une proportion de 2%.

Wojdyło et al. (2016) confirment également la prédominance de fructose et du glucose comme les principaux sucres de tous les fruits de figues étudiées. **Faleh et al. (2015)** rapportent que le fructose a été trouvé comme le sucre le plus abondant et la plus grande quantité a été détectée dans le cultivar nommé « Sawoudi bedri ».

Egalement les travaux de **Veberic et al. (2008)^a** ; **Veberic et al. (2008)^b** et ceux de **Elmagülü et al. (2020)** confirment les résultats mentionnés précédemment.

Lors de la dégustation de chacun des deux variétés, nous constatons que la variété Ta est plus sucrée que la variété Az cela apparaît également lors de l'extraction ou l'extrait éthanolique de la variété Ta a dégagé une odeur douce lors de l'évaporation et a eu une consistance très semblable au miel ; également lors du dosage des sucres réducteurs, les deux extraits aqueux et éthanoliques de la variété Ta ont marqué des valeurs supérieures à celles marquées chez la

Résultats et discussion

variété Az. Ceci est peut être due à la dominance du fructose car ce dernier a un pouvoir sucrant relatif plus élevé que le glucose (Veberic et al., 2008)^b. Cette affirmation peut confirmer que la perception du pouvoir sucrant des variétés de figes est fondamentalement liée à leur teneur en fructose.

Les figes sont composées de sucres et d'acides organiques qui influencent leur qualité et présentent l'une des plus fortes concentrations de polyphénols parmi les fruits et boissons couramment consommés, qui contribuent positivement à la santé humaine (Abbas et al., 2016).

4. Evaluation de l'activité antioxydante *in vitro* :

En raison de la nature générique "unidimensionnelle" des méthodologies employées pour tester l'activité antioxydante, de nombreuses recherches sur les substances phytochimiques naturelles donnent des résultats incohérents. Plus d'un indice doit être mesuré afin de créer une procédure antioxydante viable.

Les nombreuses études antioxydantes *in vitro* diffèrent en fonction de l'environnement, des conditions et du mécanisme de réaction, de l'oxydant et des espèces cibles, ainsi que de la manière d'exprimer les résultats (Sak, 2014).

Compte tenu de cela, le pouvoir antioxydant des extraits aqueux et éthanoliques de deux variétés de fruits de *Ficus carica* L. est évalué *in vitro* à travers les tests de piégeage des radicaux libres DPPH et ABTS et via le test de réduction de fer FRAP.

4.1. Test de piégeage du radical libre 2,2-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) :

Le test est basé sur la réduction du radical libre 2,2-diphenyl-2-picrylhydrazyl en 2,2-diphenyl-2-picrylhydrazine en présence des antioxydants (Contreras-Calderón et al., 2011).

Le DPPH est un radical libre stable caractérisé par la délocalisation de l'électron libre sur l'ensemble de la molécule, ce qui lui donne sa couleur violette profonde (Sak, 2014).

La capacité des antioxydants à donner de l'hydrogène est supposée être à l'origine de leur action sur le DPPH en éliminant sa couleur et en diminuant son absorbance (Rahman et al., 2015 ; Huyut et al., 2017).

Les pourcentages d'inhibition sont calculés à partir des valeurs obtenues en fonction des concentrations des extraits utilisés ou du standard, en utilisant la formule citée précédemment

Résultats et discussion

(Matériels et méthodes) permettant de tracer des courbes qui conduisent à déterminer graphiquement la valeur de la concentration inhibitrice 50 % (IC₅₀) de l'échantillon testé (Figure 32, figure 33).

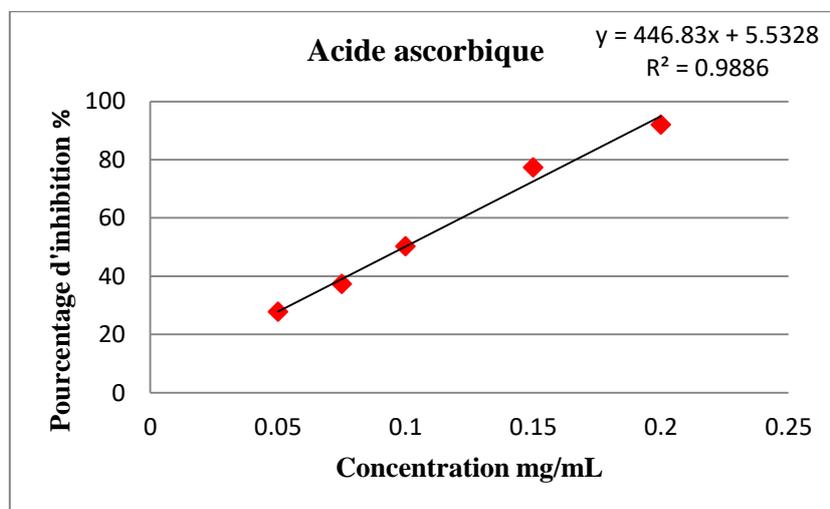


Figure 32: Pourcentages d'inhibition de DPPH en fonction des différentes concentrations utilisées d'acide ascorbique.

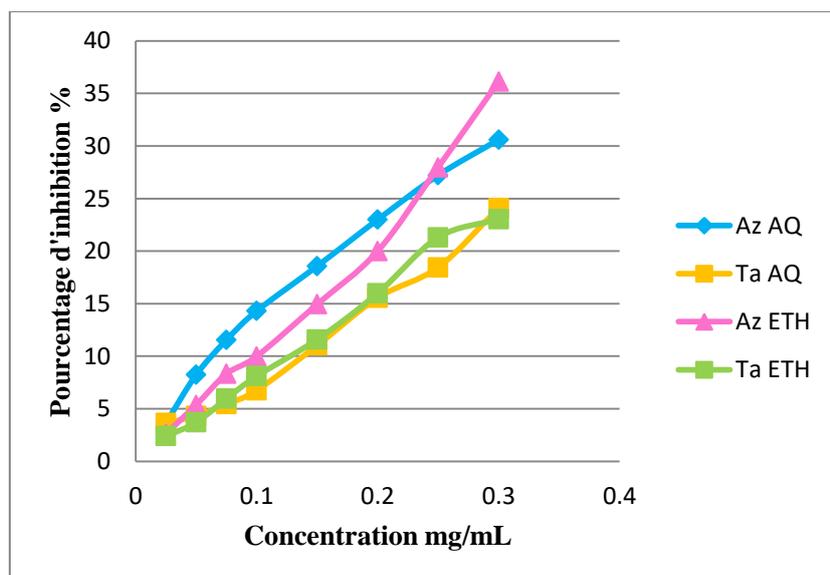


Figure 33 : Pourcentages d'inhibition du radical DPPH en fonction des différentes concentrations des extraits de *F. carica* L.

Az AQ: l'extrait aqueux de la variété Azendjar, **Ta AQ :** l'extrait aqueux de la variété Taamriouth, **Az ETH :** l'extrait éthanolique de la variété Azendjar, **Ta ETH :** l'extrait éthanolique de la variété Taamriouth.

Résultats et discussion

D'après la figure 33, une inhibition croissante du radical DPPH a été observée chez tous les extraits étudiés et qui était dépendante à l'augmentation de la concentration de l'extrait.

Le tableau 20 représente les différentes concentrations inhibitrices qui ont été relevées chez les quatre extraits de figes et chez l'acide ascorbique ainsi que leurs pourcentages d'inhibition. Quant à la figure 34, elle représente une comparaison de la concentration inhibitrice enregistrée chez les extraits de fige avec celle de l'acide ascorbique.

Tableau 20. Valeurs d'IC₅₀ et les pourcentages d'inhibition du radical DPPH des extraits des deux variétés de *Ficus carica* L.

Variété Extrait	IC 50% exprimée en mg/mL				
	AQ		ETH		AC.As
Az	0.492±0.013	30.6%	0.417±0.032	36.12%	0,0995
Ta	0,658±0.005	24.08%	0.582±0.015	23.04%	
<p>AQ : extrait aqueux ; ETH : extrait éthanolique AC.As : Acide ascorbique. Az : Azendjar ; Ta : Taamriouth.</p>					

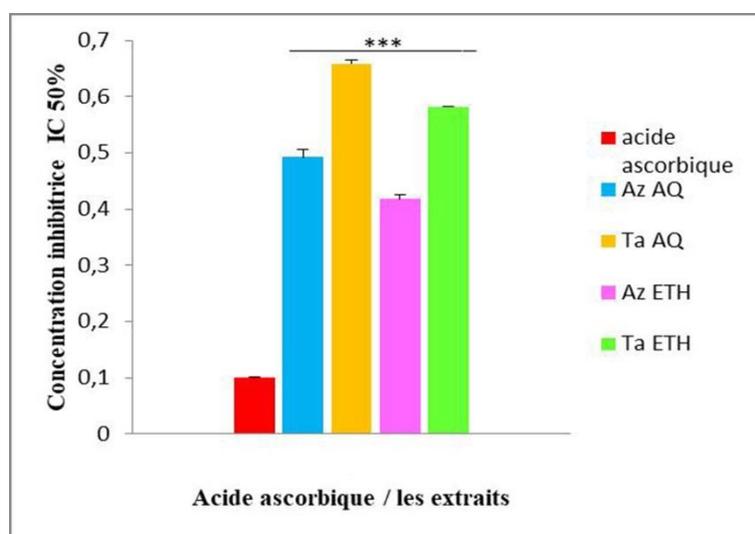


Figure 34 : Comparaison des pourcentages d'inhibition du radical DPPH de standard (acide ascorbique) avec les extraits de fruits de *F. carica*.

De nos résultats, tous les extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de figes étudiées ont présenté un pouvoir de piégeage du radical libre DPPH prouvant qu'ils exercent une activité antioxydante plus ou moins marquée.

Résultats et discussion

Les pourcentages d'inhibition du radical DPPH étaient égales à 23.04%, 24.08%, 30.6% et 36.12% chez les extraits Ta ETH, Ta AQ, Az AQ et Az ETH respectivement avec des concentrations inhibitrices (IC_{50}) égales à 0.582 ± 0.015 , 0.658 ± 0.005 , 0.492 ± 0.013 , 0.417 ± 0.032 mg/mL respectivement.

Comme indiqué **Harzallah et al. (2016)**, la valeur d' IC_{50} la plus basse, indique la plus forte capacité de l'échantillon à agir comme antioxydant et vice versa. Malgré que les extraits des figes aient exercé un pouvoir inhibiteur du radical DPPH, ce pouvoir était inférieur à celui exercé par l'acide ascorbique qui a manifesté un potentiel plus puissant sur le radical DPPH avec une IC_{50} de $0,0995 \mu\text{g/mL}$ avec une différence très hautement significative par rapport aux extraits de figes.

La figure 35 représente une comparaison entre l'activité antioxydante exercée contre le radical DPPH par les extraits de *F. carcia* L.

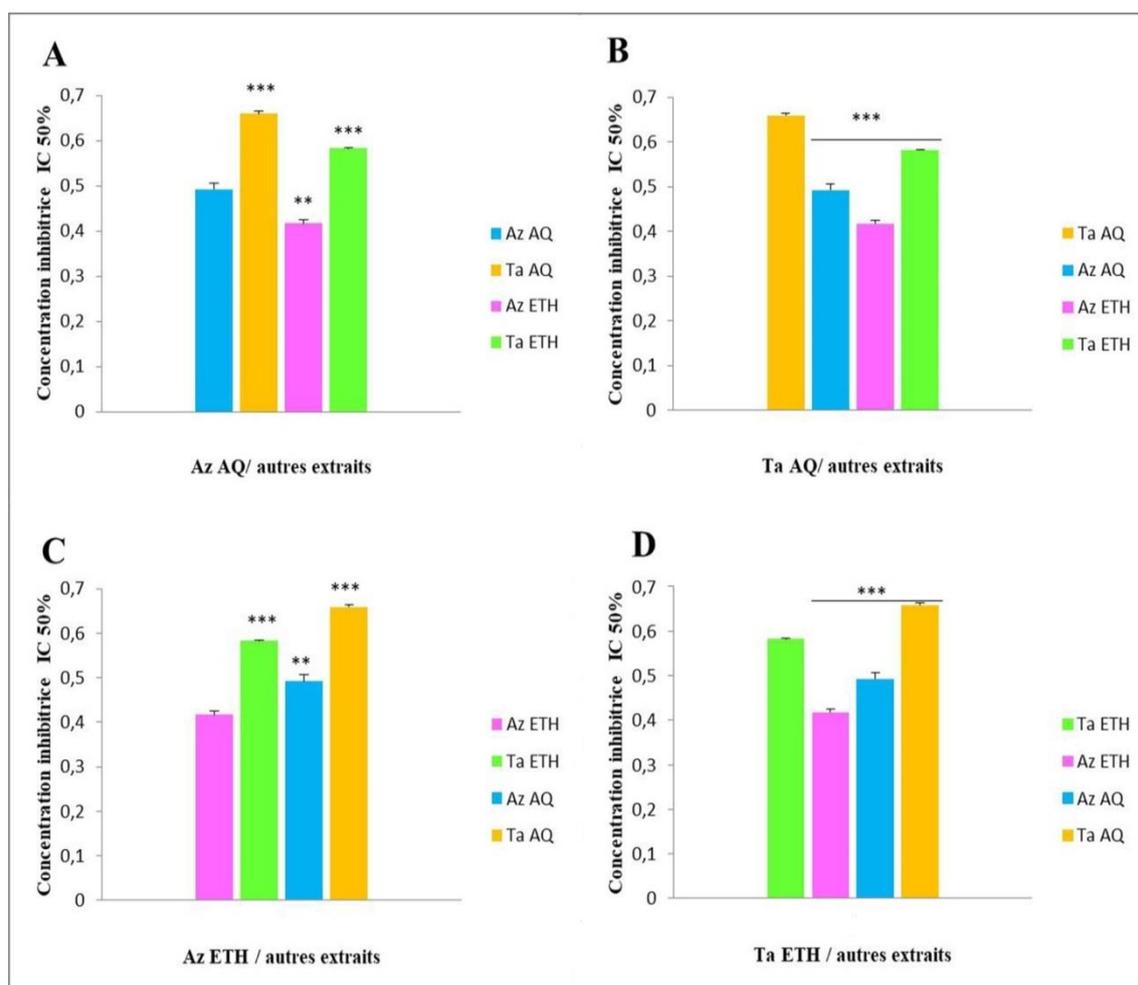


Figure 35 : Comparaison de l'activité de piégeage du radical DPPH des extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des variétés Az sombre et Ta claire de fruits de *F. carcia*.

Résultats et discussion

Les extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az de couleur sombre ont exercé un pouvoir antiradicalaire important par rapport à ceux de la variété Ta de couleur claire.

L'extrait éthanolique de la variété Az a présenté le pouvoir antiradicalaire le plus puissant avec différence hautement significative par rapport à l'extrait Az aqueux et très hautement significative par rapport aux extraits de la variété Ta. L'extrait aqueux de cette dernière a marqué le pouvoir antioxydant le plus faible.

Plusieurs facteurs rendent difficile la comparaison de nos résultats avec ceux rapportés dans la littérature tels que les différents protocoles opératoires utilisés, les différentes molécules utilisées comme standards et les différentes unités d'expression des résultats etc. Cela n'empêche pas de mettre en lumière les résultats des chercheurs qui ont étudié l'activité antioxydante des figes contre le radical DPPH les plus marquants et les plus proches à nos conditions de travail.

L'étude la plus proche à comparer est celle réalisée par **Debib et al. (2014)** sur les extraits d'éther de pétrole, méthanoliques, cétoniques et aqueux de la variété Az et Ta où l'acide ascorbique était utilisé comme standard et qui avait marqué une valeur d'IC₅₀ de 0.068 mg/mL.

Comme comparaison d'égalité on peut dire que **Debib et al. (2014)** ont trouvé également que la variété Az est plus puissante face au radical DPPH par rapport à la variété Ta. En parlant de l'extrait aqueux, notre extrait de la variété Az avait marqué un pouvoir antioxydant inférieur à leur extrait de la même variété avec une IC₅₀ de 0.11 mg/ mL alors que nos résultats pour l'extrait aqueux de la variété Ta avaient une puissante activité antioxydante par rapport à leur extrait qui a marqué une IC₅₀ % égale à 3,11 mg/mL.

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Palmeira et al. (2019)** qui ont rapporté des valeurs d'IC_{50%} égales à $0,46 \pm 0,01$ et $1,13 \pm 0,05$ mg/mL chez les extraits éthanoliques à 80% d'écorces et de pulpes d'une variété Portugaise de fruit de *F.carica* nommée « Pingo de Mel » de peau verte où le Trolox était le standard utilisé avec une valeur d'IC₅₀ de 42 µg/ mL. De plus, les valeurs d'IC_{50%} étaient comprises entre 0,3858 et 0,8188 mg/mL chez les extraits éthanoliques à 70% et méthanoliques à 70% de 5 cultivars de figes de Croatie (**Mujić et al., 2012**).

Nos résultats sont supérieurs à ceux obtenus par **Harzallah et al. (2016)** qui rapportent des valeurs d'IC_{50%} de $7,04 \pm 0,15$ de $8,63 \pm 0,15$ et de $14,6 \pm 0,62$ mg/mL chez le jus de fruit

Résultats et discussion

entier de trois variétés à couleur pourpre, noire et verte respectivement, avec une IC_{50%} d'acide ascorbique égale à 2,21 mg/mL.

Les résultats obtenus par **Oliveira et al. (2009)** ont rapporté des valeurs d'IC_{25 %} de 1,724 et 2,948 mg /mL à partir de l'extrait aqueux lyophilisé d'écorces de fruits de figues de deux variétés de phénotype claire exerçant un pouvoir antioxydant inférieur à celui obtenu par nos résultats.

Nos résultats sont inférieurs à ceux obtenus par **Mopuri et al. (2018)**, qui fondent la valeur d'IC_{50%} de 0,162±0.016 mg/mL dans l'extrait aqueux de fruit de *F. carica*. Leurs résultats montrent que un pouvoir antioxydant très faible par rapport à l'acide ascorbique qui a marqué une valeur d'IC₅₀ égale à 0.00165 mg/ mL.

Meziant et al. (2021), ont étudié l'activité piégeuse du radical DPPH de l'extrait méthanolique acidifié de 4 variétés de figue Algériennes de phénotype noir dont la variété Az était l'une ces variétés, le BHA et BHT étaient utilisés comme standards. Les valeurs de l'IC₅₀ étaient comprises entre 0.30 to 1.33 mg/mL chez des différentes variétés où celle de la variété Az était la plus faible d'où le meilleur pouvoir antioxydant. Ces résultats sont supérieurs aux nôtres.

D'après le test DPPH, on constate que les deux extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta ont exercé un pouvoir antioxydant important ce qui cohérent avec les résultats examinés dans la littérature. Ceci est soutenu par **Saif et al. (2020)** qui rapportent que différents systèmes et plusieurs extraits organiques de *F. carica* proposés capables de réduire les radicaux libres.

Il est probable que le pouvoir antioxydant de nos extraits soit dû à la présence de polyphénols comme suggéré **Solomon et al. (2006)** que les flavonoïdes et les polyphénols sont responsables de l'activité antioxydante. **Martins et al. (2016)** rapportent que les matrices phénoliques constituent une source extrêmement riche de substances phytochimiques, qui présentent une multitude d'avantages pour la santé, notamment leur capacité à agir comme piégeurs de radicaux libres.

La capacité des polyphénols à piéger les radicaux libres est due à leurs groupes hydroxyles, comme l'ont rapporté **Geremu et al. (2016)**, les polyphénols peuvent contribuer directement à leur action antioxydante.

Résultats et discussion

Selon Aryal *et al.* (2019), les acides phénoliques et les flavonoïdes sont des composés antioxydants primordiales responsables pour le piégeage des radicaux libres suite à leur aptitude à donner des atomes d'hydrogène.

4.2. Test de piégeage du radical libre ABTS :

L'effet antioxydant des extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des deux variétés des fruits de *F. carica* a été également évalué par le test de piégeage du radical ABTS qui est basé sur le mécanisme de redox.

Le radical ABTS est généré suite à la réaction d'oxydation avec le persulfate de potassium. Au cours de la réaction avec le persulfate de potassium, l'ABTS perd un électron pour former un radical cation ABTS^{*+}.

Le test ABTS est utilisé pour mesurer l'activité antioxydante totale d'un antioxydant potentiel qui à leur présence, convertissent les radicaux en produits stables en se repose sur les réactions de transfert d'électrons (Müller *et al.*, 2011).

À cause de sa cinétique de réaction rapide et la haute réactivité aux antioxydants, le test d'ABTS est décrit comme une approche trop sensitive pour évaluer l'activité antioxydante (Maina *et al.*, 2021).

Les pourcentages d'inhibition calculée en fonction des concentrations d'échantillon permettant de tracer des courbes qui conduisent à déterminer graphiquement la valeur de la concentration inhibitrice 50 % (IC_{50%}) des extraits étudiés (Figure 36, figure 37).

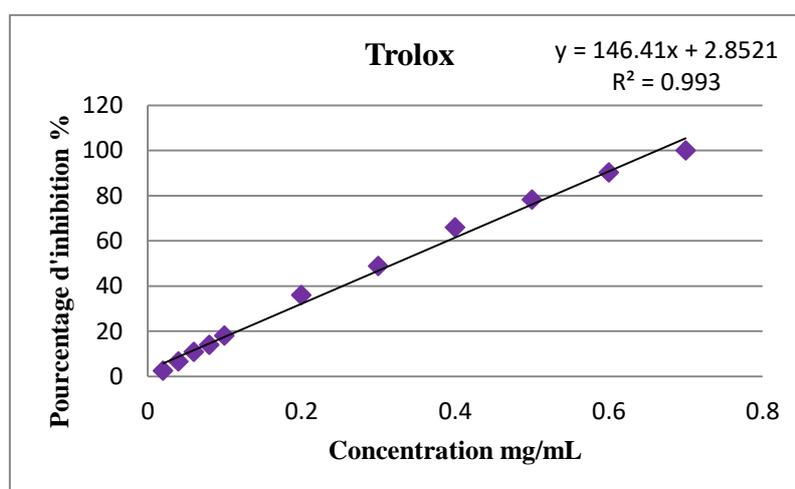


Figure 36: Pourcentages d'inhibition du radical ABTS en fonction des différentes concentrations utilisées de Trolox.

Résultats et discussion

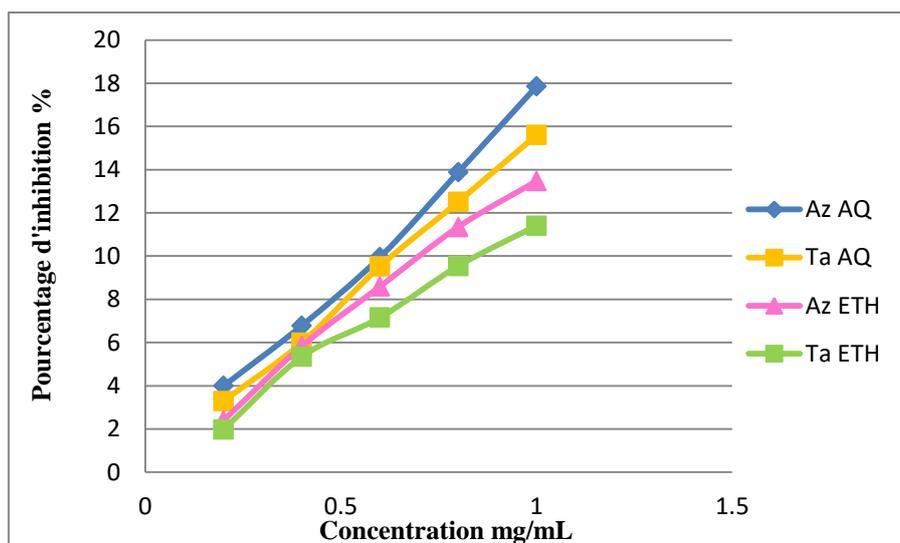


Figure 37 : Pourcentages d'inhibition du radical ABTS en fonction des différentes concentrations des extraits de *F. carica* L.

Az AQ: l'extrait aqueux de la variété Azendjar, **Ta AQ :** l'extrait aqueux de la variété Taamriouth, **Az ETH :** l'extrait éthanolique de la variété Azendjar, **Ta ETH :** l'extrait éthanolique de la variété Taamriouth.

En fonction d'augmentation des concentrations des extraits de fruits de *F. carica* étudiés, une inhibition croissante du radical ABTS a été marquée (figure 37).

Les pourcentages d'inhibition et les concentrations inhibitrice $IC_{50\%}$ correspondantes aux extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de figue ainsi qu'au Trolox sont représenté dans le tableau 21. La figure 38 représente une comparaison d' $IC_{50\%}$ enregistrée chez les extraits de figue avec celle de l'acide ascorbique.

Tableau 21. Valeurs d' IC_{50} et les pourcentages d'inhibition du radical ABTS des extraits des deux variétés de *Ficus carica* L.

Variété Extrait	IC 50% exprimée en mg/mL				
	AQ		ETH		Trolox
Az	2,868±0.003	17,85%	3,612±0.009	13.46%	
Ta	3.207±0.107	15.61%	4,322±0.006	11,40%	

AQ : extrait aqueux ; **ETHA :** extrait éthanolique **Az :** Azendjar ; **Ta :** Taamriouth.

Résultats et discussion

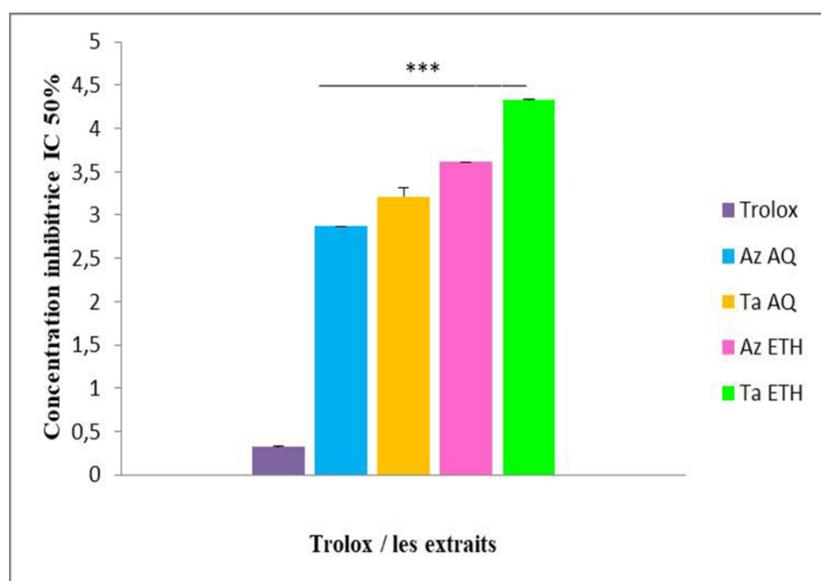


Figure 38: Comparaison des pourcentages d'inhibition du radical ABTS de standard (Trolox) avec les extraits de fruits de *F. carica*.

Tous les extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de figues étudiées ont présenté un pouvoir de piégeage du radical libre ABTS prouvant qu'ils exercent une activité antioxydante.

Le même principe avec le test DPPH, plus valeur d'IC₅₀% est basse, plus l'extrait est puissant vis-à-vis le radical ABTS.

Les extraits aqueux des variétés Az et Ta ont marqué des pourcentages d'inhibitions égales à 17.85% et à 15.61 % respectivement avec des concentrations d'inhibition IC₅₀% égales à 2.868± 0.003 mg /mL et 3.207± 0.107 mg/mL respectivement. D'autre part, les extraits éthanoliques des variétés Az et Ta ont marqué des pourcentages d'inhibitions égales à 13.46% et à 11.40% respectivement avec des concentrations d'inhibition IC₅₀% égales à 3.612 ± 0.009 mg/mL et à 4.322 ± 0.006 mg/mL respectivement.

Le Trolox utilisé comme standard a manifesté un grand pouvoir inhibiteur face au radical ABTS par rapport à l'inhibition exercée par les extraits de *F. carica* étudiés avec une différence très hautement significative et une concentration d'inhibition IC₅₀% égale à 0.322 ± 0.002 mg/ mL.

La figure 39 représente une comparaison entre l'activité antioxydante exercée contre le radical ABTS par les extraits de fruit de *F.carica*

Résultats et discussion

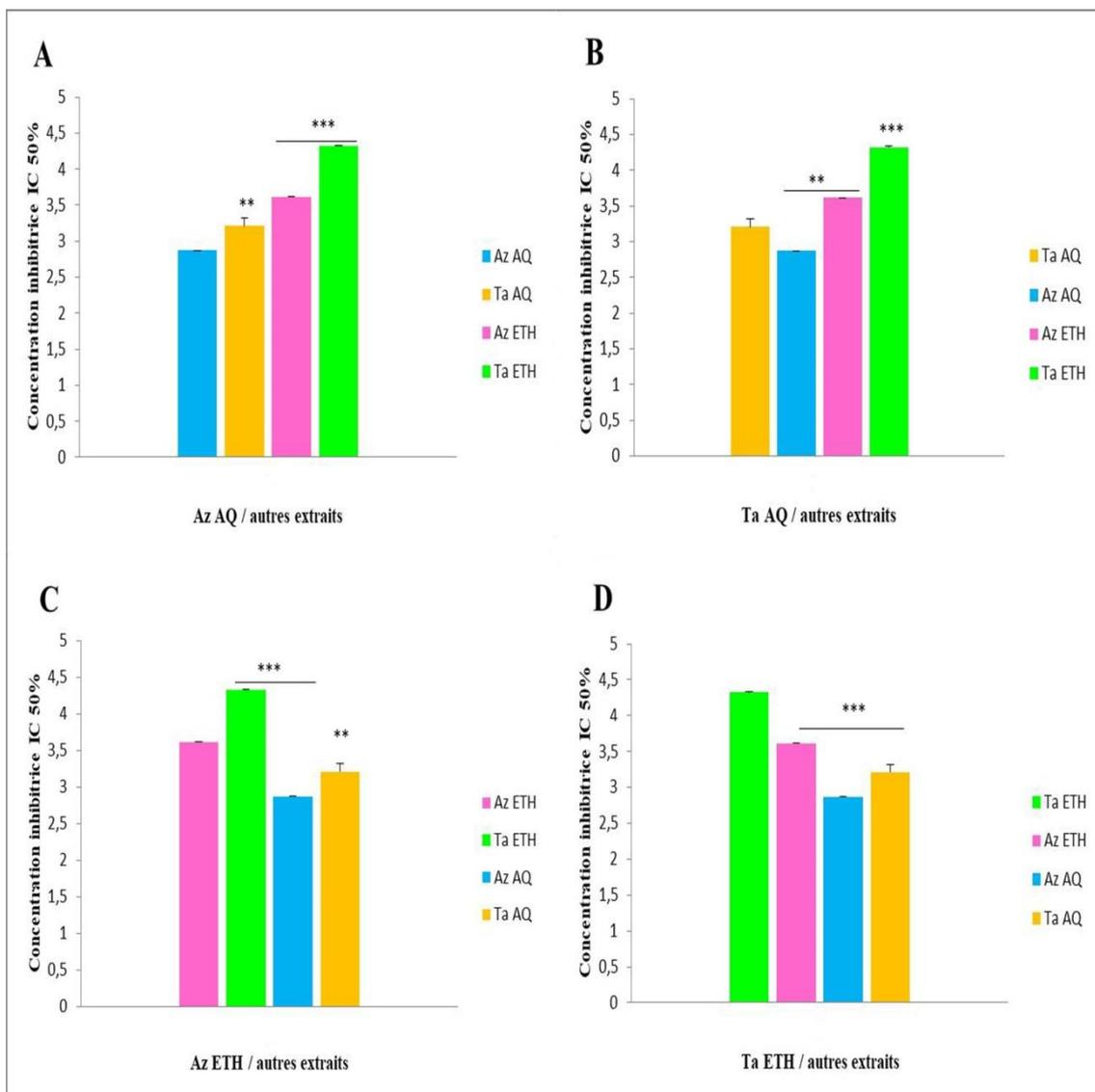


Figure 39 : Comparaison de l'activité de piégeage du radical ABTS des extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des variétés Az sombre et Ta claire de fruits de *F. carica*.

Confirmant les résultats trouvés par le test DPPH, les extraits de la variété Az de phénotype noire ont prouvé le pouvoir piègeur du radical ABTS le plus puissant par rapport à ceux de la variété Ta de phénotype vert.

Les résultats montrent que l'extrait aqueux de la variété Az a marqué le meilleur pouvoir chélateur du radical ABTS avec $IC_{50\%}$ de 2.86 ± 0.003 mg/mL comparé aux autres extraits avec différence hautement significative par rapport à l'extrait Az éthanolique et très hautement significative par rapport aux extraits de la variété Ta quant au pouvoir antioxydant le plus faible, c'était pour l'extrait éthanolique de la variété Ta avec $IC_{50\%}$ de $4,322 \pm 0.006$ mg/mL.

Résultats et discussion

Idem pour ce test, Il est important de noter que les données de piégeage des radicaux libres ABTS sont difficiles à comparer avec celles rapportées dans la littérature, simplement en passant par différentes procédures, différents unités d'expression des résultats et divers standards.

Peu sont les recherches qui ont examiné l'effet des extraits de figue contre le radical ABTS.

Nos résultats sont supérieurs à ceux de **Soni et al. (2014)** effectués sur l'extrait de figue obtenue avec quatre solvants d'extraction mélangés (Acétone, Dichlorométhane, Acétate d'éthyle et Méthanol) où l'IC_{50%} de cet extrait était égale à 19.8 mg/mL sachant que l'acide ascorbique été utilisé comme standard dans cette étude.

Les extraits méthanoliques acidifiés de 4 variétés de figue Algériennes de phénotype noir dont la variété Az, avaient marqués des concentrations inhibitrices à valeurs allant de 0.3 à 1.19 mg/mL où la variété Az a marqué le pouvoir antiradicalaire le plus important face au radical ABTS (**Meziant et al., 2021**). Ces résultats sont supérieurs aux nôtres.

Le pouvoir antioxydant puissant des variétés de phénotype noir par rapport à ceux de phénotype clair est confirmé par les recherches élaborées par **Hoxha et al. (2015)** sur les extraits méthanolique (80%) de cinq variétés de figue de phénotype jaune, vert, marron, pourpre et noir respectivement. La variété « Rotllar » de couleur noir a marqué le pouvoir antioxydant le plus élevé face au radical ABTS avec 866 mol AAE/ 100g DW, tandis que « Perdihikuli » de couleur jaune a marqué le pouvoir le plus faible avec 271 mol AAE/ 100g DW. Egalement, **Aljane et al. (2020)**, ont indiqué que les variétés de figues sombres avaient les capacités antioxydantes ABTS les plus élevées.

Les extraits aqueux et éthanoliques des figues claires et sombres ont exercé un effet antioxydant basé sur des réactions de transfert d'électrons qui convertit le radical libre à un produit stable suivant le principe du potentiel antioxydant mentionné par **Chen et al. (2021)**. Cette conversion se fait au cours d'une réaction rapide de 0.25 à 0.5 min détecté par la diminution de l'absorbance (**Huyut et al., 2017**).

L'activité antiradicalaire des extraits pourrait être due à leur richesse en composés phénoliques. Il est bien connu que les parties de *F. carica* tels que le latex et les fruits sont riches en composés phénoliques (polyphénols, flavonoïdes, tanins, etc.) avec un pouvoir antioxydant (**Saif et al., 2020**).

Résultats et discussion

Les phénols et les flavonoïdes sont suggérés agir comme donneurs d'atomes d'hydrogènes afin de casser la chaîne du radical libre (Moukette, 2015).

Il est également suggéré que l'activité de piégeage des radicaux des composés phénoliques pourrait être renforcée par la présence d'un groupe catéchol ou d'une double liaison conjuguée dans la chaîne latérale du groupe, qui confèrent une grande stabilité aux radicaux phényles en participant à la délocalisation des électrons et, par conséquent, à l'amélioration de l'activité antiradicalaire (Oliveira et al., 2012 ; Meziant et al., 2021).

4.3. Test de réduction de fer FRAP :

Le test FRAP dépend de la capacité des extraits testés à réduire le fer ferrique Fe^{3+} en fer ferreux Fe^{2+} en pH acide (Alagarsamy et al., 2018). L'indicateur pour l'activité antioxydante est la capacité de transformation des composés de Fe^{3+} de complexe ferricyanide en Fe^{2+} ferreux avec le changement de la couleur jaune en couleur vert et bleue dépendante au pouvoir réducteur des composés contenues dans les extraits testés (Aryal et al., 2019).

Les résultats obtenus sont présentés en mM $Fe_2SO_4/100$ g PS à partir de la courbe d'étalonnage de sulfate de fer heptahydraté ($FeSO_4, 7H_2O$) (figure 40).

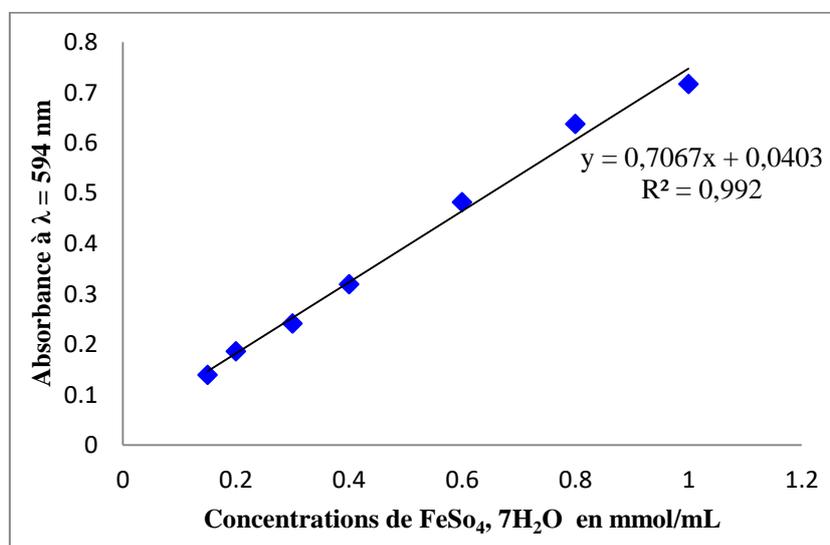


Figure 40: Courbe d'étalonnage du sulfate de fer heptahydraté ($FeSO_4, 7H_2O$) utilisée pour la détermination de l'activité antioxydante des extraits de *F.carica*. Chaque point représente la moyenne de trois mesures.

La capacité réductrice de fer d'un composé peut servir d'indicateur important de son pouvoir antioxydant.

Résultats et discussion

La capacité de réduction de l'extrait éthanolique de la variété Az de phénotype noir était de 31.55 ± 1.43 mM Fe (II)/ 100 g PS alors que celle de l'extrait aqueux de la même variété était de $30.00 \pm 3,25$ mM Fe (II)/100g PS. Les extraits éthanolique et aqueux de la variété Ta de peau claire avaient marqué un pouvoir réducteur égales à 26.08 ± 0.66 mM Fe (II)/100g PS et à 18.87 ± 2.62 mM Fe (II)/100g PS respectivement.

La figure 41 représente une comparaison entre l'activité de réduction du fer exercée par les extraits de fruit de *F.carica*

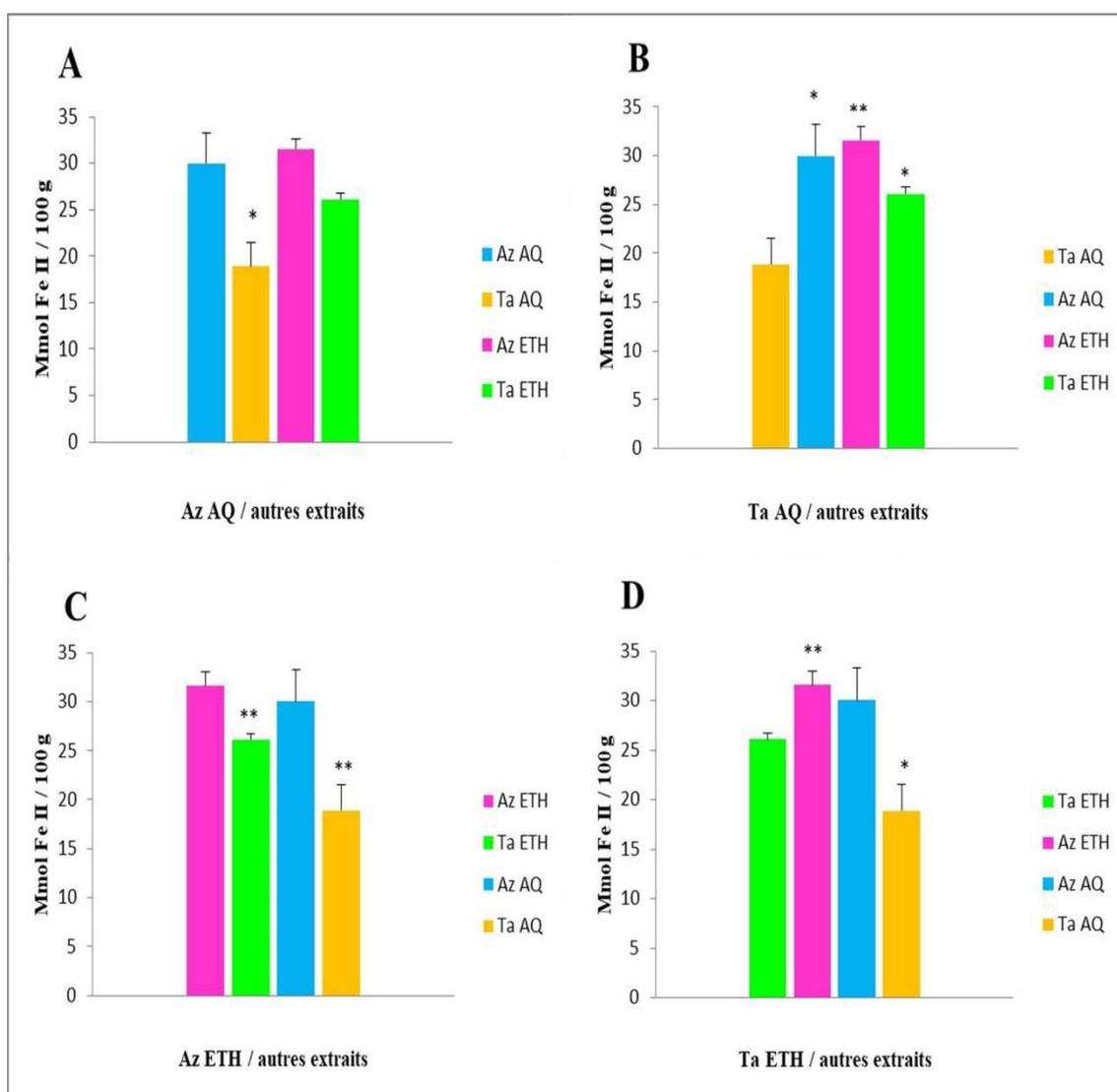


Figure 41: Comparaison du pouvoir de réduction du fer des extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des variétés Az sombre et Ta claire de fruits de *F. carica*.

De la figure 41, on peut observer que l'activité du FRAP la plus élevée dans les extraits étudiés été celles des extraits de la variété Az sans différence significative marqué entre eux.

Résultats et discussion

La faible activité antioxydante par ce test était celle de l'extrait aqueux de la variété Ta avec une différence significative par rapport aux extraits Az aqueux et Ta éthanolique et hautement significative par rapport à l'extrait Az éthanolique.

Plusieurs études ont attribué l'activité antioxydante des extraits des figes par le test FRAP, cependant, l'utilisation de divers standards et les diverses techniques d'expression des résultats rendent difficile de les comparer aux nôtres.

Nos résultats obtenus sont en accord avec ceux de **Petkova et al., (2019)** qui rapportent des valeurs comprises entre 27.8 ± 4.3 mM ET/100 g PF et 55.5 ± 1.0 mM TE/100 g PF chez des figes fraîches et lyophilisées en utilisant Trolox comme standard.

Nos résultats sont supérieurs à ceux obtenus par **Pande et Akoh, (2010)** qui rapportent des valeurs de test FRAP variées entre 0.1 mM et 1.16 mM ET/ 100 g de fruit frais chez les figes de variété « Brown-Turkey ». Tandis que nos résultats sont inférieurs à ceux trouvés par **Hssaini et al., (2020)**. Avec des valeurs allant de 100 ± 4 à 1065 ± 18 mM ET/100 g PS chez les extraits de onze variétés de fruits de *F. carica*.

La puissance des extraits de figes à phénotype noir est soutenue par les recherches citées dans la littérature. **Hssaini et al., (2020)**, rapportent que le pouvoir réducteur de fer ferrique est généralement élevé chez les figes ayant une couleur de peau sombre.

L'activité antioxydante des extraits de figes pourrait être due à leur richesse en composés phénoliques.

De façon générale, on peut dire que les fruits de *F. carica* sont riches en acides phénoliques, flavonoïdes, anthocyanes qui possèdent une diversité de groupements hydroxyles qui justifient leur capacité antioxydante et leur pouvoir piègeur des radicaux libres. Cependant, il faut noter que l'activité antioxydante des extraits de fige ne se résulte pas seulement de composés phénoliques. Autres constituants comme l'ascorbate, les carbohydrates réduits, tocophérols, caroténoïdes, terpènes et les pigments peuvent contribuer à l'activité antioxydante totale (**Viuda-Martos et al., 2015**). Ceci est soutenu par **Oliveira et al. (2009)** qui ont rapporté que la capacité antioxydante des composés phénoliques est basée sur leur capacité à piéger les radicaux libres, à chélater les ions métalliques pro-oxydants et à inhiber certaines enzymes sans négliger la contribution des acides organiques.

Résultats et discussion

5. Evaluation des activités biologiques *in vivo* :

5.1. Test de toxicité aiguë :

Après l'administration des doses de 250, 350, 500 jusqu'à la dose 2000 mg/ kg p.c des extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de figue par gavage gastrique aux différents lots des souris, les différents signes de toxicité sont regroupés dans le tableau 22.

Tableau 22. Comportement et signes de toxicité marqués chez souris soumises au gavage des doses croissantes de l'extrait aqueux et éthanoliques de deux variétés de figes.

Dose	250 mg/kg				350 mg/ kg				500 mg/ kg				2000 mg/ kg			
	Az AQ	Ta AQ	Az ETH	Ta ETH	Az AQ	Ta AQ	Az ETH	Ta ETH	Az AQ	Ta AQ	Az ETH	Ta ETH	Az AQ	Ta AQ	Az ETH	Ta ETH
Comportement normal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Comportement anormal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hyperactivité	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Activité réduite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Difficulté respiratoire	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paralyse	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diarrhée	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sang dans les urines	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mortalité	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

D'après le tableau, aucun signe de toxicité n'est marqué au niveau du comportement (salivation, léthargie et somnolence), la miction, diarrhée, ou de mortalité dans aucun des groupes qui ont reçu différentes doses allant jusqu'à la dose de 2000 mg / kg des extraits de *F. Carica* utilisés dans cette étude.

Les données obtenues à partir de ce test nous a permis de choisir les doses utilisées dans les divers activités étudiées *in vivo* dont ces doses sont proches à celle de plusieurs autres études réalisées *in vivo* avec les extraits des fruits de *F. carica* L. (Raafat et Wurglics, 2019 ; Hira et al., 2021).

Résultats et discussion

5.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* :

Le modèle d'inflammation des pattes provoquée par l'injection de la carragénine chez les souris a été utilisé pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des extraits aqueux lyophilisés et éthanoliques des fruits de *F. carica*. La mesure de l'œdème est un excellent outil pour quantifier l'inflammation sous-cutanée induite par l'injection intraplantaire de λ -carragénine chez la souris qui est un modèle standard, pratique et largement utilisé pour évaluer les propriétés anti-inflammatoires de divers composés (Cuzzocrea et al., 1998; Gilroy et al., 1999; Chauhan et al., 2018).

5.2.1. Pourcentage d'augmentation du volume de la patte (% AUG) :

L'injection de la carragénine sous l'aponévrose plantaire engendre une augmentation remarquable au volume des pattes des souris après la première heure de son injection, cette augmentation de volume est suivie par une diminution au fil du temps après la deuxième heure de l'injection qui est plus notable chez les souris traitées par les extraits de la plante ainsi que chez le lot standard par rapport au lot témoin non traité (T+).

Le diclofénac[®] où nativement L'acide 2-[2-(2,6-dichloroanilino)-phényl] acétique : un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) a été utilisé comme référence (standard STD) pour comparer son effet par rapport à différentes doses d'extraits de fruits de *Ficus carica* L. sur les changements marqués sur les pattes des souris.

Le traitement avec le Diclofénac[®] (50 mg / kg) exerce un pouvoir de réduction du volume des pattes d'œdème. Ce pouvoir a été déclenché dès la 1^{ère} heure de l'injection de carragénine avec une différence significative ($p < 0.01$). Cette diminution s'accroît à partir de la 3^{ème} heure jusqu'à la fin de l'expérimentation et devient très hautement significative ($P < 0.001$) par rapport au lot témoin positif (T+) (figure 42, 43, 44, 45).

5.2.1.1. Pourcentage d'augmentation d'œdème chez les groupes traités par les extraits de la variété Az.

➤ L'extrait aqueux :

Le traitement par l'extrait aqueux de la variété Az de fruit de *Ficus carica* L. à ses trois doses 250 mg/kg, 350 mg/kg et 500 mg/kg a induit une diminution d'œdème très hautement significative ($P < 0.001$) par rapport au lot témoin dès la première heure de l'injection de la carragénine c.à.d. la deuxième heure d'administration des extraits. Cette diminution est dose

Résultats et discussion

dépendante au fil du temps plus la dose augmente, plus la diminution est importante (Figure 42).

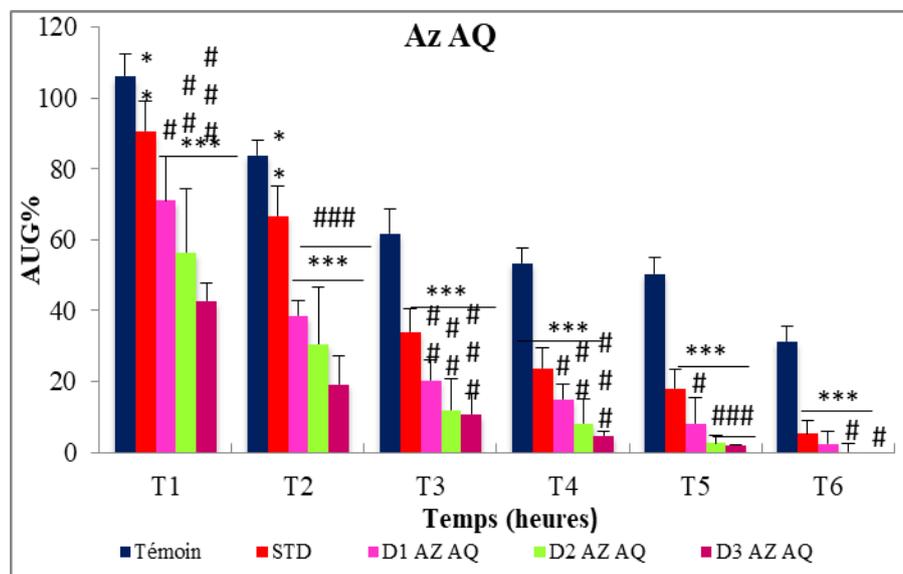


Figure 42 : Variations en pourcentage d'augmentation de volume des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux de la variété Az au fil du temps. Az AQ : l'extrait aqueux de la variété Az. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg ; STD : Groupe traité avec le Diclofénac à 50 mg/kg. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *(P<0,05) ; hautement significative ** (P<0,01) ; très hautement significative *** (P<0,001). Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD).

Par rapport au standard, le traitement avec les doses de l'extrait a marqué une diminution significative dose dépendante.

➤ L'extrait éthanolique :

L'administration de l'extrait éthanolique à la dose de (250mg/kg) marque une diminution de l'œdème qui est significative dès la 1^{ère} heure, hautement significative à la 3^{ème} heure et très hautement significative aux autres heures de l'expérimentation par rapport au témoin

La diminution du volume de la patte chez les souris traitées avec D2 (350mg/kg) était très significative à la 1^{ère} heure après l'induction de l'inflammation et très fortement significative à partir de la 2^{ème} heure jusqu'à la fin de l'expérience.

La plus grande puissance de l'extrait hydro-éthanolique est présentée à la 3^{ème} dose où la diminution de l'œdème est très fortement significative dès la 1^{ère} heure jusqu'à la fin de l'étude par rapport au témoin (**Figure 43**). Cette dose a également un fort pouvoir par rapport au standard où la différence est très hautement significative à la 1^{ère}, 2^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} heure et

Résultats et discussion

hautement significative à la 3^{ème} heure. A la 6^{ème} heure la diminution de l'œdème est significative par rapport au standard. Quant à la première dose, elle a présenté un effet similaire au standard ($P > 0.05$) à l'exception à T2.

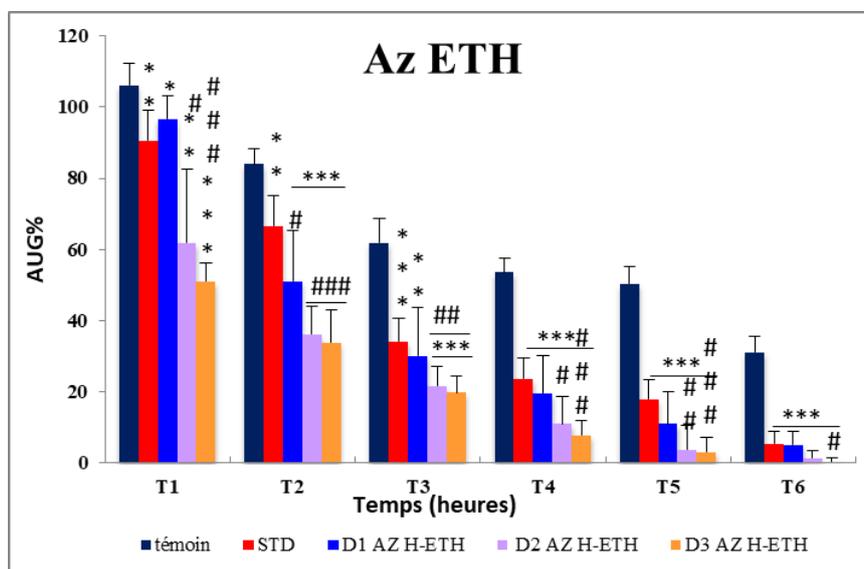


Figure 43: Variations en pourcentage d'augmentation de volume des pattes des souris traitées par l'extrait éthanolique de la variété Az au fil du temps. Az ETH : l'extrait éthanolique de la variété Az. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg ; STD : Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *($P < 0,05$) ; hautement significative ** ($P < 0,01$) ; très hautement significative ***($P < 0,001$). Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD).

5.2.1.2. Pourcentage d'augmentation d'œdème chez les groupes traités par les extraits de la variété Ta.

➤ L'extrait aqueux :

Les pourcentages d'augmentation de l'œdème inflammatoire chez les lots traités par l'extrait aqueux de la variété Ta de fruit de *Ficus carica* L sont présentés dans la figure 44.

Le traitement par l'extrait aqueux de la variété Ta de fruit de *Ficus carica* L. a également présenté une diminution de l'œdème inflammatoire. Cette diminution était significative dès la première heure de l'injection de la carragénine ($p < 0.05$) et s'est accentuée à partir de la deuxième heure et devient très hautement significative par rapport au témoin ($P < 0.001$). Par rapport au standard, l'extrait aqueux de la variété Ta n'a pas marqué une différence significative qu'à la deuxième heure où la première dose (D1 : 350 mg/kg) a marqué une différence significative. La deuxième et la troisième dose ont marqué une différence hautement significative respectivement ($p < 0.01$).

Résultats et discussion

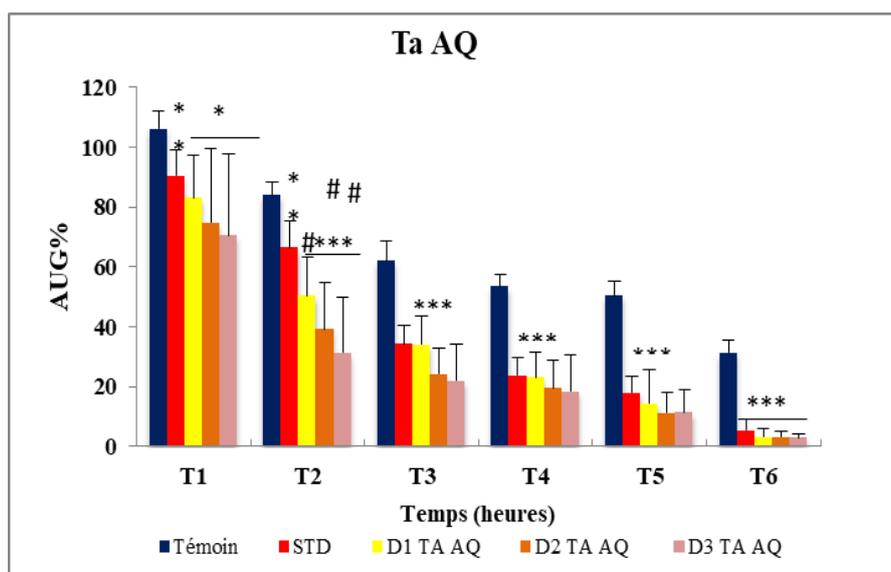


Figure 44: Variations en pourcentage d'augmentation de volume des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux de la variété Ta au fil du temps. Ta AQ : l'extrait aqueux de la variété Ta. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg ; STD : Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative * (P<0,05) ; hautement significative ** (P<0,01) ; très hautement significative *** (P<0,001). Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD).

➤ L'extrait éthanolique :

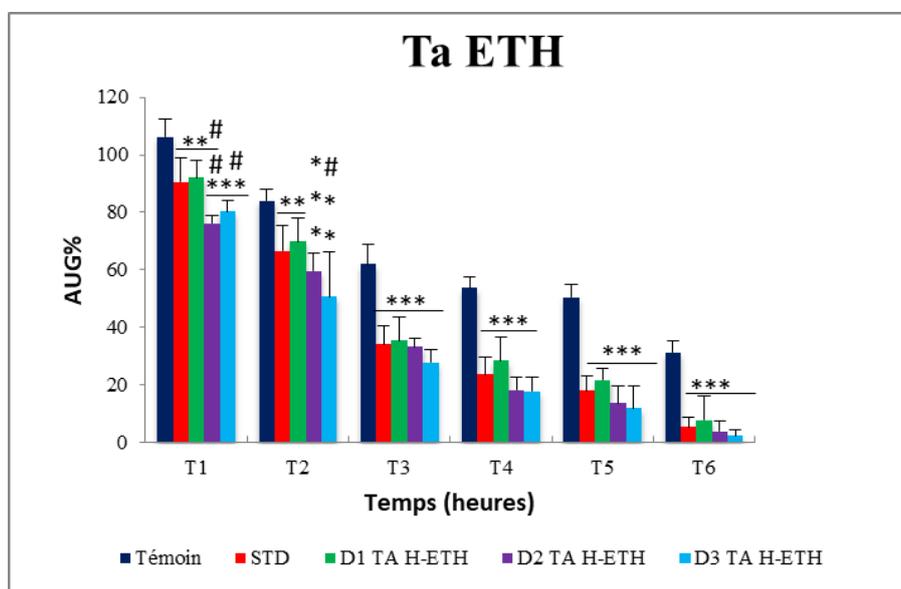


Figure 45: Variations en pourcentage d'augmentation de volume des pattes des souris traitées par l'extrait éthanolique de la variété Ta au fil du temps. Ta ETH : l'extrait éthanolique de la variété Ta. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg ; STD : Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative * (P<0,05) ; hautement significative ** (P<0,01) ; très hautement significative *** (P<0,001). Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD).

Résultats et discussion

A son tour, le traitement des souris par l'extrait éthanolique de la variété Ta a également marqué une diminution des volumes de l'œdème des pattes des souris. Cette diminution est hautement significative ($P < 0.01$) chez les souris traitées par D1 (250 mg/kg) à T1 et T2. A partir de la 3^{ème} heure de l'injection de la carragénine, la diminution était très hautement significative par rapport au témoin chez tous les lots des souris traitées par les trois doses de l'extrait. Cette diminution marquée à partir de la 3^{ème} heure est non significative par rapport au standard.

5.2.1.3. Comparaison de pourcentage d'augmentation d'œdème entre les lots traités par les extraits de la même variété.

➤ L'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az :

La comparaison entre les effets exercés par l'extrait aqueux et l'extrait éthanolique de la variété Az sur le pourcentage d'augmentation de volume des pattes des souris enflammées est présentée dans la figure 46.

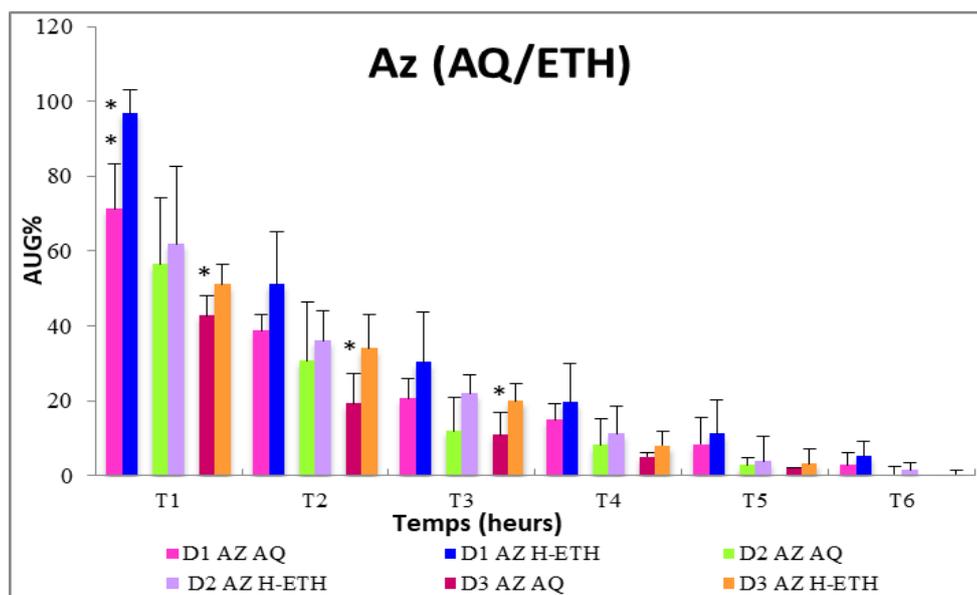


Figure 46 : Comparaison des pourcentages d'augmentation du volume des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az au fil du temps. Az AQ : extrait aqueux ; Az ETH : extrait éthanolique. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg. Les valeurs sont données en moy ± SEM (n=5). Significative *($P < 0,05$) ; hautement significative ** ($P < 0,01$) ; très hautement significative *** ($P < 0,001$).

Les souris traitées par les extraits aqueux et éthanolique de la variété (Az) des fruits secs de *Ficus carica* L. présentent presque les mêmes pourcentages de volumes des pattes avec quelques différences marquées chez les souris traité par l'extrait aqueux qui a marqué un

Résultats et discussion

pourcentage d'augmentation moins prononcé avec une différence hautement significative à T1 chez la 1^{ère} dose. La 3^{ème} dose l'extrait aqueux présent le pourcentage d'augmentation le plus faible par rapport à la même dose de l'extrait éthanolique ceci est marqué durant les 3 premières heures de l'expérimentation. A partir de la 4^{ème} heure aucune différence significative n'a été signalée entre l'effet de traitement par les deux extraits ($P > 0.05$).

➤ L'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta:

La comparaison entre les effets exercés par les extraits de la variété Ta est présenté dans la figure 47.

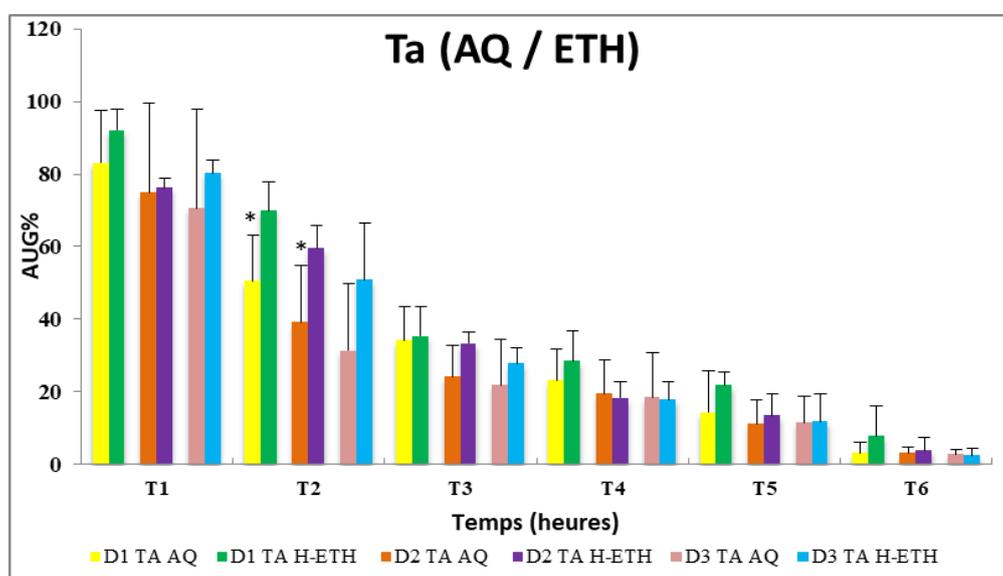


Figure 47 : Comparaison des pourcentages d'augmentation du volume des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta au fil du temps. Ta AQ : extrait aqueux ; Ta ETH : extrait éthanolique. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *($P < 0,05$) ; hautement significative ** ($P < 0,01$) ; très hautement significative *** ($P < 0,001$).

L'administration aux souris de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta a reflété presque le même effet sur les volumes des pattes enflammés ($P > 0.05$) à chaque heure de mesure à l'exception de T2 où l'extrait aqueux a présenté des AUG% d'œdème inférieurs à D1 et D2 par rapport aux mêmes doses de l'extrait éthanolique.

5.2.1.4. Comparaison de pourcentage d'augmentation d'œdème entre les lots traités par les extraits aqueux des deux variétés :

La figure 48 présente une comparaison de pourcentage d'augmentation d'œdème entre les lots traités par les extraits aqueux des deux variétés

Résultats et discussion

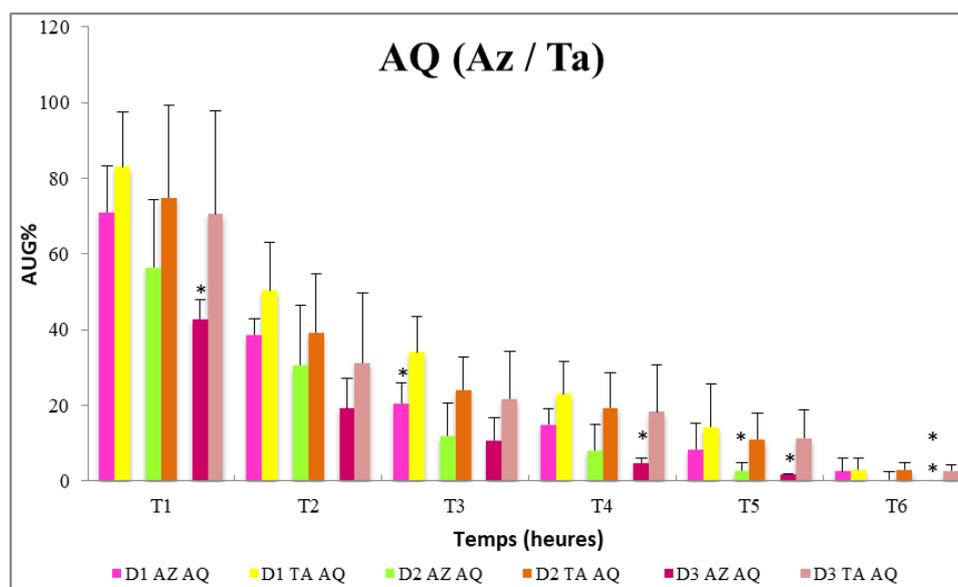


Figure 48: Comparaison des pourcentages d'augmentation du volume des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux des variétés Az et Ta au fil du temps. Az AQ : extrait aqueux de la variété Az ; Ta AQ : extrait aqueux de la variété Ta. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *(P<0,05) ; hautement significative ** (P<0,01) ; très hautement significative *** (P<0,001).

En comparaison entre les deux variétés, on constate que l'extrait aqueux de la variété Az a présenté un taux de AUG% réduit par rapport à l'extrait de la variété Ta. Cette diminution est significative *(p<0,05) chez le lot traité par la dose 1 (D1 : 250 mg/kg) à T1, T3 ; la dose 2 (D2 : 350 mg/kg) à T5. La dose de 500 mg/kg (D3) de la variété Az a marqué sa diminution significative à T1, T4 et T5 alors que à T6 elle a marqué une différence hautement significative (p < 0.01).

5.2.1.5. Comparaison de pourcentage d'augmentation d'œdème entre les lots traités par les extraits éthanoliques des deux variétés :

En comparaison entre les extraits éthanoliques des deux variétés, on constate que l'extrait éthanolique de la variété Az a présenté un taux de AUG% réduit par rapport à l'extrait de la variété Ta. Cette diminution est significative *(P<0,05) chez le lot traité par la dose 1 (D1 : 250 mg/kg) à T2, T5 ; la dose 2 (D2 : 350 mg/kg) de la variété Az a marqué une diminution significative de l'œdème inflammatoire par rapport à la même dose du même extrait de la variété Ta à T5, hautement significative à T3 et très hautement significative à T2. La dose de 500 mg/kg (D3) de la variété Az a marqué sa diminution significative à T3, hautement significative à T4 et très hautement significative (p < 0.001) à T1 (**figure 49**).

Résultats et discussion

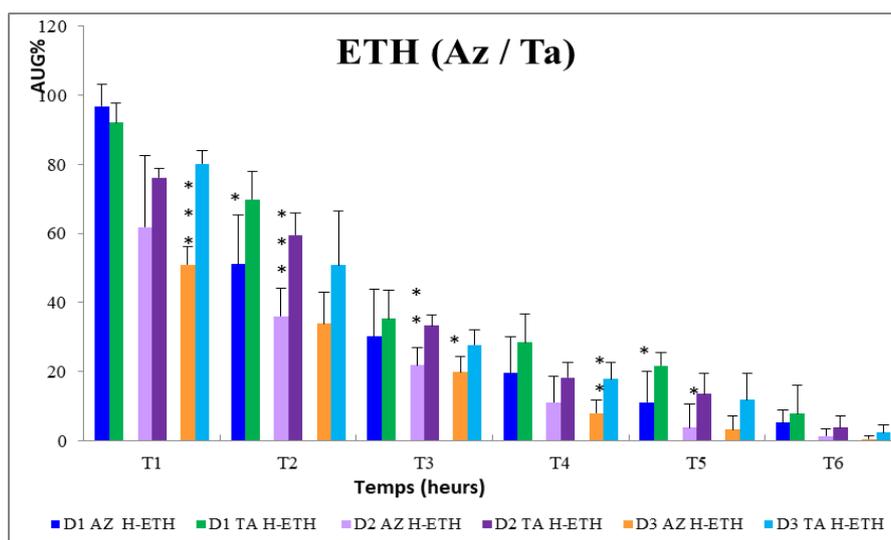


Figure 49: Comparaison des pourcentages d'augmentation du volume des pattes des souris traitées par l'extrait éthanolique des variétés Az et Ta au fil du temps. Az ETH : extrait éthanolique de la variété Az ; Ta ETH : extrait éthanolique de la variété Ta. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *(P<0,05) ; hautement significative ** (P<0,01) ; très hautement significative *** (P<0,001).

L'injection de carragénine dans les pattes de souris déclenche un mécanisme d'action cellulaire et moléculaire caractérisé par la libération de plusieurs médiateurs chimiques responsables de la réponse inflammatoire. Cette dernière est bi-phasique : phase initiale (se produisant immédiatement après l'induction de l'inflammation et dure 2 heures) marquée par une vasodilatation suite à une libération d'histamine et de sérotonine (**Gou et al., 2017; Rasool et al., 2020; Zakaria et al., 2012**). Cela explique le taux très élevé d'AUG% dans tous les groupes de souris à T1 par rapport aux autres moments de l'expérience.

La deuxième phase de la réaction inflammatoire (au bout de 2 heures d'injection de carragénine dure jusqu'à 5 heures) est caractérisée par la synthèse de leucotriène, de bradykinine et ensuite de la prostaglandine (PG) qui est le médiateur majeur de l'inflammation synthétisé par l'activation de la voie de cyclo-oxygénase. Cependant, dans notre étude, la régression observée du taux de AUG% avec le temps durant cette phase chez les souris traitées par les extraits et le standard se traduit par l'inhibition de la synthèse de ces médiateurs (**Zakaria et al., 2012; Gou et al., 2017; Rasool et al., 2020; Lee et al., 2021**).

La légère diminution de l'AUG% après la 1^{ère} heure de l'injection de carragénine suivie de la régression très significative à la fin de l'expérience dans le groupe standard est reflétée par l'effet tardif du diclofénac qui se déclenche après la 2^{ème} heure de son administration. C'est-à-

Résultats et discussion

dire 1 heure après l'induction de l'inflammation. Cela correspond à son mécanisme d'action qui passe par l'inhibition de la PG en inhibant la cyclooxygénase (COX) avec ses deux sous-types COX-1, COX2.

Le traitement des souris avec des extraits aqueux et hydro-éthanoliques du fruit à leurs 3 doses donne une réduction significative, voire très significative, de l'AUG% par rapport au contrôle positif. Cette réduction est dépendante de la dose et du temps.

5.2.2. Pourcentage d'inhibition de l'œdème inflammatoire (% INH) :

5.2.2.1. Pourcentage d'inhibition de l'œdème inflammatoire chez les groupes traités par les extraits de la variété Az.

➤ L'extrait aqueux :

L'extrait aqueux de la variété Az présente un grand pouvoir inhibiteur du volume de l'œdème à ses trois doses où la 1^{ère} dose a présenté un pouvoir important par rapport au standard avec une différence significative au cours de chaque heure d'expérimentation, à l'exception de la 2^{ème} heure où la différence été très hautement significative et la 6^{ème} heure où la dose a marqué une puissance compatible avec celle du standard (**Figure 50**).

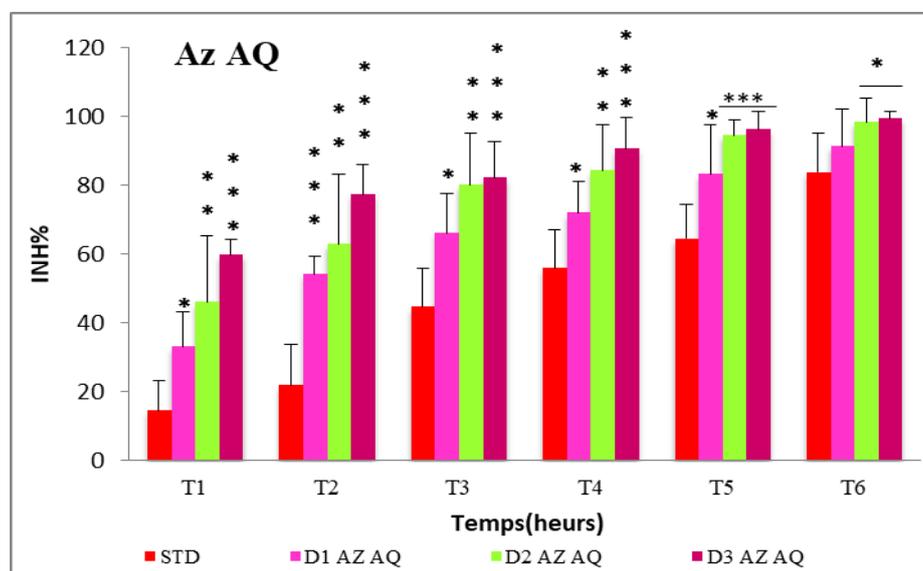


Figure 50: Variations en pourcentage d'inhibition de l'œdème inflammatoire des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux de la variété Az au fil du temps. Az AQ : l'extrait aqueux de la variété Az. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg ; STD : Groupe traité avec le Diclofénac à 50 mg/kg. Les valeurs sont données en moy ± SEM (n=5). Significative *(P<0,05) ; hautement significative ** (P<0,01) ; très hautement significative *** (P<0,001). Comparativement avec le groupe standard.

Résultats et discussion

Les souris traitées par la 2^{ème} dose de l'extrait marquent de la 1^{ère} à la 4^{ème} heure une inhibition importante avec différence hautement significative par rapport au standard. Cette diminution s'accroît à la 5^{ème} heure et devient très hautement significative.

L'effet de la 3^{ème} dose de traitement avec l'extrait est présent dès la 1^{ère} heure après l'induction de l'œdème où le pouvoir d'inhibition est très hautement significatif par rapport au standard jusqu'à la 5^{ème} heure de l'expérience. A la 6^{ème} heure l'inhibition reste importante par rapport au standard avec $P \leq 0.05$.

➤ L'extrait éthanolique :

La figure 51 présente les variations des pourcentages d'inhibition d'œdème inflammatoire chez les souris traitées par l'extrait éthanolique de la variété Az à ses trois doses.

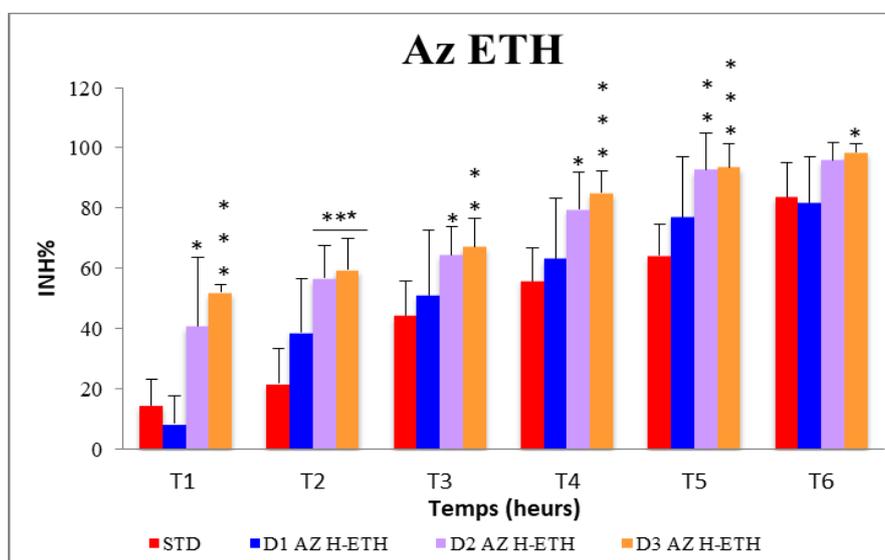


Figure 51: Variations en pourcentage d'inhibition de l'œdème inflammatoire des pattes des souris traitées par l'extrait éthanolique de la variété Az au fil du temps. Az ETH : l'extrait éthanolique de la variété Az. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg ; STD : Groupe traité avec le Diclofénac à 50 mg/kg. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *($P < 0,05$) ; hautement significative ** ($P < 0,01$) ; très hautement significative ***($P < 0,001$). Comparativement avec le groupe standard.

Le traitement de l'œdème inflammatoire par l'extrait éthanolique de la variété Az marque son pouvoir significatif par rapport au standard à partir de sa 2^{ème} dose (350mg/kg) où la différence est significative à la 1^{ère}, la 3^{ème} et la 4^{ème} heure de l'induction de l'inflammation, très hautement significative à la 2^{ème} heure et hautement significative à la 5^{ème} heure de l'expérimentation.

Résultats et discussion

La 3^{ème} dose de l'extrait présente également un pouvoir inhibiteur très important par rapport au standard qui est très hautement significatif à la 1^{ère}, 2^{ème}, la 4^{ème} et la 5^{ème} heure de l'inflammation, hautement significatif à la 3^{ème} heure. A la 6^{ème} heure ce pouvoir inhibiteur de l'œdème est significatif par rapport au standard

5.2.2.2. Pourcentage d'inhibition de l'œdème inflammatoire chez les groupes traités par les extraits de la variété Ta.

➤ L'extrait aqueux :

Les pourcentages d'inhibition de l'œdème inflammatoire chez le lot traité par l'extrait aqueux de la variété Ta de fruit de *Ficus carica* L. sont présentés dans la **figure 52**.

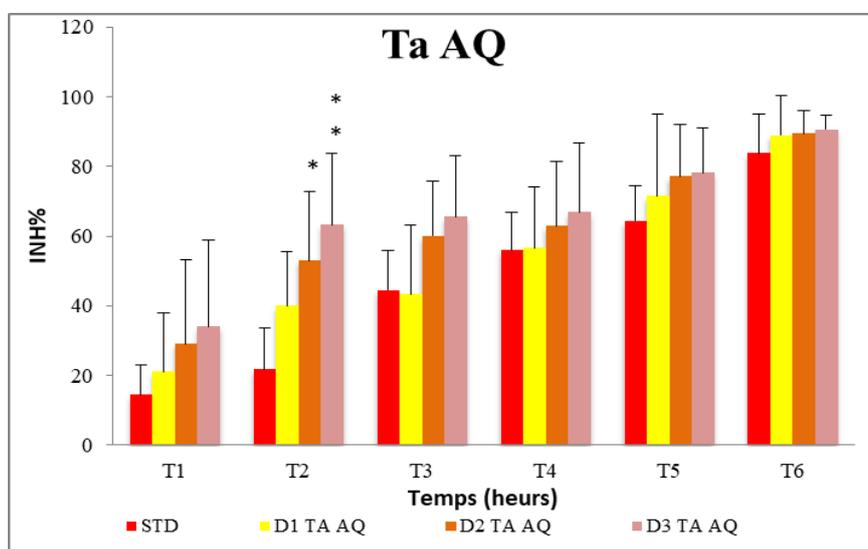


Figure 52: Variations en pourcentage d'inhibition de l'œdème inflammatoire des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux de la variété Ta au fil du temps. Ta AQ : l'extrait aqueux de la variété Ta. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg ; STD : Groupe traité avec le Diclofénac à 50 mg/kg. Les valeurs sont données en moy ± SEM (n=5). Significative *(P<0,05) ; hautement significative ** (P<0,01) ; très hautement significative *** (P<0,001). Comparativement avec le groupe standard.

D'après la figure on remarque que l'extrait aqueux de la variété Ta a exercé un pouvoir inhibiteur de l'œdème inflammatoire dose dépendant. En comparaison au standard ce pouvoir est presque similaire ($P > 0.05$). Cette similitude apparaît durant tous les heures de l'étude à l'exception à T2 où la 2^{ème} dose a présenté une inhibition significative ($P \leq 0.05$) et la 3^{ème} dose qui a exercé une inhibition hautement significative par rapport au standard ($P \leq 0.01$).

Résultats et discussion

➤ L'extrait éthanolique :

Les pourcentages d'inhibition de l'œdème inflammatoire chez le lot traité par les trois doses de l'extrait éthanolique de la variété Ta de fruit de *F. carica* sont présentés dans la **figure 53**.

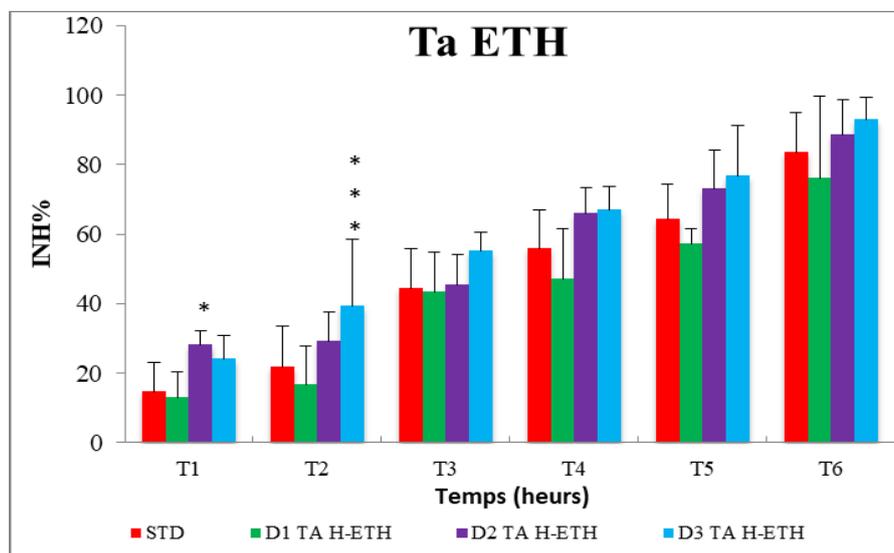


Figure 53 : Variations en pourcentage d'inhibition de l'œdème inflammatoire des pattes des souris traitées par l'extrait éthanolique de la variété Ta au fil du temps. Ta ETH : l'extrait éthanolique de la variété Ta. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg ; STD : Groupe traité avec le Diclofénac à 50 mg/kg. Les valeurs sont données en moy ± SEM (n=5). Significative *($P < 0,05$) ; hautement significative ** ($P < 0,01$) ; très hautement significative ***($P < 0,001$). Comparativement avec le groupe standard.

Les résultats du pourcentage d'inhibition de volume de l'œdème de la patte des souris traitées par l'extrait éthanolique de la variété Ta confirment ceux du pourcentage d'augmentation AUG. En effet le traitement par les trois doses de l'extrait a présenté presque le même effet que du standard sans différence significative. Cela est pratiquement remarqué surtout à partir de la 3^{ème} heure de l'expérimentation. Bien que à T1 la dose 2 de l'extrait a marqué une inhibition significative par rapport au standard et à T 3 le traitement par la 3^{ème} dose (500 mg/kg) a marqué une inhibition hautement signification (** $P < 0.01$) par rapport au standard.

5.2.2.3. Comparaison de pourcentage d'inhibition d'œdème inflammatoire entre les lots traités par les extraits de la même variété.

➤ L'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az :

La comparaison entre les effets exercés par l'extrait aqueux et l'extrait éthanolique de la variété Az sur l'inhibition de l'œdème inflammatoire est présentée dans la figure 54.

Résultats et discussion

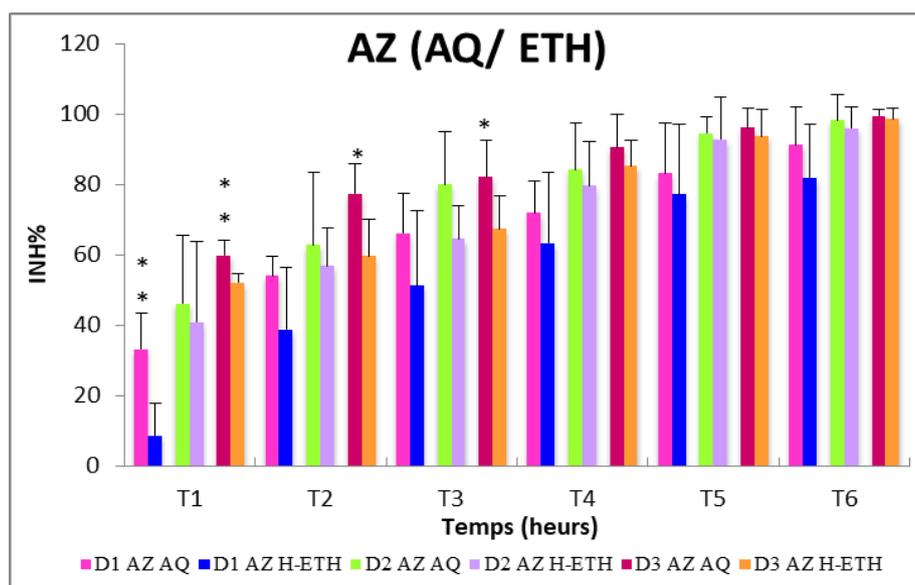


Figure 54: Comparaison des pourcentages d'inhibition d'œdème inflammatoire des souris traitées par l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az au fil du temps. Az AQ : extrait aqueux ; Az ETH : extrait éthanolique. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *(P<0,05) ; hautement significative ** (P<0,01) ; très hautement significative *** (P<0,001).

Les extraits de la variété Az ont présenté un pouvoir d'inhibition d'œdème similaire à leurs 3 doses durant toute l'expérimentation à l'exception de la 1^{ère} dose de l'extrait aqueux qui a marqué une inhibition d'œdème hautement significative à T1 par rapport à la même dose de l'extrait éthanolique. La 3^{ème} dose de l'extrait aqueux a également marqué une différence hautement significative à T1 et significative à T2 et T3 par rapport à 3^{ème} dose de l'extrait éthanolique.

➤ L'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta:

La comparaison entre les effets exercés par les extraits de la variété Ta sur l'inhibition de l'œdème inflammatoire est présentée dans la figure 55.

Les extraits aqueux et éthanolique de la variété Az ont exercé un pouvoir d'inhibition d'œdème presque similaire sans différence significative entre eux durant les six heures de l'expérimentation à l'exception à la 2^{ème} heure où la première et la deuxième dose de l'extrait aqueux ont présenté un pouvoir meilleur par rapport aux même dose de l'extrait éthanolique avec une différence significative ($P \leq 0.05$).

Résultats et discussion

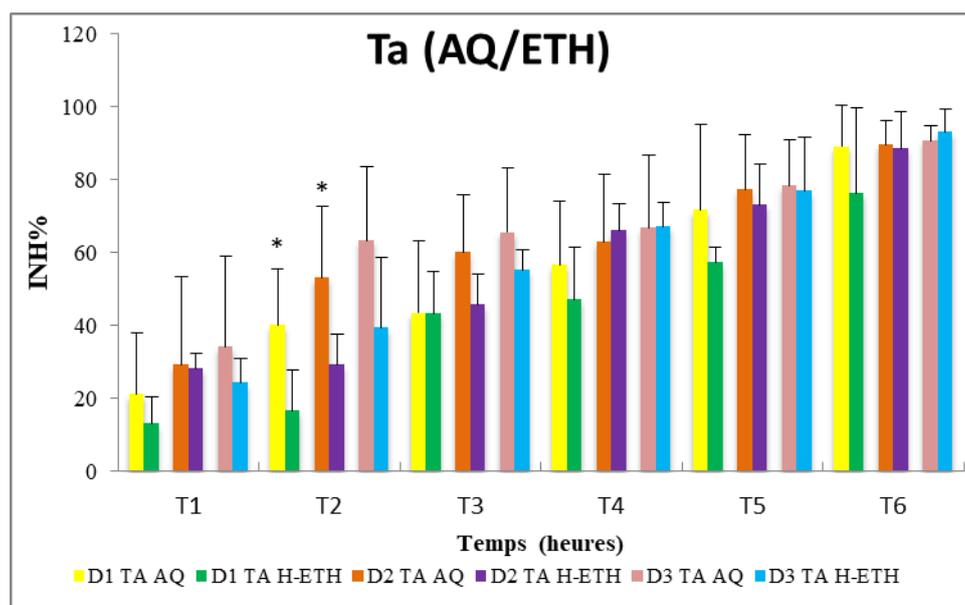


Figure 55: Comparaison des pourcentages d'inhibition d'œdème inflammatoire des souris traitées par l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta au fil du temps. Ta AQ : extrait aqueux ; Ta ETH : extrait éthanolique. D1 : 250 mg/kg ; D2 : 350 mg/kg ; D3 : 500 mg/kg. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *(P<0,05) ; hautement significative ** (P<0,01) ; très hautement significative *** (P<0,001).

5.2.2.4. Comparaison de pourcentage d'inhibition d'œdème entre les lots traités par les extraits aqueux des deux variétés :

La figure 56 présente une comparaison de pourcentage d'inhibition d'œdème entre les lots traités par les extraits aqueux des deux variétés.

En comparaison entre les deux variétés, on constate que l'extrait aqueux de la variété Az a exercé un effet inhibiteur d'œdème inflammatoire presque identique à celui de l'extrait aqueux de la variété Ta. Cette similitude a reconnu des exceptions à la 5^{ème} heure de l'étude où le traitement par la 2^{ème} dose de l'extrait aqueux a marqué un effet inhibiteur important par rapport à celui marqué suite au traitement par la même dose de l'extrait éthanolique avec une différence significative ($P \leq 0.05$).

L'administration aux souris la 3^{ème} dose de l'extrait aqueux de la variété Az a exercé une inhibition d'œdème importante par rapport à l'effet exercé par la même dose de l'extrait de la variété Ta ceci est à la 4^{ème} heure avec une différence significative ($P \leq 0.05$). L'inhibition de l'œdème devient hautement significative à partir de la 5^{ème} heure de l'expérimentation ($p < 0.01$).

Résultats et discussion

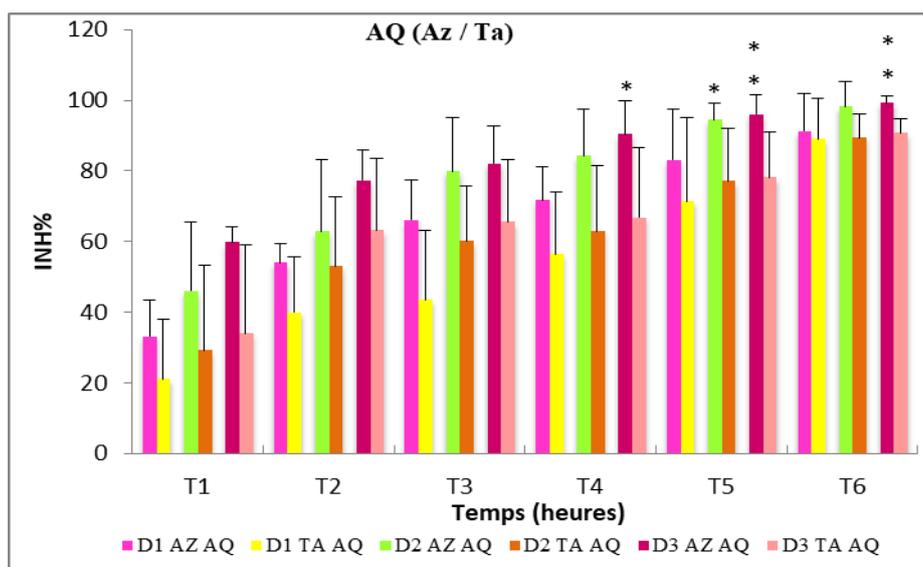


Figure 56: Comparaison des pourcentages d'inhibition de l'œdème inflammatoire des pattes des souris traitées par l'extrait aqueux des variétés Az et Ta au fil du temps. Az AQ : extrait aqueux de la variété Az ; Ta AQ : extrait aqueux de la variété Ta. D1: 250 mg/kg; D2: 350 mg/kg; D3: 500 mg/kg. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *(P<0,05) ; hautement significative ** (P<0,01) ; très hautement significative *** (P<0,001).

5.2.2.5. Comparaison de pourcentage d'inhibition d'œdème entre les lots traités par les extraits éthanoliques des deux variétés :

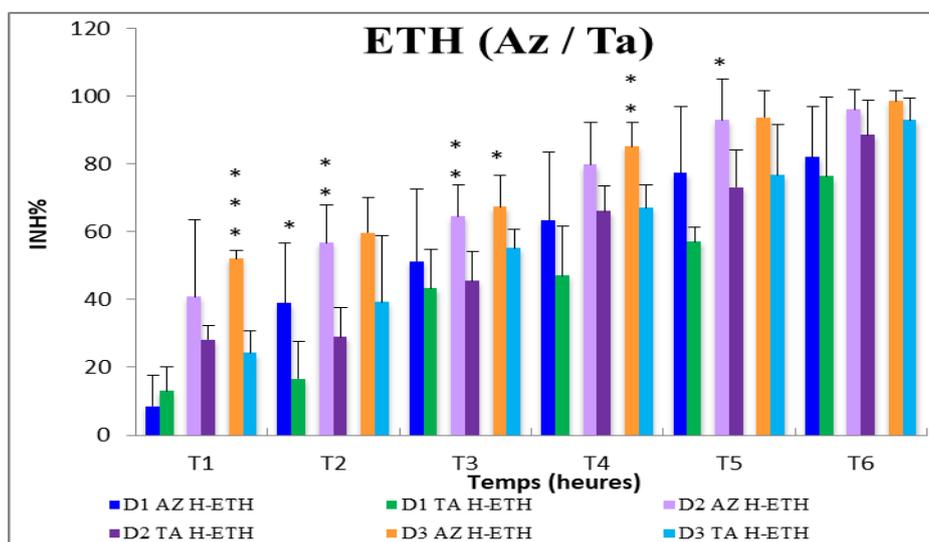


Figure 57: Comparaison des pourcentages d'inhibition de l'œdème inflammatoire des pattes des souris traitées par l'extrait éthanolique des variétés Az et Ta au fil du temps. Az ETH : extrait éthanolique de la variété Az ; Ta ETH : extrait éthanolique de la variété Ta. D1: 250 mg/kg; D2: 350 mg/kg; D3: 500 mg/kg. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *(P<0,05) ; hautement significative ** (P<0,01) ; très hautement significative *** (P<0,001).

Résultats et discussion

En comparaison entre les extraits éthanoliques des deux variétés, on note l'effet important de la variété Az par rapport la variété Ta vis-à-vis l'inhibition de l'œdème inflammatoire. Cette supériorité est significative à partir de la 2^{ème} dose où on marque une différence hautement significative ($P < 0,01$) à T2, T3 et significative ($P < 0,05$) à T5. La 3^{ème} dose (500 mg/kg) marque une inhibition qui est significative à T3, hautement significative à T4 et très hautement significative à T1 par rapport au lot traité par la même dose de l'extrait éthanolique de la variété Ta. A la 6^{ème} heure, les extraits éthanoliques des deux variétés ont présenté le même pouvoir inhibiteur de l'œdème inflammatoire sans aucune différence significative ($P > 0,05$).

Le pourcentage d'inhibition de l'œdème dans le groupe standard a atteint 83,68% ce qui est dû au mécanisme d'action du diclofénac dans l'inhibition des médiateurs de l'inflammation, comme mentionné précédemment. Les présents résultats sont en accord avec ceux de **Mansour et al. (2014)** qui travaillait avec la même dose de diclofénac suivant le même protocole.

L'œdème de la patte a été significativement réduit après le traitement avec les extraits de fruits qui ont obtenu un pourcentage d'inhibition (INH%) plus élevé que le standard avec des différences allant de significatives à très hautement significatives en fonction de la dose et de l'extrait ou la 3^{ème} dose de l'extrait aqueux et éthanoliques de la variété Az ont marqué les pourcentages d'inhibition les plus élevés avec 99.34% et 98.52% respectivement à la fin de l'étude.

Rares sont les études qui ont évalué l'activité anti-inflammatoire des extraits de fruits de *Ficus carica* L. *in vivo*. Notre travail est le seul à l'avoir évalué avec le modèle d'œdème de la patte de la souris.

Nos résultats sont supérieurs à ceux réalisés par **Singh et al. (2012)** qui rapportent que l'extrait hydro-éthanolique des fruits de *Ficus carica*.L a un effet anti-inflammatoire significatif et dose-dépendant face à l'inflammation induite par la technique d'œdème de granulome, où le pourcentage d'inhibition a atteint 25,83%, 33,70%, 40,85% à 250, 500 et 750 mg/kg respectivement.

L'effet dose-dépendant a été confirmé par **Patil et Patil. (2011)**, qui ont testé l'effet des extraits éthanoliques et d'éther de pétrole-chloroforme des feuilles de *Ficus carica* L. à des doses de 300 et 600 mg/kg sur l'inflammation aiguë et chronique induite chez les rats. Leurs

Résultats et discussion

résultats indiquent que l'extrait éthanolique à la dose de 600 mg/kg donnait le meilleur pouvoir anti-inflammatoire avec un pourcentage d'inhibition du poids des granulomes de 75,90% et 71,66% pour les inflammations aiguës et chroniques respectivement.

De même, les études d'Ali et al. (2012) démontrent l'effet anti-inflammatoire significatif de l'extrait hydro-éthanolique de la feuille de *Ficus carica* L. sur l'œdème de la patte induit par le carragénine chez les rats où le pourcentage d'inhibition d'œdème a atteint 48,88%, 56,66% à 100 et 200 mg/kg respectivement.

La réduction de l'œdème chez les souris traitées par nos extraits peut s'expliquer au niveau moléculaire et cellulaire par l'inhibition de la COX-2 ou par la désactivation des cellules inflammatoires exprimant la COX-2 impliquées dans la synthèse des prostaglandines partageant les mêmes voies anti-inflammatoires avec le diclofénac et à l'échelle de la plante par la présence de polyphénols, flavonoïdes et de tanins responsables du pouvoir anti-inflammatoire qui ont été révélés lors de leur dosage.

5.2.3. Etude histologique :

➤ Tissus cutanés des pattes des souris témoins (T- ; T+).

Les tissus cutanés des pattes des souris témoins sont présentés dans la figure 58.

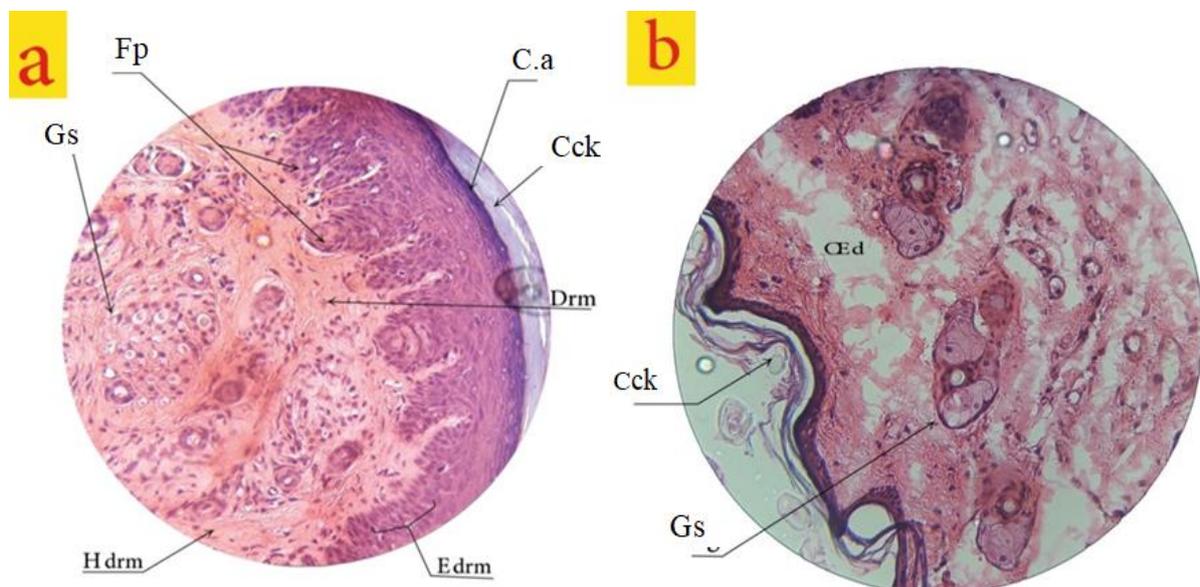


Figure 58: Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris des groupes témoins. Coloration H&E G×40. (a) : témoin négatif (T-) Sain et normal ; (b) : témoin positif (T+) enflammé avec la carragénine **Fp:** follicule pileux, **Cck:** Couche cornée kératinisée, **Gs:** glande sébacée, **OEd:** œdème, **Hdrm:** hypoderme , **Edrm:** épiderme, **Derm:** Derme, **Ca:** Couche aplatie.

Résultats et discussion

Des pattes de souris saines et sauvées qui n'étaient pas impliquées dans notre étude et qui n'ont pas reçu ni le prétraitement ni l'injection de carragénine ont été utilisées dans l'étude histologique afin de connaître l'aspect tissulaire normal du tissu cutané des pattes. Cet aspect présente des critères normaux. En fait, ce tissu présente une répartition homogène de l'épiderme en plusieurs couches (kératinisée, corps granuleux, muqueux et basal), la partie de la peau contenant du tissu conjonctif des fibres de collagène richement vascularisées, élastine et substance basique. Ces deux parties principales sont séparées par une jonction dermo-épidermique. C'est évidemment l'aspect sain de tissu cutané des pattes de souris (Scudamore, 2014).

L'étude histologique des tissus cutanés des pattes des souris du lot témoin positif qui ont reçu l'injection de la carragénine présente un infiltrat inflammatoire polymorphe (exsudat), des lésions bulleuses avec une dispersion lymphocytaire à la surface des tissus. L'analyse histologique a montré la présence d'un infiltrat inflammatoire intense avec un œdème sous-cutané dans le groupe où l'inflammation a été induite par le carragénine (Silva et al., 2015). En outre, Une inflammation polymorphe à prédominance lympho-plasmocytaire avec une inflammation étendue au tissu musculaire strié avec un granulome qui contient des cellules polymorphes ont été observés chez le tissu des pattes des souris enflammées par la même dose de la carragénine suivant le même protocole (Douaouri et Djebli, 2018). Ces résultats sont presque similaires à l'aspect de nos coupes.

➤ Tissus cutanés des pattes des souris du groupe standard (Diclofénac 50 mg/kg).

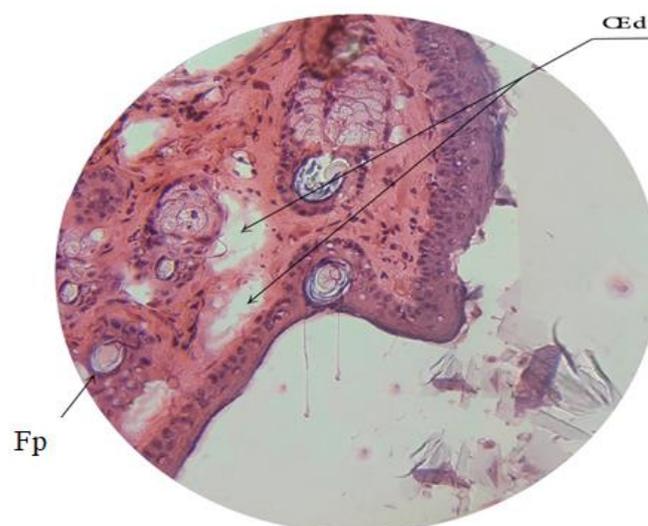


Figure 59 : Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris de groupe standard. Coloration H&E G×40. **Fp** : follicule pileux, **œd** : œdème.

Résultats et discussion

L'examen microscopique du tissu cutané des pattes des souris traitées avec le Diclofénac à 50 mg/kg a présenté une disparition partielle de l'œdème et une diminution de l'intensité de l'infiltrat inflammatoire. Cet aspect est en accord avec celui noté par **Douaouri et Djebli, (2018)** chez les pattes des souris dont le même modèle inflammatoire a été induit et dont les souris sont traitées par le diclofénac à la même dose où une réaction inflammatoire discrète d'intensité moindre que celle du témoin a été observée.

- **Histologie cutanée des pattes des souris traitées par les doses de 250 mg/kg (D1) des extraits de fruits de *F.carica* :**

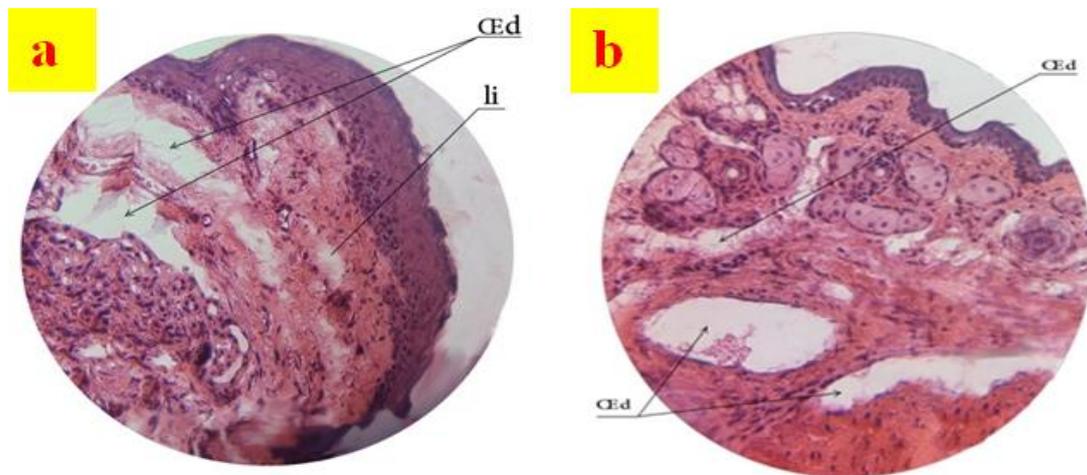


Figure 60: Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris prétraitées par D1 (250mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az. Coloration H&E G×40. (A) : extrait aqueux, (B) extrait éthanolique. œd : œdème ; li : infiltrat inflammatoire.

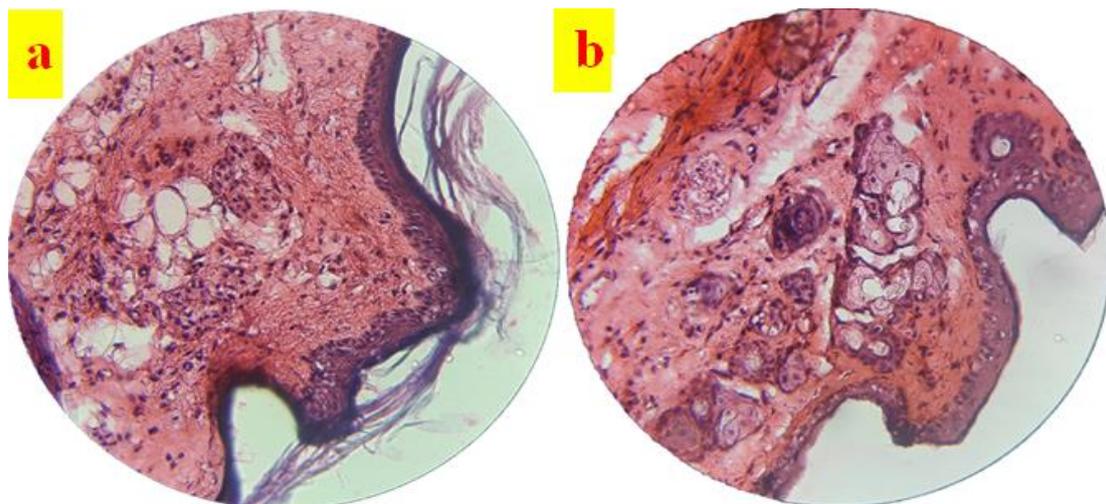


Figure 61: Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris prétraitées par D1 (250mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Ta. Coloration H&E G×40. (A) : extrait aqueux, (B) extrait éthanolique.

Résultats et discussion

Les tissus cutanés des souris prétraitées par les extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az et Ta à la dose de 250 mg/kg sont présentés dans les figures 60, 61 respectivement. Le prétraitement des souris avec cette dose a présenté un léger œdème avec présence de congestion dans le derme et des infiltrats inflammatoires plus ou moins marqués.

- **Histologie cutanée des pattes des souris traitées par les doses de 350 mg/kg (D2) des extraits de fruits de *F.carica* :**

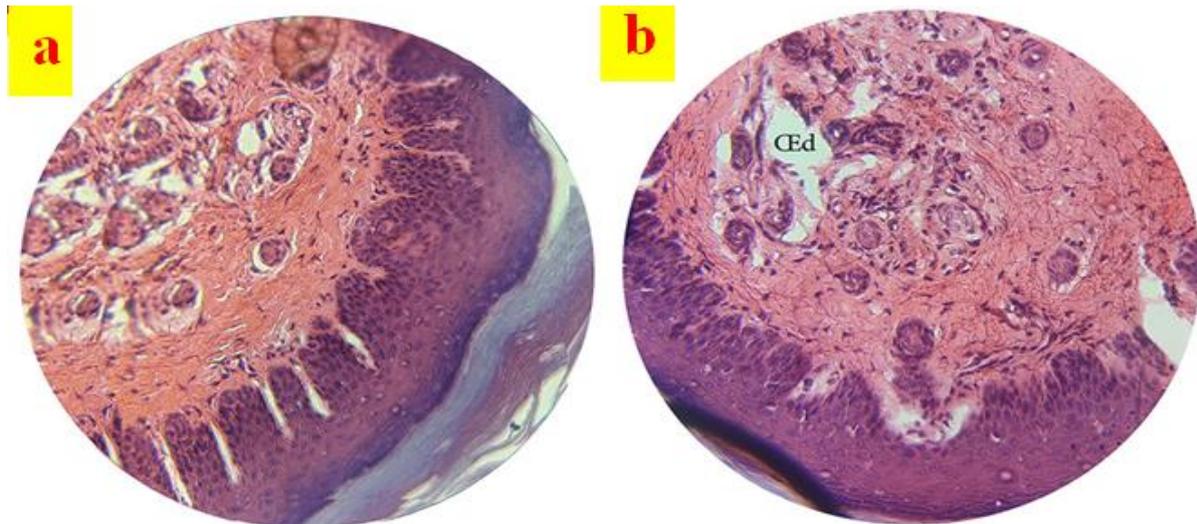


Figure 62 : Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris prétraitées par D2 (350mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az. Coloration H&E G×40. (A) : extrait aqueux, (B) extrait éthanolique. CEd : œdème.

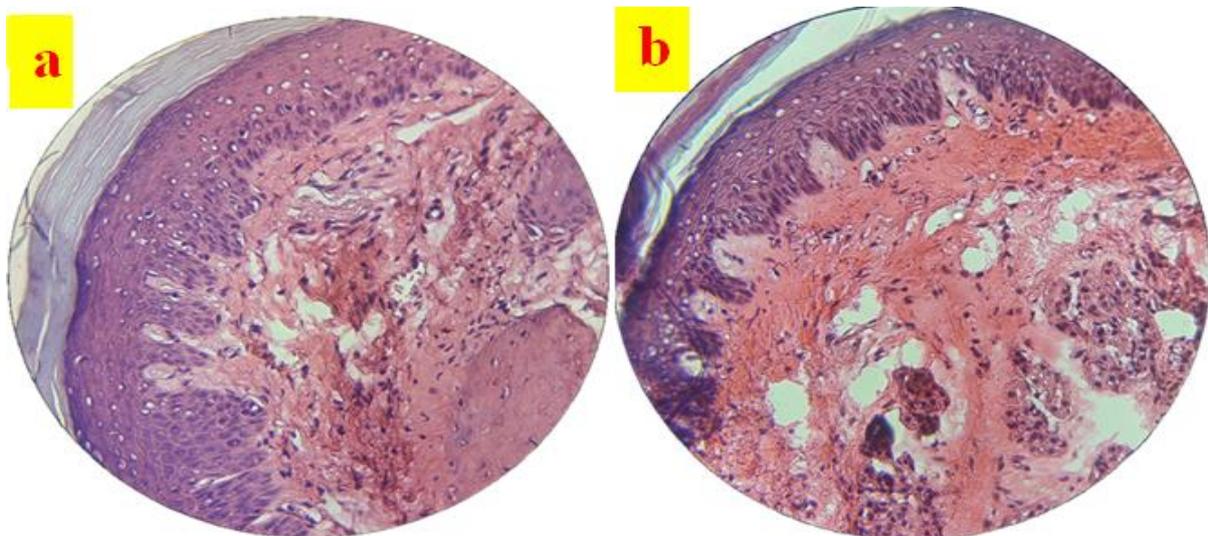


Figure 63: Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris prétraitées par D2 (350mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Ta. Coloration H&E G×40. (A) : extrait aqueux, (B) extrait éthanolique.

Résultats et discussion

Les figure 62, 63 représente les coupes histologiques des tissus cutanés des souris traitées par la deuxième dose (350 mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de *F. carica*. Le traitement par la dose de 350 mg/kg génère au niveau tissulaire une protection du derme avec moins d'œdème par rapport au prétraitement par la dose 1.

- **Histologie cutanée des pattes des souris traitées par les doses de 500 mg/kg (D3) des extraits de fruits de *F.carica* :**

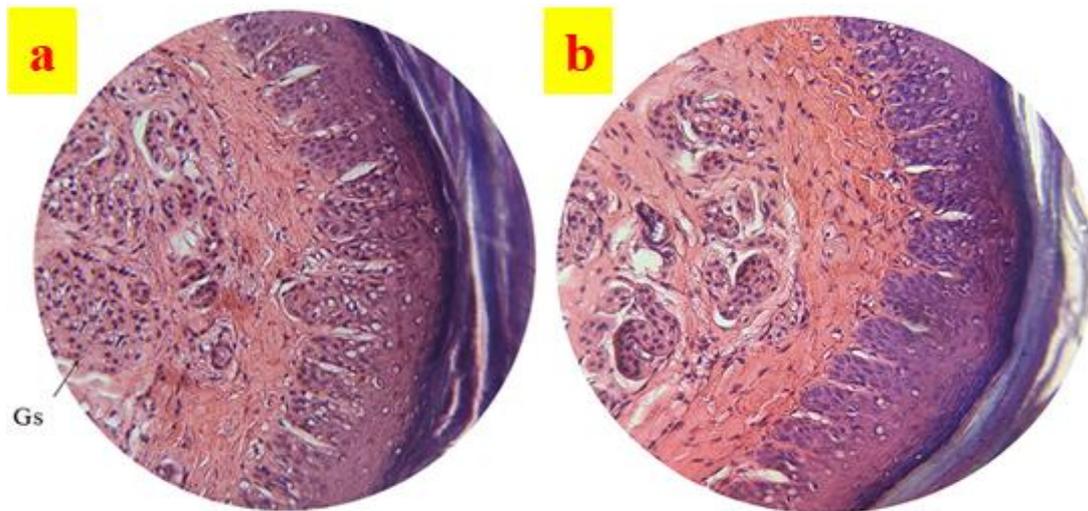


Figure 64 : Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris prétraitées par D3 (500mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az. Coloration H&E G×40. (A) : extrait aqueux, (B) extrait éthanolique. Gs : glande sébacée.

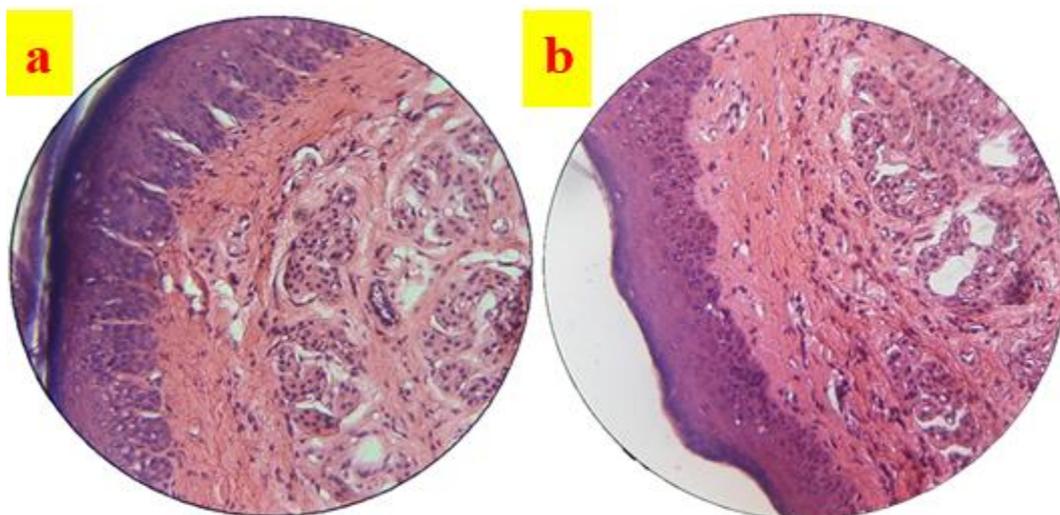


Figure 65: Coupes histologiques des tissus cutanés des pattes des souris prétraitées par D3 (500mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Ta. Coloration H&E G×40. (A) : extrait aqueux, (B) extrait éthanolique.

Résultats et discussion

L'examen microscopique des tissus des pattes des souris traitées par la dose de 500 mg/kg ne présentaient pas d'œdème, mais quelques rares lymphocytes migrants vers l'épiderme.

L'histopathologie des tissus des pattes des souris traitées avec l'extrait éthanolique à 250mg/kg présente un aspect proche de celui des souris traitées avec la même dose de l'extrait aqueux. Congestion du derme et léger infiltrat inflammatoire. Alors que le tissu des souris traitées avec 350mg/kg montre un tissu dermique sain avec peu de lymphocytes et des foyers œdémateux plus petits que chez les souris traitées avec 1^{ère} dose (250mg /kg).

Une disparition presque totale de l'infiltrat inflammatoire et d'œdème avec un aspect normal des différentes couches de la peau a été observée dans le tissu des pattes des souris traitées avec la 3^{ème} dose (500mg/kg) des extraits.

L'effet anti-inflammatoire dose dépendant présenté chez les extraits aqueux et éthanolique des fruits de *F.carica* est pourrait être dû à la richesse des extraits en composés phénoliques actifs détectés lors de leur dosage.

La présence de flavonoïdes et de polyphénols dans différentes parties de la plante *Ficus carica* L., à savoir les fruits, le latex et les feuilles ; est responsable des activités analgésiques et anti-inflammatoires (**Eteraf-Oskouei et al., 2015**).

De nombreux flavonoïdes et polyphénols ont été signalés pour leurs propriétés antioxydant, anticancéreuses, antibactériennes, cardioprotective et anti-inflammatoires (**Tungmunnithum et al., 2018**). De même, le contenu phénolique, tannins et alcaloïdes ont été étudiés pour leur potentiel thérapeutique en ce qui concerne les troubles inflammatoires (**Zhang et al., 2021**).

L'effet anti-inflammatoire des composés phénoliques serait dû à la régulation de l'activité cellulaire dans les cellules inflammatoires et à la modulation des activités de la phospholipase A2, cyclooxygénase (COX), lipoxygénase (LOX) impliquées dans le métabolisme de l'acide arachidonique comme ainsi que la modulation des enzymes du métabolisme de l'arginine (NOS), empêchant la sécrétion de autres médiateurs pro-inflammatoires en inhibant la clooxygénase-2/oxyde nitrique synthèse et en agissent comme des piègeurs de radicaux libres (**Bouhlali et al., 2020 ; Rasool et al., 2020**).

Résultats et discussion

5.3. Evaluation de l'activité antiulcéreuse *in vivo* :

Cette étude est basée sur la mise en évidence de l'activité gastro-protectrice des extraits aqueux et éthanoliqes de la variété Az et Ta des fruits de *F. carica* et de déterminer la variété et la dose efficace qui protège la muqueuse gastrique contre l'agent ulcérigène.

Plusieurs agents ulcérigènes peuvent induire l'ulcère gastrique *in vivo* tel que les AINS, le stress de l'immersion dans l'eau ou de contrainte du froid, l'acide acétique, l'histamine etc. (**Adinortey et al., 2013**). L'éthanol-HCl est l'un de ces modèles et qui a été choisi dans notre étude dont son choix était basé sur l'accessibilité aux produits, la facilité du protocole de travail et surtout sur le fait que plusieurs articles bien classés l'ont utilisé et obtenu de bons résultats.

L'Oméprazole (20mg/kg) a été utilisé comme molécule de référence (standard : STD) dans notre étude. Le choix de cette dose s'est fait à base de plusieurs littératures qui ont travaillé avec cette dose et ont trouvé un pouvoir gastro protecteur à cette dose tels que les travaux de **Boudaoud-Ouahmed et al. (2016) ; Nawale et al. (2019)**.

Cinq paramètres ont été examinés au cours de cette étude: l'analyse macroscopique qui s'intéresse aux lésions externes observables, l'étude du pH gastrique, d'acidité totale, l'effet des extraits sur la surface d'estomac et finalement une étude histologique qui détermine l'effet des extraits, de standard et de l'agent ulcérigène sur les tissus gastriques.

5.3.1. L'aspect macroscopique :

Les résultats de l'observation microscopique des estomacs des lots de souris normales et de ceux de souris ulcéreuses par le mélange HCl (0.6M) / Ethanol (80%) sont illustrés dans la **figures 66**.

Une muqueuse gastrique intacte est observée chez les souris du groupe normal qui n'ont pas été soumises à ulcération, c'est l'aspect normal d'estomac de souris saines.

L'observation macroscopique montre l'apparition des lésions gastriques au niveau de la partie mucoale de l'estomac, chez les souris ayant reçu le mélange HCl (0.6M) / Ethanol (80%) comme agent ulcérigène. Les lésions visibles multiples et sévères induites par l' HCl/ éthanol sur la muqueuse gastrique du groupe témoin sont apparues sous forme de bande allongée d'hémorragie et de saignement et des zones ulcéreuses bien claires.

Résultats et discussion

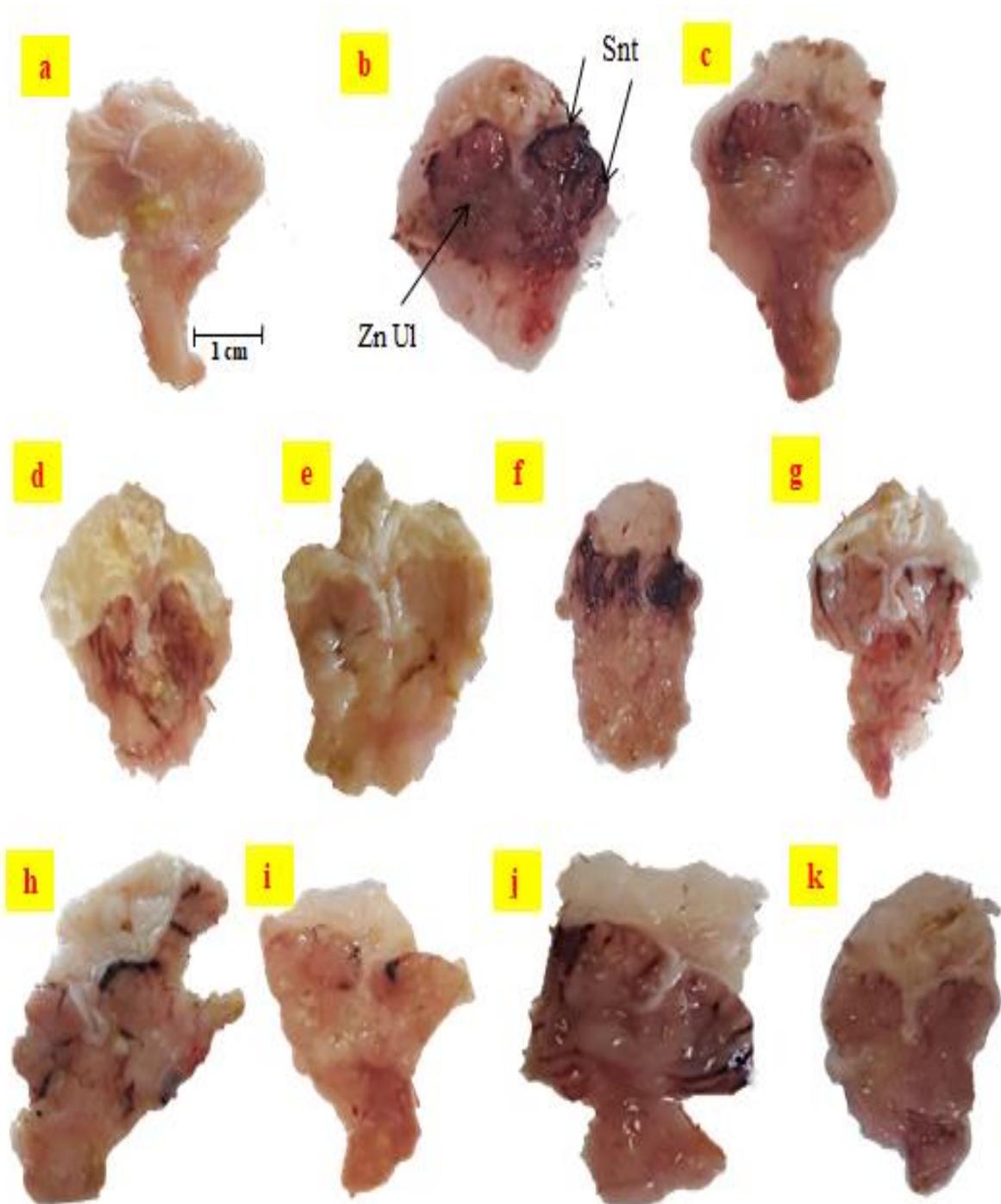


Figure 66: Aspect macroscopique des estomacs des souris. (a) : témoin négatif (sains); (b) : témoin positif (ulcéreux sans traitement), (c) : standard (Oméprazole 20 mg/kg) (d,e) : souris traitées par l'extrait aqueux lyophilisé de la variété Az à 350 et 500 mg/kg respectivement ; (f, g) souris traitées par l'extrait éthanolique de la variété Az à 350 et 500 mg/kg respectivement ; (h,i) : souris traitées par l'extrait aqueux lyophilisé de la variété Ta à 350 et 500 mg/kg respectivement ; (j,k) : souris traitées par l'extrait éthanolique de la variété Ta à 350 et 500 mg/kg respectivement. **Zn Ul** : zone ulcéreuse, **Snt** : saignement.

Résultats et discussion

L'estomac de groupe standard traité par l'Oméprazole à 20 mg/kg montre un aspect d'ulcère modéré moins aigu par rapport au témoin positif, ce qui dit que l'Oméprazole exerce un pouvoir gastro protecteur face à l'agent ulcerogène.

Les estomacs des groupes des souris ulcéreux traités par les extraits de *F. carica*, ont exhibé une protection et une nette réduction des lésions gastriques vis-à-vis des dommages observés chez les souris du groupe ulcéreux non traité. Cette réduction est intense chez les estomacs des souris traitées par les 2^{ème}s doses des extraits de figues.

La réduction des surfaces d'ulcères est fortement observée chez les estomacs traités par les extraits de la variété Az par rapport aux extraits de la variété Ta.

D'après l'analyse macroscopique on observe également que les estomacs traités par les extraits aqueux ont présentés des zones de lésion et d'ulcère moins importantes par rapport aux estomacs des souris traités par les extraits éthanoliques.

La lésion induite par le mélange HCl (0.6M) / Ethanol (80%) est appuie par plusieurs études qui ont utilisé le même agent ulcerogène et qui établir l'analyse macroscopique tels que les travaux de **Li et al. (2020)** et ceux de **Wang et al. (2021)**.

Les travaux de **Sidahmed et al. (2019)** qui ont porté sur l'étude macroscopique des estomacs ulcérés traité par l'Oméprazole à 20 mg/kg ont trouvé une protection de muqueuse gastrique semblable à celle de nos résultats.

A notre connaissance, aucune recherche n'a étudié l'aspect macroscopique des estomacs ulcérés traités par les extraits des fruits de *F.carica* notre étude est la première a évalué ce paramètre.

D'après ce paramètre on constate que les extraits ont exercé un pouvoir gastroprotecteur dose dépendant. Ce pouvoir est plus prononcé chez les extraits de la variété Az. Ceci doit soumettre à confirmation par l'étude des paramètres restants.

5.3.2. Etude de pH gastrique :

Les valeurs du pH gastrique et la comparaison de variation du pH entre lots des souris traitées par les divers extraits de fruit de *F.carica* sont illustrées dans la figure 67 et le tableau 23.

Résultats et discussion

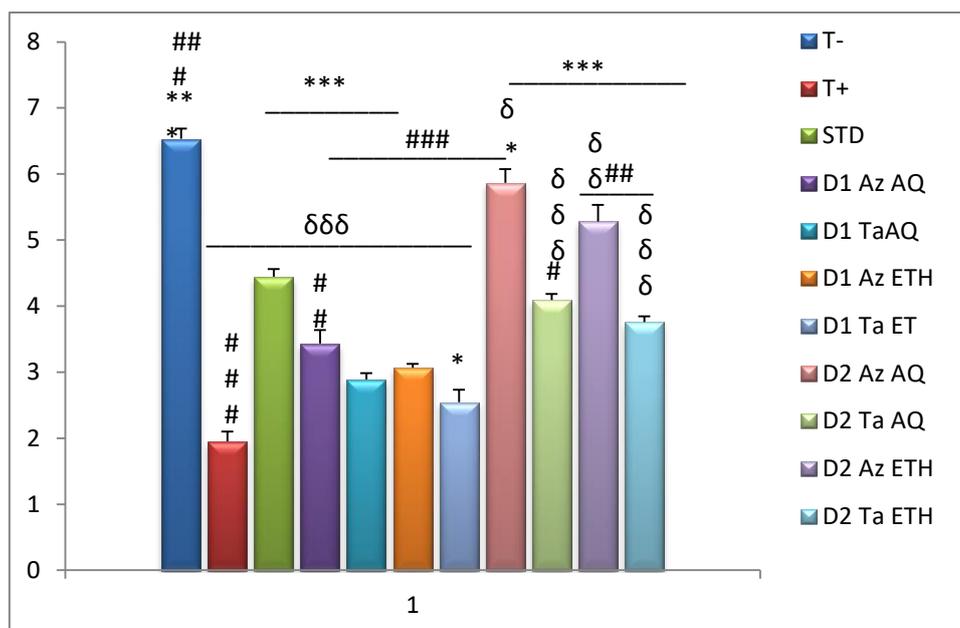


Figure 67: Variation du pH gastrique. Les valeurs sont données en moy±SEM (n=5). Significative *($p \leq 0,05$) ; hautement significative ** ($p \leq 0,01$) ; très hautement significative ***($p \leq 0,001$). Avec * (comparaison avec le T+); # (comparaison avec le STD); δ (comparaison avec le T-).

Tableau 23. Comparaison du pH gastrique des souris traitées par les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* aux deux doses D1 : 350mg/kg, D2 : 500 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
Valeurs du pH gastrique	3.43 ± 0.20	2.89 ± 0.09	3.06 ± 0.06	2.54 ± 0.18
D1 Az AQ	--	* $P \leq 0,05$	* $P \leq 0,05$	** $P \leq 0,01$
D1 Ta AQ	* $P \leq 0,05$	--	--	* $P \leq 0,05$
D1 Az ETH	* $P \leq 0,05$	--	--	* $P \leq 0,05$
D1 Ta ETH	** $P \leq 0,01$	* $P \leq 0,05$	* $P \leq 0,05$	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
Valeurs du pH gastrique	5.86 ± 0.20	4.09 ± 0.09	5.28 ± 0.24	3.75 ± 0.09
D2 Az AQ	--	*** $P \leq 0,001$	* $P \leq 0,05$	*** $P \leq 0,001$
D2 Ta AQ	*** $P \leq 0,001$	--	** $P \leq 0,01$	* $P \leq 0,05$
D2 Az ETH	* $P \leq 0,05$	** $P \leq 0,01$	--	*** $P \leq 0,001$
D2 Ta ETH	*** $P \leq 0,001$	** $P \leq 0,01$	*** $P \leq 0,001$	--

Résultats et discussion

Le témoin positif qui a reçu le mélange HCl/éthanol comme agent ulcerogène a marqué la valeur la plus basse du pH gastrique (1.95 ± 0.14) alors que le lot normal a présenté la valeur du pH la plus élevée (6.53 ± 0.15).

Le pH gastrique des souris de lot standard a marqué une valeur égale à 4.44 ± 0.11 . Cette valeur est inférieure à celle du lot T- avec une différence très hautement significative, tandis qu'elle est supérieure à celle du lot T+ avec une différence très hautement significative.

Toutes les souris traitées par les extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés aux deux doses ont présenté un pH gastrique supérieur à celui marqué chez le lot témoin positif avec une différence très hautement significative $***P \leq 0,001$ à l'exception de la 1^{er} dose de l'extrait Ta éthanolique où $*P \leq 0,05$. D'autre part, leur pH est inférieur à celui du témoin négatif avec $***P \leq 0,001$ à l'exception pour les souris des lots traités par les 2^{ème}s doses de l'extrait éthanolique et aqueux de la variété Az où les valeurs de P étaient de $**P \leq 0,01$ et $***P \leq 0,001$ successivement.

Les souris traitées par les 2^{ème}s doses de l'extrait éthanolique et aqueux de la variété Az ont marqué un pH gastrique supérieur à celui de standard avec une différence hautement et très hautement significative respectivement.

Le pH gastrique des souris traitées par les extraits de la variété Az à la dose de 500 mg/kg a marqué les valeurs les plus proches au pH du lot des souris normaux où l'extrait Az aqueux avait l'influence la plus puissante sur le pH gastrique avec une moyenne de (5.86 ± 0.20) avec une différence significatif. En comparaison avec la même dose des autres extraits, cette valeur est supérieure à celles marquées chez les lots traités par l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta dont le pH gastrique été égale à 4.09 ± 0.09 et 3.75 ± 0.09 successivement avec $***P \leq 0,001$. Le traitement avec la dose de 500 mg/kg de Az éthanolique a marqué un pH gastrique de 5.28 ± 0.24 avec $*P \leq 0,05$.

Les valeurs de pH gastrique enregistrées chez les souris du lot témoin négatif qui n'a pas subi l'agent ulcerogène sont identiques à celles rapportées par la littérature où elles étaient égales à 6.67 ± 0.58 et à 6.43 ± 0.21 chez les souris normales soumises à l'étude par **Li et al. (2015)** et **Maziero Alves et al. (2021)** respectivement. De même, **Shareef et al. (2022)**, rapportent des valeurs de pH gastrique égales à 6.116 ± 0.53 chez les rats normaux.

L'induction de l'ulcération par le mélange HCl (0.6M) / Ethanol (80%) a engendré une diminution du pH gastrique chez tous les lots ulcérés qui a atteint la valeur de (1.95 ± 0.14)

Résultats et discussion

chez le lot T+ non traité. ceci est appuyé par les recherches de **Djebli et al. (2021)** qui ont utilisé le même agent ulcérigène chez les rats et qui rapportent une valeur de pH gastrique égale à 3.4 ± 0.55 chez le T+. **Li et al. (2015)** confirment la réduction du pH gastrique exercé par l'agent ulcérigène qui est dans cette étude l'éthanol (75%). Les valeurs de pH ont atteint 2.51 ± 0.41 chez les souris du lot T+ (ulcéreux sans traitement).

Plusieurs études soutiennent la protection du pH gastrique marquée qui a été exercé par l'Oméprazole et rapportent des valeurs de pH gastrique supérieures au T+ (**Al Batran et al., 2013; Shareef et al., 2022**).

A la lumière de notre connaissance, aucune recherche antérieure n'a porté sur l'étude de l'effet des extraits de figes sur le pH des souris ulcérées. Nos résultats sont les premiers à établir ce paramètre d'étude.

Notre étude révèle que les extraits des *F. carica* ont un pouvoir protecteur du pH gastrique qui est dose dépendant et varie selon la variété de fruit où la variété Az a marqué le pouvoir le plus puissant. Le pouvoir dose dépendant été confirmé par plusieurs recherches qui ont abordé ce paramètre avec des extraits d'autres plantes médicinales.

Par exemple le travail abordé par **Al Batran et al. (2013)** sur les effets gastroprotecteurs de l'extrait de feuilles de *Corchorus olitorius* contre les lésions induites par l'éthanol chez les rats a trouvé des valeurs de pH croissantes et se rapprochent à celles du T- (sains) en fonction d'augmentation de la dose de traitement.

De même, le traitement des souris ulcérées par le même agent ulcérigène et traitées avec l'extrait polyphénolique du thé *Liubao* a marqué des valeurs du pH gastrique croissantes en augmentant la dose du traitement (**Qian et al., 2018**).

Ce paramètre d'étude confirme les résultats obtenus lors de l'analyse macroscopique cependant, d'autres paramètres doivent affirmer et compléter ces résultats.

5.3.3. Étude de l'acidité totale :

Les valeurs d'acidité totale marquées chez les souris et la comparaison de ses variations entre les lots des souris traitées par les divers extraits de fruit de *F.carica* sont illustrées dans la figure 68 et le tableau 24 Les résultats sont exprimés en (mEq/l)

Résultats et discussion

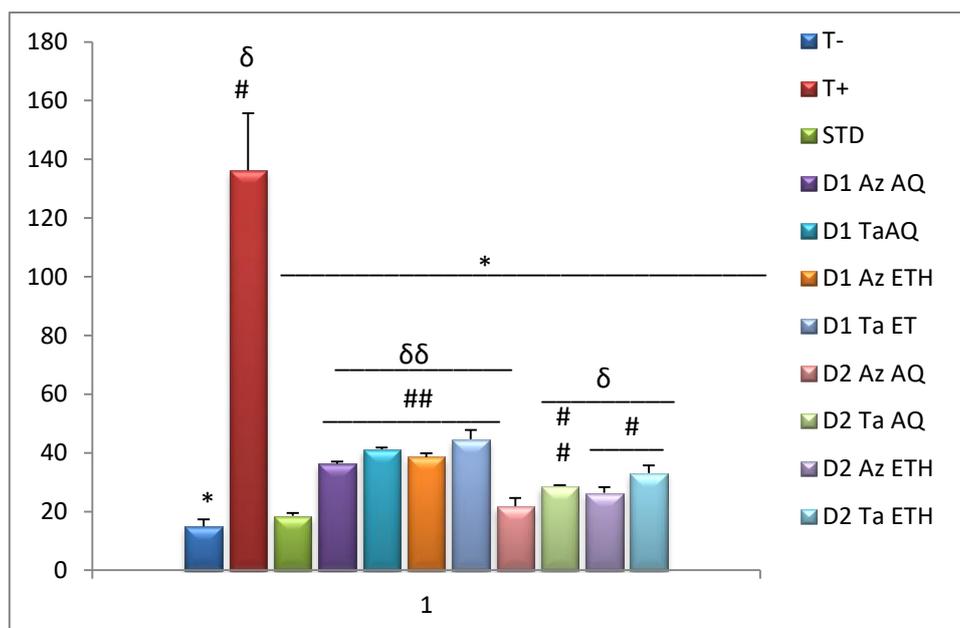


Figure 68: Variation de l'acidité totale. Les valeurs sont données en moy±SEM (n=5). Significative *(p<0,05) ; hautement significative ** (p<0,01) ; très hautement significative ***(p<0,001). Avec * (comparaison avec le T+); # (comparaison avec le STD); δ (comparaison avec le T-).

Tableau 24. Comparaison d'acidité totale des souris traitées par les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 350mg/kg, D2 : 500 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
Valeurs d'acidité totale (mEq/l)	36.23 ± 0.74	41.28 ± 0.53	38.60 ± 1.22	44.62 ± 3.18
D1 Az AQ	--	*P ≤ 0,05	--	--
D1 Ta AQ	*P ≤ 0,05	--	--	--
D1 Az ETH	--	--	--	--
D1 Ta ETH	--	--	--	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
Valeurs d'acidité totale (mEq/l)	21.77 ± 2.87	28.62 ± 0.30	26.38 ± 1.96	33.12 ± 2.65
D2 Az AQ	--	--	--	--
D2 Ta AQ	--	--	--	--
D2 Az ETH	--	--	--	--
D2 Ta ETH	--	--	--	--

Résultats et discussion

D'après la figure on constate que l'acidité totale est inversement proportionnelle au pH gastrique où la plus grande valeur a été marquée chez les témoins positifs avec 136.25 ± 19.44 (mEq/l) alors que la plus faible valeur été marquée chez le groupe T- (sain) avec 14.91 ± 2.48 (mEq/l).

L'acidité totale des souris du lot standard est égale à 18.54 ± 0.97 (mEq/l). Cette valeur est inférieure à celle du lot T+ avec une différence significative alors qu'elle est presque identique à celle du lot T- sans aucune différence significative signalée.

Tous les lots traités par les extraits de fruit de *F.carica* avaient marqué des taux d'acidité totale inférieur par rapport au lot T+ avec une différence significative. Par rapport au T- le traitement avec les premières doses des extraits avait marqué des valeurs supérieures avec une différence hautement significative $**P \leq 0,01$ alors que les valeurs les plus proches étaient des extraits des 2^{èmes} doses où les différences étaient significative $*P \leq 0,05$ à l'exception de la 2^{ème} dose de l'extrait aqueux de la variété Az qui n'a pas marqué une différence significative ni avec le lot T- ni avec le lot standard.

D'après le tableau aucune différence significative n'a été signalée entre les taux d'acidité totale marqués chez les souris traitées par les 2^{èmes} doses d'extraits. Idem pour le traitement par les 1^{ères} doses, la seule différence significative était marquée entre les 1^{ères} doses de traitement par les extraits aqueux des variétés Az et Ta où cette dernière été supérieure avec $*P \leq 0,05$.

L'induction d'ulcération gastrique a engendré une augmentation d'acidité totale. Ceci est en accord avec les résultats de **Sidahmed et al. (2019)**, où l'acidité totale atteint un taux de 197.09 ± 2.01 (mEq/l) chez le lot T+ des rats ulcéré par l'éthanol absolu.

De l'étude du paramètre d'acidité totale, on constate l'effet gastroprotecteur dose dépendant des extraits des fruits de *F. carica*

A la dose de 500 mg/kg, les extraits de fruits de *F.carica* ont présenté leurs effets idéals. Ceci est en accord avec les résultats de **Mansoury, (2019)** étudiant l'effet de la même dose de l'extrait éthanolique (80%) des feuilles de *F. carica* sur l'ulcération induite par l'indométacine chez les rats où le taux d'acidité totale été égal à 87.45 ± 6.22 mEq/l par rapport au lot T+ qui a marqué un taux de 183.87 ± 5.37 mEq/l.

L'effet dose dépendant confirme les résultats des paramètres précédentes cependant il est nécessaire d'être soutenu par l'étude de cet effet sur la surface d'estomac et histologiquement.

Résultats et discussion

5.3.4. L'effet des extraits des fruits de *F.carica* sur la surface d'estomac :

Les surfaces totales des estomacs, les surfaces des lésions gastriques, les indices d'ulcères et les pourcentages de protection sont montrés dans le tableau 25. Le Tableau 26 représente une comparaison des indices d'ulcères et les pourcentages de protection marquée chez les souris traitées par les extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de figes.

Tableau 25. L'effet de l'extrait aqueux et éthanoliques des deux variétés de figes sur l'ulcère gastrique induit par le mélange HCl/éthanol.

	Surface totale de l'estomac (mm ²)	Surface de lésion (mm ²)	Indice d'ulcère (%)	Pourcentage de protection (%)
Témoin négatif	332,64 ±69,06	-	-	-
Témoin positif (HCl/EtOH)	280,32 ±48.22	136.27 ±13.98	49.18 ±4.51 ^{###}	-
STD	366.226±62.30	112.87 ±20.23	31.29±6.86 ^{***}	35.75 ± 15.89
Az AQ 350 mg/kg	406.4 ±27.52	82.00 ± 6.58	20.17 ±0.78 ^{***###}	58.66 ±4.64 [#]
Az ETH 350 mg/kg	397.83 ± 69.60	90.10 ± 15.22	22.67 ± 0.41 ^{***#}	53.59 ±4.40 [#]
Ta AQ 350 mg/kg	419.90±68.78	117.77± 27.40	27.94 ±3.08 ^{***}	42.72 ±8.89
Ta ETH 350 mg/kg	466.96 ±74.23	117.84 ±20.42	25.19±0.38 ^{***}	48.36 ± 5.67
Az AQ 500 mg/kg	247.85 ± 51.92	17.21 ±3.58	6.96 ±0.52 ^{***###}	85.73 ±1.72 ^{###}
Az ETH 500 mg/kg	325.49 ±58.37	31.70± 7.85	9.66 ±1.31 ^{***###}	80.17 ± 3.34 ^{###}
Ta AQ 500 mg/kg	283.55 ±34.86	31.75 ±3.07	11.23 ±0.42 ^{***###}	76.95 ± 2.98 ^{###}
Ta ETH 500 mg/kg	338.56 ± 87.58	46.37 ± 12.09	13.69 ±0.44 ^{***###}	72.00 ± 2.36 ^{###}

(*) : Par rapport au témoin +, (#) Par rapport au standard: [#]*P<0.05(Significatif) ; ^{***}P<0.01 (hautement significatif) ; ^{***###}P<0.001 (très hautement significatif).

Résultats et discussion

Tableau 26. Comparaison des indices d'ulcères et les pourcentages de protection marquée chez les souris traitées par les extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de figes.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
D1 Az AQ	----	*** $P \leq 0,001$ ## $P \leq 0,01$	*** $P \leq 0,001$ ----	*** $P \leq 0,001$ # $P \leq 0,05$
D1 Ta AQ	*** $P \leq 0,001$ ## $P \leq 0,01$	--	** $P \leq 0,01$ # $P \leq 0,05$	----
D1 Az ETH	*** $P \leq 0,001$ ----	* $P \leq 0,01$ # $P \leq 0,05$	--	*** $P \leq 0,001$ ----
D1 Ta ETH	*** $P \leq 0,001$ # $P \leq 0,05$	----	*** $P \leq 0,001$ ----	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
D2 Az AQ	--	*** $P \leq 0,001$ ### $P \leq 0,001$	** $P \leq 0,01$ # $P \leq 0,05$	*** $P \leq 0,001$ ### $P \leq 0,001$
D2 Ta AQ	*** $P \leq 0,001$ ### $P \leq 0,001$	--	* $P \leq 0,05$ -----	*** $P \leq 0,001$ # $P \leq 0,05$
D2 Az ETH	** $P \leq 0,01$ # $P \leq 0,05$	* $P \leq 0,05$ -----	--	*** $P \leq 0,001$ ## $P \leq 0,01$
D2 Ta ETH	*** $P \leq 0,001$ ### $P \leq 0,001$	*** $P \leq 0,001$ # $P \leq 0,05$	*** $P \leq 0,001$ ## $P \leq 0,01$	--

(*) : En comparant l'indice d'ulcère ; (#) : en comparant le pourcentage de protection.

#* $P < 0,05$ (Significatif) ; ### $P < 0,01$ (hautement significatif) ; *** ### $P < 0,001$ (très hautement significatif).

Une diminution très hautement significative de l'indice d'ulcère a été observée chez les groupes prétraités avec les extraits aqueux et éthanoliques des fruits de *F.carica* aux deux doses ainsi que chez le group standard par rapport au groupe témoin positif (T+) $P < 0,001$.

Par rapport au standard, les extraits de la variété Ta à leur 1^{ère} dose ont donné des indices d'ulcère proches au standard sans différence significative $P > 0,05$. La signification été marqué chez l'extrait éthanolique et aqueux de la variété Az avec # $P \leq 0,05$ et ## $P \leq 0,01$ respectivement. Les 2^{ème}s doses de prétraitement avec les extraits des figes ont marqué les indices d'ulcère les plus bas avec une différence très hautement significative par rapport au standard ### $P \leq 0,001$.

Résultats et discussion

Le pourcentage de protection est disproportionnel avec l'index d'ulcère. Plus l'index d'ulcère est bas plus la proportion de protection est grande.

Le prétraitement des souris par les extraits de la variété Ta à la dose de 350 mg/kg présente un effet similaire avec celui du standard sans différence significative. Alors que celui des extraits de la variété Az avait marqué un effet supérieur au standard avec une différence significative $^{\#}P \leq 0,05$.

Les souris prétraitées par les extraits aqueux et éthanoliques à la dose de 500 mg/kg avaient marquées des pourcentages de protection supérieurs à celui du standard avec une différence très hautement significative $^{###}P \leq 0,001$.

En comparaison entre les extraits, on constate que le prétraitement avec les deux extraits des deux variétés à leurs deux doses présentent un effet gastroprotecteur contre l'ulcération induite par le mélange HCl (0.6M) / Ethanol (80%), cet effet est dose dépendant qui s'accroît aux doses de 500 mg/kg où les pourcentages de protection sont élevés. Il faut noter également que les extraits de la variété Az présentent des pourcentages de protections et un effet meilleur par rapport à ceux de la variété Ta.

Nos résultats sont supérieurs à ceux de **Mansoury, (2019)** qui rapportent un index d'ulcère égale à 23.75 ± 2.28 et un pourcentage de protection égale à 44.30% chez les rats ulcérés par l'indométacine et traités par la dose de 500 mg/kg de l'extrait éthanolique (80%) des feuilles de *F. carica*. Cependant ces résultats peuvent être en concordance avec nos résultats marqués chez les lots traités par la variété Ta à leurs 1^{ère}s doses.

L'effet dose dépendant des extraits est soutenu par les résultats de **Devi et al. (2014)**, qui évaluent l'effet des doses de 100 mg/kg et 200 mg/kg de l'extrait éthanolique des fruits de *F.carica* sur l'ulcère gastrique induit par la ligature de pylore chez les rats. Les rats traités par la dose de 100 mg/kg ont marqué un index d'ulcère égale à 15.78 ± 1.51 et un pourcentage de protection de 56.46 ± 1.21 alors que ceux traités par la dose de 200 mg/kg ont marqué un index d'ulcère égale à 13.85 ± 1.14 alors que le pourcentage de protection a atteint une proportion de 64.55 ± 1.59 une proportion qui est supérieure à celle de nos résultats vis-à-vis la dose.

Résultats et discussion

5.3.5. L'étude histologique :

Une étude histologique semblé être nécessaire pour confirmer l'effet gastroprotecteur des extraits de *F. carica* à l'échelle tissulaire.

➤ Tissu gastrique des groupes témoins (T- ; T+)

Les tissus gastriques des souris du groupe normal ainsi que du groupe ulcéré sont présentés dans la figure 69.

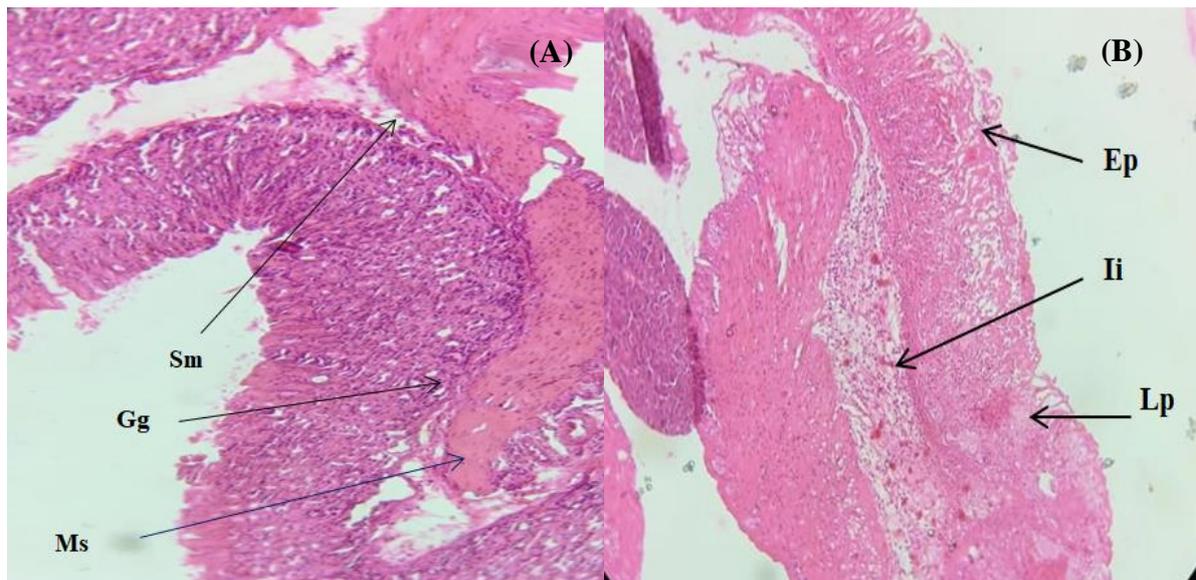


Figure 69: Coupes histologiques des tissus gastriques des souris des groupes témoins. Coloration H&E Gx40. (A) : témoin négatif (T-) Sain et normal ; (B) : témoin positif (T+) ulcéré avec le mélange HCl (0.6M) / Ethanol (80%). **Gg** : Glande gastrique; **Ms** : muscleuse ; **Sm**: sous muqueuse, **Ii** : infiltrat inflammatoire + congestion de sous muqueuse ; **Lp** : Lamina propria ; **Ep**: Epithélium.

L'examen microscopique du tissu gastrique des souris témoins négatifs qui n'ont pas reçu l'agent ulcérigène ni un prétraitement indique la présence d'un aspect physiologique normal avec sous muqueuse et glandes gastriques bien saines. Ceci est conforme à plusieurs recherches qui ont porté sur l'étude histologique du tissu gastrique chez la souris (**Boudaoud-Ouahmed et al., 2015 ; Yous et al., 2018**).

Le tissu gastrique du groupe témoin positif ulcéré par le mélange HCl (0.6M) / Ethanol (80%) présente une perte totale de l'architecture gastrique qui s'exprime par une destruction d'épithélium de surface, un immense infiltrat inflammatoire au niveau du lamina propria et la sous muqueuse et un élargissement d'espace de sous muqueuse. Nos résultats sont en accord avec ceux de **Boutemine et al. (2018)**, où une congestion des vaisseaux sanguins de la

Résultats et discussion

muqueuse, des érosions gastriques hémorragiques aiguës, un œdème de la muqueuse, des hémorragies sous-épithéliales et une infiltration de cellules inflammatoires ont été observé chez le tissu gastrique des souris ulcérées par l'éthanol. De même, les mêmes aspects ont été marqués chez les tissus gastriques des souris ulcérées par le mélange HCl/éthanol (Wang et al., 2021).

➤ Tissu gastrique des souris du groupe standard STD :

Le tissu gastrique de souris prétraitées par l'Oméprazole est présenté dans la **figure 70**.

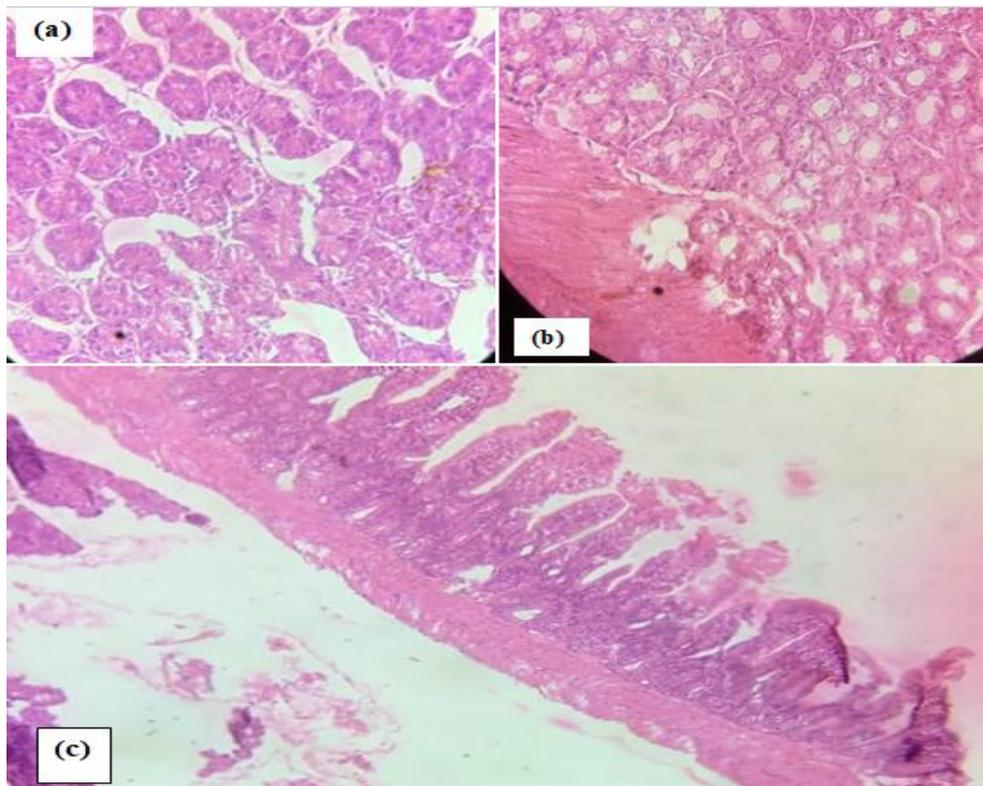


Figure 70: Coupes histologiques des tissus gastriques des souris du groupe standard prétraité avec l'Oméprazole à 20 mg/kg. Coloration H&E ; G×40.

L'aspect tissulaire gastrique chez le groupe des souris prétraitées par l'Oméprazole à 20 mg/kg présent : (a) une dilatation des fontes inter-glandulaires, (b) des glandes épithéliales conservées, (c) un épithélium focalement détruit. Ceci montre moins de lésions par rapport au témoin + ce qui prouve la protection exercé par l'Oméprazole à l'échelle tissulaire. Nos résultats sont en accordance avec ceux de Ma et al. (2022) rapportant la prévention partielle de la perte de cellules muqueuses gastriques suite au prétraitement avec l'Oméprazole 20 mg/kg.

Résultats et discussion

➤ Histologie gastrique des souris traitées par les doses de 350 mg/kg (D1) des extraits de fruits de *F.carica*:

Les tissus gastriques des souris prétraitées par les extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az et Ta à la dose de 350 mg/kg sont présentés dans les figures 71, 72 respectivement.

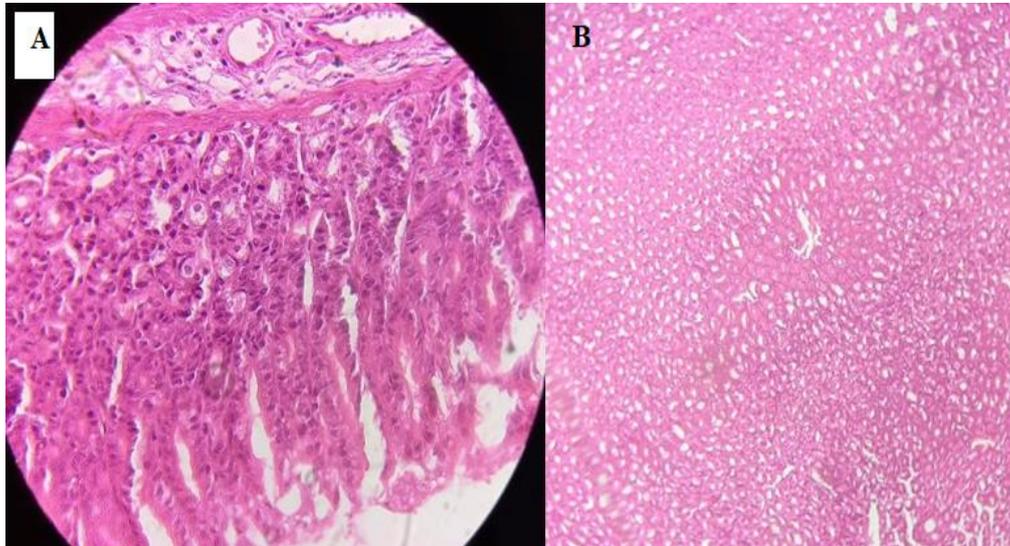


Figure 71: Coupes histologiques des tissus gastriques des souris prétraitées par D1 (350mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az. Coloration H&E G×40. (A) : extrait aqueux, (B) extrait éthanolique.

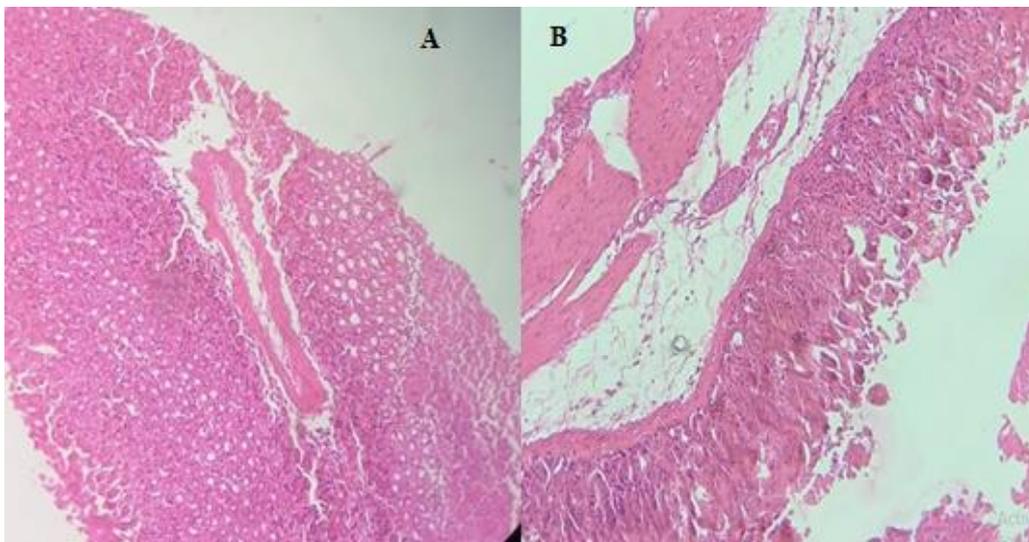


Figure 72 : Coupes histologiques des tissus gastriques des souris prétraitées par D1 (350mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Ta. Coloration H&E G×40. (A) : extrait aqueux, (B) extrait éthanolique.

Les tissus des souris prétraitées pas la dose de 350 mg/ kg des extraits aqueux et éthanolique de la variété Az présentent des glandes épithéliales conservées avec un discret infiltrat

Résultats et discussion

inflammatoire et une discrète congestion de la sous muqueuse chez les tissus du groupe prétraité par l'extrait aqueux (A) et une petite dilatation focale de lumière des glandes marquée chez le groupe prétraité avec l'extrait éthanolique (B). Ceci indique un aspect tissulaire gastrique meilleur chez les souris prétraitées par l'extrait aqueux par rapport à ceux prétraités par l'extrait éthanolique dans les limites de fragments étudiés.

Les souris prétraitées par l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta à D1 (350 mg/kg) présentent un tissu gastrique avec des glandes conservées, congestion et une dilatation des vaisseaux chez le tissu de groupe traité par l'extrait aqueux (A). Une détérioration focale de l'épithélium, une espace élargit de la sous muqueuse et une présence de congestion dans la sous muqueuse sont observées chez le tissu gastrique des estomacs du lot prétraité par l'extrait éthanolique (B).

Dans l'ensemble on peut dire que malgré la présence des petites congestions modérées par rapport à celle marqué chez les tissus du lot T+, le prétraitement par les extraits à leurs 1^{ère}s doses a présenté un effet gastroprotecteur semblable à celui exercé par l'Oméprazole. Cet effet gastroprotecteur est beaucoup plus marqué chez les tissus gastriques des souris prétraitées par les extraits de la variété Az notamment l'extrait aqueux.

➤ Histologie gastrique des souris traitées par les doses de 500 mg/kg (D2) des extraits de fruits de *F.carica*:

Les coupes histologique des tissus gastriques des souris prétraitées par les doses de 500 mg/kg des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az et Ta sont présentés dans les figures 73, 74 respectivement.

Les tissus des souris prétraitées pas la dose de 500 mg/ kg des extraits aqueux et éthanolique de la variété Az montrent un épithélium conservé par foyer, une surface épithéliale conservée par endroit et érosé par autres avec absence d'atrophie des glandes (a) et une architecture généralement conservée.

Les coupes histologiques des tissus gastriques des souris prétraitées par D2 (500mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Ta présentent des glandes conservées et une architecture gastrique conservée chez les tissus du groupe prétraité par l'extrait aqueux (A) tandis que une conservation des glandes et de la surface épithéliale avec un tout petit et discret infiltrat inflammatoire été observés chez les tissus du groupe prétraité par l'extrait éthanolique (B).

Résultats et discussion

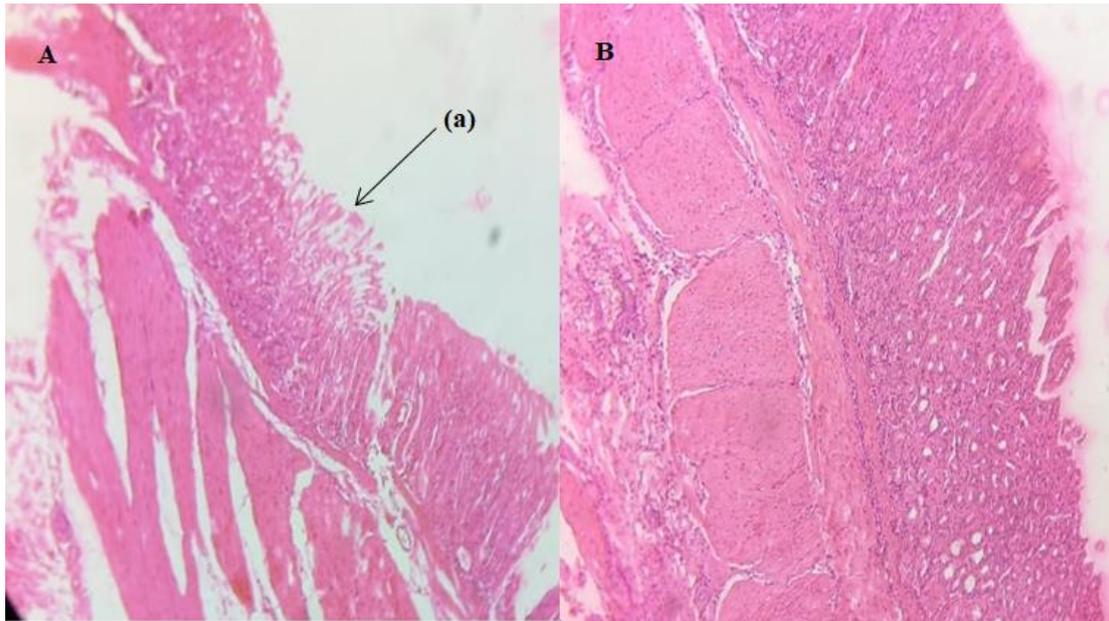


Figure 73: Coupes histologiques des tissus gastriques des souris prétraitées par D2 (500mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az. Coloration H&E G×40. (A) : extrait aqueux, (B) extrait éthanolique.

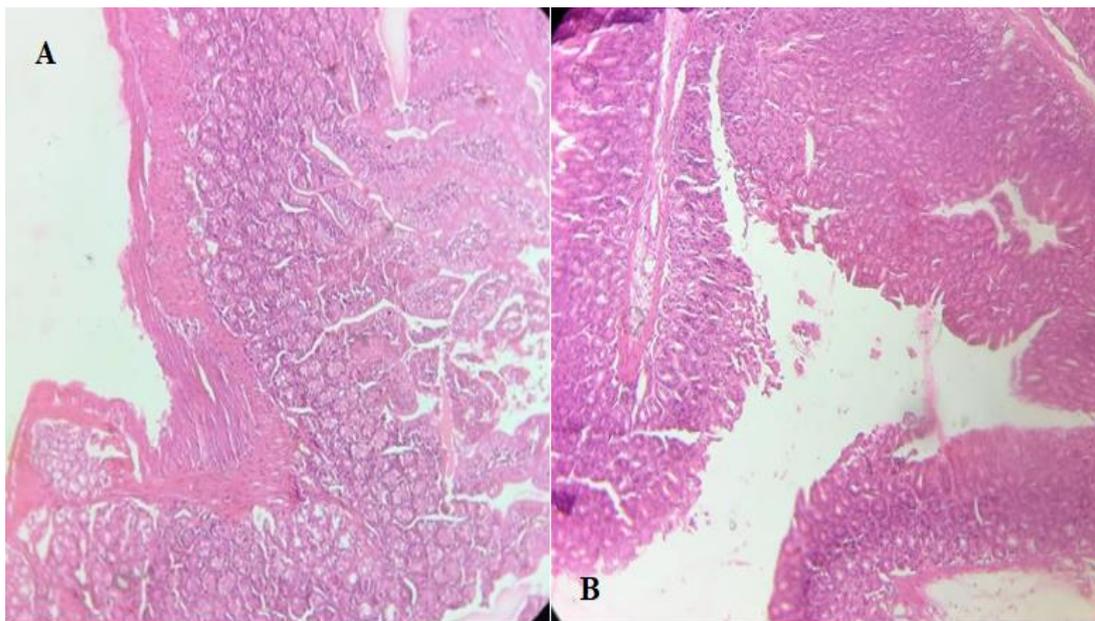


Figure 74: Coupes histologiques des tissus gastriques des souris prétraitées par D2 (500mg/kg) des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Ta. Coloration H&E G×40. (A) : extrait aqueux, (B) extrait éthanolique.

Egalement pour le traitement par la dose de 500 mg/kg, les tissus gastriques des souris traitées par les extraits de la variété Az ont présenté les aspects histologiques les moins altérés et détériorés par l'agent ulcérigène avec une prédominance de prétraitement par l'extrait aqueux.

Résultats et discussion

Les tissus gastriques des souris prétraitées avec les extraits de la dose de 500 mg/kg ont présenté un effet gastroprotecteur plus dominant que celui présenté par le prétraitement par la dose de 350 mg/kg ce qui dis que les extraits des fruits *F.carica* ont présenté un effet dose dépendant.

A notre connaissance aucun rapport dans la littérature n'a abordé l'effet des extraits de fruits de *F.carica* sur l'histologie de l'estomac. Cependant, l'effet dose dépendant des extraits de figues a été prouvé sur la protection de la muqueuse colique contre la destruction épithéliale et glandulaire dans la colite aiguë induite par le dextran sulfate de sodium (DSS) chez le rat **(Rtibi et al., 2018)**.

Notre étude se considère l'une des plus rares évaluant l'activité antiulcéreuse des extraits de fruits de *Ficus carica* L. les cinq paramètres adoptés au cours de l'étude visaient à confirmer l'effet gastroprotecteur des extraits et d'évaluer l'influence des extraits sur tous les niveaux.

Les lésions de la muqueuse gastrique induites par le HCl/éthanol chez la souris sont similaires aux symptômes de l'ulcère gastrique humain. Donc les souris ont été largement utilisées comme modèle expérimental animal pour évaluer l'innocuité de substances végétales actives ayant une efficacité potentielle dans la prévention et le traitement des ulcères gastriques **(Wang et al., 2021)**.

La muqueuse gastrique constitue une barrière défensive naturelle contre les agents pathogènes externes, le HCl et les produits chimiques toxiques. Cependant, lorsqu'elle est affectée par ces facteurs externes, les voies inflammatoires associées sont activées, ce qui entraîne une inflammation et un stress oxydatif *in vivo* **(Lichtenberger, 1999)**.

Gong et al. (2021), rapportent que dans le modèle d'induction d'ulcère gastrique par le mélange HCl/ éthanol, l'HCl endommage la muqueuse de l'estomac, tandis que l'éthanol provoque des lésions graves en supprimant la production de mucus et d'enzymes. Par la suite, cela crée un stress oxydatif qui modifie la perméabilité de la muqueuse gastrique pour produire des lésions hémorragiques, une friabilité de la muqueuse, un œdème sous-muqueux étendu, une infiltration de cellules inflammatoires et une perte de cellules épithéliales dans l'estomac, qui sont des caractéristiques distinctives de la blessure. De même, **Wang et al. (2021)** rapportent que les lésions d'estomac entraînent une diminution du flux sanguin de la muqueuse gastrique ; trouble de fonctionnement de la pompe Na^+/K^+ : Na^+ est pompé vers

Résultats et discussion

l'extérieur, K^+ est pompé vers l'intérieur, et les lésions augmentent le volume du suc gastrique et diminuent le pH du suc gastrique, aggravant encore les lésions de la muqueuse gastrique.

Tous ces mécanismes traduisent et expliquent la diminution excessive du pH, l'augmentation intense d'acidité totale, la destruction d'épithélium de surface, l'immense infiltrat inflammatoire au niveau du lamina propria et la sous muqueuse marquées lors de notre étude sur les divers paramètres physiologiques et histologiques chez les souris ulcérées.

L'Oméprazole est le médicament de référence utilisé pour le comparer aux extraits de fruits de *F.carica* testés. Dans la littérature, plusieurs études ont utilisé l'Oméprazole comme médicament standard pour la prévention des ulcères gastriques induits par l'éthanol ou par le mélange éthanol/HCl (**Shareef et al., 2022**).

Dans notre étude, l'Oméprazole a prouvé son efficacité dans le contrôle et la restauration du pH gastrique et d'acidité totale dans des taux plus ou moins proches aux normes. Ainsi qu'à l'échelle histologique, moins de lésions par rapport au témoin + et une conservation des glandes épithéliales ont été observées. Son effet se réfère à son mode d'action : l'Oméprazole est un inhibiteur de la pompe à protons qui est généralement utilisé pour traiter la décharge acide gastrique en inhibant la sécrétion d'acide dans la muqueuse gastrique (**Al Batran et al., 2013 ; Kotsuka et al., 2022**). L'Oméprazole est malgré son efficacité antiulcéreuse, présente certains inconvénients, avec des facteurs de risque d'hypomagnésémie, d'hypocalcémie et d'hyper-natrémie asymptomatiques ce qui conduit les chercheurs à se lancer dans une course de recherches pour trouver des composés naturels ou des plantes médicinales qui puissent remplacer les IPP de synthèse (**Shareef et al., 2022**).

Les extraits des fruits de *F.carica* ont exercé un effet gastroprotecteur notable, contrôlant et restaurant le pH gastrique et l'acidité totale à des taux les plus proches de la norme, marquant des pourcentages de protection importants et montrant les aspects histologiques les moins altérés et détériorés par l'agent ulcerogène

Sur la base ces cinq paramètres complémentaires étudiés, nous avons pu tirer les points suivants : les extraits de fruits de *F.carica* ont exercé un effet gastroprotecteur dose dépendant dont l'effet le plus prononcé était exercé par les extraits aqueux, les extraits de la variété Az ont présenté le pouvoir gastroprotecteur le plus puissant. On constate que ces résultats confirment ceux obtenus lors de l'évaluation de l'activité antiinflammatoire *in vivo*.

Résultats et discussion

La rareté des recherches abordant l'évaluation de l'activité antiulcéreuse *in vivo* des extraits de fruits de *F.carica* a rendu difficile la comparaison de nos résultats cependant, plusieurs extraits des plantes appartenant à la famille des Moraceae et au genre de *Ficus* ont été étudié et approuvé leur pouvoir gastroprotecteur sur des ulcères gastriques induits par diverses techniques *in vivo* tels que *Ficus arnottiana*, *Ficus deltoidea*, *Ficus exasperate*, *Ficus glomerata*, *Ficus religiosa* etc. (**Ardalani et al., 2020**).

L'effet gastroprotecteur des extraits des fruits de *Ficus carica* L. est peut être dû à leur richesse en composés phénoliques détectée lors de screening qualitatif et quantitatif. Dans ce contexte, **Jain. (2016)** a cité plusieurs plantes médicinales à potentiel gastroprotecteur dont l'effet réfère à la richesse en métabolites secondaires notamment les alcaloïdes, les flavonoïdes et les terpènes. De même, **Harsha et al. (2017)** rapportent que le potentiel des fruits et légumes pour lutter contre l'ulcère gastrique est attribué à leurs principaux composants « les substances phytochimiques » qui jouent le rôle des modulateurs efficaces des processus physiologiques dans la cellule. Parmi les différents composés phytochimiques, les phénoliques, les flavonoïdes, les tanins, les saponines, etc. interfèrent avec les mécanismes qui conduisent à l'ulcère gastrique et le préviennent ainsi.

Les mécanismes par lesquels les plantes médicinales agissent sur l'ulcère gastrique incluent la stimulation de la prolifération des cellules muqueuse, l'anti-oxydation et l'inhibition de la sécrétion d'acide et de l'activité de la H(+)/K(+)-ATPase. Certain plantes médicinales présentent également des propriétés antimicrobiennes (**Bi et al., 2014**).

Les acides phénoliques comme l'acide gallique et l'acide ellagique présentent un potentiel antiulcéreux en piégeant les radicaux libres. Les flavonoïdes et les tannins démontrent également une forte activité antisécrétoire et cytoprotectrice. De plus, les anthocyanes démontrent un effet antioxydant et cicatrisant significatif dans différents modèles expérimentaux d'ulcères (**Harsha et al., 2017**).

Les tanins, alcaloïdes, hydrates de carbone, saponines, huile volatile et anthocyanines exercent également un effet antisécrétoire et cytoprotecteur (**Harsha et al., 2017**).

Résultats et discussion

5.4. Evaluation de l'activité antioxydante *in vivo* :

L'activité antioxydante des extraits aqueux et éthanoliques des fruits de *F. carica* a été évaluée *in vivo* en utilisant des rats femelles comme modèle animal. Les lésions tissulaires induites par le CCl₄ sont considérées comme le modèle le plus couramment étudié et validé à ce jour chez le rat (Ali et al., 2022). C'est la raison pour laquelle, il été choisi comme modèle dans notre étude où l'hépatotoxicité est induite par l'injection intra-péritonéale d'une dose de 1.25 ml/kg du CCl₄ dans l'huile d'olive (1 :1). L'acide ascorbique à 50 mg/kg a été utilisé comme standard. Cette dose est utilisée depuis longtemps tels que les travaux effectués par Halim et al. (1997). Plusieurs tests ont été réalisés pour déterminer l'effet curatif des extraits de deux variétés, et cela à travers le dosage des paramètres biochimiques, la mesure des taux hépatiques et rénaux des protéines totales, de MDA et de CAT, l'étude histologique.

5.4.1. Variation du poids corporels :

La variation du poids des rats constitue un paramètre très important. Le suivi régulier des rats nous a amené à obtenir les valeurs relatives présentées au tableau ci-dessous.

Tableau 27. Evolution du poids corporel (g) des rats des lots T-, T+, et traités par les extraits de fruits de *F. Carica* durant l'expérimentation.

Lot	J 0	24h CCl ₄		Jf		
	Poids	Poids	TC %	Poids	TC%	
T-	160.8±1.78	162.7±1.48	1.18	164±4.52	1.99	
T+ CCl ₄	207.4±3.28	186.6±3.36 ^{***}	-10.02	190±4.30 ^{***}	-8.38	
STD (vit C)	169.8±4.38	161.8±2.77 ^{**}	-4.71	176.4±7.50	3.88	
Dose 1 (300 mg/kg).	Az AQ	178.6±4.21	166.6±2.07 ^{***}	-6.71	178.8±6.09	0.11
	Ta AQ	174.8±3.70	166.8±3.42 ^{**}	-4.57	173.6±6.95	-0.68
	Az ETH	187.4±1.14	181±2.82 ^{**}	-3.41	197.2±6.83 [*]	5.22
	Ta ETH	167.8±3.11	151.4±5.03 ^{***}	-9.77	163±5.70	-2.86
Dose 2 (600 mg/kg).	Az AQ	180.4±3.36	173.4±2.51 ^{**}	-3.88	186.6±8.35	3.43
	Ta AQ	177±4.63	167.2±2.86 ^{**}	-5.53	183.6±2.70 [*]	3.72
	Az ETH	183.6±3.43	177.00±4.79 [*]	-3.59	192.4±7.56 [*]	4.79
	Ta ETH	171.4±2.50	162.4±5.02 ^{**}	-5.25	176±6.81	2.68

Chaque valeur représente la moyenne ± SEM de 5 rats lot. *p<0.05 ; **p<0.01; ***p<0.001 Significativement différent du premier jour.

Résultats et discussion

Après 24 heures de l'injection intra péritonéale de CCl_4 , une perte de poids significative voir même très hautement significative par rapport au poids initiale a été marqué chez tous les groupes intoxiqué où le taux de croissance allait de -3.41% jusqu'à -10.02%, cette perte est suivie d'une récupération du poids chez tous les lots traités par les extraits des deux variétés de figes ainsi que par la vitamine C (groupe STD) avec des taux de croissance allant de -2.86 jusqu'à 5.22 %. Par ailleurs cette récupération du poids était toujours faible chez le lot T+ avec un taux de croissance de -8.38 % et $**P < 0.01$ par rapport au premier jour de l'expérimentation.

Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par **Truong et al. (2014)** et de **Dutta et al. (2018)**, qui soulignent la perte de poids corporel chez les souris intoxiqué par le CCl_4 .

La diminution de poids corporels dont l'intoxication par CCl_4 est généralement attribuer à une toxicité hépatique aiguë mise en évidence par une perte de poids significative (**Zhang et al., 2020**).

L'administration orale des extraits aqueux et éthanoliques des fruits de figes et de vitamine C a rétablie un gain de poids. Les extraits de *F.carica* n'ont présenté aucun trouble dans la croissance avec une l'augmentation continuer du poids corporel dans le temps depuis le commencement du traitement.

La capacité des rats traités avec des extraits de *F.carica* à récupérer et rengainer du poids est due à leur capacité et efficacité contre l'hépatotoxicité induite, ce qui a conduit à une bonne croissance des rats. Cette même corrélation a été établie par **Nemiche et al. (2022)** pour expliquer le maintien de la croissance normale des rats intoxiqués par le nickel traités par l'extrait aqueux de la variété Ta des fruits de *F.carica*.

5.4.2. Détermination des paramètres biochimiques :

Pour le dosage biochimique, cinq paramètres hépatiques ont été étudiés : l'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT), la bilirubine totale (BILT), la bilirubine Directe (BILD) et la phosphatase alcaline (PAL).

➤ Dosage d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou du glutamate oxaloacétate transaminase (GOT):

Les variations des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) aux différents groupes des rats sont présentées dans la figure et le tableau suivants. Les résultats sont exprimés en UI/l.

Résultats et discussion

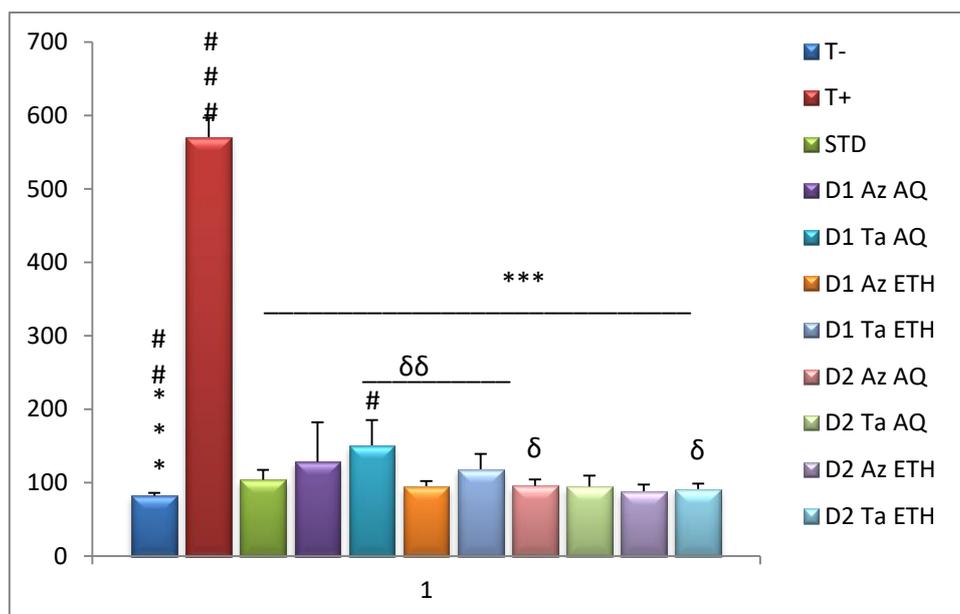


Figure 75 : Dosage d'Aspartate aminotransférase sérique. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *(p<0,05) ; hautement significative ** (p<0,01) ; très hautement significative *** (p<0,001). Avec * (comparaison avec le T+); # (comparaison avec le STD) ; δ (comparaison avec le T-).

Tableau 28. Comparaison des valeurs d'ASAT enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 300mg/kg, D2 : 600 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
Valeurs d'ASAT UI/l.	128 \pm 54.17	150.6 \pm 34.43	95 \pm 7	118.4 \pm 20.45
D1 Az AQ	--	--	--	--
D1 Ta AQ	--	--	**P \leq 0,01	--
D1 Az ETH	--	**P \leq 0,01	--	*P \leq 0,05
D1 Ta ETH	--	--	*P \leq 0,05	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
Valeurs d'ASAT UI/l.	95.4 \pm 8.90	94.8 \pm 14.53	88.2 \pm 9.25	91.4 \pm 7.16
D2 Az AQ	--	--	--	--
D2 Ta AQ	--	--	--	--
D2 Az ETH	--	--	--	--
D2 Ta ETH	--	--	--	--

Résultats et discussion

Tableau 29. Comparaison des valeurs d'ALAT enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 300mg/kg, D2 : 600 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
Valeurs d'ALAT U/l.	143.6 ± 10.54	170.2 ± 14.20	132.6 ± 15.56	150.6 ± 10.99
D1 Az AQ	--	* $P \leq 0,05$	--	--
D1 Ta AQ	* $P \leq 0,05$	--	** $P \leq 0,01$	* $P \leq 0,05$
D1 Az ETH	--	** $P \leq 0,01$	--	--
D1 Ta ETH	--	* $P \leq 0,05$	--	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
Valeurs d'ALAT U/l.	114.4±10.52	111 ± 4.06	106 ± 9.13	115.8±12.73
D2 Az AQ	--	--	--	--
D2 Ta AQ	--	--	--	--
D2 Az ETH	--	--	--	--
D2 Ta ETH	--	--	--	--

L'intoxication par le tétrachlorure de carbone a provoqué une augmentation sérique du niveau d'alanine aminotransférase qui a atteint un taux de 594.8 ± 38.54 U/l chez le groupe témoin positif avec $P < 0,001$ par rapport au groupe normal (126 ± 9.13 U/l), au standard (161.8 ± 5.40 U/l) et aux groupes traités par les extraits aqueux et éthanoliques aux deux doses où une maîtrise de cette augmentation a été marquée. Les groupes traités par les extraits de la variété Ta à la dose de 300 mg/kg ont donné un taux sérique semblable à celui du standard ($P > 0.05$) alors que ceux traité par les extraits de la variété Az ont présenté des taux meilleurs.

L'effet réducteur des taux d'ALAT exercé suite au traitement par les extraits de figes est dose dépendant sans aucune différence significative marquée entre les lots traité par les doses de 600 mg/kg.

➤ Dosage de bilirubine totale (BILT):

Les valeurs en bilirubine totale sérique des rats sont présentées dans la figure 77. Le tableau 30 récapitule une comparaison en taux de BILT entre les diverses doses de traitement. Les résultats sont exprimés en mg/l.

Résultats et discussion

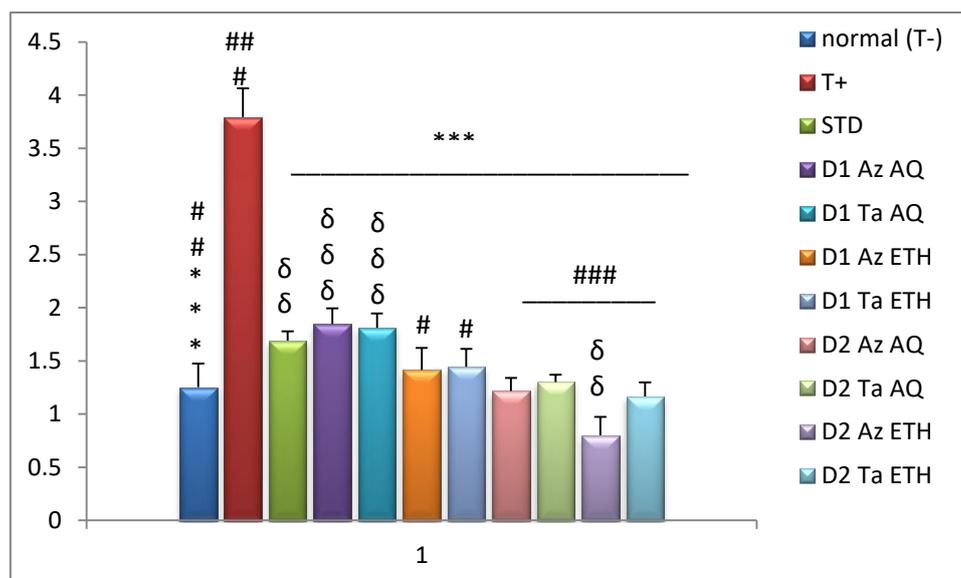


Figure 77: Dosage de bilirubine totale (BILT). Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *(p<0,05) ; hautement significative ** (p<0,01) ; très hautement significative *** (p<0,001). Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD) ; δ (comparaison avec le T-).

Tableau 30. Comparaison des valeurs de bilirubine totale (BILT) enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 300mg/kg, D2 : 600 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
Valeurs de BILT mg/l	1.84 \pm 0.14	1.81 \pm 0.13	1.41 \pm 0.20	1.44 \pm 0.16
D1 Az AQ	--	--	*P \leq 0,05	*P \leq 0,05
D1 Ta AQ	--	--	*P \leq 0,05	*P \leq 0,05
D1 Az ETH	*P \leq 0,05	*P \leq 0,05	--	--
D1 Ta ETH	*P \leq 0,05	*P \leq 0,05	--	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
Valeurs de BILT mg/l	1.21 \pm 0.12	1.3 \pm 0.07	0.79 \pm 0.17	1.16 \pm 0.13
D2 Az AQ	--	--	**P \leq 0,01	--
D2 Ta AQ	--	--	***P \leq 0,001	--
D2 Az ETH	**P \leq 0,01	***P \leq 0,001	--	**P \leq 0,01
D2 Ta ETH	--	--	**P \leq 0,01	--

Les rats du lot témoin positif qui ont subi le CCl₄ par injection intrapéritonéale et qui n'ont pas reçu aucun traitement marquent un taux en BILT égale à 3.79 \pm 0.26 cette teneur est plus élevée (P \leq 0,001) par rapport aux rats du groupe T- (1.25 \pm 0.22) ; du standard (1.69 \pm 0.085) et des groupes traités par les extraits de *F.carica*.

Résultats et discussion

En comparaison avec le groupe T-, aucune différence significative n'a été marquée chez les lots du traitement par les extraits de figues à l'exception des groupes traités par l'extrait AQ à 300 mg/kg qui ont marqué des valeurs supérieures ($***P \leq 0,001$) et le groupe traité par l'extrait éthanolique de la variété Az qui a marqué une valeur inférieure ($**P \leq 0,01$).

Quant au groupe standard, les groupes traités par les extraits aqueux à la 1^{ère} dose ont marqué des taux proches sans différence significative signalée. Les groupes traités par la même dose des extraits éthanoliques ont marqué des taux inférieurs au standard avec ($*P \leq 0,05$). Tous les groupes traités par les extraits de figues à la dose de 600 mg/kg ont marqué des taux en BILT inférieurs avec une différence très hautement significative.

D'après les résultats du tableau, aucune différence significative n'a été marquée entre : les groupes traités par les premières doses de l'extrait éthanolique des deux variétés, les groupes traités par les premières et les deuxièmes doses de l'extrait aqueux des deux variétés et les groupes traités par les deuxièmes doses des extraits aqueux et éthanoliques de la variété Ta.

➤ Dosage de bilirubine Directe (BILD):

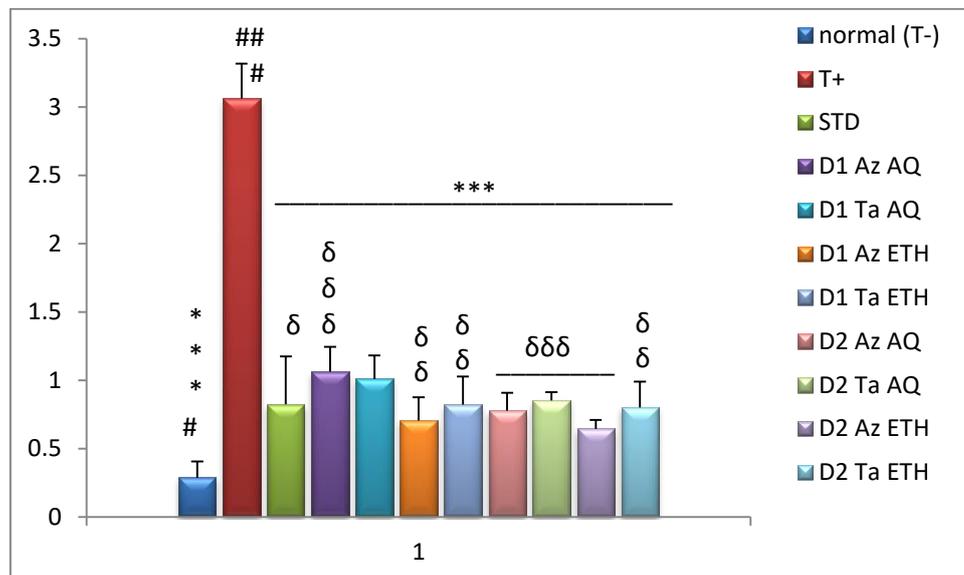


Figure 78: Dosage de bilirubine Directe sérique. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative $*(p<0,05)$; hautement significative $** (p<0,01)$; très hautement significative $***(p<0,001)$. Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD) ; δ (comparaison avec le T-).

Résultats et discussion

Tableau 31. Comparaison des valeurs de bilirubine directe (BILD) enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 300mg/kg, D2 : 600 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
Valeurs de BILD mg/l	1.06 ± 0.18	1.01 ± 0.17	0.70 ± 0.16	0.82 ± 0.20
D1 Az AQ	--	--	* $P \leq 0,05$	--
D1 Ta AQ	--	--	* $P \leq 0,05$	--
D1 Az ETH	* $P \leq 0,05$	* $P \leq 0,05$	--	--
D1 Ta ETH	--	--	--	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
Valeurs de BILD mg/l	0.77 ± 0.12	0.85 ± 0.05	0.64 ± 0.06	0.80 ± 0.18
D2 Az AQ	--	--	--	--
D2 Ta AQ	--	--	*** $P \leq 0,001$	--
D2 Az ETH	--	*** $P \leq 0,001$	--	--
D2 Ta ETH	--	--	--	--

La figure 78 et le tableau 31 présentent les taux en BILD marqués chez les rats étudiés ainsi une comparaison entre les taux en BILD chez les groupes traités par les extraits de *F.carica*. Les résultats sont exprimés en mg/l.

Un taux en BILD très élevé (3.06 ± 0.25 mg/L) a été enregistré chez le groupe T+ par rapport au groupe T- (0.28 ± 0.11 mg/L) et au groupe standard (0.82 ± 0.35 mg/L) avec une différence très hautement significative.

Aucune différence significative n'a été marquée en taux de BILD chez les lots traités par les extraits des figes par rapport au lot standard ($P > 0.05$).

Les extraits de figes ont présenté un effet dose dépendant sur la diminution du taux de BILD. Concernant la dose 1 (300 mg/kg), aucune différence significative n'a été présente entre les rats traités par les extraits aqueux des deux variétés ainsi avec l'extrait éthanolique de la variété Ta. Le traitement des rats par l'extrait éthanolique de la variété Az a donné un effet meilleur par rapport aux traitements par les extraits aqueux des deux variétés avec $P \leq 0.05$. Pour la dose de 600 mg/kg, la seule différence significative été marqué chez le lot traité par l'extrait éthanolique de la variété Az qui a exercé un pouvoir important sur la diminution du taux de BILD par rapport à l'extrait aqueux de la variété Ta avec *** $P \leq 0,001$.

Résultats et discussion

➤ Dosage de phosphatase alcaline (PAL):

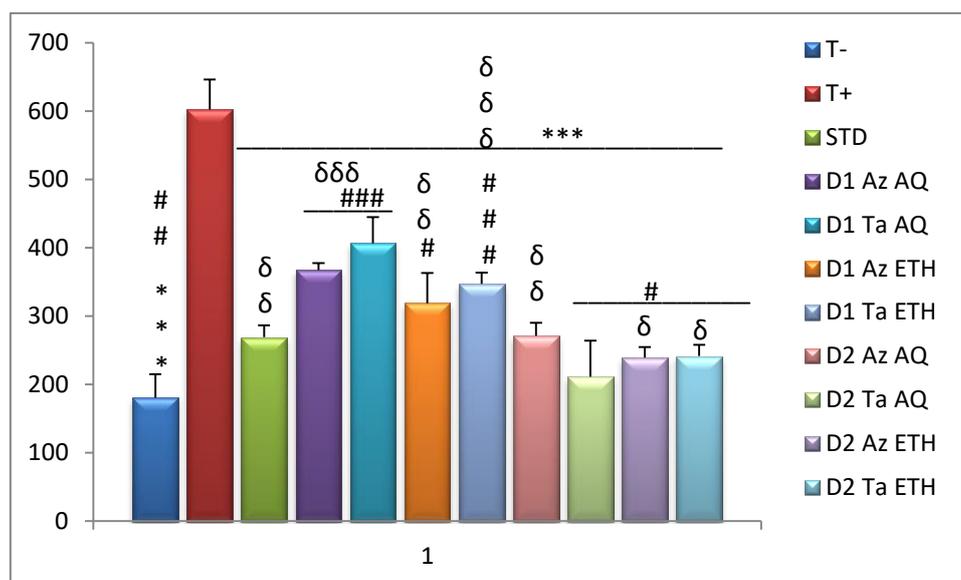


Figure 79: Dosage de phosphatase alcaline sérique. Les valeurs sont données en moy ± SEM (n=5). Significative *(p<0,05) ; hautement significative ** (p<0,01) ; très hautement significative *** (p<0,001). Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD) ; δ (comparaison avec le T-).

Tableau 32. Comparaison des valeurs de phosphatase alcaline (PAL) enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 300mg/kg, D2 : 600 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
Valeurs de PAL μL/L	367.2 ± 10.18	406.4 ± 38.29	318.8 ± 44	347.2 ± 16.14
D1 Az AQ	--	--	*P ≤ 0,05	*P ≤ 0,05
D1 Ta AQ	--	--	*P ≤ 0,05	*P ≤ 0,05
D1 Az ETH	*P ≤ 0,05	*P ≤ 0,05	--	--
D1 Ta ETH	*P ≤ 0,05	*P ≤ 0,05	--	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
Valeurs de PAL μL/L	270.8 ± 19.57	211.4 ± 52.60	239.4 ± 15.46	241.6 ± 16.33
D2 Az AQ	--	*P ≤ 0,05	*P ≤ 0,05	*P ≤ 0,05
D2 Ta AQ	*P ≤ 0,05	--	--	--
D2 Az ETH	*P ≤ 0,05	--	--	--
D2 Ta ETH	*P ≤ 0,05	--	--	--

Les taux en phosphatase alcaline marqués chez les rats étudiés ainsi la comparaison entre les taux en PAL chez les groupes traités par les extraits de *F.carica*. sont présentés dans la figure 79 et le tableau 32.

Résultats et discussion

Le taux en PAL le plus élevé a été marqué chez le groupe T+ avec une valeur égale à 602.2 ± 43.63 et une différence très hautement significative par rapport à T- ($180.2 \pm 34.85 \mu\text{L/L}$) ; au standard ($269 \pm 17.56 \mu\text{L/L}$) et aux groupes traités par les extraits de fruits de *F.carica*.

L'effet sur la réduction des taux de PAL exercé par les extraits des figues est dose dépendant, l'effet réducteur du PAL suite au traitement par les extraits à la dose 1 est inférieur à celui du standard. Ce dernier à son tour a montré un effet inférieur à ceux de traitement par les extraits à la dose de 600 mg/kg.

D'après le tableau on note que pour la première dose, les extraits aqueux des variétés Az et Ta ont présenté un effet similaire ($P > 0.05$), idem pour les extraits éthanoliques des deux variétés. Pour la dose de 600 mg/kg le traitement par les extraits éthanoliques des deux variétés a donné un effet réducteur du PAL semblable ($P > 0.05$) alors qu'une différence significative a été observée entre les extraits aqueux des deux variétés.

Les résultats indiquent que l'injection intra-péritonéale du CCl_4 induit une augmentation très hautement significative ($P \leq 0.001$) des taux des transaminases sériques (ASAT, ALAT), des bilirubines (BILT et BILD) et de la phosphatase alcaline par rapport aux rats témoins normaux ainsi que les rats traités ceci est confirmé par plusieurs études qui ont établie l'effet hépatotoxique de CCl_4 sur les paramètres sériques hépatiques chez les rats (Ubhenin et al., 2016; El-Hadary et al., 2019). Ces enzymes métaboliques importantes sont initialement présentes dans le cytoplasme des cellules hépatiques qui lors d'une hépato-pathie, s'infiltrant dans la circulation sanguine en conformité avec l'étendue des dommages au foie (Osadebe et al., 2012). Pour cela, l'augmentation des taux sanguins de ces enzymes sert comme une indication d'une lésion hépatique (Olayode et al., 2020) traduisant les augmentations marquées par nos résultats et confirmant les dommages hépatiques causés par le CCl_4 .

Le traitement par les extraits aqueux et éthanoliques réduit le taux des transaminases, des bilirubines et de la phosphatase alcaline de façon dose dépendante. Ceci indique que ces extraits protègent les hépatocytes contre les attaques de CCl_4 et diminuent les fuites d'enzymes intracellulaires, en préservant la membrane plasmique. En effet, il a été rapporté que l'extrait aqueux, l'extrait brute méthanolique, et l'extrait de n-hexane des fruits de *F. carica* ont diminué le taux des transaminases hépatiques, d'ALP, et des bilirubines de façon dose dépendante chez les souris intoxiqués par le tétrachlorure de carbone (Hira et al., 2021), ce qui en accord avec nos résultats. De même, l'extrait aqueux de la variété Ta des figues

Résultats et discussion

induit la diminution d'AST, d'ALT et de l'ALP chez les rats intoxiqués par le nickel (**Nemiche et al., 2022**).

Le taux d'ASAT et d'ALAT sérique a diminué sous l'effet du prétraitement par l'extrait des fruits de *F.carica* chez le model d'hépatotoxicité induite par les rayons gamma chez les rats (**Fouad et al., 2019**).

En outre, le traitement avec des figes comme diète a diminué les taux en transaminase sérique (ASAT, ALAT) contre le stress oxydatif et l'hépatotoxicité induite par l'éthanol chez les rats (**Turan et Celik, 2016**).

Le mécanisme d'endommagement du CCl₄ peut être expliqué comme un dommage oxydatif causé par la peroxydation des lipides qui commence après la conversion du CCl₄ en radicaux libres (**Unsal et al., 2021**). Ces lipides endommagent ensuite les membranes des organelles et des cellules hépatiques, entraînant la libération d'enzymes cytosoliques telles que l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST) dans le sang circulant (**Moreira et al., 2014**).

L'effet hépato protecteur des extraits de figes semble être dû à la nature inhibitrice des substances phytochimiques qu'elles contiennent. Selon **Molehin et al. (2017)**, Les composés phytochimiques des plantes sont capables d'inhiber les enzymes microsomaux pour restreindre la génération de radicaux libres et de stopper la peroxydation lipidique grâce à leur capacité antioxydante.

Les effets exercés par les extraits des fruits de *F.carica* sont semblables voir même meilleurs à ceux exercés par l'acide ascorbique (vitamine C) à la dose de 50 mg/kg qui a été utilisé comme hépato-protecteur de référence.

Il a été rapporté que la vitamine C normalisait les taux sériques d'alanine et d'aspartate aminotransférase, de phosphatase alcaline, et de la bilirubine sérique chez les animaux intoxiqués. Elle est un important piègeur de radicaux libres dans les fluides extracellulaires et protège les biomembranes des dommages causés par les peroxydes en diminuant la peroxydation lipidique (**Adikwu et Deo, 2013**).

Résultats et discussion

5.4.3. Dosage Des paramètres de stress oxydant :

5.4.3.1. Dosage des protéines tissulaires :

Le dosage des protéines tissulaires totales s'est effectué à partir de la courbe de BSA (Annexe). Les résultats sont exprimés en $\mu\text{g}/\text{mg}$ de tissu.

➤ Protéines tissulaires hépatiques :

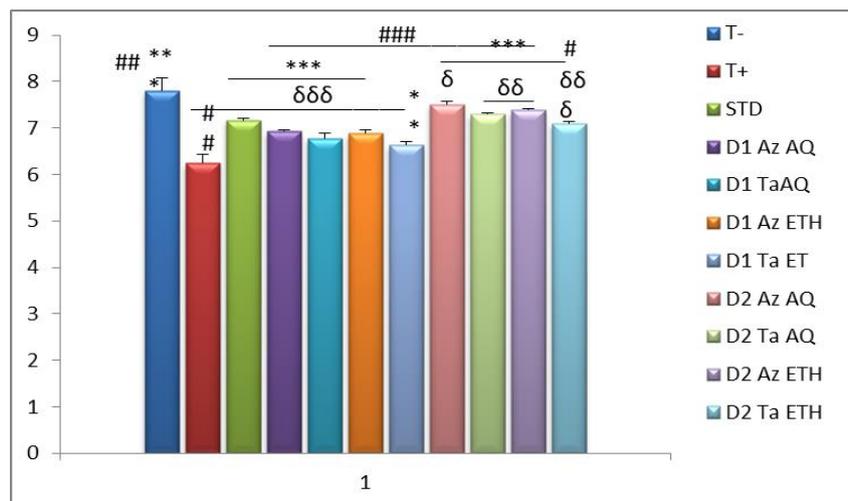


Figure 80 : Dosage des protéines hépatiques totales tissulaires chez les groupes des rats. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *(p<0,05) ; hautement significative ** (p<0,01) ; très hautement significative *** (p<0,001). Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD) ; δ (comparaison avec le T-).

Tableau 33. Comparaison des teneurs en protéines tissulaire hépatiques enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 300mg/kg, D2 : 600 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
Protéines totales $\mu\text{g}/\text{mg}$ t.	6.92 \pm 0.02	6.78 \pm 0.09	6.88 \pm 0.06	6.62 \pm 0.08
D1 Az AQ	--	* $P \leq 0,05$	--	*** $P \leq 0,001$
D1 Ta AQ	* $P \leq 0,05$	--	--	* $P \leq 0,05$
D1 Az ETH	--	--	--	*** $P \leq 0,001$
D1 Ta ETH	*** $P \leq 0,001$	* $P \leq 0,05$	*** $P \leq 0,001$	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
Protéines totales $\mu\text{g}/\text{mg}$ t.	7.50 \pm 0.06	7.29 \pm 0.01	7.38 \pm 0.02	7.09 \pm 0.03
D2 Az AQ	--	*** $P \leq 0,001$	** $P \leq 0,01$	*** $P \leq 0,001$
D2 Ta AQ	*** $P \leq 0,001$	--	*** $P \leq 0,001$	*** $P \leq 0,001$
D2 Az ETH	** $P \leq 0,01$	*** $P \leq 0,001$	--	*** $P \leq 0,001$
D2 Ta ETH	*** $P \leq 0,001$	*** $P \leq 0,001$	*** $P \leq 0,001$	--

Résultats et discussion

La **figure 80** présente les valeurs en protéines tissulaires hépatiques et le **tableau 33** présente une comparaison entre les valeurs enregistrées suite au traitement avec les diverses doses des extraits de *F.carica*.

La plus grande teneur en protéines hépatiques a été marquée chez le groupe T- (7.81 ± 0.25 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de tissu) avec une différence significative par rapport aux autres groupes. En revanche, le groupe T+ a marqué la valeur la plus inférieure en protéines (6.24 ± 0.17 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de tissu) avec $***P \leq 0,001$ par rapport à tous autres groupes.

Tous les groupes traités par la 1^{ère} dose de divers extraits ont marqués des valeurs inférieure à celle du standard (7.16 ± 0.03) alors que les groupes traités par la 2^{ème} dose ont marqué des valeurs supérieures avec $***P \leq 0,001$.

On note que le traitement par les extraits de la variété Az a marqué les teneurs en protéines tissulaires hépatiques les plus proches au témoin négatif. Les groupes traités par les doses de 600 mg/kg présentaient des valeurs supérieures aux groupes traités par la dose de 300 mg/kg.

➤ Protéines tissulaires rénales :

Les valeurs en protéines tissulaires rénales ainsi qu'une comparaison entre les valeurs enregistrées suite au traitement avec les diverses doses des extraits de *F.carica* sont illustré dans la **figure 81** et le **tableau 34**.

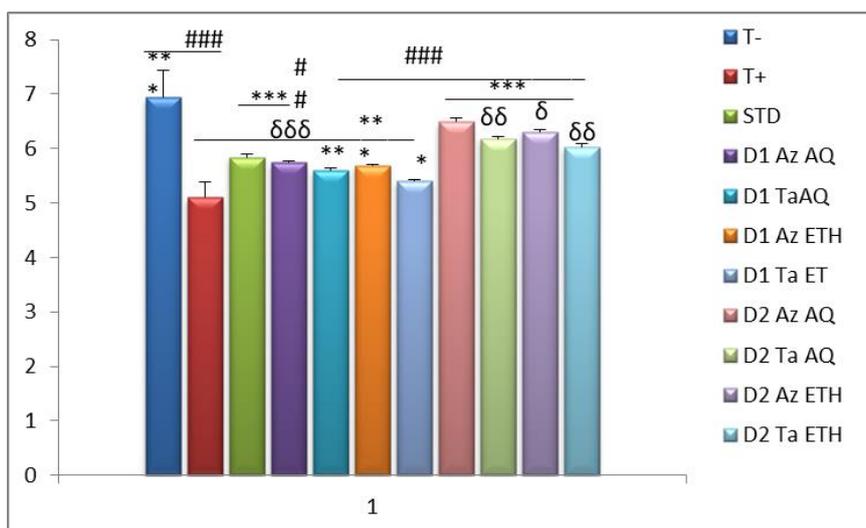


Figure 81 : Dosage des protéines rénales totales tissulaires chez les groupes des rats. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *(p<0,05) ; hautement significative ** (p<0,01) ; très hautement significative *** (p<0,001). Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD) ; δ (comparaison avec le T-).

Résultats et discussion

Tableau 34. Comparaison des teneurs en protéines tissulaire rénales enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 300mg/kg, D2 : 600 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
Protéines totales µg/mg t.	5.74 ± 0.02	5.60 ± 0.02	5.69 ± 0.03	5.40 ± 0.05
D1 Az AQ	--	*** $P \leq 0,001$	** $P \leq 0,01$	*** $P \leq 0,001$
D1 Ta AQ	*** $P \leq 0,001$	--	*** $P \leq 0,001$	*** $P \leq 0,001$
D1 Az ETH	** $P \leq 0,01$	*** $P \leq 0,001$	--	*** $P \leq 0,001$
D1 Ta ETH	*** $P \leq 0,001$	*** $P \leq 0,001$	*** $P \leq 0,001$	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
Protéines totales µg/mg t.	6.49 ± 0.07	6.17 ± 0.04	6.30 ± 0.04	6.03 ± 0.05
D2 Az AQ	--	*** $P \leq 0,001$	*** $P \leq 0,001$	*** $P \leq 0,001$
D2 Ta AQ	*** $P \leq 0,001$	--	** $P \leq 0,01$	*** $P \leq 0,001$
D2 Az ETH	*** $P \leq 0,001$	** $P \leq 0,01$	--	*** $P \leq 0,001$
D2 Ta ETH	*** $P \leq 0,001$	*** $P \leq 0,001$	*** $P \leq 0,001$	--

Comme au niveau hépatique, la teneur en protéines rénales la plus élevée a été marquée chez le groupe T- ($6.94 \pm 0.49 \mu\text{g}/\text{mg}$ de tissu) avec une différence très hautement significative ($P \leq 0,001$) par rapport aux groupes T+ ($5.10 \pm 0.27 \mu\text{g}/\text{mg}$ de tissu), standard ($5.84 \pm 0.04 \mu\text{g}/\text{mg}$ tissu) et aux groupes traités par les divers extraits de *F.carica* à la dose de de 300 mg/kg. La teneur est élevée avec une différence hautement significative par rapport aux groupes traités par les extraits de la variété Ta (600 mg/kg), significative comparativement avec le lot traité par l'extrait éthanolique de la variété Az (600 mg/kg). Cependant aucune différence significative comparativement au groupe traité par l'extrait aqueux de la variété Az à la même dose n'a été marquée.

Comparativement au groupe standard, tous les groupes traités par la 1^{ère} dose de divers extraits ont marqués des valeurs inférieures alors que les groupes traités par la 2^{ème} dose ont marqué des valeurs supérieures ($P \leq 0,001$).

La teneur en protéines hépatiques la plus basse est celle du groupe T+ avec $P \leq 0,05$ comparativement au groupe traité par l'extrait aqueux de la variété Ta (300 mg/kg), $P \leq 0,01$ comparativement au groupe traité par l'extrait éthanolique de la même variété à la même dose et $P \leq 0,001$ comparativement aux autres groupes.

On constate que les rats traités par les extraits à la dose de 600 mg /kg présentent des taux en protéines tissulaires rénales élevées en comparaison avec ceux traités par les extraits à la dose de 300 mg /kg où les extraits de la variété Az ont marqué les valeurs les plus élevées.

Résultats et discussion

Notre étude a présenté une diminution hautement significative des taux de protéines tissulaires hépatiques et rénales suite à l'intoxication par le CCl₄ alors qu'il y a eu une augmentation remarquable dose dépendante lors du traitement avec les extraits de la plante et la vitamine C utilisée comme standard. Nos résultats sont en concordance avec plusieurs études récentes qui ont étudié l'effet des extraits de plante sur le taux des protéines tissulaires suite à l'intoxication induite par le CCl₄ chez le foie et les reins (**Khalil et al., 2020; Naz et al., 2020; Ali et al., 2022**).

Le tétrachlorure de carbone peut induire une hypo-méthylation cellulaire, conduisant à l'inhibition de la synthèse des protéines (peut-être par l'hypo-méthylation de l'ARN ribosomal) et à des anomalies du métabolisme des lipides et des protéines (**Khadeer Ahamed et al., 2010**). Comme cité auparavant le CCl₄ se transforme en radicaux libres. Au faite, une production excessive de ROS peut causer des dommages à la cellule en modifiant la fluidité des membranes et en endommageant les lipides, les protéines et l'ADN. Les radicaux libres tels que les radicaux hydroxyles peuvent causer des dommages aux protéines et, par conséquent, entraîner divers troubles physiopathologiques (**Khalil et al., 2020**).

L'effet exercé par les extraits des fruits de *F.carica* sur la ré-augmentation des taux de protéines tissulaires est également confirmé par l'étude de **Hira et al. (2021)**, utilisant le même agent toxique et traitant les rats avec les extraits aqueux, n-hexane et méthanoliques aux doses de 200 mg/kg et 400 mg/kg. Cet effet est suggéré être attribue à la présence en composés poly-phénoliques et autres constituants actifs (**Khalil et al., 2020**), car les radicaux libres sont responsables des lésions hépatiques et rénales et les phénols agissent comme des composés antioxydants en les piégeant (**Hira et al., 2021**).

Il est suggéré que les polyphénols peuvent être joué le rôle des stabilisateurs de réticulum endoplasmique conduisant à une synthèse de protéines et donc à une augmentation aux niveaux de protéines totales (**Nasir et al., 2013**).

5.4.3.2. Dosage des malondialdéhyde MDA :

Le MDA est l'un des produits finaux formés lors de la décomposition des acides gras polyinsaturés par les radicaux libres (**Bouabid et al., 2020**). Il représente le marqueur le plus utilisé afin d'étudier la lipo-péroxydation. Les taux des malondialdéhyde sont exprimés en nmol / g de tissus à partir d'une courbe d'étalonnage réalisée avec le tétra-méthoxypropane TMP (**Annexe**).

Résultats et discussion

➤ Dosage de MDA hépatique :

Les résultats de dosage de MDA hépatique sont illustrés dans la figure 82 et le tableau 35.

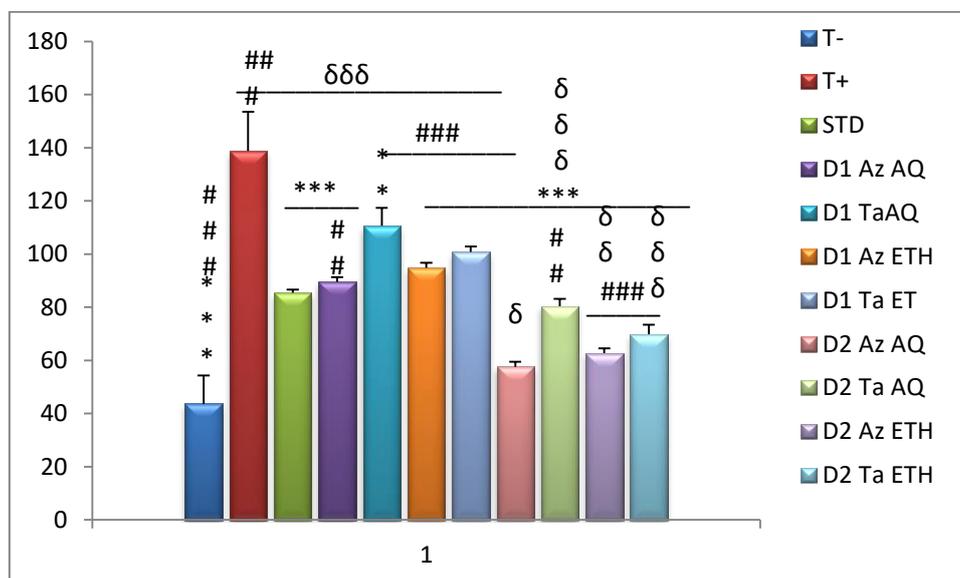


Figure 82 : Dosage de MDA hépatique exprimé en nmol/g de tissu. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative *(p<0,05) ; hautement significative ** (p<0,01) ; très hautement significative *** (p<0,001). Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD) ; δ (comparaison avec le T-).

Tableau 35. Comparaison des teneurs en MDA hépatique enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 300mg/kg, D2 : 600 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
MDA hépatique nmol/g tissu	89.44\pm 1.80	110.61\pm 6.74	94.82\pm 1.84	100.76\pm 2.05
D1 Az AQ	--	*** P \leq 0,001	** P \leq 0,01	*** P \leq 0,001
D1 Ta AQ	*** P \leq 0,001	--	*** P \leq 0,001	* P \leq 0,05
D1 Az ETH	** P \leq 0,01	*** P \leq 0,001	--	*** P \leq 0,001
D1 Ta ETH	*** P \leq 0,001	* P \leq 0,05	*** P \leq 0,001	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
MDA hépatique nmol/g tissu	57.57\pm 1.93	80.37\pm 2.78	62.74\pm 1.83	69.82\pm 3.55
D2 Az AQ	--	*** P \leq 0,001	** P \leq 0,01	*** P \leq 0,001
D2 Ta AQ	*** P \leq 0,001	--	*** P \leq 0,001	*** P \leq 0,001
D2 Az ETH	** P \leq 0,01	*** P \leq 0,001	--	** P \leq 0,01
D2 Ta ETH	*** P \leq 0,001	*** P \leq 0,001	** P \leq 0,01	--

La teneur en MDA hépatique marquée chez les rats du groupe témoin négatif qui n'ont pas subi l'intoxication par le CCl₄ est 43.66 \pm 10.59 nmol/g de tissu. Cette valeur est inférieure comparativement aux autres groupes avec une différence très hautement significative P \leq

Résultats et discussion

inférieur à celui de standard avec $p < 0,001$ alors que le traitement par les extraits à la dose de 600 mg/kg ont exercé un effet meilleur que le standard.

Tableau 36. Comparaison des teneurs en MDA hépatique enregistrées chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 300mg/kg, D2 : 600 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
MDA rénale nmol/g tissu	76.44± 4.62	94.03± 4.18	82.94± 1.86	87.16± 0.72
D1 Az AQ	--	*** $P \leq 0,001$	* $P \leq 0,05$	*** $P \leq 0,001$
D1 Ta AQ	*** $P \leq 0,001$	--	*** $P \leq 0,001$	** $P \leq 0,01$
D1 Az ETH	* $P \leq 0,05$	*** $P \leq 0,001$	--	** $P \leq 0,01$
D1 Ta ETH	*** $P \leq 0,001$	** $P \leq 0,01$	** $P \leq 0,01$	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
MDA rénale nmol/g tissu	44.54± 1.11	59.34± 2.81	48.34± 1.73	54.31± 1.14
D2 Az AQ	--	*** $P \leq 0,001$	** $P \leq 0,01$	*** $P \leq 0,001$
D2 Ta AQ	*** $P \leq 0,001$	--	*** $P \leq 0,001$	** $P \leq 0,01$
D2 Az ETH	** $P \leq 0,01$	*** $P \leq 0,001$	--	*** $P \leq 0,001$
D2 Ta ETH	*** $P \leq 0,001$	** $P \leq 0,01$	*** $P \leq 0,001$	--

Du tableau 36, on constate que le traitement par les extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés aux deux doses à diminuer le taux de MDA de manière dose dépendante avec dominance de l'effet des extraits de la variété Az par rapport à Ta confirmant les résultats trouvés lors de dosage de MDA hépatiques.

L'injection intra-péritonéale de CCl_4 induit une augmentation très hautement significative en taux de MDA hépatique et rénale ce qui est la conséquence d'une peroxydation accrue des lipides. Nos résultats étaient en accord avec plusieurs études qui ont abordé la lipo-peroxydation chez les rats suite à une intoxication par le CCl_4 (Pirinçioğlu et al., 2014; Elsayy et al., 2019).

Les effets hépatotoxiques et néphro-toxique du métabolisme du CCl_4 sont dus à son métabolite actif, le radical trichlorométhyle qui se lie de manière covalente aux macromolécules et induit la dégradation peroxydative des lipides membranaires du réticulum endoplasmique qui sont riches en acides gras polyinsaturés. Cela conduit à la formation de peroxydes lipidiques qui, à leur tour, donnent un produit tel que le MDA. Cette dégradation lipidique peroxydique des biomolécules est la principale cause de l'hépatotoxicité du CCl_4 . L'augmentation des teneurs hépatiques en MDA chez les rats traités au CCl_4 suggère que le

Résultats et discussion

mécanisme de défense antioxydant naturel permettant d'éliminer les radicaux libres excessifs a été compromis (**Makni et al., 2011**).

Suivant les indications sur les figures et les tableaux ci-dessus, tous les extraits des fruits de *F.carica* ont réduit significativement le niveau de MDA dans les homogénats hépatiques et rénaux de façon dose dépendante. Cet effet abaissant des niveaux de MDA contre les xéno-biotiques est affirmé par plusieurs études qui ont abordé le pouvoir des extraits des fruits de *F.carica* contre l'augmentation en taux de MDA causée suite à une hépato et néphro-toxicité par divers agent toxiques (**Turan et Celik, 2016 ; Nemiche et al., 2022**).

Notre étude *in vitro* a montré que les composés phénoliques étaient des antioxydants importants dans les fruits de *F. carica*. De plus, ces résultats ont soutenu l'effet bénéfique de *F. carica* dans le maintien de l'intégrité et de la fonction des hépatocytes et des néphro-cytes. Il est concevable que ces effets puissent être dus, au moins en partie, à son activité antioxydante.

Presque tous les phénols peuvent fonctionner comme antioxydants de la peroxydation lipidique, car ils piègent les radicaux peroxydes lipidiques porteurs de chaînes LOO* (**Foti et Ingold, 2003**). **Lv et al. (2021)**, citent les principaux composés phénoliques ayant des propriétés réductrices de l'accumulation de produits de peroxydation lipidique tels que les divers acides phénoliques et flavonoïdes.

La rutine qui est le flavonoïde majoritaire dans nos extraits, a montré un effet prometteur dans l'inhibition significative des taux de MDA chez les tissus hépatiques et rénaux des rats intoxiqués par le CCl₄ (**Elsawy et al., 2019**).

5.4.3.3. Dosage de la catalase cytosolique :

Les taux en catalase tissulaire hépatiques et rénaux sont exprimés en mmol H₂O₂/ mg de protéines.

➤ Catalase tissulaire hépatique :

Les résultats sont présentés dans la figure **84** et le tableau **37**. Les taux minimaux de catalase ont été enregistrés chez les rats témoins positifs (277.72 ± 3.49) avec $^{***}P \leq 0,001$ par rapport aux autres groupes à l'exception des groupes traités par les extraits de la variété Ta à D1. Le groupe témoin négatif a marqué une moyenne de 668.25 ± 15.76 avec une différence significative par rapport aux autres groupes à l'exception à celui traité par l'extrait Az-

Résultats et discussion

éthanolique à D2 $P > 0.05$. Comparativement au standard (523.55 ± 15.2), le traitement par les extraits à la dose de 600 mg/kg a présenté un effet meilleur tandis que le traitement par la dose de 300 mg/kg a donné un effet inférieur à celui de standard avec $***P \leq 0,001$.

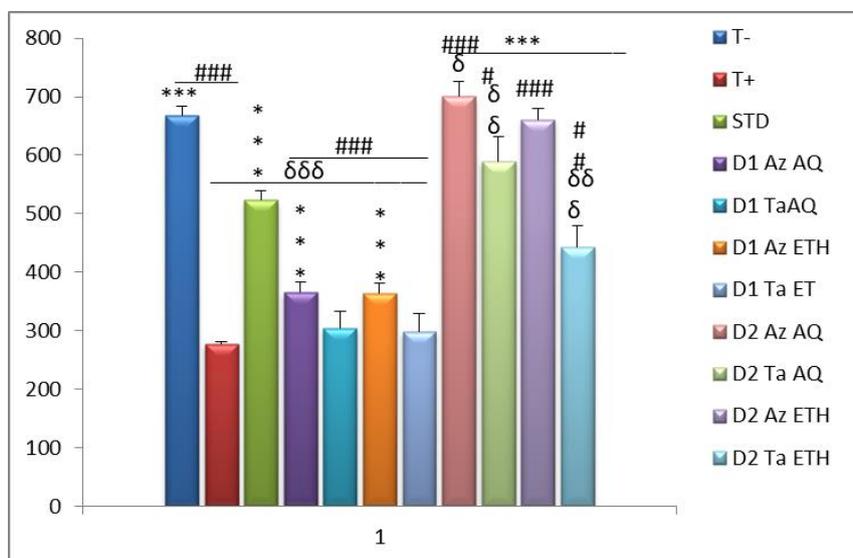


Figure 84 : Taux en catalase tissulaire hépatique exprimés en mmol H₂O₂/ mg de protéines chez les rats d'étude. Les valeurs sont données en moy ± SEM (n=5). Significative *(p<0,05) ; hautement significative ** (p<0,01) ; très hautement significative *** (p<0,001). Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD) ; δ (comparaison avec le T-).

Tableau 37. Comparaison des taux de catalase hépatique enregistrés chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 300mg/kg, D2 : 600 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
CAT hépatique mmol H ₂ O ₂ / mg prot	365.65 ± 17.30	304.71 ± 28.01	364.00 ± 16.68	298.68 ± 30.70
D1 Az AQ	--	**P ≤ 0,01	--	**P ≤ 0,01
D1 Ta AQ	**P ≤ 0,01	--	**P ≤ 0,01	--
D1 Az ETH	--	**P ≤ 0,01	--	**P ≤ 0,01
D1 Ta ETH	**P ≤ 0,01	--	**P ≤ 0,01	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
CAT hépatique mmol H ₂ O ₂ / mg prot	700.42 ± 24.99	589.46 ± 42.50	660.97 ± 19.18	443.12 ± 36.47
D2 Az AQ	--	***P ≤ 0,001	*P ≤ 0,05	***P ≤ 0,001
D2 Ta AQ	***P ≤ 0,001	--	**P ≤ 0,01	***P ≤ 0,001
D2 Az ETH	*P ≤ 0,05	**P ≤ 0,01	--	***P ≤ 0,001
D2 Ta ETH	***P ≤ 0,001	***P ≤ 0,001	***P ≤ 0,001	--

Les effets des extraits de *F. carica* sont dose dépendants. D'après le tableau, le traitement par les extraits de la variété Az présent des effets importants à ceux de la variété Ta.

Résultats et discussion

➤ Catalase tissulaire rénale :

Les résultats sont exprimés dans la figure 85 et le tableau 38.

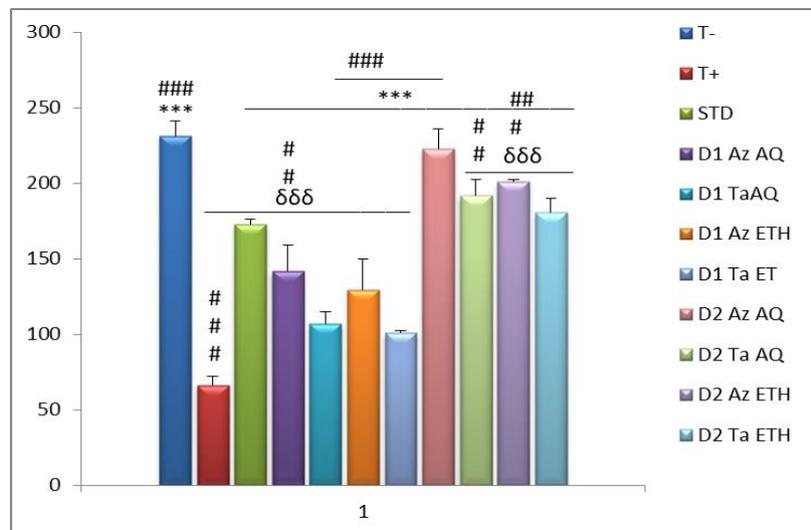


Figure 85 : Taux en catalase tissulaire rénale exprimés en mmol H₂O₂/ mg de protéines chez les rats d'étude. Les valeurs sont données en moy ± SEM (n=5). Significative *(p<0,05) ; hautement significative ** (p<0,01) ; très hautement significative *** (p<0,001). Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD) ; δ (comparaison avec le T-).

Tableau 38. Comparaison des taux de catalase rénale enregistrés chez les rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 300mg/kg, D2 : 600 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
CAT rénale mmol H ₂ O ₂ / mg prot	141.78 ± 17.27	106.93 ± 7.85	129.49 ± 20.03	100.73 ± 1.92
D1 Az AQ	--	**P ≤ 0,01	--	***P ≤ 0,001
D1 Ta AQ	**P ≤ 0,01	--	*P ≤ 0,05	--
D1 Az ETH	--	*P ≤ 0,05	--	*P ≤ 0,05
D1 Ta ETH	***P ≤ 0,001	--	*P ≤ 0,05	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
CAT rénale mmol H ₂ O ₂ / mg prot	222.95 ± 12.66	191.67 ± 10.81	201.32 ± 0.85	180.47 ± 9.48
D2 Az AQ	--	**P ≤ 0,01	**P ≤ 0,01	***P ≤ 0,001
D2 Ta AQ	**P ≤ 0,01	--	*P ≤ 0,05	--
D2 Az ETH	**P ≤ 0,01	*P ≤ 0,05	--	***P ≤ 0,001
D2 Ta ETH	***P ≤ 0,001	--	***P ≤ 0,001	--

La néphro-toxicité appliquée par le CCl₄ a apparaitre chez le groupe témoin positif qui a marqué des taux minimales en CAT par rapport aux autres groupes (66.34 ± 5.91) avec P ≤ 0,001. Le groupe normal qui n'a reçu aucun traitement a marqué les valeurs les plus hautes (231.56 ± 9.75 mmol H₂O₂/ mg prot) avec une différence très hautement significative aux

Résultats et discussion

autres groupe à l'exception du groupe traité par l'extrait Az Aqueux à D2 ($P > 0.05$). Comparativement au standard qui a marqué la valeur en CAT de 172.64 ± 3.61 mmol H_2O_2 /mg prot, les traitements par les extraits à la dose de 300 mg/kg ont présenté un effet inférieur ($P \leq 0,001$) alors que les traitements par la 2^{ème} dose ont présenté un effet supérieur. Quant au traitement par la 2^{ème} dose de l'extrait Ta-éthanolique qui avait marqué un effet similaire au standard $P > 0.05$.

Du tableau 38 on note qu'aucune différence significative n'a été marquée suite au traitement par la 1^{ère} dose de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az. Idem pour la variété Ta, $P > 0.05$ aucune différence n'a été marquée suite aux traitements par l'extrait aqueux et éthanolique soit à D1 ou à D2.

L'activité catalase est un test couramment utilisé qui peut donner des informations sur le système de défense anti-oxydant des cellules.

La catalase (CAT), un antioxydant enzymatique, circule largement dans tous les tissus animaux, l'activité la plus élevée se trouvant dans les globules rouges et le foie (**Okoro et al., 2022**). Les catalases sont des enzymes qui interviennent dans la défense de la cellule contre le stress oxydatif en neutralisant le peroxyde d'oxygène (H_2O_2) (**Timoumi et al., 2019**). La diminution de l'activité de ces enzymes entraîne donc un certain nombre d'effets néfastes dus à l'accumulation de peroxyde d'hydrogène et de radicaux superoxydes (**Okoro et al., 2022**).

Dans cette étude, l'intoxication des rats par le CCl_4 a entraîné une réduction de l'activité de la CAT au niveau hépatique et rénal. Ceci est en accord avec plusieurs études antérieures qui ont abordé le dosage de la catalase chez les tissus suite à l'intoxication par le CCl_4 (**Elsawy et al., 2019 ; Khalil et al., 2020 ; Naz et al., 2020**). L'administration des extraits de *F.carica* a amélioré l'activité de la CAT dans les lésions hépatiques et rénales induites par le CCl_4 chez les rats, afin d'empêcher l'accumulation des radicaux libres indésirables et de protéger le foie et les reins des effets de l'intoxication par le CCl_4 . Nos résultats sont soutenus par ceux de **Hira et al. (2021)** qui rapportent le pouvoir améliorateur du CAT dose dépendant des extraits de *F.carica*. Le pouvoir des extraits des *F.carica* à améliorer les taux de la CAT est dû à leur richesse en composés phénoliques à caractères antioxydants. Plusieurs plantes et composés actifs des plantes tels que la rutin, la salidroside, la naringénine ont été rapporté par leur activité stimulatrice de la catalase chez les rats suite à l'intoxication par le CCl_4 (**Unsal et al., 2021**). Plusieurs autres études montrent que l'administration des extraits riche en polyphénols

Résultats et discussion

augmente significativement l'activité des enzymes antioxydantes, notamment la catalase (Liu et al., 2015 ; Dutta et al., 2018; Duan et al., 2020).

5.4.3.4. Dosage de glutathion réduit :

Le glutathion réduit est mesuré chez les tissus hépatiques et rénaux à partir d'une courbe d'étalonnage effectuée avec le GSH (Annexe). Les taux sont exprimés en $\mu\text{mol} / \text{g}$ de tissu.

➤ GSH hépatique :

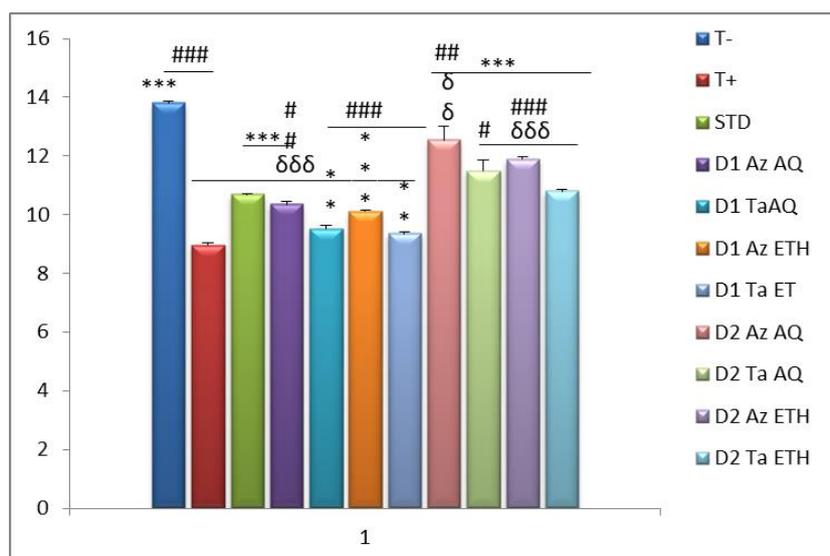


Figure 86 : Taux en glutathion réduit hépatique exprimés en $\mu\text{mol} / \text{g}$ de tissu chez les rats d'étude. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative * ($p < 0,05$) ; hautement significative ** ($p < 0,01$) ; très hautement significative *** ($p < 0,001$). Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD) ; δ (comparaison avec le T-).

Tableau 39. Comparaison en taux de GSH-réduit des foies des rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 300mg/kg, D2 : 600 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
GSH réduit $\mu\text{mol} / \text{g}$ tissu	10.35\pm 0.11	9.53 \pm 0.10	10.10\pm 0.06	9.35\pm 0.04
D1 Az AQ	--	*** $P \leq 0,001$	* $P \leq 0,05$	*** $P \leq 0,001$
D1 Ta AQ	*** $P \leq 0,001$	--	*** $P \leq 0,001$	--
D1 Az ETH	* $P \leq 0,05$	*** $P \leq 0,001$	--	*** $P \leq 0,001$
D1 Ta ETH	*** $P \leq 0,001$	--	*** $P \leq 0,001$	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
GSH réduit $\mu\text{mol} / \text{g}$ tissu	12.54\pm 0.46	11.48\pm 0.38	11.89\pm 0.07	10.80\pm 0.07
D2 Az AQ	--	* $P \leq 0,05$	--	** $P \leq 0,01$
D2 Ta AQ	* $P \leq 0,05$	--	--	* $P \leq 0,05$
D2 Az ETH	--	--	--	*** $P \leq 0,001$
D2 Ta ETH	** $P \leq 0,01$	* $P \leq 0,05$	*** $P \leq 0,001$	--

Résultats et discussion

Les taux en GSH réduit présentent dans le foie des rats ainsi que la comparaison des taux marqués chez les rats traités par les divers extraits de deux variétés de *F.carica* sont présentes dans la figure **86** et le tableau **39** respectivement.

Les rats du groupe témoin négatif avaient enregistré des teneurs en GSH élevées (13.80 ± 0.04 $\mu\text{mol/g}$ de tissu) par rapport aux autres groupes avec des différences hautement significative. L'intoxication par le CCl_4 induit une diminution au niveau des taux des GSH hépatiques qui atteint 8.96 ± 0.09 $\mu\text{mol/g}$ de tissu avec des différences hautement significative par rapport aux autres groupes. Comparativement au standard (10.68 ± 0.03), on note que le traitement par la 2^{ème} dose des extraits de la variété Ta a marqué les valeurs les plus proches avec $*P \leq 0,05$ et $P > 0.05$ pour l'extrait aqueux et éthanolique respectivement. A la même dose, les rats traités par les extraits de la variété Az présentent des taux supérieurs à ceux de standard avec $**P \leq 0,01$ et $***P \leq 0,001$ pour les extraits aqueux et éthanolique respectivement. A partir du tableau 39, aucune différence significative n'a été signalée lors du traitement par l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta à D1 ; l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az à D2 ; l'extrait Az-éthanolique et Ta-aqueux à D2. On note également que les extraits de la variété Az ont présenté un effet important sur les taux de GSH comparativement aux extraits de la variété Ta, et que dans l'ensemble, les extraits aqueux sont meilleurs vis-à-vis l'amélioration de GSH par rapport aux extraits éthanoliques.

➤ GSH rénale :

Les taux en GSH tissulaire marqués chez les reins des rats d'étude sont présentés dans la figure **87** alors que le tableau **40** présente une comparaison entre les taux en GSH marqué lors du traitement des rats par les divers extraits aux diverses doses.

Le groupe témoin négatif présent un taux en GSH (8.09 ± 0.06) élevé par rapport aux autres groupes ($***P \leq 0,001$) à l'exception des groupes traités par l'extrait Az-aqueux et les extraits Ta- aqueux et éthanolique à D2 où ils ont marqué des taux proches au T- avec $P \leq 0.05$.

La néphro-toxicité par le CCl_4 a induit une réduction du taux de GSH qui atteint 6.62 ± 0.10 $\mu\text{mol/g}$ de tissu avec des différences significatives comparativement aux autres groupes. Par rapport au standard (7.42 ± 0.04 $\mu\text{mol/g}$ de tissu), à D1 le traitement par les extraits a donné un effet inférieur avec ($P \leq 0.001$) pour les extraits de la variété Ta et ($P \leq 0.05$) pour les extraits de la variété Az. Par contre à D2 le traitement par les extraits a donné un effet

Résultats et discussion

meilleur à celui de standard avec $P \leq 0.05$ pour les extraits de la variété Ta et $P \leq 0.001$ pour les extraits de la variété Az (figure 87).

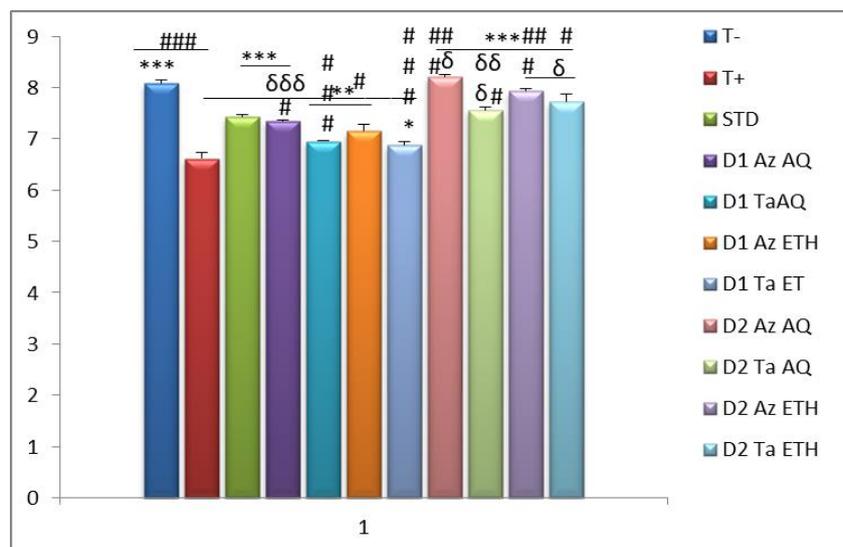


Figure 87 : Taux en glutathion réducté rénale exprimés en $\mu\text{mol} / \text{g}$ de tissu chez les rats d'étude. Les valeurs sont données en moy \pm SEM (n=5). Significative * ($p < 0,05$) ; hautement significative ** ($p < 0,01$) ; très hautement significative *** ($p < 0,001$). Avec * (comparaison avec le T+) ; # (comparaison avec le STD) ; δ (comparaison avec le T-).

Tableau 40. Comparaison en taux de GSH-réduit des reins des rats traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta de *F.carica* D1 : 300mg/kg, D2 : 600 mg/kg.

Dose 1	D1 Az AQ	D1 Ta AQ	D1 Az ETH	D1 Ta ETH
GSH réducté $\mu\text{mol} / \text{g}$ tissu	7.34 \pm 0.02	6.95 \pm 0.01	7.15 \pm 0.12	6.87 \pm 0.07
D1 Az AQ	--	*** $P \leq 0,001$	--	*** $P \leq 0,001$
D1 Ta AQ	*** $P \leq 0,001$	--	* $P \leq 0,05$	--
D1 Az ETH	--	* $P \leq 0,05$	--	* $P \leq 0,05$
D1 Ta ETH	*** $P \leq 0,001$	--	* $P \leq 0,05$	--
Dose 2	D2 Az AQ	D2 Ta AQ	D2 Az ETH	D2 Ta ETH
GSH réducté $\mu\text{mol} / \text{g}$ tissu	8.21 \pm 0.02	7.56 \pm 0.04	7.94 \pm 0.03	7.73 \pm 0.14
D2 Az AQ	--	*** $P \leq 0,001$	*** $P \leq 0,001$	** $P \leq 0,01$
D2 Ta AQ	*** $P \leq 0,001$	--	*** $P \leq 0,001$	--
D2 Az ETH	*** $P \leq 0,001$	*** $P \leq 0,001$	--	--
D2 Ta ETH	** $P \leq 0,01$	--	--	--

A partir du tableau 40, aucune différence significative n'a été marquée entre les lots traités par l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az à D1, l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta à D1 et D2 et entre les extraits éthanoliques des deux variétés à D2.

Résultats et discussion

On constate que le traitement des rats par les extraits des fruits de *F.carica* a amélioré le taux de GSH de façon dose dépendante qui a donné un effet meilleur par rapport au standard à partir de la 2^{ème} dose. Egalement on note que le traitement des rats intoxiqués par les extraits de la variété Az a donné un effet meilleur comparativement au traitement par les extraits de la variété Ta avec une potence de l'extrait aqueux par rapport à l'éthanolique.

Suite à l'intoxication par le CCl₄, une diminution de taux de GSH a été marquée chez les tissus hépatiques et rénaux ce qui est confirmé par plusieurs études qui ont étudié le stress oxydant induit par le CCl₄ et abordé le paramètre de dosage de GSH des tissus hépatiques et rénaux (Makni et al., 2011; Khalil et al., 2020; Naz et al., 2020).

Concernant le mécanisme de l'hépatotoxicité induite par le CCl₄, des études antérieures ont indiqué que le GSH joue un rôle important dans la détoxification des métabolites toxiques du CCl₄, et que la nécrose du foie survient lorsque l'approvisionnement en GSH est fortement réduit (Surendran et al., 2011).

Le glutathion (GSH), largement présent dans les cellules, protège les cellules contre les attaques des électrophiles, dont les xéno-biotiques comme les peroxydes et les radicaux libres (Okoro et al., 2022). Une carence en GSH expose la cellule à des risques oxydatifs, elle entraîne des dommages cellulaires au niveau du foie, des reins, des poumons, du jéjunum, des muscles, du colon, du cerveau et des lymphocytes (Okoro et al., 2022). Il n'est donc pas surprenant qu'un déséquilibre du GSH soit observé dans un large éventail de pathologies, notamment le cancer, les troubles neuro-dégénératifs, la mucoviscidose, le VIH et le vieillissement (Townsend et al., 2003). Ainsi, la diminution des niveaux de GSH dans le foie est un indicateur vital chez les rats induits par le CCl₄.

Le niveau de GSH est ré-augmenté afin de revenir à un niveau presque normal dans les groupes traités par la vitamine C utilisée comme standard et les extraits de fruits de *F.carica* de façon dose dépendante. Le potentiel antioxydant des fruits de *F.carica* et son pouvoir régulateur de taux de GSH dans les tissus de divers organes intoxiqués est confirmé par une étude effectuée sur des rats intoxiqués par l'éthanol et traité avec un régime alimentaire de fruits de *F.carica* (Turan et Celik, 2016). Une telle augmentation significative du niveau de GSH était probablement due à une amélioration du statut de GSH qui pourrait être provoquée par les constituants des extraits (polyphénols totaux et les flavonoïdes). De nombreux composés phénoliques et des plantes riches en ces composés ont été étudiés leur effet chez les tissus des rats intoxiqués, ils avaient prouvé leur effet augmentateur du GSH

Résultats et discussion

tissulaire (Unsal et al., 2021). Ces phytochimiques auraient pu augmenter la biosynthèse des antioxydants cellulaires, notamment le GSH (Moskaug et al., 2005 ; Makni et al., 2011 ; Ojeaburu et Oriakhi, 2021; Unsal et al., 2021).

5.4.4. Etude histologique des tissus hépatiques et rénaux des rats.

5.4.4.1. Histologie hépatique :

- Tissu hépatique du groupe normal : (T-).

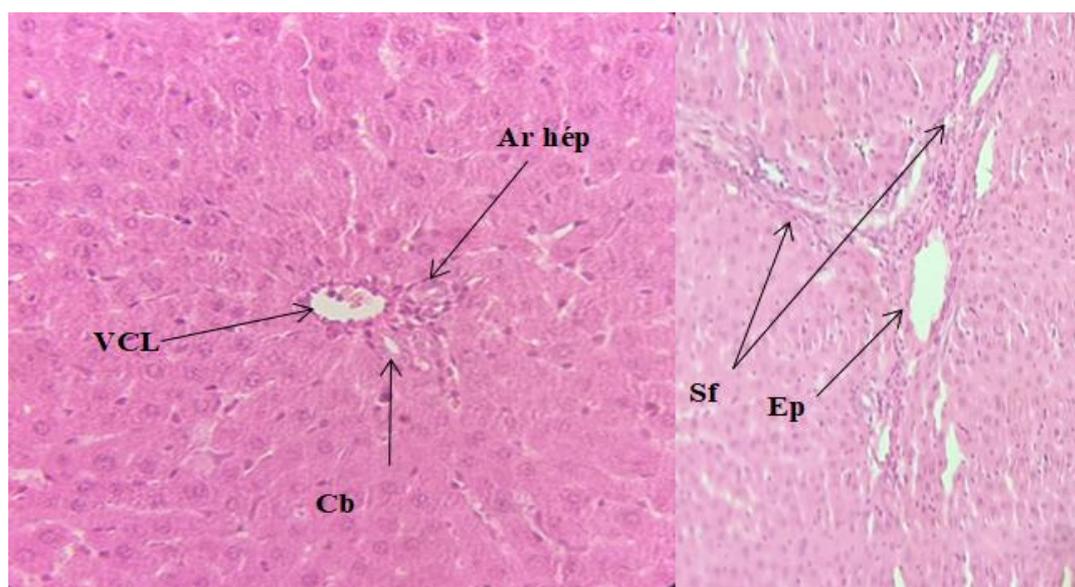


Figure 88: Coupes histologiques de tissu hépatique des rats du groupe témoin négatif (sain). Coloration H&E G×40. **VCL** : veine centro-lobulaire ; **Ar hép** : Artériole hépatique ; **Cb** : canal biliaire ; **Sf** : septa fibreux ; **Ep** : Espace porte.

L'aspect microscopique de tissu hépatique des rats sains présente une apparence physiologique normale avec des veines centro-lobulaires, des canaux bélières et des espaces portes bien structurés et délimités. Le même aspect été présenté par plusieurs recherches qui ont porté sur l'étude histologique du tissu hépatique des rats (Meng et al., 2019 ; Aly et al., 2021 ; Al Doghaither et al., 2021).

- Tissu hépatique du groupe témoin positif (T+ : CCl₄) :

Le tissu hépatique des rats du groupe témoin positif est présenté dans la **figure 89**.

L'examen microscopique du tissu hépatique des rats du groupe témoin positif intoxiqués par le CCl₄ présente une destruction totale de l'architecture tissulaire (a) qui s'exprime par la présence des polynucléaires dans la veine Centro-lobulaire, des infiltrats inflammatoire, d'une

Résultats et discussion

congestion dans la veine Centro-lobulaire et des stéatoses tissulaires hépatiques macro-vacuolaires.

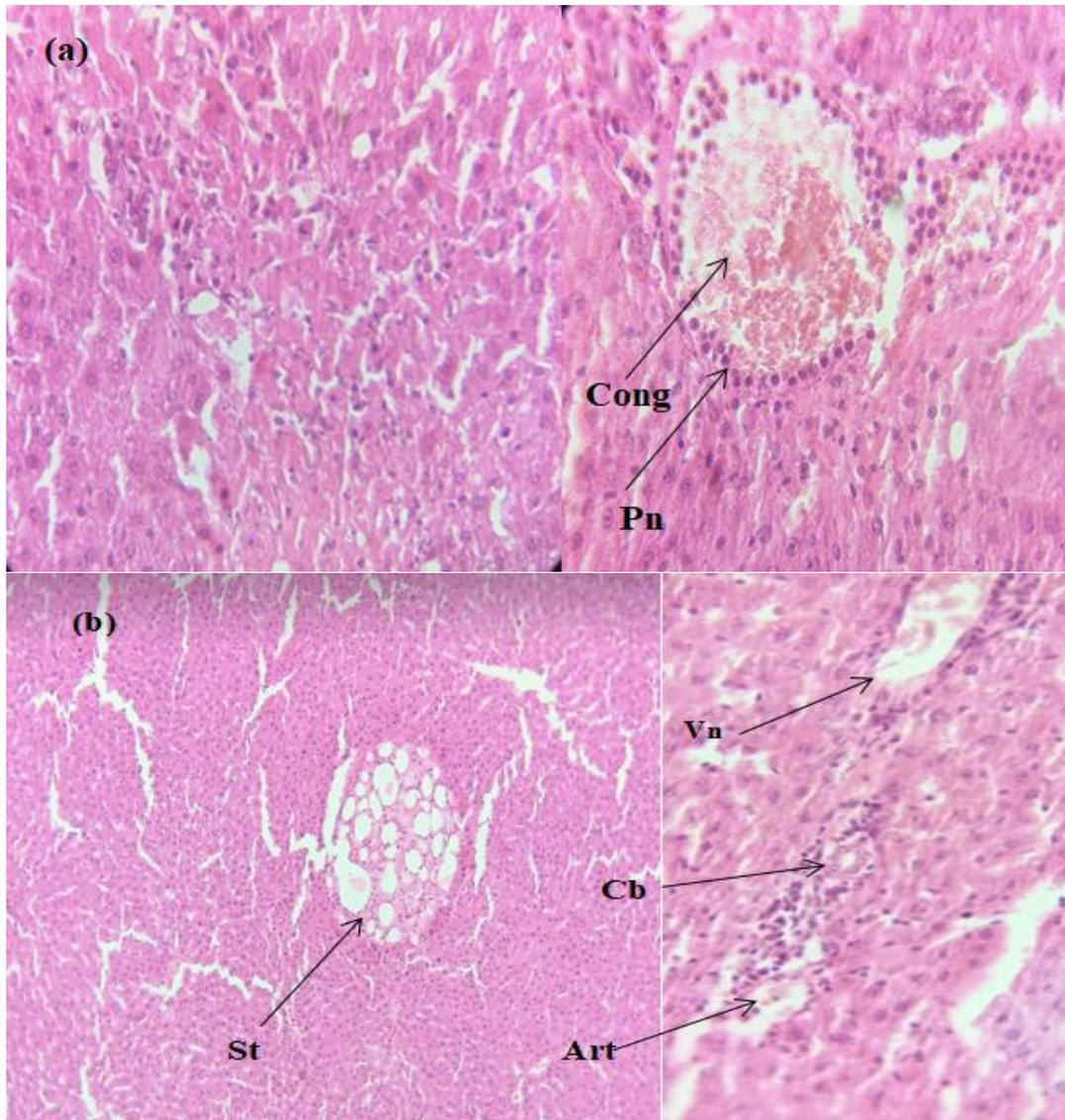


Figure 89: Coupes histologiques de tissu hépatique des rats du groupe témoin positif (intoxiqué par CCl_4). Coloration H&E G \times 40. **Cong** : Congestion; **Pn** : Polynucléaire ; **St** : Stéatose ; **Vn** : veine ; **Art** : Artère ; **Cb** : canalicule biliaire.

Le même aspect du tissu hépatique des rats intoxiqués par le CCl_4 à la même dose et le même protocole a été également observé par **Ojeaburu et Oriakhi (2021)**, où l'observation des grandes vacuoles grasses intra-cytoplasmiques (stéatoses macro-vésiculaires), une congestion vasculaire et des infiltrats inflammatoires périportaux importants ont été signalés.

Résultats et discussion

➤ **Tissu hépatique du groupe standard (vit C 50 mg/kg).**

Le tissu hépatique des rats du groupe standard ayant reçu la vitamine C à la dose de 50 mg/kg est présenté dans la figure 90.

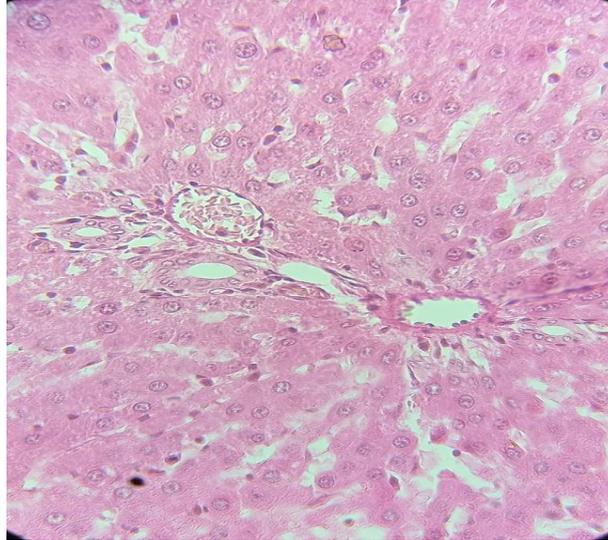


Figure 90 : Coupes histologiques de tissu hépatique des rats du groupe standard (vitamine C 50 mg/kg). Coloration H&E G×40.

Le tissu hépatique des rats du groupe standard présente une congestion modérée de la veine Centro lobulaire avec conservation générale des tissus hépatiques, et présence de faible infiltrat inflammatoire par rapport au T+.

Une vacuolisation réduite par rapport au T+, des petites vacuoles et des hépatocytes mitotiques moins que le T+ étaient visibles chez le tissu hépatique des rats intoxiqués par le CCl₄ et traités par la vitamine C à la dose de 300 mg/kg (Ozturk *et al.*, 2009).

➤ **Histologie hépatique des rats traités :**

Les tissus hépatiques des lots traités par les extraits des fruits de *F.carica* sont illustrés dans les figures ci-dessous.

➤ **Histologie hépatique des rats traités par les doses de 300 mg/kg (D1) des extraits de fruits de *F.carica*.**

Les tissus hépatiques des rats traités par les extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az et Ta à la dose de 300 mg/kg (D1) sont présentés dans les figures 91, 92 respectivement.

Résultats et discussion

Les tissus des rats traités pas la dose de 300 mg/ kg des extraits aqueux et éthanolique de la variété Az présentent un infiltrat inflammatoire modéré moins intense par rapport au témoin positif avec dilatation des sinusoides et une présence des lésions des portite (A) et des espaces portes saines (B) (**figure 91**).

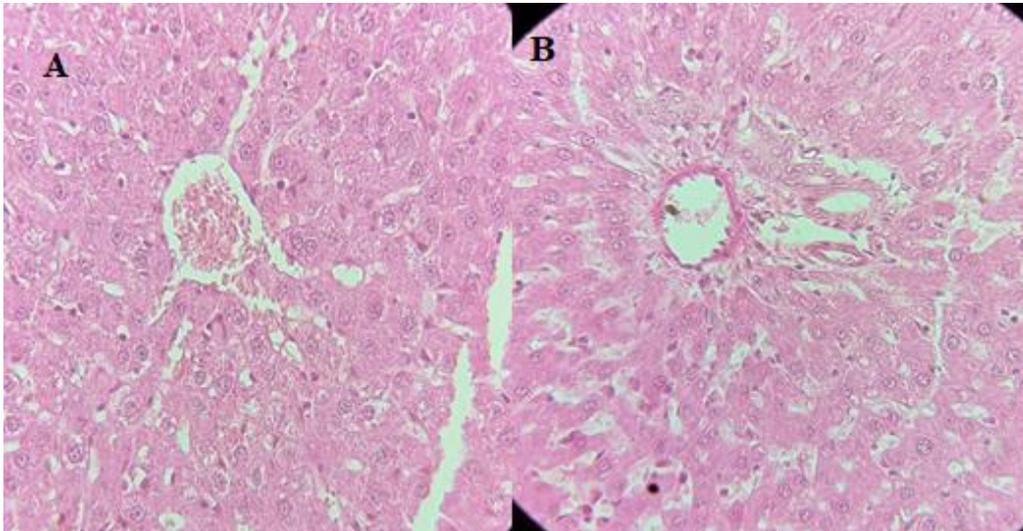


Figure 91 : Coupes histologique des tissus hépatiques des rats traités par D1 (300 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az. Coloration H&E ; G×40. (A) : extrait aqueux, (B) : extrait éthanolique.

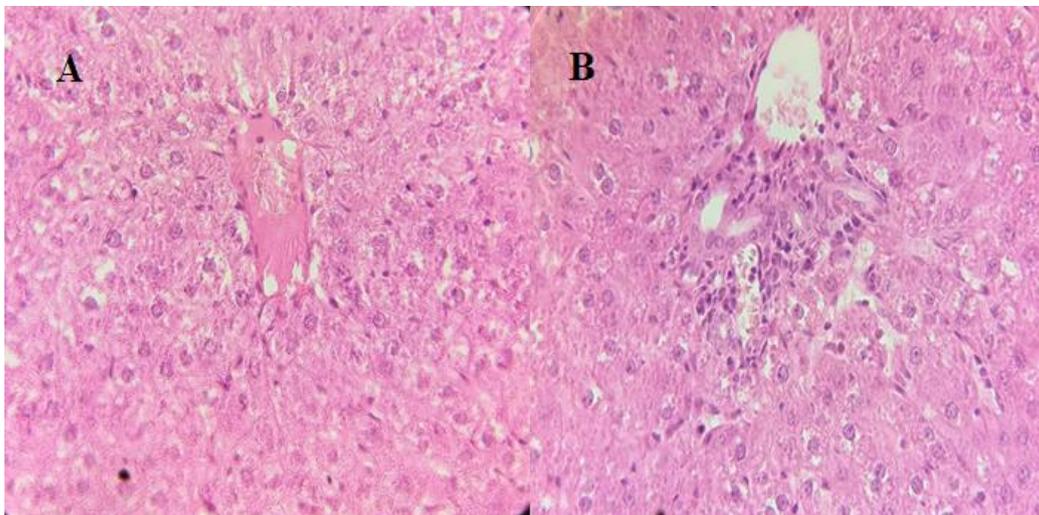


Figure 92 : Coupes histologique des tissus hépatiques des rats traités par D1 (300 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta. Coloration H&E ; G×40. (A) : extrait aqueux, (B) : extrait éthanolique.

Les tissus hépatiques des rats traités par D1 de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta montre une dilatation de la veine Centro lobulaire et un bouleversement modéré de l'architecture tissulaire.

Résultats et discussion

Dans les limites des fragments étudiés, le traitement des rats par la dose de 300 mg/kg a présenté un effet hépato protecteur marqué par rapport au T+ et semblable à celui du STD et qui est plus marqué chez les rats traités par les extraits de la variété Az.

➤ Histologie hépatique des rats traités par les doses de 600 mg/kg (D2) des extraits de fruits de *F.carica*.

Les tissus hépatiques des rats traités par les extraits aqueux et éthanoliques des variétés Az et Ta à la dose de 600 mg/kg (D2) sont présentés dans les figures 93, 94 respectivement.

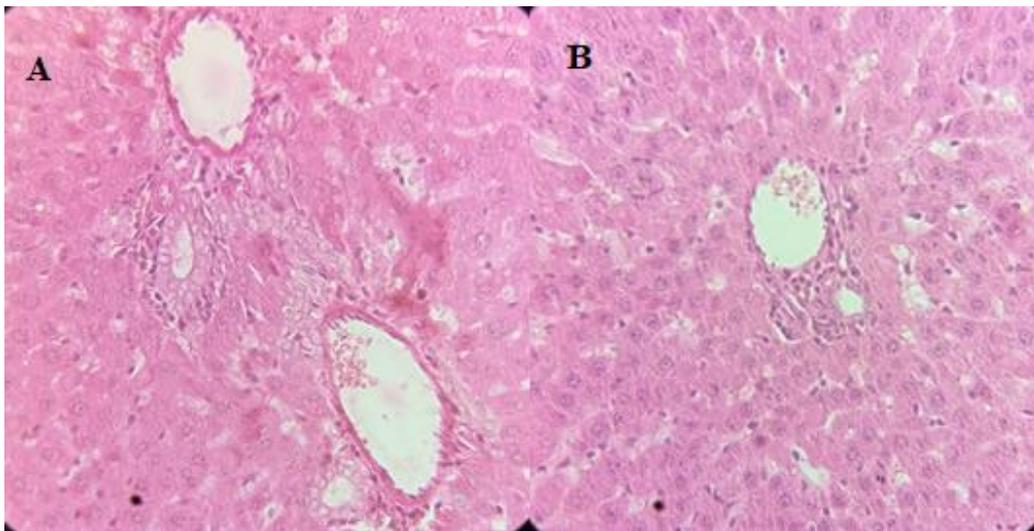


Figure 93 : Coupes histologique des tissus hépatiques des rats traités par D2 (600 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az. Coloration H&E ; Gx40. (A) : extrait aqueux, (B) : extrait éthanolique.

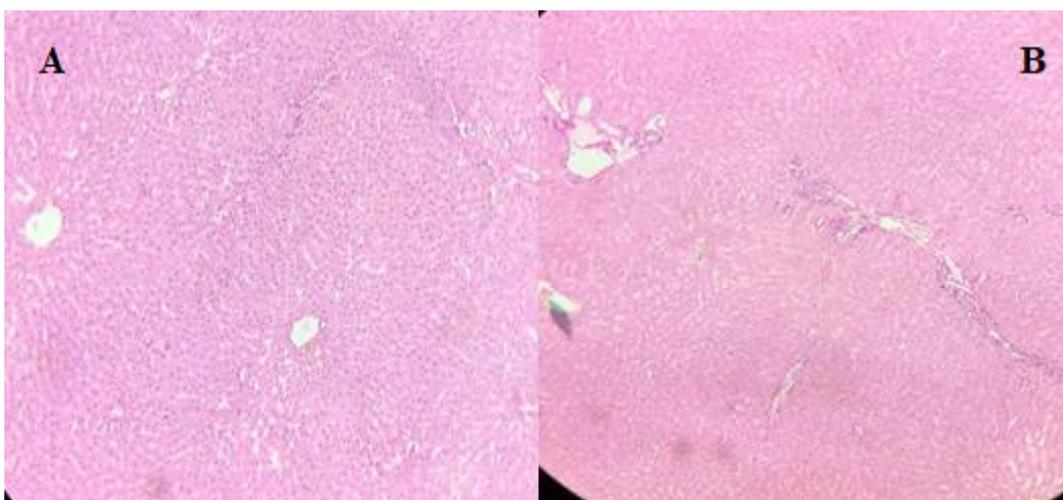


Figure 94 : Coupes histologique des tissus hépatiques des rats traités par D2 (600 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta. Coloration H&E ; Gx40. (A) : extrait aqueux, (B) : extrait éthanolique.

Résultats et discussion

Les tissus hépatiques des rats traités par l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Az à la dose de 600 mg /kg présentent une conservation générale des tissus, un très peu discret infiltrat inflammatoire organisé en amas. Le tissu traité par l'extrait éthanolique (B) présente une légère congestion du veine Centro lobulaire (**figure 93**).

Concernant les rats traités l'extrait aqueux et éthanolique de la variété Ta à D2. Leurs tissus hépatiques présentent également une conservation générale des tissus avec une conservation des veines centro lobulaires (A) et une présence d'une légère dilatation des veines et légère inflammation des espaces portes (B) (**figure 94**).

De l'étude de l'histologie hépatique on constate que le traitement des rats par la dose de 600 mg/kg a présenté un effet hépato protecteur dose dépendant meilleur à celui exercé suite au traitement à la dose 300 mg/kg avec un effet des extraits Az meilleur que celui de la variété Ta. Ceci est dans les limites des fragments étudiés.

A l'échelle histo-pathologique, l'effet hépato protecteur dose dépendant des extraits des figues est soutenue par l'étude de **Hira et al. (2021)**, qui rapportent que l'administration des extraits méthanolique brute, n-héxane et aqueux des fruits de *Ficus carica* a inversé les perturbations flagrantes observées dans l'architecture des cellules hépatiques par rapport au T+ (CCl₄) de manière dose dépendante. Même dans le cas des hépatotoxicités induites par d'autres agents hépatotoxiques, les fruits de figues ont montré leur potentiel hépato-protecteur à l'échelle histologique. **Nemiche et al. (2022)**, ont montré des dommages oxydatifs induits par le Nickel sur le plan histologique du foie, alors que l'administration de l'extrait des figues a amélioré la correction et la restauration des altérations du foie des rats. En outre, il a été rapporté que la prise des figues comme diète avait un effet hépato protecteur contre l'hépatotoxicité induite par l'éthanol où une absence de dégénérescence hydropique, de nécrose, de coagulation dans les hépatocytes, et de fibrose a été signalée sur les coupes histologiques (**Turan et Celik, 2016**).

Les foies des rats traités par les extraits de *F.carica* présentaient des architectures qui s'approchent en fonction de la dose à celle du groupe témoin négatif. Cela démontre que le traitement par les extraits de *F.carica* pourrait corriger et accélérer la capacité des cellules hépatiques à se régénérer après le stress oxydatif induit par le CCl₄. Ceci est concorde avec ce que **Turan et Celik (2016)** ; **Nemiche et al. (2022)** ont rapporté et constaté.

Résultats et discussion

5.4.4.2. Histologie rénale :

➤ Tissus rénaux des groupes témoins (T- ; T+) :

Les tissus rénaux des rats du groupe normal (T-) ainsi que du groupe intoxiqué par le CCl₄ (T+) sont présentés dans la figure 95.

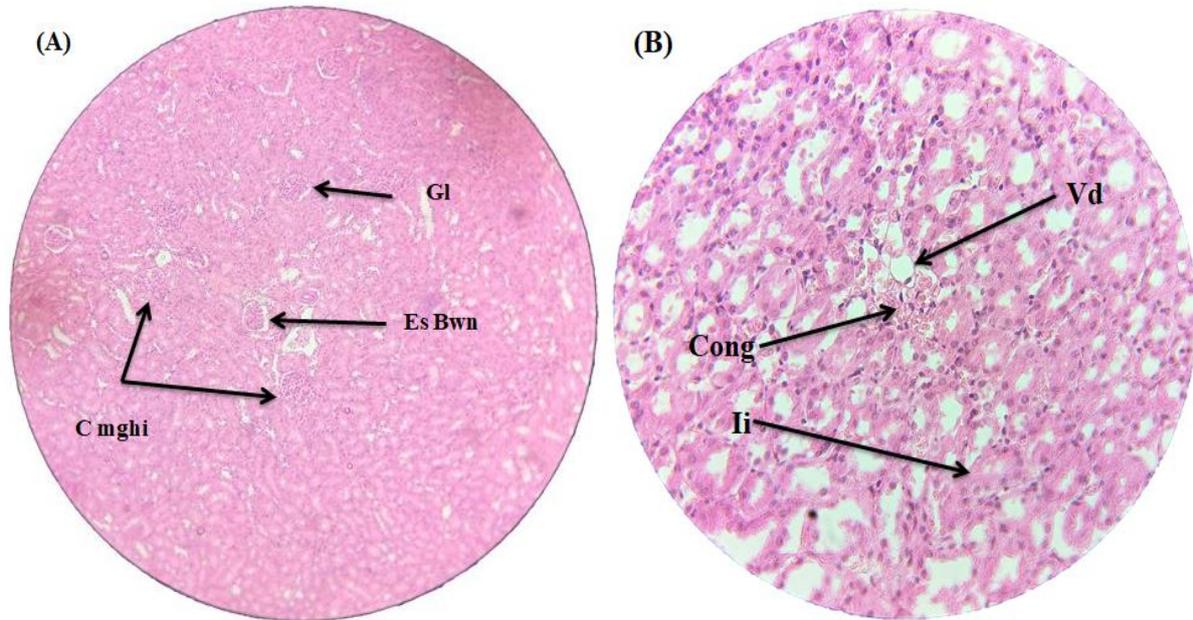


Figure 95: Coupes histologiques de tissus rénaux des rats des groupes témoins négatif. Coloration H&E ; G×40 ; (A) : témoin négatif (T- : sain) ; (B) : témoin positif (T+ : CCl₄). **C mghi** : corpuscule de Malpighi, **Gl** : glomérule rénal ; **Es Bwn** : Espace de Bowman ; **Cong** : congestion, **Ii** : infiltrat inflammatoire; **Vd** : veine délatée.

L'examen microscopique du tissu rénal des rats de groupe témoin négatif qui n'a pas reçu ni l'agent néphro-toxique ni le traitement présente un aspect normal avec une architecture bien déterminée. Les glomérules et les corps de Malpighi sont de contour bien délimités ; le cortex rénal est de bonne forme physiologique. C'est l'aspect normal détecté lors de l'étude histologique du tissu rénal chez les rats sains (Al Doghaither et al., 2021).

L'aspect histologique des tissus du groupe témoin positif intoxiqué par le CCl₄ présente une architecture tissulaire lâche avec la présence des infiltrats inflammatoires, des congestions, une dilatation marquée des glomérules et des veines, un épaississement de l'espace de Bowman. Ce même aspect a été observé par Ahsan et al. (2020) où une dégénérescence des tissus rénaux et des tubules, une hémorragie et une atrophie glomérulaire ont été enregistrées chez le tissu rénal des rats intoxiqué par le CCl₄.

Résultats et discussion

➤ **Tissu rénal des rats du groupe standard (STD, vit C 50 mg/kg) :**



Figure 96: Coupe histologique de tissu rénal des rats de groupe témoins standard (Vit C 50 mg/kg). Coloration H&E ; G×40.

Le tissu rénal des rats du groupe standard présent des lésions au niveau de la cavité glomérulaire et une perte partielle de l'architecture rénale presque le même aspect a été observé par **Akinloye et al. (2022)** chez le tissu rénal des rats intoxiqués par le CCl₄ et traités par la vitamine C à la dose de 200 mg/kg où une sclérose focale de glomérules a été marquée.

➤ **Histologie rénale des rats traités :**

Les tissus rénaux des rats des lots traités par les extraits des fruits de *F.carica* sont illustrés dans les figures ci-dessous.

➤ **Histologie rénale des rats traités par les doses de 300 mg/kg (D1) des extraits de fruits de *F.carica*.**

Les tissus rénaux des rats traités par les extraits aqueux et éthanoliques de la variété Az et Ta à la dose de 300 mg/kg (D1) sont présentés dans les figures **97, 98** respectivement.

Les tissus rénaux des rats traités par la dose de 300 mg /kg présentent des infiltrats inflammatoire modéré inférieur à ceux présenté chez les tissus traités par le standard. Ceci s'est marqué chez tous les rats des deux variétés avec les deux extraits aqueux et éthanoliques.

Résultats et discussion

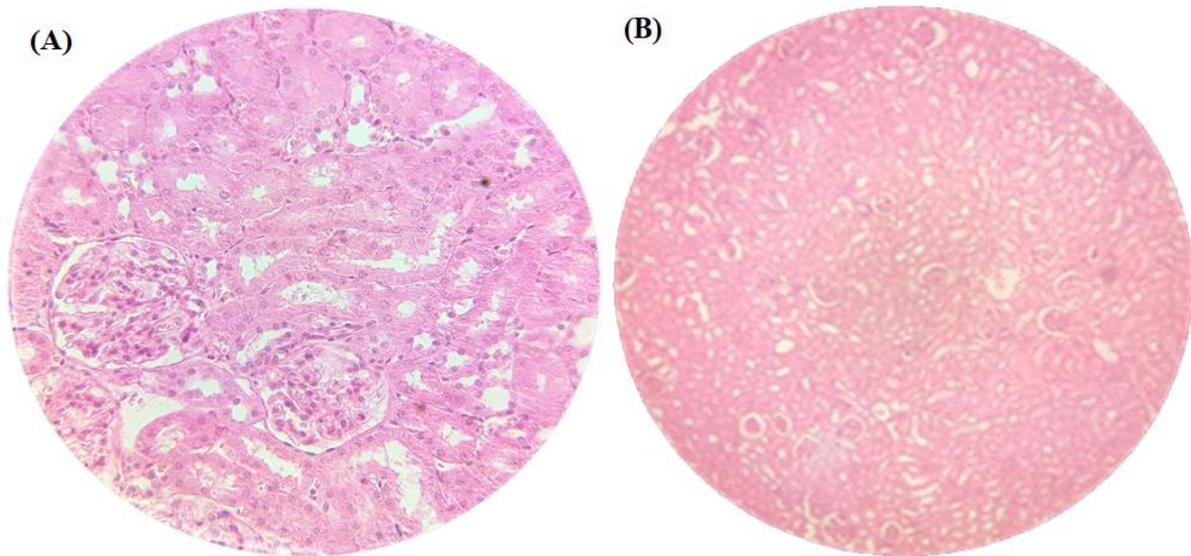


Figure 97: Coupes histologique des tissus rénaux des rats traités par D1 (300 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanologique de la variété Az. Coloration H&E ; G×40. (A) : extrait aqueux, (B) : extrait éthanologique.

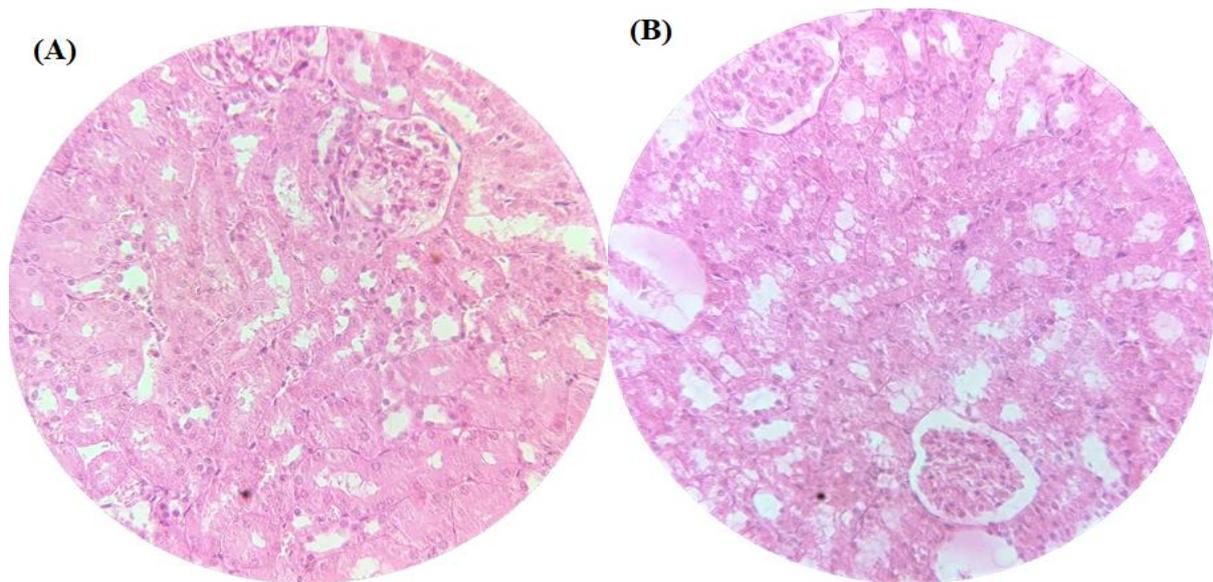


Figure 98 : Coupes histologique des tissus rénaux des rats traités par D1 (300 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanologique de la variété Ta. Coloration H&E ; G×40. (A) : extrait aqueux, (B) : extrait éthanologique.

➤ **Histologie rénale des rats traités par les doses de 600 mg/kg (D2) des extraits de fruits de *F.carica*.**

Les figures **99**, **100** représentent respectivement les tissus rénaux des rats traités par les extraits aqueux et éthanologiques de la variété Az et Ta à la dose de 600 mg/kg (D2).

Résultats et discussion

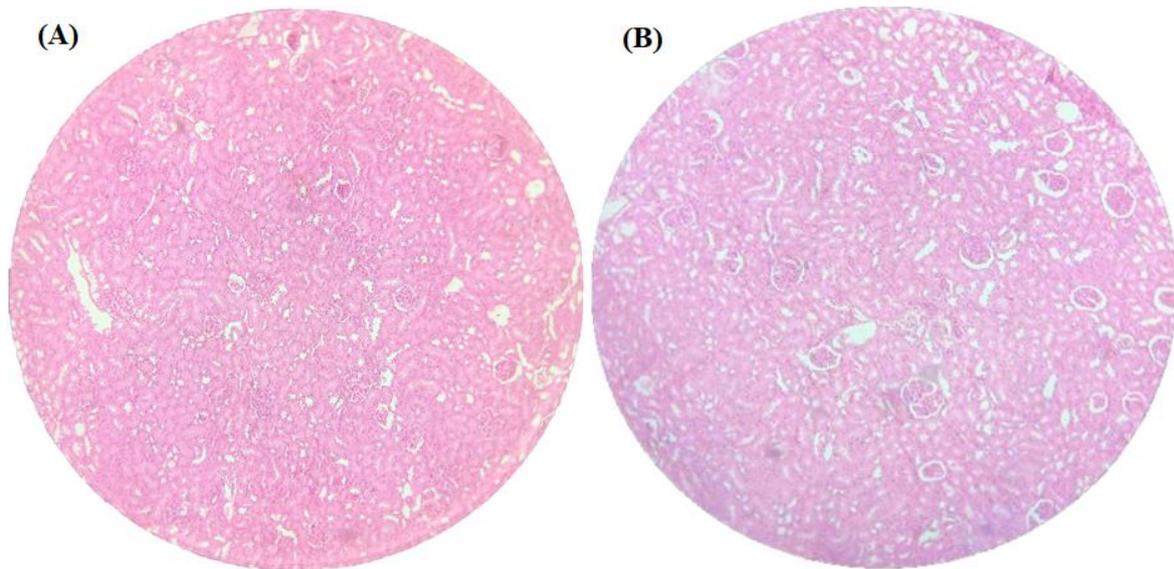


Figure 99 : Coupes histologique des tissus rénaux des rats traités par D2 (600 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanologique de la variété Az. Coloration H&E ; G×40. (A) : extrait aqueux, (B) : extrait éthanologique.

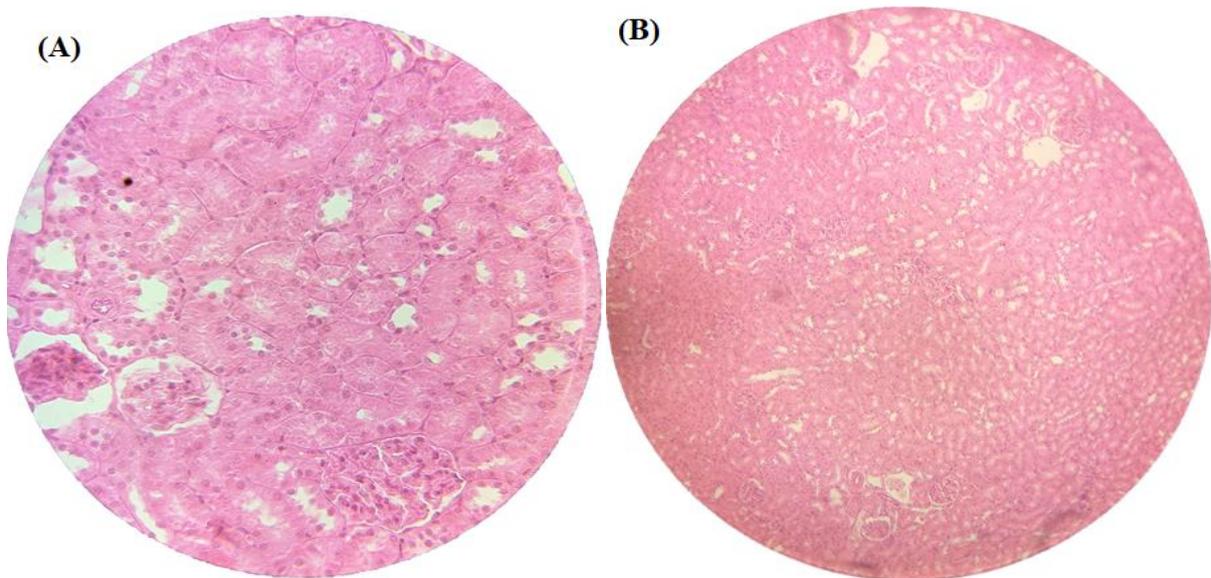


Figure 100: Coupes histologique des tissus rénaux des rats traités par D2 (600 mg/kg) de l'extrait aqueux et éthanologique de la variété Ta. Coloration H&E ; G×40. (A) : extrait aqueux, (B) : extrait éthanologique

Les tissus rénaux des rats traités par la dose de 600 mg/kg présentent une architecture proche à l'aspect normal reflétant l'effet meilleur des extraits à cette dose par rapport au standard.

On constate que le traitement des rats à la dose de 600 mg/kg a donné un effet meilleur par rapport à l'effet de la dose de 300 mg/kg et l'effet du standard avec plus d'efficacité lors du

Résultats et discussion

traitement avec la variété Az. Ces résultats de l'étude histo-pathologique rénale confirme ceux de l'histologie hépatique obtenus.

A la lumière de notre connaissance, aucune étude antérieure n'a abordé à l'échelle histologique l'effet néphroprotecteur des extraits des fruits de *F.carica* sur la néphro-toxicité induite par le CCl₄. Cependant l'effet néphroprotecteur de l'extrait aqueux des figues a été approuvé chez les rats contre la néphro-toxicité induite par l'irradiation gamma qui augmente l'expression de cytochrome P53 dans les cellules néphrotiques. L'analyse immuno-histochimique de l'expression de P53 dans les reins des rats recevant l'extrait de fruit de *F. carica* était similaire à celle observée dans le groupe témoin négatif, sans immuno-positivité nucléaire (**Fouad et al., 2019**).

En outre, l'effet néphroprotecteur de l'extrait éthanolique des feuilles de *F.carica* a été approuvé chez les souris contre la néphro-toxicité induite par la gentamicine où des glomérules rénaux normaux, des tubules contournés proximaux avec des bords en brosse et des zones éparses de nécrose tubulaire ont été observé suite au gavage de l'extrait à la dose de 400 mg/kg par rapport à un aspect montrant une matrice mésangiale et une cellularité avec une perte focale de la bordure en brosse et une nécrose tubulaire sévère observées chez le groupe T+ (**Ghafoor et al., 2015**).

De l'étude de l'histologie rénale on suggère que le traitement par les extraits des fruits de *F.carica* pourrait corriger et accélérer la capacité régénératrice des cellules rénales après le stress oxydatif induit par le CCl₄.

Cet effet pourrait être attribué au pouvoir de piégeage des radicaux libres et à l'activité antioxydante des extraits de *F. carica* (**Fouad et al., 2019**).

Conclusion

Conclusion

L'objectif de notre travail s'inscrit dans le cadre de la valorisation des plantes à intérêt thérapeutique et économique notamment la valorisation de la flore Algérienne spécialement les fruits utilisés par la population à des fins thérapeutiques et alimentaires. L'étude s'est focalisée sur la valorisation de deux variétés locales de figes sèches connues sous les noms d'Azendjar et Taamriouth dont ; des analyses qualitatives et quantitatives, l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire et antiulcéreuse *in vivo* sont réalisées avec les extraits aqueux et éthanoliques des figes. L'évaluation de l'activité antioxydante a été également réalisée *in vitro* et *in vivo* avec les extraits des fruits.

L'analyse qualitative des extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de fruit a mis en évidence la présence des alcaloïdes, des polyphénols, des flavonoïdes, des tanins et des anthocyanes avec forte présence marquée chez les extraits de la variété Az. Ceci est confirmé par le dosage des polyphénols totaux, flavonoïdes totaux et des tannins condensés. Cependant les plus grandes teneurs obtenues suite au dosage des sucres totaux et réducteurs étaient marquées chez les extraits de la variété Ta.

L'HPLC-DAD analyses des extraits des figes a détecté la présence des composés bioactifs tels que les acides phénoliques et des flavonoïdes dont les principaux sont : l'acide hydroxy benzoïque, l'acide vanillique, la quercétine et la rutine avec dominance du rutin comme flavonoïde majoritaire.

In vivo, les extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de *F. carica* ont exercé un pouvoir inhibiteur de l'œdème inflammatoire très puissant avec une différence significative au standard. Cet effet est "dose et temps" dépendant, ceci est confirmé par l'étude histologique ou une diminution des œdèmes est des infiltrats inflammatoire ont été observés.

Des espaces d'ulcères réduites ont été observées chez les estomacs des souris traités par les extraits des figes par rapport au témoin et le médicament de synthèse " Oméprazole[®] " utilisé comme standard.

Le résultat de l'étude de l'activité antioxydante *in vitro* a montré un pouvoir important des extraits des figes à piégé les radicaux libre DPPH et ABTS dont les extraits de la variété Az ont marqué leur dominance par rapport aux Ta. Ce qui est soutenu par le test de réduction de fer (FRAP).

L'étude *in vivo* de l'activité antioxydante des extraits de fige suite à l'hépatotoxicité induite chez les rats par le CCl₄, a pris le chemin de trois volets l'étude des paramètres

Conclusion

biochimiques hépatiques, des marqueurs du stress oxydant (CAT, GSH et MDA) et l'étude histologique. Les résultats ont prouvé que l'administration des extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de fruits réduit significativement les changements et les augmentations des enzymes sériques provoquées par le CCL4 prouvant le potentiel antioxydant des extraits de figes.

C'est bien conclu que les figes sont utilisés depuis la nuit du temps à des fins alimentaires parfois médicinales, la présente étude a prouvé la contenance des fruits en composés actifs à savoir des antioxydants différents qui pourraient contribuer à la protection contre les dommages inflammatoires, ulcéreux et oxydatifs d'où leur consommation peut réduire le risque de plusieurs maladies liées au stress oxydatif, comme le cancer, les troubles digestives, le diabète, le vieillissement et les maladies cardiovasculaires et inflammatoire.

A partir de ces résultats il serait intéressant de compléter cette étude par :

- ✓ Le dosage par FTIR des extraits aqueux et éthanoliques des deux variétés de fruit.
- ✓ Le dosage par HPLC-MS des extraits afin de renforcer les résultats obtenus.
- ✓ Le test des activités biologiques y compris l'activité antiinflammatoire *in vivo* avec d'autres protocoles de longue durée (inflammation chronique).
- ✓ Elargir la population dans l'étude préclinique.
- ✓ La mise en étude d'autres variétés de figes Algériens afin de les valoriser.
- ✓ Développer des brevets à base des figes à savoir des alternatives naturelles on substituant les médicaments de synthèse.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Abbas, S. R., & Bano, S. (2020). A review on phytochemical and traditional uses of *Ficus carica*. *Journal of Natural Sciences*, 8(1), 1-5.
- Abbas, T., Khatoon, S., Alam, R., Hussain, B., Hussain, Z., Gonzalez, M. Y., Abbas, Y., Ali, N., & Hussain, N. (2016). A Physico-Chemical study of different Fig (*Ficus Carica* L.) varieties in Haramosh valley, Gilgit-Pakistan. *International Journal of Environment, Agriculture and Biotechnology*, 1(3), 517-525.
<https://doi.org/10.22161/ijeab/1.3.31>
- Abbasi, A. M., Khan, M. A., Khan, N., & Shah, M. H. (2013). Ethnobotanical survey of medicinally important wild edible fruits species used by tribal communities of Lesser Himalayas-Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 148(2), 528-536.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.04.050>
- Abdel-Rahman, R., Ghoneimy, E., Abdel-Wahab, A., Eldeeb, N., Salem, M., Salama, E., & Ahmed, T. (2021). The therapeutic effects of *Ficus carica* extract as antioxidant and anticancer agent. *South African Journal of Botany*, 141, 273-277.
<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.04.019>
- Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation : A review. *Veterinary World*, 11(5), 627-635.
<https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>
- Adams, S. V., Barrick, B., Christopher, E. P., Shafer, M. M., Makar, K. W., Song, X., Lampe, J. W., Vilchis, H., Ulery, A., & Newcomb, P. A. (2015). Genetic variation in metallothionein and metal-regulatory transcription factor 1 in relation to urinary cadmium, copper, and zinc. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 289(3), 381-388.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.10.024>
- Adida, H., Benariba, N., Bechiri, A., Chekroun, E., & Djaziri, R. (2016). Étude phytochimique et évaluation du pouvoir antiradicalaire des extraits de *Pituranthos scoparius*. *Phytothérapie*, 14(4), 207-212. <https://doi.org/10.1007/s10298-015-0932-4>
- Adikwu, E., & Deo, O. (2013). Hepatoprotective Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid). *Pharmacology & Pharmacy*, 04(01), 84-92.
<https://doi.org/10.4236/pp.2013.41012>
- Adinortey, M. B., Ansah, C., Galyuon, I., & Nyarko, A. (2013). *In Vivo* Models Used for Evaluation of Potential Antigastrointestinal Ulcer Agents. *Ulcers*, 2013, 1-12.
<https://doi.org/10.1155/2013/796405>
- Aebi, H. (1984). [13] Catalase in vitro. In *Methods in Enzymology* (Vol. 105, p. 121-126). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3)
- Agbodan, K., Dotse, K., & Koumaglo, K. (2014). Activités antioxydantes des huiles essentielles de trois plantes aromatiques acclimatées au Togo. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 8(3), 1103. <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v8i3.23>
- Ahmad, R. (2018). Introductory Chapter : Basics of Free Radicals and Antioxidants. In R. Ahmad (Éd.), *Free Radicals, Antioxidants and Diseases*. InTech.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.76689>
- Ahmad, S., Bhatti, F. R., Khaliq, F. H., Irshad, S., & Madni, A. (2013). A review on the prosperous phytochemical and pharmacological effects of *Ficus carica*. *International Journal of Bioassays*, 2, 843-849.

Références bibliographiques

- Ahsan, H., Hasan, M. Y., & Ahmad, R. (2022). Role of free radicals in autoimmune diseases. In *Translational Autoimmunity* (p. 317-324). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822564-6.00016-1>
- Ahsan, H., Umar Ijaz, M., Ashraf, A., Ehsan, N., Noreen, R., Zafar, S., Samad, A., AlGhanim, K. A., Al-Misned, F., Al-Mulahim, N., Kaimkhani, Z. A., & Mahboob, S. (2020). Methanol extract of *Artemisia brevifolia* as a curative agent against CCl₄ induced nephrotoxicity in albino rats. *Journal of King Saud University - Science*, 32(7), 3072-3078. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.08.015>
- Akinloye, D. I., Sojину, O. S., Moses, C. A., Agemo, S., Taiwo, E. T., & Adene, T. S. (2022). Acalypha wilkesiana java white restored carbon tetrachloride (CCl₄)-induced reno-hepatic tissue dysfunction in female albino rats. *Clinical Nutrition Open Science*, 44, 66-91. <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2022.06.004>
- Al Batran, R., Al-Bayat, F., Ameen Abdulla, M., Jamil Al-Obaidi, M. M., Hajrezaei, M., Hassandarvish, P., Fouad, M., Golbabapour, S., & Talaei, S. (2013). Gastroprotective effects of *C. orchorus olitorius* leaf extract against ethanol-induced gastric mucosal hemorrhagic lesions in rats. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28(8), 1321-1329. <https://doi.org/10.1111/jgh.12229>
- Al Doghaither, H. A., Al-Sohaibani, R. M., Omar, U. M., & Alharbi, H. A. (2021). Biochemical and histological effects of five weeks ingestion of Zamzam water on the liver and kidneys of Wistar rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 29(1), 91-95. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.12.007>
- Alagarsamy, S., Chellappan, P., Jesuraj, M. T., Mohan, M. S. G., & Balakrishnan, R. (2018). Phytochemical analysis and antioxidant potential of the crude extract of *Allium oschaninii* scape. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 18(4), 309-316. <https://doi.org/10.1007/s13596-018-0339-5>
- Ali Moustafa Elkhateeb, Y., & Alshammary, M. R. (2017). Effects of Fast Foods in Relation to Free Radicals and Antioxidants. *American Journal of Laboratory Medicine*, 2(6), 156. <https://doi.org/10.11648/j.ajlm.20170206.17>
- Ali, B., Mujeeb, M., Aeri, V., Mir, S. R., Faiyazuddin, M., & Shakeel, F. (2012). Anti-inflammatory and antioxidant activity of *Ficus carica* Linn. Leaves. *Natural Product Research*, 26(5), 460-465. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.488236>
- Ali, S., Khan, M. R., Iqbal, J., Shah, S. A., Abbasi, B. A., Yaseen, T., Batool, R., Ali, I., Hussain, M. D., & Kazi, M. (2022). Chemical characterization and evaluation of the nephroprotective potential of *Parrotiopsis jacquemontiana* (Decne) Rehder and *Periploca hydaspidis* Falc crude extract in CCl₄-induced Male Sprague-Dawley Rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(2), 702-712. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.09.057>
- Ali-Rachedi, F., Meraghni, S., Touaibia, N., & Mesbah, S. (2018). Analyse quantitative des composés phénoliques d'une endémique algérienne *Scabiosa Atropurpurea* sub. Maritima L. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, 13-21. <https://doi.org/10.25518/0037-9565.7398>
- Aljane, F., Neily, M. H., & Msaddak, A. (2020). Pytochemical characteristics and antioxidant activity of several fig (*Ficus carica* L.) ecotypes. *Italian Journal of Food Science*, 32(4). <https://doi.org/10.14674/IJFS.1884>

Références bibliographiques

- Alqethami, A., & Aldhebiani, A. Y. (2021). Medicinal plants used in Jeddah, Saudi Arabia : Phytochemical screening. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 805-812. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.013>
- Al-Snafi, P. D. A. E. (2017). Nutritional and pharmacological importance of *Ficus carica*—A review. *IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR)*, 07(03), 33-48. <https://doi.org/10.9790/3013-0703013348>
- Aly, A. A., Zaky, E. A., Mahmoud, H. A., Alrefaei, A. F., Hameed, A. M., Alessa, H., Alsimaree, A. A., Aljohani, M., El-Bahy, S. M., & Kadasah, S. (2021). The Impact of Addition Oats (*Avena sativa*) and Cinnamon on Cookies and their Biological Effects on Rats Treated with Cirrhosis by CCL4. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(12), 7142-7151. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.010>
- Ammar, A., Ben Aissa, I., Mars, M., & Gouiaa, M. (2020). Comparative physiological behavior of fig (*Ficus carica* L.) cultivars in response to water stress and recovery. *Scientia Horticulturae*, 260, 108881. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2019.108881>
- Arackal, J. J., & Parameshwari, S. (2021). Identification of antioxidant activity and shelf life assay of avocado fruit pulp incorporated chapattis. *Materials Today: Proceedings*, 45, 2589-2594. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.11.337>
- Araujo, A. R. T. S., Saraiva, M. L. M. F. S., & Lima, J. L. F. C. (2008). Determination of total and oxidized glutathione in human whole blood with a sequential injection analysis system. *Talanta*, 74(5), 1511-1519. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2007.09.028>
- Ardalani, H., Hadipanah, A., & Sahebkar, A. (2020). Medicinal Plants in the Treatment of Peptic Ulcer Disease : A Review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 20(8), 662-702. <https://doi.org/10.2174/1389557520666191227151939>
- Aruoma, O. I. (1998). Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 75(2), 199-212. <https://doi.org/10.1007/s11746-998-0032-9>
- Arvaniti, O. S., Samaras, Y., Gatidou, G., Thomaidis, N. S., & Stasinakis, A. S. (2019). Review on fresh and dried figs : Chemical analysis and occurrence of phytochemical compounds, antioxidant capacity and health effects. *Food Research International*, 119, 244-267. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.01.055>
- Aryal, S., Baniya, M. K., Danekhu, K., Kunwar, P., Gurung, R., & Koirala, N. (2019). Total Phenolic Content, Flavonoid Content and Antioxidant Potential of Wild Vegetables from Western Nepal. *Plants*, 8(4), 96. <https://doi.org/10.3390/plants8040096>
- Atoui, A., Mansouri, A., Bskou, G., & Kefalas, P. (2005). Tea and herbal infusions : Their antioxidant activity and phenolic profile. *Food Chemistry*, 89(1), 27-36. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.01.075>
- Awaad, A. S., El-Meligy, R. M., & Soliman, G. A. (2013). Natural products in treatment of ulcerative colitis and peptic ulcer. *Journal of Saudi Chemical Society*, 17(1), 101-124. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.03.002>
- Ayoola, G., Coker, H., Adesegun, S., Adepoju-Bello, A., Obaweya, K., Ezennia, E., & Atangbayila, T. (2008). Phytochemical Screening and Antioxidant Activities of Some Selected Medicinal Plants Used for Malaria Therapy in Southwestern Nigeria. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3), 1019-1024. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v7i3.14686>

Références bibliographiques

- Aziz, K., Bonnet, D., & Floppa, B. (2012). *Hépatogastro-entérologie : Chirurgie digestive* (2ème). Elsevier Masson.
- Bachir Bey, M., & Louaileche, H. (2015). A comparative study of phytochemical profile and in vitro antioxidant activities of dark and light dried fig (*Ficus carica* L.) varieties. *The Journal of Phytopharmacology*, 4(1), 41-48.
- Bachir Bey, M., Louaileche, H., & Zemouri, S. (2013). Optimization of phenolic compound recovery and antioxidant activity of light and dark dried fig (*Ficus carica* L.) varieties. *Food Science and Biotechnology*, 22(6), 1613-1619. <https://doi.org/10.1007/s10068-013-0258-7>
- Bachir Bey, M., Richard, G., Meziat, L., Fauconnier, M.-L., & Louaileche, H. (2017). Effects of sun-drying on physicochemical characteristics, phenolic composition and in vitro antioxidant activity of dark fig varieties. *Journal of Food Processing and Preservation*, 41(5), e13164. <https://doi.org/10.1111/jfpp.13164>
- Badgajar, S. B., Patel, V. V., Bandivdekar, A. H., & Mahajan, R. T. (2014). Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Ficus carica* : A review. *Pharmaceutical Biology*, 52(11), 1487-1503. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.892515>
- Bado, A., & Sobhani, I. (2011). Physiologie de la sécrétion gastrique. *EMC - Gastro-entérologie*, 6(4), 1-14. [https://doi.org/10.1016/S1155-1968\(11\)50810-7](https://doi.org/10.1016/S1155-1968(11)50810-7)
- Balázs A., Ficsor E., & Györy H. (2011). The history of the fig tree (*Ficus carica* L.) and its use in fitotherapy. *Orvosi Hetilap*, 152(2), 72-75. <https://doi.org/10.1556/OH.2011.HO2290>
- Barolo, M. I., Ruiz Mostacero, N., & López, S. N. (2014). *Ficus carica* L. (Moraceae) : An ancient source of food and health. *Food Chemistry*, 164, 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.04.112>
- Barton, G. M. (2008). A calculated response : Control of inflammation by the innate immune system. *Journal of Clinical Investigation*, 118(2), 413-420. <https://doi.org/10.1172/JCI34431>
- Bazin, T., & Lamarque, D. (2018). La sécrétion acide : Régulation, applications en clinique, actualités. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 25(4), 342-352. <https://doi.org/10.1684/hpg.2018.1596>
- Beg, S., Hasan, H., Hussain, M. S., Swain, S., & Barkat, Ma. (2011). Systematic review of herbals as potential anti-inflammatory agents : Recent advances, current clinical status and future perspectives. *Pharmacognosy Reviews*, 5(10), 120. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.91102>
- Belattar, H., Himour, S., & Souilah, N. (2021). Phytochemical composition and biological characterization of fig leaves and fruits. *RHAZES: Green and Applied Chemistry*, 11(2), 89-96.
- Belguith-Hadriche, O., Ammar, S., Contreras, M. del M., Turki, M., Segura-Carretero, A., El Feki, A., Makni-Ayedi, F., & Bouaziz, M. (2016b). Antihyperlipidemic and Antioxidant Activities of Edible Tunisian *Ficus carica* L. Fruits in High Fat Diet-Induced Hyperlipidemic Rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, 71(2), 183-189. <https://doi.org/10.1007/s11130-016-0541-x>
- Belhadj Slimen, I., Najar, T., Ghram, A., Dabbebi, H., Ben Mrad, M., & Abdrabbah, M. (2014). Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial

Références bibliographiques

- damage. A review. *International Journal of Hyperthermia*, 30(7), 513-523.
<https://doi.org/10.3109/02656736.2014.971446>
- Ben mimoun, M., & Gaaliche, M. (2019). Guide des bonnes pratiques de production des figues (Beja). *Organisation des nations unies pour le développement industriel (ONUUDI)*, 1-32.
- Benmagnhia, S. (2019). Phytochemical analysis, antioxidant and antimicrobial activities of three samples of dried figs (*Ficus carica* L.) from the region of Mascara. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 9(2), 208-215.
<https://doi.org/10.15414/jmbfs.2019.9.2.208-215>
- Benzie, I. F. F., & Strain, J. J. (1996). The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power" : The FRAP Assay. *Analytical Biochemistry*, 239(1), 70-76. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>
- Bereda, G. (2022). Peptic Ulcer Disease : Definition, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*, 1(2), 1-10.
- Bi, W.-P., Man, H.-B., & Man, M.-Q. (2014). Efficacy and safety of herbal medicines in treating gastric ulcer : A review. *World Journal of Gastroenterology*, 20(45), 17020.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.17020>
- Blomqvist, A., & Engblom, D. (2018). Neural Mechanisms of Inflammation-Induced Fever. *The Neuroscientist*, 24(4), 381-399. <https://doi.org/10.1177/1073858418760481>
- Boni, A. N. R., Kouassi, K., Ayebe, A. E., Yapi, H. F., Djaman, A. J., & Nguessan, J. D. (2015). In vivo antioxidant activity of methanolic extract of stem bark of *Spondias mombin* L. on carbon tetrachloride induced oxidative stress in wistar rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2015, 7(5), 1232-1239.
- Bonnaillie, C., Salacs, M., Vassiliova, E., & Saykova, I. (2012). Étude de l'extraction de composés phénoliques à partir de pellicules d'arachide (*Arachis hypogaea* L.). *Revue de génie industriel*, 7, 35-45.
- Bouabid, K., Lamchouri, F., Toufik, H., & Faouzi, M. E. A. (2020). Phytochemical investigation, in vitro and in vivo antioxidant properties of aqueous and organic extracts of toxic plant : *Atractylis gummifera* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 253, 112640. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112640>
- Bouakkaz, S. (2013). *Métabolites secondaires du figuier Ficus CaricaL., Isolement, identification structurale, dosage par HPLC couplée à la spectrométrie de masse et activités biologiques* [Doctorat Science chimique]. 08 Mai 1945 Guelma.
- Bouarioua, N., Merrouche, M., Pospai, D., & Mignon, M. (2007). Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'« *Helicobacter pylori* ». *EMC - Gastro-entérologie*, 2(4), 1-12. [https://doi.org/10.1016/S1155-1968\(07\)46465-3](https://doi.org/10.1016/S1155-1968(07)46465-3)
- Boudaoud-Ouahmed, H., Yous, F., Ouaret, N., Schini-Keirth, V. B., Djebbli, N., & Atmani, D. (2016). Evaluation of gastroprotective, hepatoprotective and hypotensive activities of *Ulmus campestris* bark extract. *Phytothérapie*, 14(4), 229-240.
<https://doi.org/10.1007/s10298-015-0982-7>
- Bouhlali, E. dine T., Hmidani, A., Bourkhis, B., Khouya, T., Ramchoun, M., Filali-Zegzouti, Y., & Alem, C. (2020). Phenolic profile and anti-inflammatory activity of four Moroccan date (*Phoenix dactylifera* L.) seed varieties. *Heliyon*, 6(2), e03436.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03436>

Références bibliographiques

- Boutemine, I.-M., Amri, M., Amir, Z.-C., Fitting, C., Mecherara-Idjeri, S., Layaida, K., Sennoun, N., Berkane, S., Cavaillon, J.-M., & Touil-Boukoffa, C. (2018). Gastro-protective, therapeutic and anti-inflammatory activities of *Pistacia lentiscus* L. fatty oil against ethanol-induced gastric ulcers in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 224, 273-282. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.05.040>
- Bouyahya, A., Bensaid, M., Bakri, Y., & Dakka, N. (2016). Phytochemistry and Ethnopharmacology of *Ficus carica*. *International Journal of Biochemistry Research & Review*, 14(1), 1-12. <https://doi.org/10.9734/IJBCRR/2016/29029>
- Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72(1-2), 248-254. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3)
- Brătucu, M. N., Prunoiu, V.-M., Strâmbu, V., Brătucu, E., Răvaș, M.-M., Simion, L., & Petre, R. (2021). Unusual Complicated Gastric Ulcers. *Medicina*, 57(12), 1345. <https://doi.org/10.3390/medicina57121345>
- Bretaudeau, J., & Fauré, Y. (1990). *Atlas d'arboriculture fruitière Volume 4 VIGNE - GROSEILLIERS - CASSISSIER – FRAMBOISIER RONCE - LOGANBERRY - MYRTILLIER – NOYER CHÂTAIGNIER - NOISETIER - FIGUIER – COGNASSIER NÉFLIER- ACTINIDIA* (3 ème Lavoisier France). Lavoisier Paris.
- Brewer, M. S. (2011). Natural Antioxidants : Sources, Compounds, Mechanisms of Action, and Potential Applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 10(4), 221-247. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2011.00156.x>
- Brosse, J. (2010). *Larousse des arbres. Dictionnaire de 1600 arbres et arbustes Botanique, Mythologie, Histoire. Pour tout savoir sur les espèces qui peuplent nos contrées* (Larousse).
- Bruneton, J. (1999). *Pharmacognosie phytochimie plantes médicinales* (3 ème Tec et Doc.).
- Bursal, E., & Köksal, E. (2011). Evaluation of reducing power and radical scavenging activities of water and ethanol extracts from sumac (*Rhus coriaria* L.). *Food Research International*, 44(7), 2217-2221. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.11.001>
- Caliskan, O. (2015). Mediterranean Figs (*Ficus carica* L.) Functional Food Properties. In *The Mediterranean Diet* (p. 629-637). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407849-9.00056-7>
- Çalışkan, O., & Polat, A. A. (2011). Phytochemical and antioxidant properties of selected fig (*Ficus carica* L.) accessions from the eastern Mediterranean region of Turkey. *Scientia Horticulturae*, 128(4), 473-478. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2011.02.023>
- Carocho, M., & Ferreira, I. C. F. R. (2013). A review on antioxidants, prooxidants and related controversy : Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and Chemical Toxicology*, 51, 15-25. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.09.021>
- Castelli, M. V., & López, S. N. (2022). Chemistry, Biological Activities, and Uses of *Ficus carica* Latex. In H. N. Murthy (Éd.), *Gums, Resins and Latexes of Plant Origin* (p. 1-23). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-76523-1_34-1
- Cavaillon, J.-M. (2021). Once upon a time, inflammation. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-jvattitd-2020->

Références bibliographiques

[0147](#)

- Chauhan, P., Singh, S., Gupta, Y., & Kumar, U. (2018). Evaluation of toxicity studies and anti-inflammatory activity of Terminalia Bellerica in carrageenan-induced paw edema in experimental rats. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 9(2), 169. https://doi.org/10.4103/jnsbm.JNSBM_159_17
- Chawla, A., Kaur, R., & Sharma, A. K. (2012). *Ficus carica* Linn. : A Review on its Pharmacognostic, Phytochemical and Pharmacological Aspects. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*, 1(4), 215-232.
- Checa, J., & Aran, J. M. (2020). Reactive Oxygen Species : Drivers of Physiological and Pathological Processes. *Journal of Inflammation Research, Volume 13*, 1057-1073. <https://doi.org/10.2147/JIR.S275595>
- Chen, J. H., & Ho, C.-T. (1997). Antioxidant Activities of Caffeic Acid and Its Related Hydroxycinnamic Acid Compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45(7), 2374-2378. <https://doi.org/10.1021/jf970055t>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Chen, Q., Wang, X., Yuan, X., Shi, J., Zhang, C., Yan, N., & Jing, C. (2021). Comparison of Phenolic and Flavonoid Compound Profiles and Antioxidant and α -Glucosidase Inhibition Properties of Cultivated Soybean (*Glycine max*) and Wild Soybean (*Glycine soja*). *Plants*, 10(4), 813. <https://doi.org/10.3390/plants10040813>
- Clairbone, A. (1985). *Catalase activity. Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*. (CRC, Press Boca Rton FL). CRC, Press Boca Rton FL.
- Clayburgh, D. R., & Turner, J. R. (2004). Stomach; Anatomy. In *Encyclopedia of Gastroenterology* (p. 518-521). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812460-4.00699-6>
- Cole, T. C. H. (2022). *Plant Phylogeny Posters (PPP)*.
- Comission du Codex Alimentarius. (2011). avant project de niveaux maximaux pour les aflatoxines totales dans les figes séches. Programme mixte FAO/ OMS sur les normes alimentaires comité du codex sur les contaminations dans l'alimentation. *La haye*, 21-25.
- Contreras-Calderón, J., Calderón-Jaimes, L., Guerra-Hernández, E., & García-Villanova, B. (2011). Antioxidant capacity, phenolic content and vitamin C in pulp, peel and seed from 24 exotic fruits from Colombia. *Food Research International*, 44(7), 2047-2053. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.11.003>
- Cowan, M. M. (1999). Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 564-582. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.4.564>
- Crisosto, C. H., Bremer, V., Ferguson, L., & Crisosto, G. M. (2010). Evaluating Quality Attributes of Four Fresh Fig (*Ficus carica* L.) Cultivars Harvested at Two Maturity Stages. *HortScience*, 45(4), 707-710. <https://doi.org/10.21273/HORTSCI.45.4.707>
- Cruz, J. M. dos A., Corrêa, R. F., Lamarão, C. V., Kinupp, V. F., Sanches, E. A., Campelo, P. H., & Bezerra, J. de A. (2022). *Ficus* spp. fruits : Bioactive compounds and chemical, biological and pharmacological properties. *Food Research International*, 152, 110928. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110928>

Références bibliographiques

- Cuzzocrea, S., Zingarelli, B., Hake, P., Salzman, A. L., & Szabo, C. (1998). Antiinflammatory Effects of Mercaptoethylguanidine, a Combined Inhibitor of Nitric Oxide Synthase and Peroxynitrite Scavenger, in Carrageenan-induced Models of Inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*, 24(3), 450-459. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(97\)00280-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(97)00280-3)
- D'Auria, M., Mecca, M., Bruno, M. R., & Todaro, L. (2021). Extraction Methods and Their Influence on Yield When Extracting Thermo-Vacuum-Modified Chestnut Wood. *Forests*, 12(1), 73. <https://doi.org/10.3390/f12010073>
- Day, B. J. (2009). Catalase and glutathione peroxidase mimics. *Biochemical Pharmacology*, 77(3), 285-296. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.09.029>
- Debib, A., Tir-Touil, A., & Meddah, B. (2016). Antimicrobial activity of polyphenol extracts from Algerian *Ficus carica* dried fruit. *Substances Naturelles et Innovations Thérapeutiques*, 13-22.
- Debib, A., Tir-Touil, A., Mothana, R. A., Meddah, B., & Sonnet, P. (2014). Phenolic Content, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Two Fruit Varieties of Algerian *Ficus carica* L: Antioxidant and Antimicrobial Activity of Algerian Figs. *Journal of Food Biochemistry*, 38(2), 207-215. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12039>
- Debib, A., Tir-Touil, M. A., Meddah, B., Hamaidi-Chergui, F., Menadi, S., & Alsayadi, M. S. (2018). Evaluation of antimicrobial and antioxidant activities of oily macerates of Algerian dried figs (*Ficus carica* L.). *International Food Research Journal*, 25(1), 351-356.
- Dehghan Shahreza, F. (2016). Oxidative stress, free radicals, kidney disease and plant antioxidants. *Immunopathologia Persa*, 3(2), e11. <https://doi.org/10.15171/ipp.2017.03>
- Del Caro, A., & Piga, A. (2008). Polyphenol composition of peel and pulp of two Italian fresh fig fruits cultivars (*Ficus carica* L.). *European Food Research and Technology*, 226(4), 715-719. <https://doi.org/10.1007/s00217-007-0581-4>
- Devi, U., Kumar, P., Keshari, A. K., Maity, S., & Saha, sudipta. (2014). Evaluation of Antiulcer Activity of Ethanolic Fruits Extract of *Ficus Carica*. *NSHM Journal of Pharmacy and Healthcare Management*, 5, 76-80.
- Diallo, A. (2005). *Etude de la phytochimie et des activités biologiques de Syzygium guineense WILLD. (Myrtaceae)*. [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. Université de Bamako, Fac.de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS).
- Dickinson, D. A., & Forman, H. J. (2002). Cellular glutathione and thiols metabolism. *Biochemical Pharmacology*, 64(5-6), 1019-1026. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01172-3](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01172-3)
- Dimcheva, V., Kaloyanov, N., Karsheva, M., Peycheva, M., & Stoilova, N. (2019). HPLC-DAD method for simultaneous determination of natural polyphenols. *Open Journal of Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 3(1), 039-043. <https://doi.org/10.17352/ojabc.000009>
- Djebli, N., Mustafa, M. R., Keskin, M., & Kolayli, S. (2021). Anti-Ulcerogenic and Cytoprotective Effects of Saharian (Sidr) Honey from Algeria. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 24(10), 1664-1670. <https://doi.org/10.2174/1386207323999201117114008>

Références bibliographiques

- Douaouri, N., & Djebli, N. (2018). In vivo anti-inflammatory activity and chemical composition of Algerian pomegranate (*Punica granatum L.*). *International Journal of Biosciences (IJB)*, 12(2), 76-90. <https://doi.org/10.12692/ijb/12.2.76-90>
- Draper, H. H., & Hadley, M. (1990). [43] Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation. In *Methods in Enzymology* (Vol. 186, p. 421-431). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86135-I](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86135-I)
- Duan, Z., Zhang, Y., Zhu, C., Wu, Y., Du, B., & Ji, H. (2020). Structural characterization of phosphorylated *Pleurotus ostreatus* polysaccharide and its hepatoprotective effect on carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, 162, 533-547. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.107>
- DuBois, Michel., Gilles, K. A., Hamilton, J. K., Rebers, P. A., & Smith, Fred. (1956). Colorimetric Method for Determination of Sugars and Related Substances. *Analytical Chemistry*, 28(3), 350-356. <https://doi.org/10.1021/ac60111a017>
- Dutta, S., Chakraborty, A. K., Dey, P., Kar, P., Guha, P., Sen, S., Kumar, A., Sen, A., & Chaudhuri, T. K. (2018). Amelioration of CCl₄ induced liver injury in swiss albino mice by antioxidant rich leaf extract of *Croton bonplandianus* Baill. *PLOS ONE*, 13(4), e0196411. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196411>
- El Bouzidi, S. (2002). Le figuier : Histoire, rituel et symbolisme en Afrique du Nord. *Dialogues d'histoire ancienne*, 28(2), 103-120. <https://doi.org/10.3406/dha.2002.2474>
- El-Hadary, A. E., Elsanhoty, R. M., & Ramadan, M. F. (2019). In vivo protective effect of *Rosmarinus officinalis* oil against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatotoxicity in rats. *PharmaNutrition*, 9, 100151. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2019.100151>
- Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82(1), 70-77. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6)
- Elmagülü, G., Aksoy, U., & Şen, F. (2020). Sugars in 'Sarlop' fig fruits. *Acta Horticulturae*, 1280, 115-122. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2020.1280.17>
- Elsawy, H., Badr, G. M., Sedky, A., Abdallah, B. M., Alzahrani, A. M., & Abdel-Moneim, A. M. (2019). Rutin ameliorates carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatorenal toxicity and hypogonadism in male rats. *PeerJ*, 7, e7011. <https://doi.org/10.7717/peerj.7011>
- Engevik, A. C., Kaji, I., & Goldenring, J. R. (2020). The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiological Reviews*, 100(2), 573-602. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2019>
- Engwa, G. A. (2018). Free Radicals and the Role of Plant Phytochemicals as Antioxidants Against Oxidative Stress-Related Diseases. In T. Asao & M. Asaduzzaman (Éds.), *Phytochemicals—Source of Antioxidants and Role in Disease Prevention*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76719>
- Enogieru, A. B., Haylett, W., Hiss, D. C., Bardiën, S., & Ekpo, O. E. (2018). Rutin as a Potent Antioxidant : Implications for Neurodegenerative Disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1-17. <https://doi.org/10.1155/2018/6241017>
- Ercisli, S., Tosun, M., Karlidag, H., Dzubur, A., Hadziabulic, S., & Aliman, Y. (2012). Color and Antioxidant Characteristics of Some Fresh Fig (*Ficus carica L.*) Genotypes from Northeastern Turkey. *Plant Foods for Human Nutrition*, 67(3), 271-276. <https://doi.org/10.1007/s11130-012-0292-2>

Références bibliographiques

- Ersoy, N., Gözlekçi, Ş., & Kaynak, M. (2007). Changes in Sugar Contents of Fig Fruit (*Ficus carica* l. Cv. Bursa Siyahı) During Development. *Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*.
- Eteraf-Oskouei, T., Allahyari, S., Akbarzadeh-Atashkhosrow, A., Delazar, A., Pashaii, M., Gan, S. H., & Najafi, M. (2015). Methanolic Extract of *Ficus carica* Linn. Leaves Exerts Antiangiogenesis Effects Based on the Rat Air Pouch Model of Inflammation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2015/760405>
- Faleh, E., Oliveira, A. P., Valentão, P., Ferchichi, A., Silva, B. M., & Andrade, P. B. (2012). Influence of Tunisian *Ficus carica* fruit variability in phenolic profiles and in vitro radical scavenging potential. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22(6), 1282-1289. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000132>
- Ferguson, L., Michailides, T. J., & Shorey, H. H. (2011). The California Fig Industry. In J. Janick (Éd.), *Horticultural Reviews* (p. 409-490). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781118060858.ch9>
- Flaishman, M. A., Rodov, V., & Stover, E. (2008). The Fig : Botany, Horticulture, and Breeding. In J. Janick (Éd.), *Horticultural Reviews* (p. 113-196). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9780470380147.ch2>
- Flieger, J., Flieger, W., Baj, J., & Maciejewski, R. (2021). Antioxidants : Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. *Materials*, 14(15), 4135. <https://doi.org/10.3390/ma14154135>
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (2019). Global Database on Word Production of Figs [online]. Website: http://www.fao.org/faostat/en/?fbclid=IwAR30dCRtQK0xjJKC3mRWrOOgvMevv2C29h_W9gNGdPJIMn-HrzyIOZZFv1g#data/QCL [accessed 31 July 2021].
- Ford, C. W. (1981). Estimation of hexose : Pentose ratios in solution using the phenol-sulphuric acid method. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 32(2), 153-156. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2740320210>
- Foti, M. C., & Ingold, K. U. (2003). Mechanism of Inhibition of Lipid Peroxidation by γ -Terpinene, an Unusual and Potentially Useful Hydrocarbon Antioxidant. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(9), 2758-2765. <https://doi.org/10.1021/jf020993f>
- Fouad, D., Alhatem, H., Abdel-Gaber, R., & Ataya, F. (2019). Hepatotoxicity and renal toxicity induced by gamma-radiation and the modulatory protective effect of *Ficus carica* in male albino rats. *Research in Veterinary Science*, 125, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.05.010>
- Fujii, J., Homma, T., & Osaki, T. (2022). Superoxide Radicals in the Execution of Cell Death. *Antioxidants*, 11(3), 501. <https://doi.org/10.3390/antiox11030501>
- Gacem, M. A., Telli, A., Gacem, H., & Ould-El-Hadj-Khelil, A. (2019). Phytochemical screening, antifungal and antioxidant activities of three medicinal plants from Algerian steppe and Sahara (preliminary screening studies). *SN Applied Sciences*, 1(12), 1721. <https://doi.org/10.1007/s42452-019-1797-1>
- Galvão, I., Sugimoto, M. A., Vago, J. P., Machado, M. G., & Sousa, L. P. (2018). Mediators of Inflammation. In C. Riccardi, F. Levi-Schaffer, & E. Tiligada (Éds.),

Références bibliographiques

- Immunopharmacology and Inflammation* (p. 3-32). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-77658-3_1
- Ganeshpurkar, A., & Saluja, A. K. (2017). The Pharmacological Potential of Rutin. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(2), 149-164. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.04.025>
- Gani, G., Fatima, T., Qadri, T., Beenish, G., Jan, N., & Bashir, O. (2018). Phytochemistry and pharmacological activities of fg (*Ficus carica*) : A review. *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3, 80-82.
- Garber, C. C. (1981). Jendrassik—Grof analysis for total and direct bilirubin in serum with a centrifugal analyzer. *Clinical chemistry*, 27(8), 1410-1416.
- Gaziano, T. A., Reddy, K. S., & Paccaud, F. (s. d.). *Disease Control Priorities in Developing Countries*.
- Georgé, S., Brat, P., Alter, P., & Amiot, M. J. (2005). Rapid Determination of Polyphenols and Vitamin C in Plant-Derived Products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(5), 1370-1373. <https://doi.org/10.1021/jf048396b>
- Geremu, M., Tola, Y. B., & Sualeh, A. (2016). Extraction and determination of total polyphenols and antioxidant capacity of red coffee (*Coffea arabica* L.) pulp of wet processing plants. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 3(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s40538-016-0077-1>
- Germolec, D. R., Shipkowski, K. A., Frawley, R. P., & Evans, E. (2018). Markers of Inflammation. In J. C. DeWitt, C. E. Rockwell, & C. C. Bowman (Éds.), *Immunotoxicity Testing* (Vol. 1803, p. 57-79). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5
- Ghafoor, A., Tahir, M., Lone, K. P., Faisal, B., & Latif, W. (2015). The effect of *Ficus carica* l.(Anjir) leaf extract on gentamicin induced nephrotoxicity in adult male albino mice. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad*, 27(2), 398-401.
- Ghallab, A. M. (2004). *In Introduction to Functional and Clinical Histology*, (5 ème). El-Mealegy press, Giza, Egypte.
- Ghedadba, N., Hambaba, L., Aberkane, M. C., Oueld-Mokhtar, M., Fercha, N., & Houas Bousselsela. (2014). *Évaluation De L'Activité Hémostatique In Vitro De L'Extrait Aqueux Des Feuilles De Marrubium Vulgare L.* <https://doi.org/10.5281/ZENODO.556745>
- Gilani, A. H., Mehmood, M. H., Janbaz, K. H., Khan, A., & Saeed, S. A. (2008). Ethnopharmacological studies on antispasmodic and antiplatelet activities of *Ficus carica*. *Journal of Ethnopharmacology*, 119(1), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.05.040>
- Gilroy, D. W., Colville-Nash, P. R., Willis, D., Chivers, J., Paul-Clark, M. J., & Willoughby, D. A. (1999). Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nature Medicine*, 5(6), 698-701. <https://doi.org/10.1038/9550>
- Gong, G., Zhao, R., Zhu, Y., Yu, J., Wei, B., Xu, Y., Cui, Z., & Liang, G. (2021). Gastroprotective effect of cirsilineol against hydrochloric acid/ethanol-induced gastric ulcer in rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 25(5), 403-411. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2021.25.5.403>
- Gou, K.-J., Zeng, R., Dong, Y., Hu, Q.-Q., Hu, H.-W.-Y., Maffucci, K. G., Dou, Q.-L., Yang, Q.-B., Qin, X.-H., & Qu, Y. (2017). Anti-inflammatory and Analgesic Effects of

Références bibliographiques

- Polygonum orientale L. Extracts. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 562.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00562>
- Griffin, S. P., & Bhagooli, R. (2004). Measuring antioxidant potential in corals using the FRAP assay. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, 302(2), 201-211.
<https://doi.org/10.1016/j.jembe.2003.10.008>
- Guillaume, P., Provost, D., & Lacroix, P. (2008). Gastrointestinal Models : Intestinal Transit, Gastric Emptying, and Ulcerogenic Activity in the Rat. *Current Protocols in Pharmacology*, 42(1). <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0503s42>
- Guillot, G., & Rochet, J. E. (2010). *Guide des fruits sauvages* (1ère édition). Belin.
- Guilpain, P., & Le Jeune, C. (2012). Effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes. *La Presse Médicale*, 41(4), 378-383.
<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.01.010>
- Gupta, M., Kapoor, B., Gupta, R., & Singh, N. (2021). Plants and phytochemicals for treatment of peptic ulcer : An overview. *South African Journal of Botany*, 138, 105-114. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.11.030>
- Haesslein, D., & Oreiller, S. (2008). Fraîche ou séchée, la figue est dévoilée ! Heds (Haue école de santé) Genève. *filière nutrition et diététique*, 1-4.
- Halim, A.-B., El-Ahmady, O., Abdel-Galil, F., Darwish, A., Hassab-Allah, S., & Hafez, Y. (1997). Biochemical Effect of Antioxidants on Lipids and Liver Function in Experimentally-Induced Liver Damage. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, 34(6), 656-663.
<https://doi.org/10.1177/000456329703400610>
- Ham, M., Akiba, Y., Takeuchi, K., Montrose, M. H., & Kaunitz, J. D. (2012). Gastroduodenal Mucosal Defense. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (p. 1169-1208). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382026-6.00043-9>
- Harirforoosh, S., Asghar, W., & Jamali, F. (2014). Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs : An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 16(5), 821.
<https://doi.org/10.18433/J3VW2F>
- Harsha, C., Banik, K., Bordoloi, D., & Kunnumakkara, A. B. (2017). Antiulcer properties of fruits and vegetables : A mechanism based perspective. *Food and Chemical Toxicology*, 108, 104-119. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.07.023>
- Harzallah, A., Bhourri, A. M., Amri, Z., Soltana, H., & Hammami, M. (2016). Phytochemical content and antioxidant activity of different fruit parts juices of three figs (*Ficus carica* L.) varieties grown in Tunisia. *Industrial Crops and Products*, 83, 255-267.
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.12.043>
- Hasan, B. F. (2016). Efect of water extract of *Ficus carica* leaves on hematological, biochemical parameters and on histology of pancreas, liver and kidney of dexamethasone induced diabetic male rabbits. *Life Science Archives (LSA). JPS scientific Publications*, 2(6), 798-806.
- Hira, S., Gulfraz, M., Saqlan Naqvi, S. M., Qureshi, R., Gul, H., & Shad, I. (2021). Protective effect of *Ficus carica* fruit against carbon tetrachloride induced hepatic toxicity in mice. *The Journal of Animal and Plant Sciences*, 31(5).
<https://doi.org/10.36899/JAPS.2021.5.0343>

Références bibliographiques

- Houlot, R. (1984). *Techniques d'histopathologie et de cytopathologie* (Maloine, Vol. 19). Maloine.
- Hoxha, L., Kongoli, R., & Hoxha, M. (2015). Antioxidant Activity of Some Dried Autochthonous Albanian Fig (*Ficus carica*) Cultivars. *International Journal of Crop Science and Technology*, 1(2), 20-26.
- Hssaini, L., Charafi, J., Razouk, R., Hernández, F., Fauconnier, M., Ennahli, S., & Hanine, H. (2020). Assessment of Morphological Traits and Fruit Metabolites in Eleven Fig Varieties (*Ficus Carica* L.). *International Journal of Fruit Science*, 20(sup2), 8-28. <https://doi.org/10.1080/15538362.2019.1701615>
- Huang, D. J., Lin, C. D., Chen, H. J., & Lin, Y. H. (2004). Antioxydant and antiproliferative activities of sweet potato (*Ipomoea batatas* L. Lam 'Tainong 57') constituents. *Botanical Bulletin of Academia Sinica*, 45, 179-186.
- Humadi, S., & Istudor, V. (2008). Quantitative analysis of bio-active compound in *Hibiscus sabdariffa* L. Extracts note I quantitative analysis of flavonoids. *Farmacia*, 6, 699-707.
- Hussain, I. (2011). Phytochemicals screening and antimicrobial activities of selected medicinal plants of Khyberpakhtunkhwa Pakistan. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(6), 746-750. <https://doi.org/10.5897/AJPP11.175>
- Hussain, S. Z., Naseer, B., Qadri, T., Fatima, T., & Bhat, T. A. (2021). Fig (*Ficus Carica*)—Morphology, Taxonomy, Composition and Health Benefits. In S. Z. Hussain, B. Naseer, T. Qadri, T. Fatima, & T. A. Bhat, *Fruits Grown in Highland Regions of the Himalayas* (p. 77-90). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-75502-7_6
- Huyut, Z., Beydemir, Ş., & Gülçin, İ. (2017). Antioxidant and Antiradical Properties of Selected Flavonoids and Phenolic Compounds. *Biochemistry Research International*, 2017, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2017/7616791>
- Imran, A., Jat, R. k., & Srivastava, V. (2012). A review on traditional, pharmacological, pharmacognostic properties of *Ficus carica* (Anjir). *International research journal of pharmacy*, 2(12), 124-127.
- Ingawale, D. K., & Mandlik, S. K. (2020). New insights into the novel anti-inflammatory mode of action of glucocorticoids. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 42(2), 59-73. <https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1728765>
- Irato, P., & Santovito, G. (2021). Enzymatic and Non-Enzymatic Molecules with Antioxidant Function. *Antioxidants*, 10(4), 579. <https://doi.org/10.3390/antiox10040579>
- J Mbah, C., Orabueze, I., & H Okorie, N. (2019). Antioxidants Properties of Natural and Synthetic Chemical Compounds : Therapeutic Effects on Biological System. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, 3(6), 28-42. <https://doi.org/10.31080/ASPS.2019.03.0273>
- Jain, P. (2016). Secondary metabolites for antiulcer activity. *Natural Product Research*, 30(6), 640-656. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1036269>
- Jakubczyk, K., Dec, K., Kaldunska, J., Kawczuga, D., Kochman, J., & Janda, K. (2020). Reactive oxygen species—Sources, functions, oxidative damage. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 48(284), 124-127.
- Janick, J., & Paull, R. E. (2006). *The encyclopedia of Fruits & Nuts*.

Références bibliographiques

- Jaswanth K, C, K. K., & P, V. (2022). A review on peptic ulcer. *UPI Journal of Pharmaceutical, Medical and Health Sciences*, 19-26.
<https://doi.org/10.37022/jpmhs.v5i1.73>
- Jeddi, L. (2009). Valorisation des figes de Taounate : Potentiel, mode et stratégies proposés. *Direction provinciale d'agriculture de Taounate*, 1-26.
- Jideani, A. I. O., Silungwe, H., Takalani, T., Omolola, A. O., Udeh, H. O., & Anyasi, T. A. (2021). Antioxidant-rich natural fruit and vegetable products and human health. *International Journal of Food Properties*, 24(1), 41-67.
<https://doi.org/10.1080/10942912.2020.1866597>
- Jincy, J., & Sunil, C. (2020). Exploring antiulcer and anti-inflammatory activities of methanolic leaves extract of an Indian mistletoe *Helicantes elasticus* (Desv.) Danser. *South African Journal of Botany*, 133, 10-16.
<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.06.014>
- Joseph, B., & Raj, S. J. (2011). Pharmacognostic and phytochemical properties of *Ficus carica* Linn –An overview. *International Journal of PharmTech Research*, 3(1), 08-12.
- Jude, S., & Gopi, S. (2021). Multitarget approach for natural products in inflammation. In *Inflammation and Natural Products* (p. 83-111). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819218-4.00004-3>
- Julkunen-Tiitto, R. (1985). Phenolic constituents in the leaves of northern willows : Methods for the analysis of certain phenolics. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 33(2), 213-217. <https://doi.org/10.1021/jf00062a013>
- Karila-Cohen, P., Petit, T., Teissier, J., & Merran, S. (2005). Ulcère gastrique. *Journal de Radiologie*, 86(4), 387-391. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(05\)81369-1](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(05)81369-1)
- Karumi, Y., Onyeyili P.A., & Ogugbuaja V.O. (2004). Identification of Active Principles of *M. balsamina* (Balsam Apple) Leaf Extract. *Journal of Medical Sciences*, 4(3), 179-182. <https://doi.org/10.3923/jms.2004.179.182>
- Katalinić, V., Možina, S. S., Skroza, D., Generalić, I., Abramović, H., Miloš, M., Ljubenković, I., Piskernik, S., Pezo, I., Terpinc, P., & Boban, M. (2010). Polyphenolic profile, antioxidant properties and antimicrobial activity of grape skin extracts of 14 *Vitis vinifera* varieties grown in Dalmatia (Croatia). *Food Chemistry*, 119(2), 715-723.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.07.019>
- Khadeer Ahamed, M. B., Krishna, V., & Dandin, C. J. (2010). In vitro antioxidant and in vivo prophylactic effects of two γ -lactones isolated from *Grewia tiliaefolia* against hepatotoxicity in carbon tetrachloride intoxicated rats. *European Journal of Pharmacology*, 631(1-3), 42-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.12.034>
- Khadhraoui, M., Bagues, M., Artés, F., & Ferchichi, A. (2019). Phytochemical content, antioxidant potential, and fatty acid composition of dried Tunisian fig (*Ficus carica* L.) cultivars. *Journal of Applied Botany and Food Quality*, 143-150 Pages.
<https://doi.org/10.5073/JABFQ.2019.092.020>
- Khadivi, A., Anjam, R., & Anjam, K. (2018). Morphological and pomological characterization of edible fig (*Ficus carica* L.) to select the superior trees. *Scientia Horticulturae*, 238, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2018.04.031>
- Khaled Mohammad, H., & Alzweiri, M. (2022). Phytochemistry and pharmacological

Références bibliographiques

- activities of *Ficus carica* latex : A systematic review. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 31(2), 81-96. <https://doi.org/10.5246/jcps.2022.02.007>
- Khalil, I., Ghani, M., Khan, M. R., & Akbar, F. (2020). Evaluation of biological activities and in vivo amelioration of CCl₄ induced toxicity in lung and kidney with *Abutilon pannosum* (G.Forst.) Schltld. In rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 249, 112395. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112395>
- Khan, A. M., Qureshi, R. A., Ullah, F., Gilani, S. A., Nosheen, A., Sahreen, S., Laghari, M. K., Laghari, M. Y., Shafiq-Ur-Rehman, Hussain, I., & Murad, W. (2011). Phytochemical analysis of selected medicinal plants of Margalla Hills and surroundings. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5, 6055-6060.
- Kislev, M. E., Hartmann, A., & Bar-Yosef, O. (2006). Early Domesticated Fig in the Jordan Valley. *Science*, 312(5778), 1372-1374. <https://doi.org/10.1126/science.1125910>
- Konturek S. J., Bielański W., Płonka M., Pawlik T., Pepera J., C., K. P., J., C., A., P., & W., J. (2003). Helicobacter pylori , Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Smoking in Risk Pattern of Gastroduodenal Ulcers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 38(9), 923-930. <https://doi.org/10.1080/00365520310004696>
- Kosone, T., Takagi, H., Horiguchi, N., Toyoda, M., Sohara, N., Kakizaki, S., Sato, K., Nishiyama, U., Kuwaki, T., & Mori, M. (2007). Hepatocyte growth factor accelerates thrombopoiesis in transgenic mice. *Laboratory Investigation*, 87(3), 284-291. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700514>
- Kotsuka, M., Hashimoto, Y., Nakatake, R., Okuyama, T., Hatta, M., Yoshida, T., Okumura, T., Nishizawa, M., Kaibori, M., & Sekimoto, M. (2022). Omeprazole Increases Survival Through the Inhibition of Inflammatory Mediators in Two Rat Sepsis Models. *Shock*, 57(3), 444-456. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001897>
- Kouame, N., Soro, K., Mangara, A., Diarrassouba, N., Koulibaly, A., & Boraud, N. (2015). Étude physico-chimique de sept (7) plantes spontanées alimentaires du centre-ouest de la Côte d'Ivoire. *Journal of Applied Biosciences*, 90(1), 8450. <https://doi.org/10.4314/jab.v90i1.12>
- Krakowska, A., Rafińska, K., Walczak, J., Kowalkowski, T., & Buszewski, B. (2017). Comparison of Various Extraction Techniques of *Medicago sativa* : Yield, Antioxidant Activity, and Content of Phytochemical Constituents. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*, 100(6), 1681-1693. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0234>
- Kuden, A. B., & Tanriver, E. (1998). Plant genetic resources and selection studies on figs in the East Mediterranean and South East Anatolia regions. *Acta Horticulturae*, 480, 49-54.
- Kuna, L., Jakab, J., Smolic, R., Raguz-Lucic, N., Vcev, A., & Smolic, M. (2019). Peptic Ulcer Disease : A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2), 179. <https://doi.org/10.3390/jcm8020179>
- Lachaux, A. (2020). Protectors gastriques et risque d'allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie*, 60(4), 186-187. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.02.007>
- Lacour, B., & Belon, J.-P. (2016). *Physiologie humaine* (Elsevier Health Sciences). Elsevier Masson.
- Laine, L., Takeuchi, K., & Tarnawski, A. (2008). Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection : Bench to Bedside. *Gastroenterology*, 135(1), 41-60.

Références bibliographiques

- <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.030>
- Landa, S. T., Dumon, K. R., & Dempsey, D. T. (2019). Anatomy and Physiology of the Stomach and Pylorus. In J. Grams, K. A. Perry, & A. Tavakkoli (Éds.), *The SAGES Manual of Foregut Surgery* (p. 49-64). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-96122-4_3
- Lansky, E. P., Paavilainen, H. M., Pawlus, A. D., & Newman, R. A. (2008). Ficus spp. (fig) : Ethnobotany and potential as anticancer and anti-inflammatory agents. *Journal of Ethnopharmacology*, 119(2), 195-213. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.06.025>
- Larrauri, J. A., Sánchez-Moreno, C., & Saura-Calixto, F. (1998). Effect of Temperature on the Free Radical Scavenging Capacity of Extracts from Red and White Grape Pomace Peels. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(7), 2694-2697.
<https://doi.org/10.1021/jf980017p>
- Lasano, N. F., Ramli, N. S., Hamid, A. H., Karim, R., Pak Dek, M. S., & Shukri, R. (2019). Effects of different extraction solvents on polyphenols and antioxidant capacity of peel, pulp and seed kernel of kuini (*Mangifera odorata*). *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 19(3), 277-286. <https://doi.org/10.1007/s13596-019-00383-z>
- Lee, C. Y., Park, S. H., Lim, H. Y., Jang, S. G., Park, K. J., Kim, D. S., Kim, J. H., & Cho, J. Y. (2021). In vivo anti-inflammatory effects of Prasiola japonica ethanol extract. *Journal of Functional Foods*, 80, 104440. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104440>
- Lee, H.-Y., Kim, J.-H., Jeung, H.-W., Lee, C.-U., Kim, D.-S., Li, B., Lee, G.-H., Sung, M.-S., Ha, K.-C., Back, H.-I., Kim, S.-Y., Park, S.-H., Oh, M.-R., Kim, M.-G., Jeon, J.-Y., Im, Y.-J., Hwang, M.-H., So, B.-O., Shin, S.-J., ... Chae, S.-W. (2012). Effects of *Ficus carica* paste on loperamide-induced constipation in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 50(3-4), 895-902. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.12.001>
- Lezoul, N. E. H., Belkadi, M., Habibi, F., & Guillén, F. (2020). Extraction Processes with Several Solvents on Total Bioactive Compounds in Different Organs of Three Medicinal Plants. *Molecules*, 25(20), 4672.
<https://doi.org/10.3390/molecules25204672>
- Li, F., Sun, H., Ran, G., Liu, X., Yi, R., Tan, F., Zhao, X., & Liu, H. (2020). Preventive effect of *Lactobacillus plantarum* HFY09 on HCl/ethanol-induced gastric injury in mice. *Applied Biological Chemistry*, 63(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s13765-020-00536-8>
- Li, W., Yao, H., Niu, X., Wang, Y., Zhang, H., Li, H., & Mu, Q. (2015). Protective effect of δ -amyrone against ethanol-induced gastric ulcer in mice. *Immunobiology*, 220(6), 798-806. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.12.014>
- Li, Z., Yang, Y., Liu, M., Zhang, C., Shao, J., Hou, X., Tian, J., & Cui, Q. (2021). A comprehensive review on phytochemistry, bioactivities, toxicity studies, and clinical studies on *Ficus carica* Linn. Leaves. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111393. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111393>
- Lichtenberger, L. M. (1999). Gastrointestinal mucosal defense: *Current Opinion in Gastroenterology*, 15(6), 463. <https://doi.org/10.1097/00001574-199911000-00003>
- Lim, T. K. (2012). *Edible Medicinal And Non Medicinal Plants*. Springer Netherlands.
<https://doi.org/10.1007/978-94-007-2534-8>
- Liu, Y., Cao, L., Du, J., Jia, R., Wang, J., Xu, P., & Yin, G. (2015). Protective effects of *Lycium barbarum* polysaccharides against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity

Références bibliographiques

- in precision-cut liver slices in vitro and in vivo in common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 169, 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2014.12.005>
- Lompo, M. (1998). *Activité anti- inflammatoire de l'extrait d'écorce de tronc de khaya senegalensis A juss (meliaceae) mise au point d'une forme galénique topique*. Thèse de Doctorat. Université de Ouagadougou.
- Loomis, T. A., & Hayes, W. A. (1996). *Loomis's Essentials of Toxicology*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-455625-6.X5000-4>
- Lorrain, B., Ky, I., Pechamat, L., & Teissedre, P.-L. (2013). Evolution of Analysis of Polyhenols from Grapes, Wines, and Extracts. *Molecules*, 18(1), 1076-1100. <https://doi.org/10.3390/molecules18011076>
- Lu, S. C. (2001). Regulation of glutathione synthesis. In *Current Topics in Cellular Regulation* (Vol. 36, p. 95-116). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0070-2137\(01\)80004-2](https://doi.org/10.1016/S0070-2137(01)80004-2)
- Lushchak, V. I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, 224, 164-175. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.016>
- Lushchak, V. I., & Storey, K. B. (2021). Oxidative stress concept updated : Definitions, classifications and regulatory pathways implicated. *EXCLI Journal*; 21:Doc956; ISSN 1611-2156. <https://doi.org/10.17179/EXCLI2021-3596>
- Lv, Q., Long, J., Gong, Z., Nong, K., Liang, X., Qin, T., Huang, W., & Yang, L. (2021). Current State of Knowledge on the Antioxidant Effects and Mechanisms of Action of Polyphenolic Compounds. *Natural Product Communications*, 16(7), 1934578X2110277. <https://doi.org/10.1177/1934578X211027745>
- Ma, N., Sun, Y., Yi, J., Zhou, L., & Cai, S. (2022). Chinese sumac (*Rhus chinensis* Mill.) fruits alleviate indomethacin-induced gastric ulcer in mice by improving oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 284, 114752. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114752>
- Mahadevan, V. (2020). Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford)*, 38(11), 683-686. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2020.08.005>
- Mahmoud, A. M., Wilkinson, F. L., Lightfoot, A. P., Dos Santos, J. M., & Sandhu, M. A. (2021). The Role of Natural and Synthetic Antioxidants in Modulating Oxidative Stress in Drug-Induced Injury and Metabolic Disorders 2020. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1-3. <https://doi.org/10.1155/2021/9892021>
- Mahmoudi, S., Khali, M., & Mahmoudi, N. (2013). Etude de l'extraction des composés phénoliques de différentes parties de la fleur d'artichaut (*Cynara scolymus*L.). *Nature & Technologie*, 9, 35-40.
- Mahmoudi, S., Khali, M., Benkhaled, A., Benamirouche, K., & Baiti, I. (2016). Phenolic and flavonoid contents, antioxidant and antimicrobial activities of leaf extracts from ten Algerian *Ficus carica* L. varieties. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(3), 239-245. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.12.010>
- Maina, S., Ryu, D. H., Bakari, G., Misinzo, G., Nho, C. W., & Kim, H.-Y. (2021). Variation in Phenolic Compounds and Antioxidant Activity of Various Organs of African Cabbage (*Cleome gynandra* L.) Accessions at Different Growth Stages. *Antioxidants*,

Références bibliographiques

- 10(12), 1952. <https://doi.org/10.3390/antiox10121952>
- Maisuthisakul, P., Suttajit, M., & Pongsawatmanit, R. (2007). Assessment of phenolic content and free radical-scavenging capacity of some Thai indigenous plants. *Food Chemistry*, 100(4), 1409-1418. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.11.032>
- Makni, M., Chtourou, Y., Fetoui, H., Garoui, E. M., Boudawara, T., & Zeghal, N. (2011). Evaluation of the antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective properties of vanillin in carbon tetrachloride-treated rats. *European Journal of Pharmacology*, 668(1-2), 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.001>
- Mansour, S., Djebli, N., Ozkan, E. E., & Mat, A. (2014). In vivo antiinflammatory activity and chemical composition of *Hypericum scabroides*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7, S514-S520. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60283-2](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60283-2)
- Mansoury, M. M. S. (2019). Gastroprotective Potential of *Ficus carica* L. Leaves Extract against Ulceration induced via Indomethacin in Rats : Mechanistic Study. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research (eIJPPR)*, 9(3), 119-127.
- Marrelli, M., Menichini, F., Statti, G. A., Bonesi, M., Duez, P., Menichini, F., & Conforti, F. (2012). Changes in the phenolic and lipophilic composition, in the enzyme inhibition and antiproliferative activity of *Ficus carica* L. cultivar Dottato fruits during maturation. *Food and Chemical Toxicology*, 50(3-4), 726-733. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.12.025>
- Martins, N., Barros, L., & Ferreira, I. C. F. R. (2016). In vivo antioxidant activity of phenolic compounds : Facts and gaps. *Trends in Food Science & Technology*, 48, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2015.11.008>
- Mawa, S., Husain, K., & Jantan, I. (2013). *Ficus carica* L. (Moraceae) : Phytochemistry, Traditional Uses and Biological Activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/974256>
- Maziero Alves, G., Aires, R., Souza Santos, V., Zambom Côco, L., Peters, B., Leone Evangelista Monteiro Assis, A., Ramos Athaydes, B., Amorim, F., Valentim Nogueira, B., Ribeiro Gonçalves, R. C., Santos Meyrelles, S., Melo Costa Pereira, T., & Prandi Campagnaro, B. (2021). Sildenafil attenuates nonsteroidal anti-inflammatory-induced gastric ulceration in mice via antioxidant and antigenotoxic mechanisms. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 48(3), 401-411. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13414>
- McQuilken, S. A. (2021). The mouth, stomach and intestines. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 22(5), 330-335. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2021.04.001>
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010 : New Adventures of an Old Flame. *Cell*, 140(6), 771-776. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>
- Meghana Reddy, J., Gayathri, R., & Vishnu Priya, V. (2017). Phytochemical Analysis and Antioxidant Activity of Aqueous Peel Extract of *Ficus carica* (fig extract) by DPPH, Nitrous Oxide Method. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 43(2), 148-151.
- Meng, X., Wang, Z., Liang, S., Tang, Z., Liu, J., Xin, Y., Kuang, H., & Wang, Q. (2019). Hepatoprotective effect of a polysaccharide from *Radix Cyathulae officinalis* Kuan against CCl₄-induced acute liver injury in rat. *International Journal of Biological*

Références bibliographiques

- Macromolecules*, 132, 1057-1067. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.018>
- Messaoudi, M., & Merah, M. (2020). Phytochemicals Levels and Antioxidant Capacities of Figs Flowers Fruits. *Nepal Journal of Biotechnology*, 8(1), 29-35. <https://doi.org/10.3126/njb.v8i1.30207>
- Meziant, L., Bachir-bey, M., Bensouici, C., Saci, F., Boutiche, M., & Louaileche, H. (2021). Assessment of inhibitory properties of flavonoid-rich fig (*Ficus carica* L.) peel extracts against tyrosinase, α -glucosidase, urease and cholinesterases enzymes, and relationship with antioxidant activity. *European Journal of Integrative Medicine*, 43, 101272. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101272>
- Meziant, L., Saci, F., Bachir Bey, M., & Louaileche, H. (2015). Varietal Influence on Biological Properties of Algerian Light Figs (*Ficus carica*L.). *International Journal of Bioinformatics and Biomedical Engineering*, 1(3), 237-243.
- Michailides, T. J. (2003). Diseases of fig. In R. C. Ploetz (Éd.), *Diseases of tropical fruit crops* (p. 253-273). CABI. <https://doi.org/10.1079/9780851993904.0253>
- Michel. (2002). *Larousse agricole* (Larousse).
- Miller, G. L. (1959). Use of Dinitrosalicylic Acid Reagent for Determination of Reducing Sugar. *Analytical Chemistry*, 31(3), 426-428. <https://doi.org/10.1021/ac60147a030>
- Mirheidari, F., Khadivi, A., Moradi, Y., & Paryan, S. (2020). Phenotypic variability of naturally grown edible fig (*Ficus carica* L.) and caprifig (*Ficus carica* var. *Caprificus* Risso) accessions. *Scientia Horticulturae*, 267, 109320. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2020.109320>
- Mironczuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., & Zujko, M. E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*, 63(1), 68-78. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.05.005>
- Mishra, R., & Kulkarni, S. (2021). A Review of Various Pharmacological Effects of Quercetin with its Barriers and Approaches for Solubility and Permeability Enhancement. *The Natural Products Journal*, 11. <https://doi.org/10.2174/2210315511666211015122340>
- Molehin, O. R., Oloyede, O. I., Idowu, K. A., Adeyanju, A. A., Olowoyeye, A. O., Tubi, O. I., Komolafe, O. E., & Gold, A. S. (2017). White butterfly (*Clerodendrum volubile*) leaf extract protects against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 96, 924-929. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.005>
- Molyneux, P. (2004). The Use of The Stable Free Radical Diphenylpicrylhydrazil (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity. *Songklanakarinn Journal Science Technology*, 26(2), 211-219.
- Mopuri, R., Ganjari, M., Meriga, B., Koorbanally, N. A., & Islam, Md. S. (2018). The effects of *Ficus carica* on the activity of enzymes related to metabolic syndrome. *Journal of Food and Drug Analysis*, 26(1), 201-210. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.03.001>
- Moreira, P. R., Maioli, M. A., Medeiros, H. C., Guelfi, M., Pereira, F. T., & Mingatto, F. E. (2014). Protective effect of bixin on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Biological Research*, 47(1), 49. <https://doi.org/10.1186/0717-6287-47-49>
- Moskaug, J. Ø., Carlsen, H., Myhrstad, M. C., & Blomhoff, R. (2005). Polyphenols and glutathione synthesis regulation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1),

Références bibliographiques

- 277S-283S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.277S>
- Moukette, B. M., Pieme, C. A., Njimou, J. R., Biapa, C. P. N., Marco, B., & Ngogang, J. Y. (2015). In vitro antioxidant properties, free radicals scavenging activities of extracts and polyphenol composition of a non-timber forest product used as spice : *Monodora myristica*. *Biological Research*, 48(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40659-015-0003-1>
- Moussa, Z., M.A. Judeh, Z., & A. Ahmed, S. (2020). Nonenzymatic Exogenous and Endogenous Antioxidants. In K. Das, S. Das, M. Shivanagouda Biradar, V. Bobbarala, & S. Subba Tata (Éds.), *Free Radical Medicine and Biology*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.87778>
- Mujić, I., Dudas, S., Skutin, H. M., Perusic, D., Zeković, Z., Lepojević, Z., Radojković, M., Vidović, S., Milošević, S., & Mesic, E. O. (2012). Determination of antioxidant properties of fig fruit extracts (*Ficus carica* L.). *Acta Horticulturae*, 940, 369-375. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2012.940.52>
- Müller, L., Fröhlich, K., & Böhm, V. (2011). Comparative antioxidant activities of carotenoids measured by ferric reducing antioxidant power (FRAP), ABTS bleaching assay (α TEAC), DPPH assay and peroxy radical scavenging assay. *Food Chemistry*, 129(1), 139-148. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.04.045>
- Murao, S., & Tanaka, N. (1981). A New Enzyme “Bilirubin Oxidase” Produced by *Myrothecium verrucaria* MT-1. *Agricultural and Biological Chemistry*, 45(10), 2383-2384. <https://doi.org/10.1080/00021369.1981.10864896>
- Murray, R. L. (1984a). Alanine aminotransferase. In *Clinical Chemistry : Theory, Analysis and Correlation* (St Louis Toronto. Princeton, p. 1088-1090). Mosby Company.
- Murray, R. L. (1984b). Aspartate aminotransferase. In *Clinical Chemistry : Theory, Analysis and Correlation* (p. 1112-1116). St LouisToronto-. Princeton.
- Murthy, K. N. C., Jayaprakasha, G. K., & Patil, B. S. (2013). Anti-Inflammatory Mediated Applications of Monoterpenes Found in Fruits. In B. S. Patil, G. K. Jayaprakasha, C. Osorio Roa, & K. Mahattanatawee (Éds.), *ACS Symposium Series* (Vol. 1129, p. 121-131). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/bk-2013-1129.ch007>
- Mustafa, K., Yu, S., Zhang, W., Mohamed, H., Naz, T., Xiao, H., Liu, Y., Nazir, Y., Fazili, A. B. A., Nosheen, S., Bai, X., & Song, Y. (2021). Screening, characterization, and in vitro-ROS dependent cytotoxic potential of extract from *Ficus carica* against hepatocellular (HepG2) carcinoma cells. *South African Journal of Botany*, 138, 217-226. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.12.018>
- Nair, A., Thankachen, R. U., Raj, J., & Gopi, S. (2021). Inflammation, symptoms, benefits, reaction, and biochemistry. In *Inflammation and Natural Products* (p. 1-19). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819218-4.00003-1>
- Nakilcioğlu, E., & Hışıl, Y. (2013). Research on the phenolic compounds in sarilop (*Ficus carica* L.) fig variety. *GIDA/ the Journal of Food*, 38(5), 267-274.
- Narayanan, M., Reddy, K. M., & Marsicano, E. (2018). Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. *Missouri medicine*, 115(3), 219-224.
- Nasir, A., Abubakar, M., Shehu, R., Aliyu, U., & Toge, B. (2013). Hepatoprotective Effect of the Aqueous Leaf Extract of *Andrographis paniculata* Nees Against Carbon Tetrachloride – Induced Hepatotoxicity in Rats. *Nigerian Journal of Basic and Applied Sciences*, 21(1), 45-54. <https://doi.org/10.4314/njbas.v21i1.7>

Références bibliographiques

- Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846-852.
<https://doi.org/10.1038/nature01320>
- Nathan, C., & Ding, A. (2010). Nonresolving Inflammation. *Cell*, 140(6), 871-882.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>
- Nawale, S., Priyanka, N., Das, S., & Ganga Raju, M. (2019). Data of in vivo screening of antiulcer activity for methanolic extract of *Vernonia elaeagnifolia* DC. *Data in Brief*, 23, 103753. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.103753>
- Naz, I., Khan, M. R., Zai, J. A., Batool, R., Zahra, Z., & Tahir, A. (2020). *Pilea umbrosa* ameliorate CCl4 induced hepatic injuries by regulating endoplasmic reticulum stress, pro-inflammatory and fibrosis genes in rat. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 25(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00893-2>
- Nazan Güven, Ali Gökyer, Ayşenur Koç, Naime Nur Temiz, Seher Selvi, Beril Koparal, Burçak Deniz Dedeoğlu, Sidika Büyükhelvacigil Öztürk, Hale Feyza Büyükhelvacigil, Ramazan Büyükhelvacigil, & Ceren Erman. (2019). Physiochemical Composition of Fig Seed Oil from Turkey. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7(10).
<https://doi.org/10.17265/2328-2150/2019.10.003>
- Ndiaye Sy, A., Fall, A. D., Ndiaye, M., Sall, A. O., Sy, G. Y., Bassène, E., & Dièye, A. M. (2016). Mise en évidence de l'activité anti-inflammatoire des sous-fractions méthanoliques des feuilles de *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) chez le rat. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 10(2), 760.
<https://doi.org/10.4314/ijbcs.v10i2.25>
- Nemiche, S., Ait Hamadouche, N., Nemmiche, S., Fauconnier, M.-L., & Tou, A. (2022). Ameliorative or corrective effects of Fig "*Ficus carica*" extract on nickel-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Toxicological Research*, 38(3), 311-321.
<https://doi.org/10.1007/s43188-021-00118-w>
- Netter, F. (2019). *Atlas d'anatomie humaine* (7ème édition). Elsevier Masson.
- Nicotra, G., Vicentini, S., & Mazzolari, A. (2010). *Ficus carica* : Research and development of a dry extract. *Nutrafoods*, 9(3), 27-30. <https://doi.org/10.1007/BF03223339>
- Nimbalkar, Prof. V. V., Dr. P M. Gaikwad, Gauri P. Shinde, Simran M. Jaggi, Snehal S. Jogdand, & Kalyani S. Mhaismale. (2022). Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs. *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology*, 238-241. <https://doi.org/10.48175/IJARSCT-2645>
- Nimse, S. B., & Pal, D. (2015). Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Advances*, 5(35), 27986-28006.
<https://doi.org/10.1039/C4RA13315C>
- Nuri, Z., & Shahab Uddin, M. (2021). A review on nutritional values and pharmacological importance of *Ficus carica*. *Journal of Current Research in Food Science*, 2(1), 7-11.
- Nuri, Z., & Shahab Uddin, M. (2021). A review on nutritional values and pharmacological importance of *Ficus carica*. *Journal of Current Research in Food Science*, 2(1), 7-11.
- Nworu, C. S., & Akah, P. A. (2015). Anti-inflammatory medicinal plants and the molecular mechanisms underlying their activities. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 12(6), 52.
<https://doi.org/10.4314/ajtcam.v12i6.3S>
- Obeagu, E. I. (2018). A Review on Free Radicals and Antioxidants. *Nternational Journal of*

Références bibliographiques

- Current Research in Medical Sciences*, 4(2), 123-133.
<http://dx.doi.org/10.22192/ijcrms.2018.04.02.019>
- OECD. (2008). *Test No. 425 : Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure*. OECD.
<https://doi.org/10.1787/9789264071049-en>
- Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351-358.
[https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
- Ojeaburu, S. I., & Oriakhi, K. (2021). Hepatoprotective, antioxidant and, anti-inflammatory potentials of gallic acid in carbon tetrachloride-induced hepatic damage in Wistar rats. *Toxicology Reports*, 8, 177-185. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.01.001>
- Okoro, I. O., Okoro, E. O., Isoje, F. E., & Oyubu, G. (2022). Protective effects of *Alstonia congensis* Methanolic extract against CCl₄ induced liver damage in Wistar rats. *Scientific African*, 17, e01315. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2022.e01315>
- Olayode, O. A., Daniyan, M. O., & Olayiwola, G. (2020). Biochemical, hematological and histopathological evaluation of the toxicity potential of the leaf extract of *Stachytarpheta cayennensis* in rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10(6), 544-554. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.05.001>
- Oliveira, A. P., Costa, R. M., Magalhães, A. S., Pereira, J. A., Carvalho, M., Valentão, P., Andrade, P. B., & Silva, B. M. (2012). Targeted metabolites and biological activities of *Cydonia oblonga* Miller leaves. *Food Research International*, 46(2), 496-504.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.021>
- Oliveira, A. P., Silva, L. R., Andrade, P. B., Valentão, P., Silva, B. M., Gonçalves, R. F., Pereira, J. A., & Guedes de Pinho, P. (2010). Further Insight into the Latex Metabolite Profile of *Ficus carica*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(20), 10855-10863. <https://doi.org/10.1021/jf1031185>
- Oliveira, A. P., Valentão, P., Pereira, J. A., Silva, B. M., Tavares, F., & Andrade, P. B. (2009). *Ficus carica* L. : Metabolic and biological screening. *Food and Chemical Toxicology*, 47(11), 2841-2846. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.09.004>
- Ordóñez, A. A., Maiga, M., Gupta, S., Weinstein, E. A., Bishai, W. R., & Jain, S. K. (2014). Novel Adjunctive Therapies for the Treatment of Tuberculosis. *Current Molecular Medicine*, 14(3), 385-395. <https://doi.org/10.2174/1566524013666131118112431>
- Osadebe, P. O., Okoye, F. B., Uzor, P. F., Nnamani, N. R., Adiele, I. E., & Obiano, N. C. (2012). Phytochemical analysis, hepatoprotective and antioxidant activity of *Alchornea cordifolia* methanol leaf extract on carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 5(4), 289-293.
[https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(12\)60041-8](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60041-8)
- Oszmiański, J., Lachowicz, S., Gorzelany, J., & Matłok, N. (2018). The effect of different maturity stages on phytochemical composition and antioxidant capacity of cranberry cultivars. *European Food Research and Technology*, 244(4), 705-719.
<https://doi.org/10.1007/s00217-017-2994-z>
- Ouaouich, A., & Chimi, H. (2005). Guide du secheur de figues, Maroc. *Projet de développement du petit entrepreneuriat agroindustriel dans les zones péri-urbaines et rurales des régions prioritaires avec un accent sur les femmes au Maroc*, 1-27.

Références bibliographiques

- Oukabli, A. (2003). Le figuier : Un patrimoine génétique diversifié à exploiter. Transfer de technologie en Agriculture. *Bulletin mensuel d'information et de liaison du PNTAA, MADER, 106*, 1-4.
- Oukabli, A., Mekaoui, A., Ibnouali-El-Aloui, M., & Bari, A. (2008). Contribution to identification of fig (*Ficus carica*) Genotypes tolerant to drought. *Acta Horticulturae, 798*, 87-93. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2008.798.10>
- Ozturk, I. C., Ozturk, F., Gul, M., Ates, B., & Cetin, A. (2009). Protective effects of ascorbic acid on hepatotoxicity and oxidative stress caused by carbon tetrachloride in the liver of Wistar rats. *Cell Biochemistry and Function, 27*(5), 309-315. <https://doi.org/10.1002/cbf.1575>
- Padilla, M. (2003). Alimentation méditerranéenne et héritage. 2ème conférence méditerranéenne pour la coopération agricole CIHEAM/NAGREF/INRA, 13.
- Palmeira, L., Pereira, C., Dias, M. I., Abreu, R. M. V., Corrêa, R. C. G., Pires, T. C. S. P., Alves, M. J., Barros, L., & Ferreira, I. C. F. R. (2019). Nutritional, chemical and bioactive profiles of different parts of a Portuguese common fig (*Ficus carica* L.) variety. *Food Research International, 126*, 108572. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108572>
- Pande, G., & Akoh, C. C. (2010). Organic acids, antioxidant capacity, phenolic content and lipid characterisation of Georgia-grown underutilized fruit crops. *Food Chemistry, 120*(4), 1067-1075. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.11.054>
- Patil, V., & Patil, V. (2011). Evaluation of anti-inflammatory activity of *Ficus carica* linn. Leaves. *Indian Journal of Natural Products and Resources, 2*(2), 151-155.
- Pereira, C., López-Corrales, M., Serradilla, M. J., Villalobos, M. del C., Ruiz-Moyano, S., & Martín, A. (2017). Influence of ripening stage on bioactive compounds and antioxidant activity in nine fig (*Ficus carica* L.) varieties grown in Extremadura, Spain. *Journal of Food Composition and Analysis, 64*, 203-212. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.09.006>
- Petkova, N., Ivanov, I., & Denev, P. (2019). Changes in phytochemical compounds and antioxidant potential of fresh, frozen, and processed figs (*Ficus carica* L.). *International Food Research Journal, 26*(6), 1881-1888.
- Phatak, R. S., & Somnath, M. (2017). Reno-Hepatoprotective effects of *Murraya Koenigii* leaves chloroform extract (MKCE) against lead-induced oxidative stress in mice. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 8*(10), 4106-4112.
- Piga, A., Del Caro, A., Milella, G., Pinna, I., Vacca, V., & Schirru, S. (2008). HPLC analysis of polyphenols in peel and pulp of fresh figs. *Acta Horticulturae, 798*, 301-306. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2008.798.43>
- Pirinççioğlu, M., Kızıl, G., Kızıl, M., Kanay, Z., & Ketani, A. (2014). The protective role of pomegranate juice against carbon tetrachloride-induced oxidative stress in rats. *Toxicology and Industrial Health, 30*(10), 910-918. <https://doi.org/10.1177/0748233712464809>
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress : Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017*, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>

Références bibliographiques

- Plazak, M. E., Mouradjian, M. T., Watson, K., Reed, B. N., Noel, Z. R., Devabhakthuni, S., & Gale, S. E. (2019). An aspirin a day? Clinical utility of aspirin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 17(8), 561-573. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1642108>
- Popovici, C., Saykova, I., & Tylkowski, B. (2009). Evaluation de l'activité antioxydante des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Revue de Génie Industriel*, 4, 25-39.
- Pourghayoumi, M., Bakhshi, D., Rahemi, M., Noroozisharaf, A., Jafari, M., Salehi, M., Chamane, R., & Hernandez, F. (2016). Phytochemical Attributes of Some Dried Fig (*Ficus carica* L.) Fruit Cultivars Grown in Iran. *Agriculturae Conspectus Scientificus*, 81(3), 161-166.
- Prior, R. L., Wu, X., & Schaich, K. (2005). Standardized Methods for the Determination of Antioxidant Capacity and Phenolics in Foods and Dietary Supplements. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(10), 4290-4302. <https://doi.org/10.1021/jf0502698>
- Proteggente, A. R., Pannala, A. S., Paganga, G., Buren, L. van, Wagner, E., Wiseman, S., Put, F. van de, Dacombe, C., & Rice-Evans, C. A. (2002). The Antioxidant Activity of Regularly Consumed Fruit and Vegetables Reflects their Phenolic and Vitamin C Composition. *Free Radical Research*, 36(2), 217-233. <https://doi.org/10.1080/10715760290006484>
- Pulido, R., Bravo, L., & Saura-Calixto, F. (2000). Antioxidant Activity of Dietary Polyphenols As Determined by a Modified Ferric Reducing/Antioxidant Power Assay. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(8), 3396-3402. <https://doi.org/10.1021/jf9913458>
- Qian, Y., Zhang, J., Fu, X., Yi, R., Sun, P., Zou, M., Long, X., & Zhao, X. (2018). Preventive Effect of Raw Liubao Tea Polyphenols on Mouse Gastric Injuries Induced by HCl/Ethanol via Anti-Oxidative Stress. *Molecules*, 23(11), 2848. <https://doi.org/10.3390/molecules23112848>
- Raafat, K., & Wurglics, M. (2019). Phytochemical analysis of *Ficus carica* L. active compounds possessing anticonvulsant activity. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 9(4), 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2018.01.007>
- Rabe, K. F. (2012). Antiinflammatory Drugs. In *Clinical Respiratory Medicine* (p. 213-220). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0792-8.00016-7>
- Rahman, Md. M., Islam, Md. B., Biswas, M., & Khurshid Alam, A. H. M. (2015). In vitro antioxidant and free radical scavenging activity of different parts of *Tabebuia pallida* growing in Bangladesh. *BMC Research Notes*, 8(1), 621. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1618-6>
- Ramsay, P. T., & Carr, A. (2011). Gastric Acid and Digestive Physiology. *Surgical Clinics of North America*, 91(5), 977-982. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2011.06.010>
- Rasool, S., Uttra, A. M., Uttra, M. M., Ahmed, F., & Abbas, K. (2020). Evaluation of Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of Methanolic Extract of *Aitchisonia Rosea* in Albino Mice. *RADS Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(1), 31-36. <https://doi.org/10.37962/jpps.v8i1.371>
- Ratan, Z. A., Haidere, M. F., Costa, J. J., Runa, N. J., Hosseinzadeh, H., & Cho, J. Y. (2022).

Références bibliographiques

- Overview of inflammation. In *Recent Advancements in Microbial Diversity* (p. 29-51). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822368-0.00003-7>
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9-10), 1231-1237. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00315-3)
- Ribereau-Gayon, P. (1968). Notions générales sur les composés phénoliques. In *Composés phénoliques des végétaux* (Dunod, p. 330).
- Richter, G., Schwarz, H. P., Dörner, F., & Turecek, P. L. (2002). Activation and inactivation of human factor X by proteases derived from *Ficus carica*: Activation and Inactivation of Human FX. *British Journal of Haematology*, 119(4), 1042-1051. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03954.x>
- Rolli, K. (1986). *Pflanzen Nordafrikas /Plantes d'Afrique du Nord : Gärten, Palmen, Küste, Wüste, Schmarotzer, Bäume, krautige und grasartige Wildpflanzen, Kakteen und ... Kulturpflanzen.*
- Rotariu, D., Babes, E. E., Tit, D. M., Moisi, M., Bustea, C., Stoicescu, M., Radu, A.-F., Vesa, C. M., Behl, T., Bungau, A. F., & Bungau, S. G. (2022). Oxidative stress – Complex pathological issues concerning the hallmark of cardiovascular and metabolic disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 152, 113238. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113238>
- Rtibi, K., Grami, D., Wannes, D., Selmi, S., Amri, M., Sebai, H., & Marzouki, L. (2018). *Ficus carica* aqueous extract alleviates delayed gastric emptying and recovers ulcerative colitis-enhanced acute functional gastrointestinal disorders in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 224, 242-249. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.06.001>
- Ruiz-Hurtado, P. A., Garduño-Siciliano, L., Domínguez-Verano, P., Balderas-Cordero, D., Gorgua-Jiménez, G., Canales-Álvarez, O., Canales-Martínez, M. M., & Rodríguez-Monroy, M. A. (2021). Propolis and Its Gastroprotective Effects on NSAID-Induced Gastric Ulcer Disease : A Systematic Review. *Nutrients*, 13(9), 3169. <https://doi.org/10.3390/nu13093169>
- Saeed, N., Khan, M. R., & Shabbir, M. (2012). Antioxidant activity, total phenolic and total flavonoid contents of whole plant extracts *Torilis leptophylla* L. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(1), 221. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-221>
- Sagun, K., Roy, V. K., Kumar, R. S., Ibrahim, K. S., Parimelazhagan, T., Kumar, N. S., & Gurusubramanian, G. (2017). Antioxidant potential, anti-inflammatory activity and gastroprotective mechanisms of *Mallotus roxburghianus* (Muell.) against ethanol-induced gastric ulcers in Wistar albino rats. *Journal of Functional Foods*, 36, 448-458. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.07.005>
- Saif, S., Hanif, M. A., Rehman, R., Hanif, M., Khan, O., & Khan, S. (2020). Figs. In *Medicinal Plants of South Asia* (p. 273-286). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102659-5.00021-5>
- Sak, K. (2014). Dependence of DPPH Radical Scavenging Activity of Dietary Flavonoid Quercetin on Reaction Environment. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 14(6), 494-504. <https://doi.org/10.2174/1389557514666140622204037>
- Salehi, B., Machin, L., Monzote, L., Sharifi-Rad, J., Ezzat, S. M., Salem, M. A., Merghany,

Références bibliographiques

- R. M., El Mahdy, N. M., Kılıç, C. S., Sytar, O., Sharifi-Rad, M., Sharopov, F., Martins, N., Martorell, M., & Cho, W. C. (2020). Therapeutic Potential of Quercetin : New Insights and Perspectives for Human Health. *ACS Omega*, 5(20), 11849-11872. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01818>
- Sallé, J. L. (1991). *Le totum en phytothérapie approche en phytothérapie*. (Frison-Roche).
- Salma, S., Shamsi, Y., Ansari, S., & Nikhat, S. (2020). *Ficus carica* L.: A Panacea of nutritional and medicinal benefits. *TANG [HUMANITAS MEDICINE]*, 10(1), 1.1-1.6. <https://doi.org/10.5667/TANG.2020.0001>
- Santos-Sánchez, N. F., Salas-Coronado, R., Villanueva-Cañongo, C., & Hernández-Carlos, B. (2019). Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism. In E. Shalaby (Éd.), *Antioxidants*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85270>
- Saoudi, S. (2019). *Effect of treatment with fruits extracts on some biochemical and antioxidant parameters in rats* [Doctorat biochimie]. Ferhat Abbas Setif.
- Sarkate, A. P., Jambhorkar, V. S., & Sakhale, B. K. (2022). Natural Food Antioxidants. In H. M. Ekiert, K. G. Ramawat, & J. Arora (Éds.), *Plant Antioxidants and Health* (p. 3-18). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-78160-6_32
- Satari, A., Ghasemi, S., Habtemariam, S., Asgharian, S., & Lorigooini, Z. (2021). Rutin : A Flavonoid as an Effective Sensitizer for Anticancer Therapy; Insights into Multifaceted Mechanisms and Applicability for Combination Therapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2021/9913179>
- Scheen, A. (2022). Les médicaments anti-inflammatoires : Des anciens classiques aux biothérapies et inhibiteurs de JAK. *Revue médicale de Liege*, 77(5-6), 399-409.
- Schieber, M., & Chandel, N. S. (2014). ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*, 24(10), R453-R462. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034>
- Schjerning, A.-M., McGettigan, P., & Gislason, G. (2020). Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), 574-584. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0366-z>
- Schubert, M. L. (2016). Gastric acid secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*, 32(6), 452-460. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000308>
- Schubert, M. L., & Peura, D. A. (2008). Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease. *Gastroenterology*, 134(7), 1842-1860. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.021>
- Scudamore, C. L. (Éd.). (2014). *A Practical Guide to the Histology of the Mouse* : Scudamore/A Practical Guide to the Histology of the Mouse. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118789568>
- Semaming, Y., Pannengetch, P., Chattipakorn, S. C., & Chattipakorn, N. (2015). Pharmacological Properties of Protocatechuic Acid and Its Potential Roles as Complementary Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2015/593902>
- Serhan, C. N., Gupta, S. K., Perretti, M., Godson, C., Brennan, E., Li, Y., Soehnlein, O., Shimizu, T., Werz, O., Chiurchiù, V., Azzi, A., Dubourdeau, M., Gupta, S. S., Schopohl, P., Hoch, M., Gjorgevikj, D., Khan, F. M., Brauer, D., Tripathi, A., ...

Références bibliographiques

- Wolkenhauer, O. (2020). The Atlas of Inflammation Resolution (AIR). *Molecular Aspects of Medicine*, 74, 100894. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100894>
- Shareef, S. H., Al-Medhtiy, M. H., Ibrahim, I. A. A., Alzahrani, A. R., Jabbar, A. Aj., Galali, Y., Agha, N. F. S., Aziz, P. Y., Thabit, M. A., Agha, D. N. F., Salehen, N. A., Ameen, Z. M., & Abdulla, M. A. (2022). Gastroprophylactic Effects of p-Cymene in Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats. *Processes*, 10(7), 1314. <https://doi.org/10.3390/pr10071314>
- Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., Rajkovic, J., Tsouh Fokou, P. V., Azzini, E., Peluso, I., Prakash Mishra, A., Nigam, M., El Rayess, Y., Beyrouthy, M. E., Polito, L., Iriti, M., Martins, N., Martorell, M., Docea, A. O., ... Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants : Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in Physiology*, 11, 694. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>
- Sharndama, H. C., & Mba, I. E. (2022). Helicobacter pylori : An up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, 53(1), 33-50. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00675-0>
- Sidahmed, H. M. A., Vadivelu, J., Loke, M. F., Arbab, I. A., Abdul, B., Sukari, M. A., & Abdelwahab, S. I. (2019). Anti-ulcerogenic activity of dentatin from clausena excavata Burm.f. against ethanol-induced gastric ulcer in rats : Possible role of mucus and anti-oxidant effect. *Phytomedicine*, 55, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.06.036>
- Sierra, D., Wood, M., Kolli, S., & Felipez, L. M. (2018). Pediatric Gastritis, Gastropathy, and Peptic Ulcer Disease. *Pediatrics In Review*, 39(11), 542-549. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0234>
- Sies, H. (2015). Oxidative stress : A concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, 4, 180-183. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>
- Silva, J. C., Araújo, C. de S., de Lima-Saraiva, S. R. G., de Oliveira-Junior, R. G., Diniz, T. C., Wanderley, C. W. de S., Palheta-Júnior, R. C., Mendes, R. L., Guimarães, A. G., Quintans-Júnior, L. J., & Almeida, J. R. G. da S. (2015). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanolic extract of Annona vepretorum Mart. (Annonaceae) in rodents. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 197. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0716-2>
- Singh, S., Tomar, A., & Chandel, H. S. (2012). Anti-inflammatory effect of hydroalcoholic extract of fruit of *Ficus carica*. *International Journal of Drug Research and Technology*, 2(6), 440-445.
- Singleton, V. L., & Rossi, J. A. (1965). Colorimetry of Total Phenolics with Phosphomolybdic-Phosphotungstic Acid Reagents. *American Journal of Enology and Viticulture*, 16(3), 144.
- Slatnar, A., Klancar, U., Stampar, F., & Veberic, R. (2011). Effect of Drying of Figs (*Ficus carica* L.) on the Contents of Sugars, Organic Acids, and Phenolic Compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(21), 11696-11702. <https://doi.org/10.1021/jf202707y>
- Solomon, A., Golubowicz, S., Yablłowicz, Z., Grossman, S., Bergman, M., Gottlieb, H. E., Altman, A., Kerem, Z., & Flaishman, M. A. (2006). Antioxidant Activities and

Références bibliographiques

- Anthocyanin Content of Fresh Fruits of Common Fig (*Ficus carica* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(20), 7717-7723.
<https://doi.org/10.1021/jf060497h>
- Song, F.-L., Gan, R.-Y., Zhang, Y., Xiao, Q., Kuang, L., & Li, H.-B. (2010). Total Phenolic Contents and Antioxidant Capacities of Selected Chinese Medicinal Plants. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(6), 2362-2372.
<https://doi.org/10.3390/ijms11062362>
- Soni, N., Mehta, S., Satpathy, G., & Gupta, R. K. (2014). Estimation of nutritional, phytochemical, antioxidant and antibacterial activity of dried fig (*Ficus carica*). *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 3(2), 158-165.
- Sonnenberg, G. F., & Artis, D. (2015). Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nature Medicine*, 21(7), 698-708.
<https://doi.org/10.1038/nm.3892>
- Starr, F., Starr, K., & Loope, L. (2003). *Ficus carica*. *United States Geological Survey Biological Resources Division*, 1-6.
- Steppek, G., Buttle, D. J., Duce, I. R., Lowe, A., & Behnke, J. M. (2005). Assessment of the anthelmintic effect of natural plant cysteine proteinases against the gastrointestinal nematode, *Heligmosomoides polygyrus*, *in vitro*. *Parasitology*, 130(2), 203-211.
<https://doi.org/10.1017/S0031182004006225>
- Stokes, P., Belay, R. E., & Ko, E. Y. (2020). Synthetic Antioxidants. In S. J. Parekattil, S. C. Esteves, & A. Agarwal (Éds.), *Male Infertility* (p. 543-551). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32300-4_44
- Stoughton, R. B. (1966). Mediators of Inflammation. *Archives of Dermatology*, 93(5), 601.
<https://doi.org/10.1001/archderm.1966.01600230105026>
- Suleman, M. (2018). Antioxidants, its role in preventing free radicals and infectious diseases in human body. *Pure and Applied Biology*, 7(4).
<https://doi.org/10.19045/bspab.2018.700197>
- Surendran, S., Eswaran, M. B., Vijayakumar, M., & Rao, C. V. (2011). In vitro and in vivo hepatoprotective activity of *Cissampelos pareira* against carbon-tetrachloride induced hepatic damage. *INDIAN J EXP BIOL*, 7.
- Sutton, D. C. (2014). *Figs : A Global History*. Reaktion Books.
- Suwal, S., & Marciniak, A. (2019). Technologies for the Extraction, Separation and Purification of polyphenols – A Review. *Nepal Journal of Biotechnology*, 6(1), 74-91.
<https://doi.org/10.3126/njb.v6i1.22341>
- Swarnakar, S., Roy, A., Ghosh, S., Majumder, R., & Paul, S. (2017). Gastric Pathology and Metalloproteinases. In S. Chakraborti & N. S. Dhalla (Éds.), *Pathophysiological Aspects of Proteases* (p. 489-513). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6141-7_19
- Tauber, A. I. (2003). Metchnikoff and the phagocytosis theory. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4(11), 897-901. <https://doi.org/10.1038/nrm1244>
- Tauchen, J., Bortl, L., Huml, L., Miksatkova, P., Doskocil, I., Marsik, P., Villegas, P. P. P., Flores, Y. B., Damme, P. V., Lojka, B., Havlik, J., Lapcik, O., & Kokoska, L. (2016). Phenolic composition, antioxidant and anti-proliferative activities of edible and medicinal plants from the Peruvian Amazon. *Revista Brasileira de Farmacognosia*,

Références bibliographiques

- 26(6), 728-737. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.03.016>
- Tayeby, F., Salman, A. A. A., Kamran, S., Khaing, S. L., Salehen, N. B., & Mohan, G. M. A. D. (2017). Ulcer Prevention Effect Of 3,4,5-Tihydroxy-N0-[(2-Methyl-1H-Indol-3yl)Methylidene]Benzohydrazide In HCl/Ethanol-Induced Gastric Mucosal Damage In Rats. *International Journal of Medical Sciences*, 14(13), 1317-1326. <https://doi.org/10.7150/ijms.20984>
- Tchani, G. W., Agbeme, K. S., Agbodan, K. A., Baba, G., & Kpegba, K. (2021). Phytochemical Study and Comparative Antioxidant Activity of Extracts from Aerial Parts of <i>Chenopodium ambrosioides</i> Linn. (Chenopodiaceae). *Advances in Biological Chemistry*, 11(05), 220-233. <https://doi.org/10.4236/abc.2021.115015>
- THE ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP. (2009). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants : APG III: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 161(2), 105-121. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2009.00996.x>
- Timoumi, R., Amara, I., Neffati, F., Najjar, M. F., El Golli-Bennour, E., Bacha, H., & Abid-Essefi, S. (2019). Acute triflumuron exposure induces oxidative stress responses in liver and kidney of Balb/C mice. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(4), 3723-3730. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3908-8>
- Townsend, D. M., Tew, K. D., & Tapiero, H. (2003). The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57, 145-155.
- Trifunski, S., Munteanu, M., Ardelean, D., Orodan, M., Osser, G., & Gligor, R. (2015). Flavonoids and polyphenols content and antioxidant activity of *Ficus carica* L. extracts from Romania. *Zbornik Matice Srpske Za Prirodne Nauke*, 128, 57-65. <https://doi.org/10.2298/ZMSPN1528057T>
- Truchan, M., Tkachenko, H., Buyun, L., Osadowski, Z., Sosnovskyi, Y., Prokopiv, A., & Honcharenko, V. (2015). *The antimicrobial potential of ethanolic extract from Ficus carica L. leaves*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.3510.5364>
- Truong, H. N., Nguyen, H. N., Nguyen, T. K. N., Le, M. H., Tran, H. G., Huynh, N., & Van Nguyen, T. (2014). Establishment of a standardized mouse model of hepatic fibrosis for biomedical research. *Biomedical Research and Therapy*, 1(2), 9. <https://doi.org/10.7603/s40730-014-0009-2>
- Tungmunnithum, D., Thongboonyou, A., Pholboon, A., & Yangsabai, A. (2018). Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects : An Overview. *Medicines*, 5(3), 93. <https://doi.org/10.3390/medicines5030093>
- Turan, A., & Celik, I. (2016). Antioxidant and hepatoprotective properties of dried fig against oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, 91, 554-559. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.06.009>
- Ubhenin, A. E., Igbe, I., Adamude, F. A., & Falodun, A. (2016). Hepatoprotective effects of ethanol extract of *Caesalpinia bonduca* against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in Albino Rats. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 20(2), 396-401. <https://doi.org/10.4314/jasem.v20i2.22>
- Unsal, V., Cicek, M., & Sabancilar, İ. (2021). Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals

Références bibliographiques

- and role of antioxidants. *Reviews on Environmental Health*, 36(2), 279-295.
<https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0048>
- Vallejo, F., Marín, J. G., & Tomás-Barberán, F. A. (2012). Phenolic compound content of fresh and dried figs (*Ficus carica* L.). *Food Chemistry*, 130(3), 485-492.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.07.032>
- Vane, J. R., & Botting, R. M. (2003). The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research*, 110(5-6), 255-258. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(03\)00379-7](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(03)00379-7)
- Vaya, J., & Aviram, M. (2001). Nutritional Antioxidants Mechanisms of Action, Analyses of Activities and Medical Applications. *Current Medicinal Chemistry-Immunology, Endocrine & Metabolic Agents*, 1(1), 99-117.
<https://doi.org/10.2174/1568013013359168>
- Veberic, R., Akopic, J., & Stampar, F. (2008). Internal fruit quality of figs (*Ficus carica* L.) in the northern mediterranean region. *Italian Journal of Food Science*, 20, 255-262.
- Veberic, R., Colaric, M., & Stampar, F. (2008). Phenolic acids and flavonoids of fig fruit (*Ficus carica* L.) in the northern Mediterranean region. *Food Chemistry*, 106(1), 153-157. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.05.061>
- Vidaud, J. (1997). *Le figuier* (centre technique interprofessionnel des fruits et légumes).
- Vinson, J. A. (1999). The functional food properties of figs. *Cereal Foods World*, 44(82-87).
- Viuda-Martos, M., Barber, X., Pérez-Álvarez, J. A., & Fernández-López, J. (2015). Assessment of chemical, physico-chemical, techno-functional and antioxidant properties of fig (*Ficus carica* L.) powder co-products. *Industrial Crops and Products*, 69, 472-479. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.03.005>
- Vonkeman, H. E., & van de Laar, M. A. F. J. (2010). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs : Adverse Effects and Their Prevention. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39(4), 294-312. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.08.001>
- Walali, L. D., Skiredj, A., & Elattir, H. (2003). l'amandier, l'olivier, le figuier, le grenadier. Transfer de technologie en Agriculture. *Bulletin mensuel d'information et de liaison du PNTAA, MADER*, 105, 1-4.
- Wang, H., Jiang, H., Zhao, J., Liu, X., Li, T., Chai, J., Meng, M., Pan, T., Xu, K., & Wang, F. (2021). Acupuncture therapy for gastric ulcer : A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 100(43), e27656.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027656>
- Wang, R., Sun, F., Ren, C., Zhai, L., Xiong, R., Yang, Y., Yang, W., Yi, R., Li, C., & Zhao, X. (2021). Hunan insect tea polyphenols provide protection against gastric injury induced by HCl/ethanol through an antioxidant mechanism in mice. *Food & Function*, 12(2), 747-760. <https://doi.org/10.1039/D0FO02677H>
- Weill, B., & Batteaux, F. (2003). *Immunopathologie et réaction inflammatoire* (bruxelle).
- Wenger, C., Kaplan, L. A., & Pesce, A. j. (1984). Alkaline phosphatase. In *In Clinical Chemistry. Theory, Analysis and Correlation* (CV MosbyCompany, p. 1094-1098). St Louis.
- Weyrich, A. S., & Zimmerman, G. A. (2004). Platelets : Signaling cells in the immune continuum. *Trends in Immunology*, 25(9), 489-495.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2004.07.003>
- White, M. (1999). Mediators of inflammation and the inflammatory process. *Journal of*

Références bibliographiques

- Allergy and Clinical Immunology*, 103(3), S378-S381. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70215-0](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70215-0)
- Whitehouse, M. W. (2011). Anti-inflammatory glucocorticoid drugs : Reflections after 60 years. *Inflammopharmacology*, 19(1), 1-19. <https://doi.org/10.1007/s10787-010-0056-2>
- Wilson, R. L., & Stevenson, C. E. (2019). Anatomy and Physiology of the Stomach. In *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set* (p. 634-646). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40232-3.00056-X>
- Winter, C. A., Risley, E. A., & Nuss, G. W. (1962). Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. *Experimental Biology and Medicine*, 111(3), 544-547. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>
- Wojdyło, A., Nowicka, P., Carbonell-Barrachina, Á. A., & Hernández, F. (2016). Phenolic compounds, antioxidant and antidiabetic activity of different cultivars of *Ficus carica* L. fruits. *Journal of Functional Foods*, 25, 421-432. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.06.015>
- Wu, G., Fang, Y.-Z., Yang, S., Lupton, J. R., & Turner, N. D. (2004). Glutathione Metabolism and Its Implications for Health. *The Journal of Nutrition*, 134(3), 489-492. <https://doi.org/10.1093/jn/134.3.489>
- Yancheva, S. D., Golubowicz, S., Yablowicz, Z., Perl, A., & Flaishman, M. A. (2005). Efficient Agrobacterium-mediated transformation and recovery of transgenic fig (*Ficus carica* L.) plants. *Plant Science*, 168(6), 1433-1441. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2004.12.007>
- Yandrapu, H., & Sarosiek, J. (2015). Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa : An Overview. *Current Gastroenterology Reports*, 17(6), 24. <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0452-2>
- Yang, X., Yu, W., Ou, Z., Ma, H., Liu, W., & Ji, X. (2009). Antioxidant and Immunity Activity of Water Extract and Crude Polysaccharide from *Ficus carica* L. Fruit. *Plant Foods for Human Nutrition*, 64(2), 167-173. <https://doi.org/10.1007/s11130-009-0120-5>
- Yatoo, Mohd. I., Gopalakrishnan, A., Saxena, A., Parray, O. R., Tufani, N. A., Chakraborty, S., Tiwari, R., Dhama, K., & Iqbal, H. M. N. (2018). Anti-Inflammatory Drugs and Herbs with Special Emphasis on Herbal Medicines for Countering Inflammatory Diseases and Disorders—A Review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 12(1), 39-58. <https://doi.org/10.2174/1872213X12666180115153635>
- Yous, F., Atmani-Kilani, D., Debbache-Benaid, N., Cheraft, N., Sebaihi, S., Saidene, N., Benloukil, M., & Atmani, D. (2018). Anti-ulcerogenic and proton pump (H⁺, K⁺ ATPase) inhibitory activity of *Clematis flammula* L. extract. *South African Journal of Botany*, 119, 390-399. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.09.036>
- Zakaria, Z. A., Hussain, M. K., Mohamad, A. S., Abdullah, F. C., & Sulaiman, M. R. (2012). Anti-Inflammatory Activity of the Aqueous Extract of *Ficus Deltoidea*. *Biological Research For Nursing*, 14(1), 90-97. <https://doi.org/10.1177/1099800410395378>
- Zhang, G., Wang, X., Chung, T.-Y., Ye, W., Hodge, L., Zhang, L., Chng, K., Xiao, Y.-F., & Wang, Y. J. (2020). Carbon tetrachloride (CCl₄) accelerated development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/steatohepatitis (NASH) in MS-NASH mice fed

Références bibliographiques

- western diet supplemented with fructose (WDF). *BMC Gastroenterology*, 20(1), 339.
<https://doi.org/10.1186/s12876-020-01467-w>
- Zhang, Q.-W., Lin, L.-G., & Ye, W.-C. (2018). Techniques for extraction and isolation of natural products : A comprehensive review. *Chinese Medicine*, 13(1), 20.
<https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>
- Zhang, T., Qiu, F., Chen, L., Liu, R., Chang, M., & Wang, X. (2021). Identification and in vitro anti-inflammatory activity of different forms of phenolic compounds in *Camellia oleifera* oil. *Food Chemistry*, 344, 128660.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128660>
- Zigterman, B. G. R., & Dubois, L. (2022). Inflammation and infection : Cellular and biochemical processes. *Nederlands Tijdschrift Voor Tandheelkunde*, 129(3), 125-129.
<https://doi.org/10.5177/ntvt.2022.03.21138>

Annexes

ANNEXE I : Préparation des solutions :

Solution HCL (0.6M)

- HCL.....51.56ml
- Eau distillée.....qsp 1000 ml

Solution H₂O₂ (500mM)

- H₂O₂.....17ml
- Eau distillée.....qsp 1000 ml

Réactif de Stiansny

- Formol à 40%.....10mL
- HCL concentré.5mL

Solution de DTNB

- DTNB.....3.96g
- Méthanol absolu.....qsp 1000ml

Solution TCA (10%)

- TCA.....10g
- Eau distillée.....qsp 100ml

ANNEXE II : dosage des protéines :

Réactifs utilisés :

- ✓ Réactif de Bradford.
- ✓ Bleu de coomassie.
- ✓ **Ethanol 95%**.
- ✓ Acide phosphorique 85%.
- ✓ BSA.

Préparation des réactifs et de la courbe d'étalonnage:

Préparation du réactif de Bradford :

- 100 mg de bleu de coomassie G250 on ajoute
 - 50 ml d'éthanol à 95%.
 - 100 ml d'acide phosphorique à 85%.
 - Ajustement jusqu'au 1000 ml avec de l'eau distillée.
- (Filtration et conservation pendant 1 mois à une température de 4°C à l'abri de la lumière).

Réalisation de la courbe d'étalonnage à partir de BSA:

A partir d'une solution mère de BSA 1mg/ml on prépare une gamme d'étalonnage.

- ✓ BSA1g.
- ✓ Eau distillée.....1000ml.

Tubes	1	2	3	4	5	6
BSA (µl)	0	20	40	60	80	100
Eau distillée (µl)	1000	980	960	940	920	900
BC (ml)	2	2	2	2	2	2

Incubation pendant 5 min à l'abri de la lumière et lecture à 595 nm contre un Blanc.

Dosage des protéines :

Tube	Blanc	Extrait
Echantillon (µl)	0	50
Solution d'extraction (µl)	50	0
Réactif de BC (ml)	2	2
Absorbance 595 nm		

Dans un tube à essais on verse 50µl d'extrait et 2 ml de réactif de BRADFORD. Après 5 mn on mesure l'absorbance à 595 nm.

Annexes III : Courbes d'étalonnages

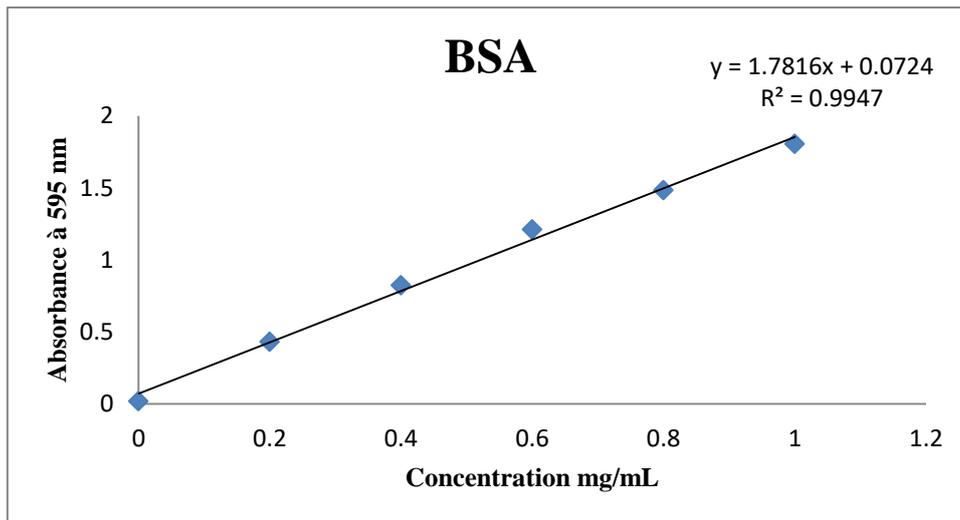


Figure 01 : Courbe d'étalonnage de BSA (Dosage des protéines).

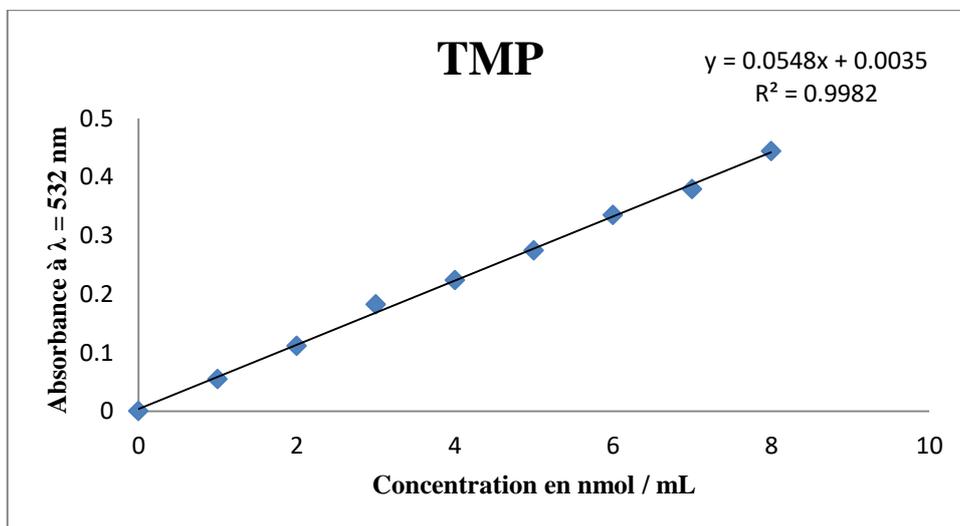


Figure 02 : Courbe d'étalonnage de TMP (Dosage de malondialdéhyde).

Production scientifique

Communications internationales :

- **Leila Kebal**, Nouredine Djebli, Chemical composition and anti-inflammatory activity of aqueous extract of Algerian *Ficus carica*.L fruit. The 3rd International Turkic World Congress on Science and Engineering, Nigde University, TURKEY, June 14-15, 2021.
- **Leila Kebal**, Nouredine Djebli, Phytochemical study of hydro-ethanolic extract of Algerian *Ficus carica* L. fruit and evaluation of his anti-inflammatory activity *in vivo*. The 3rd International Conference on Food, Agriculture and Veterinary EGE UNIVERSITY, TURKEY, June 19-20, 2021.
- **Leila Kebal**, Nouredine Djebli, Gastro protecting influence of *Ficus carica* fruit L. extract in HCl-ethanol produced gastric ulcers in mice, The 4th International Turkic World Congress on Science and Engineering, Nigde University, TURKEY, June 23-24, 2022.

Communications nationales :

- **Leila Kebal**, Nouredine Djebli, Etude comparative en composés phénoliques de l'extrait hydro-éthanolique de deux variétés de figes (*Ficus carica* L.) et évaluation de leur pouvoir antioxydant *in vitro*. 1er Séminaire national sur les Substances Naturelles, Biotechnologie et innovation (SNBI 2021) Le 26-27 Octobre 2021. Centre universitaire de Mila, Algérie.
- **Leila Kebal**, Nouredine Djebli, Screening phytochimique et contribution à 'étude de l'effet antiulcéreux de l'extrait aqueux lyophilisé des figes (*Ficus carica* L.).The 10th national days of natural and life science "JNSNV10" 16, 17 et 18 November 2021. Université de Mostaganem. Algérie.

Publications internationales:

Kebal, L., Djebli, N., Mostefa, N. (2022). *In vivo* anti-inflammatory activity and polyphenolic content of aqueous and ethanolic extracts of *Ficus carica* L. Fruit. *Journal of Applied Biological Sciences*, 16(3): 418-433, 2022.

<https://doi.org/10.5281/ZENODO.7114010>

Kebal, L., Pokajewicz, K., Djebli, N., Mostefa, N., Poliwoda, A., & Wieczorek, P. P. (2022). HPLC-DAD profile of phenolic compounds and *In vitro* antioxidant activity of *Ficus carica* L. fruits from two Algerian varieties. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 155, 113738.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113738>