

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

UNIVERSITE de TLEMCEM

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la

Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire de Produits Naturels « LAPRONA »



THESE

Présentée par

Rahmoun Asmaa

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat LMD

Filière : Sciences Alimentaires

Spécialité : Nutrition et Santé

Intitulée :

Screening phytochimique, propriétés biologiques et pharmacologiques des extraits de *Rubus ulmifolius*

Soutenue le 24/03/2026, devant le jury composé de :

<u>Qualité</u>	<u>Nom et Prénom</u>	<u>Grade</u>	<u>Etablissement d'origine</u>
Président	CHAOUICHE Mohammed Tarik	Professeur	Université de Tlemcen
Directrice de thèse	GHANEMI Fatima Zahra	M.C.A.	Université de Tlemcen
Examineur	KHAROUBI Omar	Professeur	Université Oran 1, Ahmed Ben Bella
Examinatrice	CHENNI Fatima Zohra	M.C.A.	Université Djillali Liabes, Sidi-Bel-Abbes
Examinatrice	SELADJI Meryem	M.C.A.	Université de Tlemcen

Année universitaire : **2025-2026**

Résumé

Le murier sauvage (*Rubus ulmifolius Schott*), un arbuste épineux de la famille des Rosacées, est traditionnellement reconnu pour ses feuilles médicinales mais méconnu pour ses vertus thérapeutiques. Notre recherche s'inscrit dans le cadre de l'évaluation de ces propriétés phytochimiques et biologiques à savoir : l'activité antioxydante, cytotoxique, anti-inflammatoire, anti-ulcéreuse et hépato-protectrice de l'extrait des feuilles de *Rubus ulmifolius S.*

L'analyse phytochimique par LC-MS/ESI a identifié 14 composés, avec l'acide quinique comme constituant majoritaire. L'extrait aqueux préparé en infusion a montré une forte teneur en polyphénols totaux avec une valeur de $343,02 \pm 10,39$ mg/g équivalent d'acide gallique et une puissante capacité antioxydante avec les trois tests utilisés DPPH, ABTS, et FRAP avec une IC₅₀ de 21 ± 3 µg/mL, $5,1 \pm 0,2$ µg/mL, et $0,8 \pm 0,4$ µg/mL, respectivement. De plus, il a présenté une faible cytotoxicité sur les cellules RAW 264.7 avec un IC₅₀ de $2533 \pm 5,23$ µg/mL et a significativement réduit l'inflammation sur la production d'oxyde nitrique (NO) dans ces mêmes cellules activées par le LPS. Le modèle anti-inflammatoire *in vivo* induit par la solution de carragénine a confirmé l'efficacité de l'extrait à des doses de 200mg/kg et 400mg/kg, il a inhibé l'œdème inflammatoire des pattes des rats Wistar avec un taux de 66.07% à la sixième heure, comparativement au Diclofenac, un anti-inflammatoire non stéroïdien de référence. Cette inhibition est dose dépendante et cet effet est renforcé par les analyses du stress oxydatif. L'extrait a prouvé son effet gastro protecteur contre l'agent ulcérogène HCL/éthanol avec un pourcentage de protection remarquable de 95.20%, comparable à celle de l'oméprazole. L'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) a démontré l'effet de l'extrait administré qui s'est avéré hépatoprotecteur par plusieurs tests enzymatiques et biologiques à savoir des analyses biochimiques, histologiques et les paramètres du stress oxydatif.

Ces résultats suggèrent que l'extrait de feuilles de *Rubus ulmifolius S.* est une source prometteuse de composés bioactifs naturels et pourrait être utilisé pour traiter l'inflammation, l'ulcère et les troubles hépatiques.

Mots clés : *Rubus ulmifolius S.* ; extrait aqueux ; antioxydant ; cytotoxicité ; anti-inflammatoire ; anti-ulcéreux ; hépatoprotecteur ; stress oxydatif.

Abstract

The wild blackberry (*Rubus ulmifolius* Schott), a thorny shrub belonging to the Rosaceae family, is traditionally recognized for its medicinal leaves but less known for its therapeutic virtues. Our research aims to evaluate these phytochemical and biological properties, like the antioxidant, cytotoxic, anti-inflammatory, anti-ulcer, and hepatoprotective activities of *Rubus ulmifolius* S. leaf extract.

The phytochemical analysis by LC-MS/ESI identified 14 compounds, with quinic acid as the major constituent. The aqueous extract prepared by infusion showed a high total polyphenol content with a value of 343.02 ± 10.39 mg/g gallic acid equivalent and a powerful antioxidant capacity with the three tests used (DPPH, ABTS, and FRAP) with an IC₅₀ of 21 ± 3 µg/mL, $5,1 \pm 0,2$ µg/mL, and $0,8 \pm 0,4$ µg/mL, respectively. Furthermore, it exhibited low cytotoxicity on RAW 264.7 cells with an IC₅₀ of $2533 \pm 5,23$ µg/mL and significantly reduced inflammation by inhibiting the production of nitric oxide (NO) in these same cells activated by LPS. The *in vivo* anti-inflammatory model induced by a carrageenan solution confirmed the efficacy of the extract at doses of 200mg/kg and 400mg/kg; it inhibited inflammatory paw edema with a rate of 66.07% at the sixth hour, compared to Diclofenac, a non-steroidal anti-inflammatory drug. This inhibition was dose-dependent, and this effect was supported by oxidative stress analyses. The extract demonstrated its gastroprotective effect against the ulcerogenic agent HCl/ethanol with a remarkable protection percentage of 95.20%, similar to Omeprazole. Carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatotoxicity demonstrated the hepatoprotective effect of the administered extract, as evidenced by several enzymatic and biological tests, namely biochemicals and histological analyses, as well as oxidative stress parameters.

These results suggest that the *Rubus ulmifolius* S. leaf extract is a promising source of natural bioactive compounds and could be used to treat inflammation, ulcers, and liver disorders.

Key words : *Rubus ulmifolius* S., aqueous extract, antioxidant activity, cytotoxicity, anti-inflammatory, anti-ulcer, hepatoprotective, oxidative stress.

ملخص

العليق البري (*Rubus ulmifolius Schott*) ، وهو شجيرة شوكية من فصيلة الورديات، يعرف تقليدياً بأوراقه الطبية ولكن لا يُعرف الكثير عن فضائله العلاجية الكاملة. يندرج بحثنا في إطار تقييم هذه الخصائص الكيميائية النباتية والبيولوجية، وهي: النشاط المضاد للأكسدة، سام لخلايا، مضاد الالتهاب، مضاد القرحة، وواقى الكبد لمستخلص أوراق *Rubus ulmifolius*.

كشف التحليل الكيميائي النباتي بواسطة LC-MS/ESI عن 14 مركباً، مع حمض الكينيك كمكون رئيسي. أظهر المستخلص المائي المحضر عن طريق النقع محتوى عاليًا من البوليفينولات الكلية بقيمة 343.02 ± 10.39 ملغم/غرام مكافئ حمض الغاليك وقدرة قوية مضادة للأكسدة باستخدام الاختبارات الثلاثة DPPH و ABTS و FRAP بقيمة IC50 بلغت 21 ± 3 ميكروغرام/مل، $5,1 \pm 0,2$ ميكروغرام/مل، و $0,8 \pm 0,4$ ميكروغرام/مل على التوالي. علاوة على ذلك، أظهر سمية خلوية منخفضة على خلايا RAW 264.7 بقيمة IC50 بلغت 2533 ± 5.23 ميكروغرام/مل وقل بشكل كبير الالتهاب عن طريق تثبيط إنتاج أكسيد النيتريك (NO) في نفس الخلايا المنشطة بال-LPS.

أكد نموذج مضاد الالتهاب في الجسم الحي، المستحث بمحلول الكاراجينان، فعالية المستخلص بجرعات 200 ملغم/كغم و 400 ملغم/كغم. حيث قام بتثبيط الودمة الالتهابية في قدم الفئران ويستار بنسبة 66.07% في الساعة السادسة، مقارنة بالديكلوفيناك، وهو دواء مضاد للالتهابات غير ستيرويدي. كان هذا التثبيط يعتمد على الجرعة، وقد تعزز تأثيره بتحليلات الإجهاد التأكسدي. أثبت المستخلص تأثيره الواقي للمعدة ضد العامل المسبب للقرحة/HCl الإيثانول بنسبة حماية ملحوظة بلغت 95.20% ، مقارنة بفعالية الأومبيرازول. أظهرت السمية الكبدية المستحثة برابع كلوريد الكربون (CCl4) التأثير الواقي للكبد للمستخلص الذي تم إعطاؤه، وقد تم إثبات ذلك من خلال عدة اختبارات إنزيمية وبيولوجية، بما في ذلك التحاليل الكيميائية الحيوية، والفحوصات النسيجية، ومعايير الإجهاد التأكسدي.

تشير هذه النتائج إلى أن مستخلص أوراق *Rubus ulmifolius Schott* هو مصدر واعد للمركبات النشطة بيولوجيًا الطبيعية ويمكن استخدامه لعلاج الالتهابات والقرحة واضطرابات الكبد.

الكلمات المفتاحية: العليق البري (*Rubus ulmifolius Schott*); مستخلص مائي; مضاد للأكسدة; سمية خلوية; مضاد للالتهاب; مضاد للقرحة; واقى للكبد; الإجهاد التأكسدي.

Remerciement

Avant tout, je remercie Allah, le Tout-Puissant, de m'avoir accordé la volonté, la force et la patience nécessaires à l'accomplissement de ce travail.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma plus profonde et sincère gratitude à ma directrice de thèse, Madame **Ghanemi Fatima Zahra**, Maître de Conférences A à l'Université Abou-Bekr Belkaid de Tlemcen. Son encadrement expert, ses orientations scientifiques toujours pertinentes et son soutien indéfectible ont été des piliers essentiels tout au long de ce parcours de recherche. Sa rigueur intellectuelle, sa patience et sa bienveillance constante ont non seulement guidé la réalisation de ce travail, mais ont également enrichi ma formation scientifique et personnelle. Je lui suis également reconnaissante pour ses grandes qualités humaines.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur **Chaouche Mohammed Tarik**, Professeur à l'Université Abou-Bekr Belkaid de Tlemcen, de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ce travail. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à cette recherche. Je suis reconnaissante également pour la pertinence de vos remarques qui ont contribué à améliorer la qualité de notre travail.

Mes vifs remerciements s'adressent au Monsieur **Kharoubi Omar**, Professeur à l'Université d'Oran, qui a accepté d'examiner ce travail. Nous sommes convaincus que vos connaissances et vos compétences nous seront très bénéfiques lors de l'évaluation de notre travail de recherche.

J'adresse mes sincères remerciements à Madame **Chenni Fatima Zohra**, Maître de Conférences A à l'Université de Sidi Bel Abbès, qui a accepté d'examiner ce travail. Je vous exprime ma profonde gratitude pour le temps que vous allez consacrer à la lecture de ce document ainsi que pour vos suggestions bienveillantes que vous pourrez apporter à notre recherche.

Mes vifs remerciements s'adressent à Madame **Seladji Meryem**, Maître de Conférences A à l'Université Abou-Bekr Belkaid de Tlemcen, qui a accepté d'examiner ce travail. Je vous témoigne ma profonde gratitude pour l'attention que vous portez à l'évaluation et l'amélioration de ce manuscrit.

Je suis aussi particulièrement reconnaissante à Madame **Essid Rym** et à Madame **Tebbene Olfa** pour leur accueil au sein de leurs laboratoires "Substances Bioactives" en Tunisie. Leur

précieuse collaboration scientifique et leur disponibilité ont été déterminantes pour l'élargissement d'une partie très importante de ma recherche.

Je remercie également toute l'équipe du laboratoire de Biotoxicologie Expérimentale, Biopollution et Phytoremédiation à Oran, pour son accueil chaleureux et son soutien, offrant ainsi un environnement propice à l'expérimentation.

Je souhaite également exprimer ma chaleureuse gratitude à mes collègues, Docteur **Benariba Kaddour** et Docteur **Mamoun Chaima**. Leur soutien indéfectible, leur aide technique pertinente, ainsi que les innombrables échanges stimulants et les discussions enrichissantes ont été une source de motivation et de clarté dans les moments de réflexion. Leur camaraderie a été un atout précieux dans cette aventure scientifique.

Je remercie profondément Docteur **Taleb Omar** pour ses précieux conseils et ses encouragements constants.

J'adresse également mes remerciements au Docteur **Rahmoun Abdellatif** et à Madame **Bouhedjar Assia** pour leur aide précieuse et leur conviviale présence.

Mes remerciements vont également aux équipes techniques et aux responsables des laboratoires **LAPRONA** et de **microbiologie** pédagogique. Leur assistance sans faille, leur soutien technique et leur esprit de coopération ont été déterminants pour la réussite de mes expérimentations.

À toutes les personnes, proches ou lointaines, qui, par leur soutien moral, leur encouragement ou leur contribution, ont œuvré directement ou indirectement à l'aboutissement de ce travail, je suis infiniment reconnaissante pour votre inestimable apport.

Dédicace

À ceux qui m'ont guidée pas à pas,

Je dédie ma thèse :

Parents aimants, piliers de mes choix, Mohammed NasrEddine et Djamila,

À mon mari, Omar, mon partenaire, mon soutien et force tranquille,

À Ihssene, mon étoile éclatante,

Symbole vivant d'amour profond et d'âme bienveillante

Frères de sang, Hadj Boumedién, Chiheb Eddine, Sid Ahmed Yacine,

Aux belles âmes de ma belle-famille,

Mon beau père et ma belle mère

Ames belles sœurs, leurs maris et leurs enfants

À mes oncles et tantes paternels et maternels,

Dont le soutien et la présence éclairent mes pas essentiels.

Je dédie ainsi ce travail à ma chère amie Chaima, pour ses aides si précieux et ses conseils.

Que cette recherche soit un hommage sincère,

Un geste de bienveillance, un témoignage solidaire,

Porté par le nom **d'Ihssene**, ma fille, source d'inspiration,

Lumière guidant chaque humble réflexion.

Ainsi s'inscrit ce travail, empreint de dévotion,

Dans le cœur d'une famille unie par l'affection.

Liste des figures

FIGURE 1: LES PREMIERES CELLULES DE L'INFLAMMATION AIGUË	6
FIGURE 2 : ANATOMIE DE L'ESTOMAC.....	13
FIGURE 3: SECRETION D'ACIDE CHLORHYDRIQUE PAR LES CELLULES PARIETALE.....	14
FIGURE 4: ACTIVATION DE LA PEPSINOGENE DANS LA CAVITE GASTRIQUE	15
FIGURE 5: LES PHASES DE LA SECRETION GASTRIQUE	16
FIGURE 6: FORMATION D'UN ULCERE GASTRIQUE.....	18
FIGURE 7: ULCERE GASTRIQUE FORME PAR HELICOBACTER PYLORI.....	19
FIGURE 8: ORGANISATION SCHEMATIQUE DE TISSU HEPATIQUE.....	24
FIGURE 9: COUPE D'UN REIN.....	28
FIGURE 10: LES GRANDES FONCTIONS DU REIN	29
FIGURE 11: ACTIVATION METABOLIQUE DU TETRACHLORURE DE CARBONE A L'ORIGINE DE SA TOXICITE	34
FIGURE 12: DIVERS PARTIES DE RUBUS ULMIFOLIUS A : UNE VUE GLOBALE DE LA PLANTE	38
FIGURE 13: LA SITUATION GEOGRAPHIQUE DE LA RECOLTE	45
FIGURE 14 : MECANISME DE REDUCTION DE RADICAL DPPH PAR UN ANTIOXYDANT (AH)	51
FIGURE 15: FORMATION D'UN RADICAL ABTS (ABTS+) STABLE A PARTIR D'ABTS AVEC DU PERSULFATE DE POTASSIUM	52
FIGURE 16 : L'EVOLUTION DE L'ŒDEME DE LA PATTE AVANT ET APRES DEUX HEURE D'INDUCTION DE LA SOLUTION DE CARRAGENINE	58
FIGURE 17 : L'HOMOGENEISATION DES ORGANES.....	65
FIGURE 19: L'ETAPE DE LA COLORATION D'HEMATOXYLINE, EOSINE.....	67
FIGURE 20: LE POURCENTAGE D'AUGMENTATION DE L'ŒDEME INFLAMMATOIRE	74
FIGURE 21: POURCENTAGE D'INHIBITION DE L'ŒDEME	75
FIGURE 22: LES PARAMETRES DU STRESS OXYDATIF DE L'HEMOLYSAT.....	76
FIGURE 23: LES VARIATIONS DU VOLUME DU SUC GASTRIQUE CHEZ LES DIFFERENTS GROUPE	78
FIGURE 24: LES VARIANCES DE L'ACIDITE TOTALE	78
FIGURE 25: TAUX MDA HEPATIQUE ET RENALE APRES L'ADMINISTRATION DE CCL4	82
FIGURE 26: L'IMPACT DE L'EXTRAIT DE RUBUS ULMIFOLIUS SUR L'ACTIVITE DES ENZYMES ANTIOXYDANTES (SOD, CAT ET GSH) DANS LES TISSUS HEPATIQUES ET RENALES	84
FIGURE 27: COUPES HISTOLOGIQUES DU FOIE DES DIFFERENTS GROUPE (Gr X 20).....	87
FIGURE 28: COUPES HISTOLOGIQUES DU REIN DE DIFFERENTS GROUPE (Gr X 20)	88
FIGURE 29: COURBE D'ETALONNAGE D'ACIDE GALLIQUE POUR LE DOSAGE DES POLYPHENOLS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
FIGURE 30: COURBE D'ETALONNAGE DE CATECHINE POUR LE DOSAGE DES FLAVONOÏDES	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

Liste des tableaux

TABLEAU 1. LES CELLULES DE LA REPOSE INFLAMMATOIRE	8
TABLEAU 2. LE TRAITEMENT DE L'ULCERE ET SON MODE D'ACTION.....	21
TABLEAU 3: LES EFFETS SECONDAIRES DES DIFFERENTS CLASSES PHARMACOLOGIQUES TRAITANT L'ULCERE GASTRIQUE	22
TABLEAU 4. SYNTHESE DES PRINCIPALES AFFECTIONS RENALES	31
TABLEAU 5. LES EFFETS DES PLANTES MEDICINALES SUR LES ACTIVITES HEPATOPROTECTRICE ET NEPHROPROTECTRICE	34
TABLEAU 6. LA POSITION SYSTEMATIQUE DE <i>RUBUS ULMIFOLIUS</i>	38
TABLEAU 7. LA COMPOSITION PHENOLIQUE DES EXTRAITS DE <i>RUBUS ULMIFOLIUS</i>	70
TABLEAU 8. LES COMPOSES PHENOLIQUES IDENTIFIES PAR LC-MS/ESI DANS L'EXTRAIT AQUEUX DE <i>RUBUS ULMIFOLIUS</i>	70
TABLEAU 9. EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE DES DIFFERENTS EXTRAITS DU <i>RUBUS ULMIFOLIUS</i>	72
TABLEAU 10. EFFET CYTOTOXIQUE, ANTI-INFLAMMATOIRE ET L'INDICE DE SELECTIVITE DE <i>RUBUS ULMIFOLIUS</i>	72
TABLEAU 11. LES POURCENTAGES DES POIDS D'ESTOMAC CHEZ TOUS LES GROUPES	77
TABLEAU 12. LES POURCENTAGES DE L'INDICE D'ULCERE ET PROTECTION D'EFFET.....	79
TABLEAU 13. LES VARIATIONS DE POIDS CORPOREL CHEZ LES DIFFERENTS GROUPES.....	80
TABLEAU 14. LES VARIATIONS DES POIDS DU FOIE ET DE REIN ET LEUR INDICE CHEZ LES DIFFERENTS GROUPES	81
TABLEAU 15. EFFET DE L'EXTRAIT DE <i>RUBUS ULMIFOLIUS</i> SUR LES PARAMETRES BIOCHIMIQUES HEPATIQUES	85
TABLEAU 16. EFFET DE L'EXTRAIT DE <i>RUBUS ULMIFOLIUS</i> SUR LES PARAMETRES BIOCHIMIQUES RENAUX	85

Liste des abréviations

ABTS	Acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)	FRAP	Test de réduction du fer
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	GSH	Glutathion réduit
ALT	Alanine aminotransférase	H&E	Hématoxyline, éosine
AST	Aspartate aminotransférase		
ATP	Adénosine triphosphate	IC50	Concentration inhibitrice médiane 50%
CAT	Catalase	iNOS	Isoforme inductible (type 2) de la NO synthase
CCl4	Tétrachlorure de Carbone	IS	Indice de sélectivité
CC50	Concentration de traitement qui cause 50 % de mort cellulaire	IPP	Inhibiteur de la pompe à proton
COX	Cyclo-oxygénase	GSH	Glutathion réduit
CYP450	Cytochrome P450	LC-MS/ESI	Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse
DL₅₀	Dose létale médiane	LPS	Lipopolysaccharide
DO	Densité optique	mg EAG/g	Milligrammes équivalents d'acide gallique par g de matière sèche
DPPH	Radical libre 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl		

ERO	Espèce réactives de l'oxygène		
mg CEQ/g	Milligrammes d'équivalents catéchine par gramme de matière sèche	OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
MTT	Bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium	ONOO⁻	Peroxynitrite
NaCl	Chlorure de sodium	PAL	Phosphatase alcaline
NaOH	Hydroxyde de sodium	PBS	Solution tamponnée au phosphate
NH₃	Ammoniac	SOD	Superoxyde dismutase
NO	Oxyde nitrique	TBA	Acide thiobarbiturique
NH₃	Ammoniac	TBARS	Substances réactives à l'acide thiobarbiturique

Table des matières

Résumé	i
Abstract	ii
ملخص	iii
Remerciement	iv
Dédicace	vi
Liste des figures	vii
Liste des tableaux	viii
Liste des abréviations	ix
Table des matières	i
Introduction générale	1
Chapitre 1. La synthèse bibliographique.....	4
I. Inflammation.....	5
I.1. Définition.....	5
I.2. Causes.....	5
I.3. Les types de l'inflammation.....	6
I.3.1. L'inflammation aiguë.....	6
I.3.2. L'inflammation chronique.....	7
I.4. Les cellules de la réponse inflammatoire.....	7
I.5. Traitement de l'inflammation.....	8
I.5.1. Les anti-inflammatoires synthétiques.....	9
I.5.2. La prise en charge de l'inflammation par la phytothérapie.....	10
II. L'estomac et l'ulcère gastrique.....	12
II.1. L'estomac.....	12
II.1.1. L'anatomie de l'estomac.....	12
II.1.2. La physiologie de l'estomac.....	13
II.1.2.1. Mécanisme et régulation de la sécrétion d'acide gastrique.....	13
II.1.2.2. Mécanisme de la sécrétion acide.....	14

II.1.2.3.	Régulation de l'acide gastrique.....	15
II.2.	L'ulcère gastrique.....	17
II.2.1.	Définition	17
II.2.2.	Etiologie et facteurs de risques	17
II.2.2.1.	Facteurs courants.....	18
II.2.2.2.	Autres facteurs	19
II.2.3.	Traitements de l'ulcère gastrique	20
II.2.4.	Effets indésirables des médicaments anti-ulcères conventionnels	21
II.2.5.	La prise en charge de l'ulcère gastrique par phytothérapie.....	22
III.	Physiopathologies du Foie et des Reins.....	24
III.1.	Foie.....	24
III.2.	La physiologie du foie	25
III.3.	Le rein.....	27
III.4.	La physiologie du rein	28
III.5.	Les pathologies hépatiques et rénales majeurs	29
III.5.1.	Les maladies hépatiques.....	29
III.5.2.	Les pathologies rénales	30
III.6.	La relation entre le stress oxydant et les lésions hépatiques et rénales	32
III.7.	Les agents hépatotoxiques et néphrotoxiques.....	32
III.8.	La toxicité par le tétrachlorure de carbone	33
III.9.	La protection hépato-rénale par la phytothérapie.....	34
IV.	Généralité sur <i>Rubus ulmifolius</i>	36
IV.1.	Répartition	36
IV.2.	Description botanique.....	36
IV.3.	Systématique et botanique	38
IV.4.	Composition chimique.....	39
IV.5.	Utilisation traditionnelle	40
IV.6.	Propriétés pharmacologiques de <i>Rubus ulmifolius</i>	41
Chapitre 2.	Partie expérimentale	44

I.	Matériel.....	45
I.1.	Matériel végétal	45
I.2.	Culture cellulaire	46
I.3.	Les animaux	46
II.	Méthodes.....	46
II.1.	Préparation des extraits.....	46
II.1.1.	Préparation de l'extrait aqueux.....	46
II.1.2.	Préparation de l'extrait organique	46
II.1.3.	Préparation de l'extrait de flavonoïdes	47
II.1.4.	L'extraction des tannins condensés	47
II.2.	Analyses quantitative	47
II.2.1.	Dosage des polyphénols totaux	47
II.2.2.	Dosages des flavonoïdes	48
II.2.3.	Dosage des tannins condensés.....	48
II.2.4.	Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/ESI analyse)	49
II.3.	L'activité antioxydante <i>in vitro</i>	50
II.3.1.	Le radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl).....	50
II.3.2.	ABTS L'acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)	52
II.3.3.	Réduction du fer FRAP (Ferric Reducing Antioxydant Power)	53
II.4.	L'évaluation de l'extrait de <i>Rubus ulmifolius</i> en culture cellulaire	54
II.4.1.	La cytotoxicité.....	54
II.4.2.	L'activité anti-inflammatoire <i>in vitro</i>	55
II.5.	Evaluation des activités biologiques de <i>Rubus ulmifolius in vivo</i>	56
II.5.1.	Toxicité aiguë	56
II.5.2.	L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire du l'extrait du <i>Rubus ulmifolius</i> 57	
II.5.3.	L'activité anti-ulcéreuse <i>in vivo</i>	61
II.5.4.	L'activité hépato-néphro protective <i>in vivo</i>	63
III.	Analyse statistique.....	67
Chapitre 3. Résultats expérimentaux		69
I.	Métabolites secondaires.....	70
II.	LC-MS/ESI	70

III.	L'évaluation de l'activité antioxydante des extraits du <i>Rubus ulmifolius</i>	71
IV.	Évaluation <i>in vitro</i> des propriétés anti-inflammatoires et cytotoxiques	72
V.	Evaluation des activités biologiques <i>In vivo</i>	73
	V.3. Evaluation du l'ulcère préventif de <i>Rubus ulmifolius</i>	76
	V.4. L'activité hépato-néphro protective <i>in vivo</i>	79
	Chapitre 4. Discussion générale	89
	Conclusion générale	106
	Références bibliographiques	109

Introduction générale

Introduction

Les progrès de la médecine conventionnelle ont considérablement apporté de nombreux bénéfices à la santé humaine. Néanmoins, les médicaments de synthèse continuent de poser problème en raison de leurs effets secondaires, souvent néfastes à cause de leur chronicité (**El Bouazzi, 2020**). Cette préoccupation pousse les scientifiques à chercher de manière active des alternatives plus sûres et efficaces pour traiter diverses pathologies (**Camps, 2014**).

En outre, plusieurs troubles physiopathologiques, notamment celle de nature inflammatoire, trouvent fréquemment leur origine, ou voient leur évolution aggravée, par des régimes nutritionnels déséquilibrés (**Gracia, 2016**). Une alimentation inappropriée ou un apport insuffisant en nutriments ou en composés bioactifs d'origine végétale, compromet la stabilité homéostatique de l'organisme (**Gracia, 2016; Jayedi et al., 2020**).

Il est paradoxal de constater que si la science ne cesse d'évoluer, elle semble revenir aux sources, notamment à la médecine traditionnelle et à l'utilisation des plantes, en usage depuis des millénaires. En effet, les traitements à base de plantes médicinales, dont l'histoire remonte à l'antiquité, constituent une source inestimable de remèdes. Ces approches traditionnelles et ethnobotaniques servent aujourd'hui de guide essentiel pour la découverte de nouvelles classes de composés et de molécules bioactives (**Aliu et al., 2025**).

Pour développer de nouveaux médicaments à partir de plantes, il est crucial d'adopter des approches scientifiques plus rigoureuses. L'extraction de grandes quantités de molécules thérapeutiques demeure un défi majeur, ce qui rend nécessaire le recours à des techniques traditionnelles et simples comme l'infusion.

Les plantes médicinales et leurs métabolites secondaires peuvent être utilisés pour le traitement de maladies aiguës et chroniques, l'alimentation et l'amélioration nutritionnelle (**Farzaneh et Carvalho, 2015**). Avec l'évolution récente, il y a eu un intérêt croissant pour les extraits de plantes, et plus particulièrement pour leurs compositions polyphénoliques. Cet avantage s'explique par la confirmation de leur potentiel thérapeutique sur diverses maladies, un potentiel qui a été solidement établi par de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* (**Soares et Costa, 2009; Stankovic et al., 2025**). Les investigations menées ont révélé que les polyphénols sont dotés de propriétés significatives, ce qui permet d'envisager de nouvelles applications thérapeutiques et pharmacologiques (**Dai et Mumper, 2010; Jalouli et al., 2025**).

Face à ces constats, notre étude vise à rechercher des remèdes naturels issus de plantes aux propriétés thérapeutiques prometteuses, tout en contribuant à la valorisation de la flore

Introduction

algérienne. A cet égard, notre choix s'est porté sur *Rubus ulmifolius* S., une plante sauvage qui appartient à la famille des Rosacées.

Ce végétal se trouve principalement sur les rives de la méditerranée, une région reconnue pour la richesse et la diversité de sa flore. C'est un arbuste épineux dont les feuilles sont connues pour leurs nombreux usages traditionnels comme astringents, toniques, diurétiques et laxatives (**Dumé et al., 2018**). Cependant, ces usages sont encore peu étudiés scientifiquement. Des études scientifiques ont rapporté que *Rubus ulmifolius* S. a des avantages médicaux sur la santé. Ces effets incluent, entre autres, la prévention et le traitement de véritables pathologies, telles que les insuffisances cardiovasculaires, les maladies de la peau et l'hyperglycémie, ainsi que diverses activités biologiques comme les propriétés antioxydantes, antimicrobiennes, antipyrétiques et antivirales (**Akkari et al., 2016; Tabarki et al., 2017; Mehio b, et al., 2025**).

Cette étude a pour objectif principal de réaliser une investigation approfondie de la plante *Rubus ulmifolius* S. en combinant des approches phytochimiques, biologiques et pharmacologiques, afin de valoriser son potentiel thérapeutique. Elle vise à identifier et caractériser quantitativement les principaux métabolites secondaires, notamment les polyphénols, flavonoïdes, et les tannins condensés, et aussi à travers des techniques analytiques plus spécifiques.

Par ailleurs, cette recherche a pour but d'évaluer les activités biologiques de cette plante, en particulier ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et cytotoxiques ainsi que de modèles *in vivo* pertinents comme l'étude de la toxicité aigüe, anti-inflammatoire, gastro-protecteur et hépato-protecteur.

Pour la première fois, notre travail se distingue en employant une méthode d'extraction qui englobe toutes les substances actives, permettant ainsi d'étudier l'intégralité de son potentiel thérapeutique. Cette démarche vise également à valoriser la flore locale en mettant en lumière les propriétés de cette plante encore méconnue. Notre travail est structuré en deux parties principales :

La première constitue une synthèse bibliographique abordant des notions clés telles que l'inflammation, l'ulcère gastrique, la physiopathologie du foie et du rein, ainsi que les généralités sur la plante étudiée. La seconde partie est expérimentale. Elle détaille la méthodologie utilisée et présente les résultats obtenus. Ces résultats reposent sur une étude

Introduction

phytochimiques des composés phénoliques, une analyse par LC-MS/ESI, des tests de toxicité (*in vivo* et *in vitro*), et l'évaluation des activités biologiques de la plante : anti-inflammatoire, anti-ulcéreuse et hépato-protectrice. Cette partie se conclut par une discussion générale de nos résultats.

. La synthèse bibliographique

I. Inflammation

I.1. Définition

Le terme « inflammation » vient du mot latin « inflammare » qui signifie mettre en feu (**Tapia et al., 2023**).

L'organisme déclenche une réaction inflammatoire dans ses tissus pour se défendre contre divers stimuli. Ces derniers peuvent être internes ou externes, qu'ils soient chimiques, physiques, biologiques ou infectieux. Ce mécanisme est non spécifique et immédiat (**Germolec et al., 2018; Hannoodee et Nasuruddin, 2025**). Si la réaction aiguë n'est pas résolue, elle peut évoluer vers un état chronique, ce qui entraîne des lésions tissulaires et des fibroses (**Khan et al., 2024; Hannoodee et Nasuruddin, 2025**). Il s'agit d'une réaction immunitaire dont l'objectif est d'éliminer les agents pathogènes et de favoriser la cicatrisation des lésions tissulaires. Les réactions inflammatoires peuvent se manifester dans divers organes, notamment le foie, le pancréas, les reins et le tube digestif (**Chopra et al., 2024**). Les maladies chroniques se manifestent par une dégradation des tissus et des modifications génétiques induites par une inflammation persistante de faible grade au sein du tissu ou de l'organe touché (**Khan et al., 2024**).

I.2. Causes

Les causes de l'inflammation sont :

- Les facteurs infectieux (bactéries, virus, parasites) ;
- Les lésions dues aux agents chimiques (toxines, alcool et les irritants chimiques tels que le nickel) et physiques (traumatisme, brûlure, les rayonnements ionisants) ;
- Les corps étrangers qui provoquent des dommages phagosomiaux dans les macrophages comme la silice et l'amiante ;
- La nécrose due à un défaut de vascularisation ;
- Les troubles du système immunitaire (allergies, maladies auto-immunes) qui augmentent le taux des cytokines ;
- Les facteurs neurologiques (dépression et les maladies d'Alzheimer) ;
- L'hypoxie (**Roe, 2021; Hannoodee et Nasuruddin, 2025**);
- Les habitudes alimentaires déséquilibré peuvent augmenter le risque de l'inflammation, à savoir une consommation importante de graisses saturées, de glucides, et de sel (**Pourmontaseri et Khanmohammadi, 2024**).

I.3. Les types de l'inflammation

On distingue deux type de l'inflammation c'est l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique

I.2.1. L'inflammation aiguë

C'est une réponse immédiate du corps à un trouble de son homéostasie, contre toute invasion de nature infectieuse, traumatique, immunologique ou néoplasique. Ce processus de défense implique une mobilisation du système immunitaire qui conduit à la résolution de l'inflammation, à la cicatrisation et à la régénération des tissus **(Traynard, 2021)**

Elle se manifeste dans les premières heures suivant la blessure et dure généralement quelques jours. Cela déclenche la libération de médiateurs inflammatoires tels que les cytokines, les protéines de la phase aiguë et les chimiokines. Ces substances solubles favorisent le recrutement des neutrophiles et des macrophages sur le site de l'inflammation, ce qui stimule le système immunitaire inné et peut conduire à des réponses immunitaires adaptatives **(Hannoodee et Nasuruddin, 2025)**.

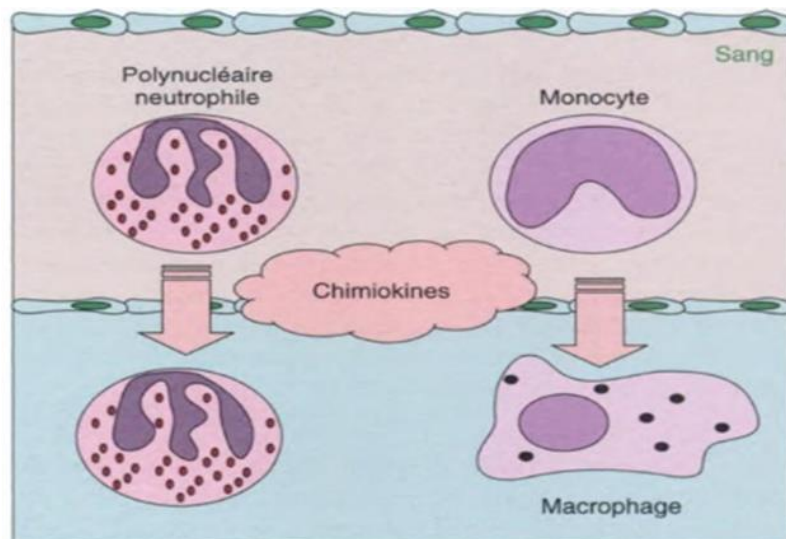


Figure 1: Les premières cellules de l'inflammation aiguë **(Weill et Batteux, 2003)**

Ces médiateurs chimiques sont produits par le sang ou par des cellules inflammatoires d'origine locale, en réponse à des stimuli nocifs. Les cellules sanguines responsables de leur production sont les plaquettes, les neutrophiles, les monocytes et les macrophages. Les fibroblastes, les

cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses peuvent également être activés pour produire certains de ces médiateurs (**Germolec et al., 2018**).

Parmi les médiateurs chimiques produits lors d'un état inflammatoire aigu, on trouve la bradykinine, l'histamine, les leucotriènes, les prostaglandines, les systèmes du complément, les anaphylatoxines et l'oxyde nitrique (**Murthy et al., 2013**). Ces médiateurs sont impliqués dans la réponse inflammatoire, qui se concentre sur la migration des leucocytes afin d'éliminer les stimuli inflammatoires (**Galvão et al., 2018**).

I.3.2. L'inflammation chronique

Lorsque la destruction ciblée et la réparation ne sont pas fonctionnelles, le processus peut évoluer vers une chronicité pathologique. L'inflammation chronique se manifeste sur le long terme. Elle se caractérise par l'échec de la résolution de l'inflammation aiguë et induit d'importantes perturbations métaboliques (**Noack et Kolopp-Sarda, 2018**).

Ce processus complexe, s'il est mal résolu, peut constituer un facteur de risque majeur pour le développement des cancers. Ce lien est illustré par plusieurs pathologies, comme l'endométriose, la prostatite chronique, la gastrite chronique à *Helicobacter pylori* et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (**Thuwajit et al., 2014**).

I.4. Les cellules de la réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire se caractérise par le recrutement de nouveaux types cellulaires, dont la nature et la quantité dépendent de la nature et de la durée de la lésion.

- ❖ Dans le cas d'une inflammation aiguë, les cellules dominantes sont les plaquettes et les cellules granulocytaires telles que les leucocytes polynucléaires, les basophiles et les mastocytes ;
- ❖ Dans l'inflammation chronique, ce sont les lymphocytes, les plasmocytes, les monocytes et les macrophages qui sont activés (**Germolec et al., 2018**).

Les principales cellules recrutées lors de la réaction inflammatoire sont illustrées dans le tableau 1.

Tableau 1. Les cellules de la réponse inflammatoire

Type de cellules	Rôle et caractéristiques	Implication	Références
Neutrophiles (polynucléaires neutrophiles)	Premières cellules arrivant sur le site de l'inflammation. Contiennent des récepteurs membranaires pour reconnaître et éliminer les agents infectieux. Produisent des médiateurs cytotoxiques pour l'élimination des agents pathogènes.	Inflammation aiguë	(Pérez-Figueroa <i>et al.</i> , 2021)
Mastocytes	Cellules résidentes dans les tissus conjonctifs. Libèrent des médiateurs inflammatoires (cytokines, chimiokines, histamine, leucotriènes et des prostaglandines)	Réponse inflammatoire	(Chen <i>et al.</i> , 2018)
Lymphocytes	Produisent des récepteurs spécifiques aux antigènes. Se différencient en cellules effectrices et en cellules mémoire après avoir reconnu un antigène.	Immunité adaptative	(Abbas <i>et al.</i> , 2024)
Macrophages	Présentent des antigènes et modulent la réponse immunitaire.	Phagocytose et résolution de l'inflammation	(Chen <i>et al.</i> , 2018)

I.5. Traitement de l'inflammation

L'inflammation est généralement associée à des douleurs et peut provoquer des altérations physiologiques. Il est donc nécessaire, depuis longtemps, de trouver des remèdes pour réduire la réaction inflammatoire et ses effets. Les anti-inflammatoires restent parmi les médicaments les plus utilisés en pratique clinique, que ce soit sur prescription médicale ou en automédication. Ces traitements appartiennent à de nombreuses classes pharmacologiques et chimiques, et agissent de différentes manières via des mécanismes biochimiques variés (Scheen, 2022).

I.5.1. Les anti-inflammatoires synthétiques

❖ Salicylés et acide acétylsalicylique

Le développement pharmacologique de l'acide salicylique a été réalisé par le chercheur allemand Felix Hoffman en 1897. En 1899, Bayer a déposé la marque et le brevet Aspirine[®], qui est utilisée pour ses propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Le paracétamol a progressivement remplacé l'aspirine dans le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée (**Scheen, 2022**).

Aujourd'hui, l'acide acétylsalicylique est majoritairement utilisé comme antiagrégant plaquettaire dans le cadre des maladies cardiovasculaires. À faible dose, il inhibe de façon irréversible la production de l'enzyme cyclooxygénase, empêchant ainsi la biosynthèse des prostaglandines. Cette inhibition peut perturber différentes fonctions physiologiques, affectant notamment les plaquettes, les vaisseaux sanguins, les reins et le tractus gastro-intestinal (**Arfeen et al., 2024; Kovacevic et al., 2024**).

❖ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe de médicaments largement utilisés à l'échelle mondiale, et possèdent des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires (**Khalil et al., 2024**).

Les AINS exercent leurs effets pharmacologiques en inhibant la cyclo-oxygénase (COX), une enzyme clé dans la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires, responsables de la douleur, de la fièvre et de l'œdème. Les AINS peuvent être classés en deux catégories : les agents non sélectifs, qui inhibent à la fois les enzymes COX-1 et COX-2, et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (**Samiappan et Chalakoth, 2025**).

Cette inhibition entraîne également le blocage des prostaglandines cytoprotectrices qui interviennent dans la protection de la muqueuse gastrique. C'est ce qui explique les effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux et hématologiques des AINS (**Scheen, 2022**). Une prise prolongée des AINS peuvent provoquer des problèmes cardiaques (**Arfeen et al., 2024**).

❖ Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Les glucocorticoïdes sont de forts agents anti-inflammatoires largement utilisés dans la prise en charge des patients en état critique (**Jenkins et al., 2024**). Les glucocorticoïdes sont associés à

de nombreux effets indésirables pouvant affecter l'organisme. Les effets secondaires précoces incluent l'apparition ou l'aggravation d'un diabète sucré, l'hypertension artérielle, et l'acné, tandis qu'une utilisation prolongée à fortes doses de ces médicaments peut entraîner une ostéoporose (Scheen, 2022).

I.5.2. La prise en charge de l'inflammation par la phytothérapie

Actuellement, l'utilisation des anti-inflammatoires de référence est limitée en raison de leurs effets indésirables potentiellement graves et de leur profil de tolérance défavorable (Mahesh *et al.*, 2021).

Les produits naturels ont largement contribué à la prévention et au traitement des maladies inflammatoires. La thérapie à base de produits naturels constitue une alternative aux anti-inflammatoires de synthèse. Issus de ressources naturelles telles que les plantes, les animaux ou les micro-organismes, ils sont utilisés depuis des millénaires pour le traitement d'un large éventail d'affections humaines (Gouda *et al.*, 2023).

En plus, pour réduire l'inflammation, un régime alimentaire est plus efficace qu'un seul groupe d'aliments ou de nutriments. Les composantes essentielles d'un régime méditerranéen, telles qu'une consommation accrue de légumes, de fruits, de poisson, de légumineuses et une consommation réduite d'acide gras saturés pourraient avoir un effet anti-inflammatoire (Wu *et al.*, 2021).

Les plantes présentent une richesse structurelle remarquable, caractérisée par une vaste gamme d'activités pharmacologiques. Leur capacité à cibler divers mécanismes biologiques, combinée à une faible toxicité, en fait des candidats de choix pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques dans les maladies liées à l'inflammation (Zhu *et al.*, 2022).

Divers composés bioactifs d'origine végétale, tels que les polyphénols (ex. : la quercétine et le resvératrol), les flavonoïdes (comme la lutéoline et l'apigénine), les caroténoïdes (tels que le β -carotène et le lycopène), ainsi que d'autres substances végétales, notamment la curcumine et le gingérol, ont mis en évidence leurs effets anti-inflammatoires (Nakadate *et al.*, 2025).

Les mécanismes moléculaires par lesquels les substances d'origine végétale, principalement les polyphénols, exercent leurs propriétés anti-inflammatoires sont multiples. Ces composés inhibent l'activité des voies de signalisation inflammatoires majeures, telles que le facteur

La synthèse bibliographique

nucléaire κ B (NF- κ B) et la voie des protéines kinases activées par les mitogènes. Ils contribuent également à réduire le stress oxydatif et à prévenir les dommages cellulaires en diminuant la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO). De plus, ces substances freinent la progression de l'inflammation en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α . Il a également été suggéré qu'ils peuvent atténuer l'inflammation systémique par le biais de leur interaction avec le microbiote intestinal (**Arfeen *et al.*, 2024; Nakadate *et al.*, 2025**).

II. L'estomac et l'ulcère gastrique

II.1. L'estomac

II.1.1. L'anatomie de l'estomac

L'estomac se trouve dans le quadrant supérieur gauche de la cavité abdominale, au-dessous de l'œsophage. Il constitue un réservoir temporaire où débute la dégradation chimique des protéines et la transformation des aliments en une bouillie crémeuse appelée le Chyme (**Marieb et al., 2015**). Sa forme est fréquemment en J, mais il peut se disposer horizontalement chez certains individus, on parle alors d'un estomac en corne de bœuf. Chez l'homme, l'estomac a une capacité d'environ 1,5 litre. Quand il est vide, l'estomac apparaît aplati. Il se compose d'une face antérieure et une face postérieure, séparées par deux courbures : la petite courbure (bord supérieur droit) et la grande courbure (bord supérieur gauche) (**Mahadevan, 2017**).

L'estomac présente deux orifices :

- L'orifice cardiaque (proximal), par lequel il communique avec l'œsophage ;
- L'orifice pylorique (distal), par lequel il communique avec le duodénum.

Les régions adjacentes à ces orifices sont nommées respectivement le cardia et le pylore (**Mahadevan, 2017**).

A l'échelle macroscopique, l'estomac se subdivise en quatre régions anatomiques qui sont présentés dans la figure 2:

- Le **cardia** est situé à proximité du cœur, correspond à la zone entourant l'orifice cardiaque, par lequel les aliments issus de l'œsophage pénètrent dans l'estomac.
- Le **fundus** est la portion supérieure de l'estomac, en contact avec le dôme gauche du diaphragme.
- Le **corps** de l'estomac qui constitue la plus grande partie, contenant les cellules pariétales responsables de la sécrétion d'acide chlorhydrique (HCL).
- La **région pylorique** comprend l'antre pylorique et le canal pylorique (**Marieb et al., 2015; Mahadevan, 2017**).

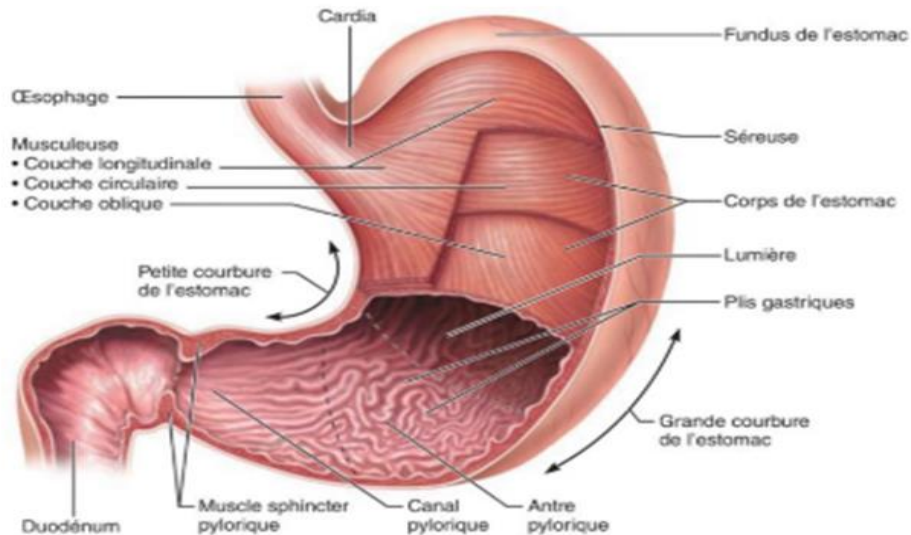


Figure 2 : Anatomie de l'estomac (Marieb *et al.*, 2015)

II.1.2. La physiologie de l'estomac

La digestion des aliments constitue un processus fondamental qui permet à l'organisme d'assimiler les nutriments nécessaires à son bon fonctionnement (Moini et Ferdowsi, 2024).

Dès l'ingestion, les dents fragmentent mécaniquement les aliments, facilitant l'action des enzymes salivaires. La salive contient notamment des amylases qui amorcent la dégradation des glucides complexes. Lors de la déglutition, les aliments sont acheminés vers l'estomac via l'œsophage, un conduit musculaire qui les propulse grâce à des contractions appelées péristaltisme (Bornhorst et Singh, 2012).

Une fois dans l'estomac, les aliments sont mélangés à des sucs gastriques riches en acide chlorhydrique et en enzymes digestives. L'action biochimique de ces sécrétions gastriques s'ajoute aux mouvements péristaltiques de l'estomac pour décomposer les aliments (Patricia et Dhamoon, 2019).

II.1.2.1. Mécanisme et régulation de la sécrétion d'acide gastrique

L'estomac joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie de plusieurs micronutriments hématopoïétiques essentiels, notamment la vitamine B12 et le fer, ainsi que, potentiellement, d'autres éléments cruciaux tels que l'acide ascorbique (vitamine C), le calcium et le magnésium. Cette fonction repose principalement sur l'intégrité de la muqueuse oxyntique, riche en cellules pariétales, dont le rôle physiologique majeur est la sécrétion d'acide

chlorhydrique (HCl) (Carabotti *et al.*, 2021). Ce mécanisme est présenté dans la figure 3 ci-dessous :

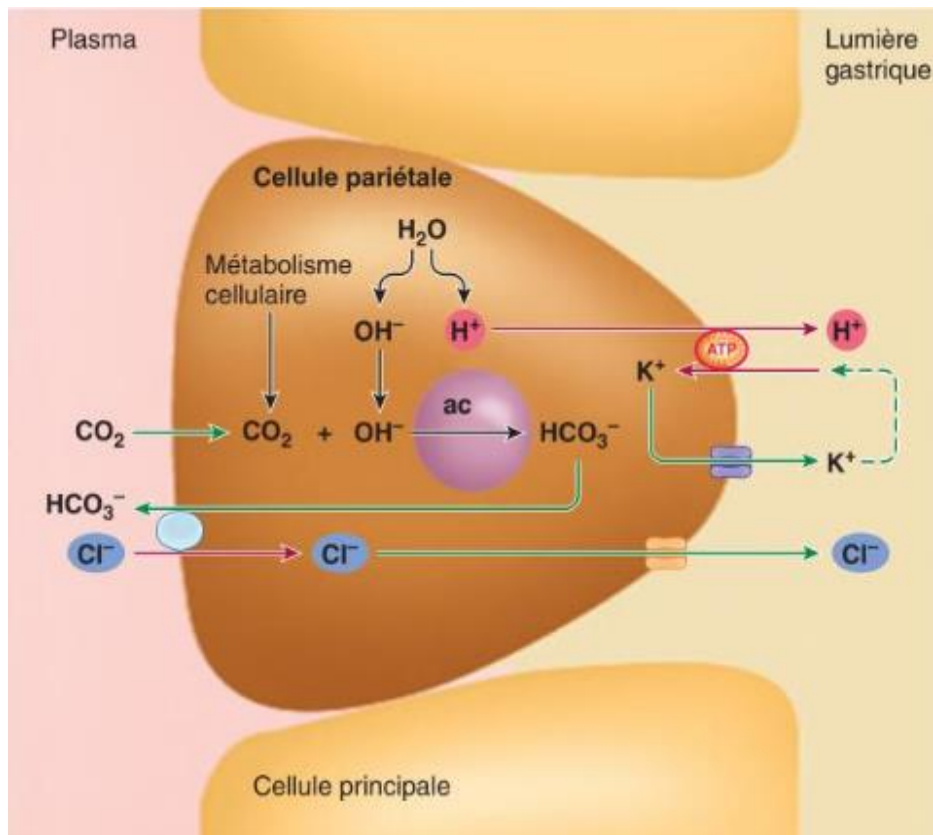


Figure 3: Sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales (Sherwood et Ectors, 2015)

Clé



II.1.2.2. Mécanisme de la sécrétion acide

La production d'acide chlorhydrique (HCl) se fait principalement par la pompe H^+/K^+ ATPase, également appelée pompe à protons. Cette pompe est considérée comme un transporteur actif localisé dans la membrane apicale des cellules pariétales de l'estomac. Ces cellules, situées principalement au niveau du fundus et du corps gastrique, jouent un rôle central dans l'acidification du contenu gastrique en sécrétant des ions hydrogènes dans la lumière de l'estomac. Elles assurent également la sécrétion du facteur intrinsèque, indispensable à l'absorption de la vitamine B12, ainsi que celle du pepsinogène, une forme enzymatique non active qui se transforme en pepsine en milieu acide pour initier la digestion

des protéines (Shin *et al.*, 2009; Carabotti *et al.*, 2021). Ce phénomène est expliqué dans la figure 4.

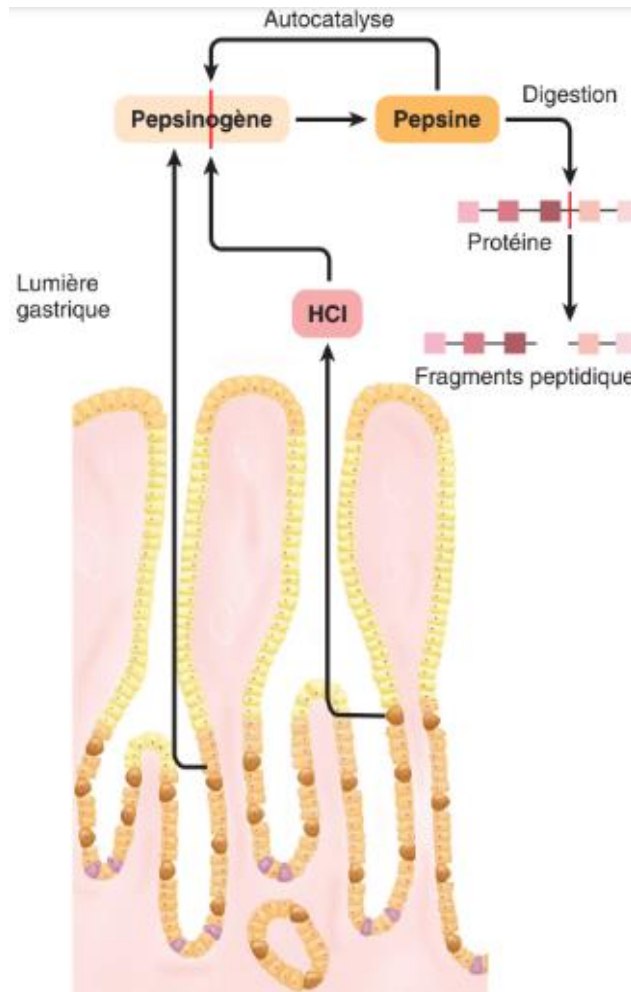


Figure 4: Activation de la pepsinogène dans la cavité gastrique (Sherwood et Ectors, 2015)

Clé

- ■ ■ = Divers acides aminés
- | = Coupure enzymatique d'une liaison chimique

II.1.2.3. Régulation de l'acide gastrique

Les principaux stimulants de la sécrétion de l'acide gastrique sont :

- ❖ **L'histamine**, qui est libéré par les cellules de type entérochromaffines, stimule la sécrétion d'HCl directement en se liant aux récepteurs H2 situé sur les cellules pariétales, et indirectement en inhibant la libération de somatostatine par les cellules D (Sherwood et Ectors, 2015) ;

- ❖ **La gastrine** est libérée par les cellules G antrales. Elle exerce son action en augmentant la libération de calcium intracellulaire et en stimulant la libération d'histamine (Carabotti *et al.*, 2021) ;
- ❖ **L'acétylcholine** est libérée par les neurones entériques postganglionnaires. Elle active la libération du calcium intracellulaire et inhibe la sécrétion de somatostatine (Carabotti *et al.*, 2021) .

L'inhibiteur majoritaire de la sécrétion gastrique est :

- ❖ **La somatostatine** est sécrétée par les cellules D. Elle ralentit le transit des aliments dans le tractus gastro-intestinal vers la circulation sanguine en agissant à plusieurs niveaux : (1) en prolongeant la vidange gastrique, (2) en inhibant la sécrétion de la gastrine, ce qui entraîne une diminution de la production d'acide chlorhydrique, (3) en réduisant la sécrétion pancréatique exocrine (enzymes digestives), (4) en diminuant le débit sanguin splanchnique, et (5) en ralentissant l'absorption des glucides (Granner, 2003). Ces stimulants et l'inhibiteur sont exposés dans la figure 5 ci-dessous :

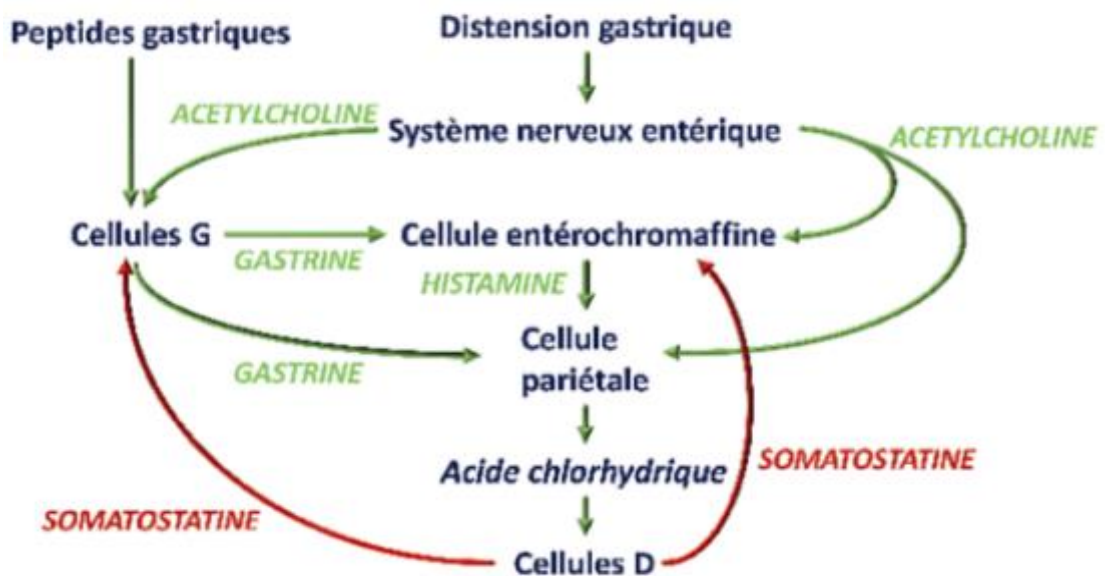


Figure 5: Les phases de la sécrétion gastrique (Collège français des enseignants universitaires de physiologie en santé (CFEUPS), 2025)

Les flèches en vert indiquent une stimulation tandis que les flèches rouges indiquent une inhibition

II.2. L'ulcère gastrique

En 2019, la prévalence mondiale de l'ulcère gastroduodéal était d'environ 8,09 millions de cas, ce qui représente une tendance à la hausse de 25.82 % au cours de ces 15 dernières années. Cette hausse nécessite l'attention et des efforts pour la prévention et le contrôle des ulcères gastroduodéal malgré la baisse de morbidité avec la découvertes des traitements efficaces (**Xie et al., 2022**).

En Afrique, la prévalence globale de l'ulcère gastroduodéal était de 15.2%. Ce chiffre est significativement plus élevé que la moyenne mondiale estimée de 8.4%, demeure un problème de santé majeur sur le continent (**Abdu et al., 2025**).

II.2.1. Définition

L'ulcère peptique regroupe à la fois l'ulcère gastrique et l'ulcère du duodénum. L'ulcère gastrique se caractérise par une rupture de la paroi interne du tube digestif, qui s'étend jusqu'à la couche musculaire de l'épithélium gastrique. Ces lésions sont causées par la sécrétion d'acide gastrique ou de pepsine (**Sherwood et Ectors, 2015**).

Elles peuvent provoquer une gêne abdominale significative et être à l'origine de complications graves telles que des hémorragies digestives ou une perforation de la paroi. On considérait autrefois que l'ulcère gastrique représentait une véritable épidémie du XXe siècle (**RaviKKumar et al., 2023**).

II.2.2. Etiologie et facteurs de risques

Les causes de l'ulcère gastrique résultent d'un déséquilibre entre les facteurs de protection de la muqueuse gastrique, comme le mucus et le bicarbonate et des facteurs d'agression comme la sécrétion d'acidité gastrique et de la pepsine (**Chai, 2011**). L'infection due à *l'Helicobacter pylori* et l'utilisation des AINS représentent les majeurs impliquant l'étiologie de la maladie (**Ko et lee, 2025**). Ces principaux facteurs sont illustrés dans la figure n° 6.

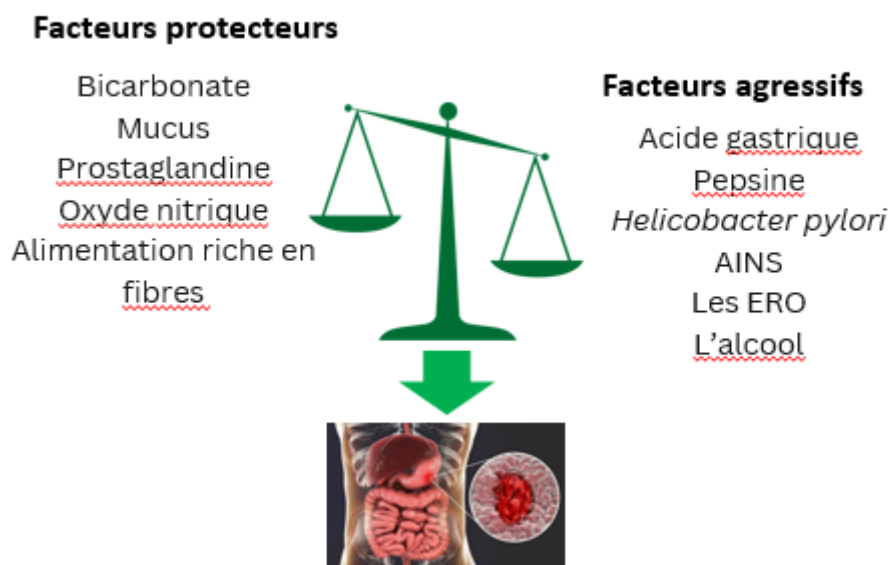


Figure 6: Formation d'un ulcère gastrique (Chai, 2011)

II.2.2.1. Facteurs courants

▪ Infection à l'*Helicobacter pylori*

L'*Helicobacter pylori* est une bactérie à Gram-négatif trouvée dans les cellules épithéliales gastriques (Zarzecka *et al.*, 2025). Elle provoque une réaction inflammatoire de la muqueuse impliquant des neutrophiles, des lymphocytes et des macrophages. Cette inflammation entraîne une dégénérescence et des lésions des cellules épithéliales (Narayanan *et al.*, 2018).

La capacité d'infection de cette bactérie dépend directement de sa motilité et de sa production d'uréase. L'uréase catalyse l'hydrolyse de l'urée gastrique en ammoniac NH_3 et en dioxyde de carbone CO_2 . Le CO_2 réagit avec l'eau, en présence d'anhydrase carbonique, pour former de l'acide carbonique H_2CO_3 . Cette réaction est essentielle pour l'alcalinisation du microenvironnement bactérien, ce qui lui permet de survivre dans l'environnement acide de l'estomac (Hamid Khan *et al.*, 2023).

La dissociation de H_2CO_3 en ions H^+ et HCO_3^- , ainsi que la réaction des ions H^+ avec le NH_3 , pour former de l'ammonium (NH_4^+), contribuent à l'altération des cellules épithéliales (Hamid Khan *et al.*, 2023). La figure 7 montre cette altération.

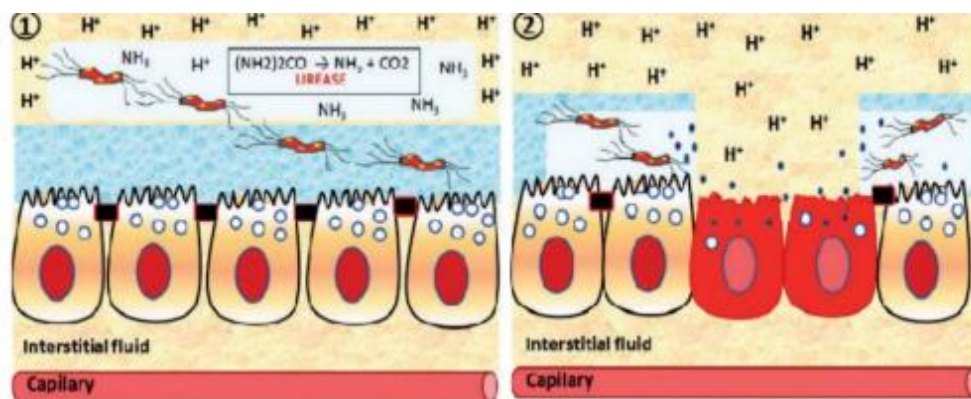


Figure 7:Ulcère gastrique formé par *Helicobacter pylori* (Chai, 2011)

(1) *Helicobacter pylori* catalyse l'hydrolyse de l'urée avec la formation d'ammonium (NH_3) qui neutralise l'acide gastrique environnant et se protège de la forte acidité de l'estomac. (2) *Helicobacter pylori* pénètre la couche de mucus de l'estomac, adhère à la surface des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique, prolifère et forme finalement le foyer infectieux. La lésion gastrique se développe par la destruction de la muqueuse, l'inflammation et la mort des cellules muqueuses.

▪ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

La prise des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment l'aspirine, peut induire des lésions de la muqueuse gastrique par plusieurs mécanismes distincts.

La majorité des AINS sont des acides faibles et des molécules liposolubles, ce qui leur confère la capacité de pénétrer aisément dans les cellules épithéliales. Une fois à l'intérieur du cytoplasme cellulaire (pH 7,4), ces AINS s'ionisent et libèrent des ions H^+ . Cette ionisation piège les AINS à l'intérieur des cellules, ce qui les empêche de traverser la membrane lipidique (Jaswanth *et al.*, 2022).

L'accumulation intracellulaire des AINS provoque un découplage de la phosphorylation oxydative mitochondriale, ce qui se traduit par une diminution significative de la production d'énergie (ATP). Ce déficit énergétique et l'acidification locale entraînent des dommages cellulaires et la mort rapide des cellules épithéliales (Narayanan *et al.*, 2018).

Le second mécanisme par lequel les AINS provoquent des lésions de la muqueuse gastrique réside dans l'inhibition de la cyclooxygénase-1 (COX-1), responsable de la synthèse des prostaglandines. Cette inhibition provoque une réduction du flux sanguin muqueux et une diminution de la sécrétion de bicarbonate et du mucus (Narayanan *et al.*, 2018).

II.2.2.2. Autres facteurs

- Des corticostéroïdes, Des bisphosphonates, le chlorure de potassium et le fluorouracile ont été impliqués dans l'étiologie de l'ulcère gastrique (Jaswanth *et al.*, 2022);

- Les espèces réactives de l'oxygène (ERO), telles que les anions superoxydes, le peroxyde d'hydrogène et les radicaux hydroxyles, sont impliquées dans l'étiologie et la physiopathologie de plusieurs maladies humaines, y compris les troubles digestifs tels que l'inflammation gastro-intestinale et l'ulcère gastrique (**Chai, 2011**);
- La consommation d'alcool peut être liée à un risque accru des altérations du tractus gastro-intestinal induite par l'éthanol (**Etani et al., 2017**);
- L'omission de repas permet à l'acide gastrique d'exercer une action directe sur la muqueuse stomacale, entraînant une irritation susceptible de favoriser le développement d'ulcères gastriques (**Bereda, 2022**);
- Une alimentation malsaine peut aggraver l'ulcère gastrique (**Zhang et al., 2024**). Le café et le thé fort, le poivre noir, les chewing-gums, et jus de citrons sont des aliments qui favorisent l'ulcère gastrique (**Ménard, 2021**). Ces aliments augmentent la production d'acide gastrique, en provoquant des irritations des muqueuses. Le lait est déconseillé en raison de son effet acidifiant gastrique ainsi que le chocolat et aliments frits (**Vomero et Colpo, 2014**);
- Une alimentation faible en fibre et en probiotiques peut provoquer un ulcère peptique. Car ces éléments agissent comme tampons, réduisant la concentration d'acides biliaires dans l'estomac et le transit intestinal. Cela entraîne une diminution des ballonnements abdominaux et, par conséquent, une diminution de l'inconfort et des douleurs gastro-intestinales (**Vomero et Colpo, 2014**).

II.2.3. Traitements de l'ulcère gastrique

Les classes thérapeutiques les plus efficaces dans la prise en charge des affections ulcéreuses sont celles qui ciblent la suppression de la production d'acide gastrique, le renforcement de la barrière de la muqueuse gastrique, la fourniture d'un analogue de prostaglandine, ainsi que la protection contre les lésions induites par les AINS et l'aspirine (**Jaswanth et al., 2022**). Les trois classes pharmacologiques utilisées sont :

- Les antis sécrétoires : les inhibiteurs de récepteurs H₂ de l'histamine, les inhibiteurs de la pompe à protons et les analogues des prostaglandines E ;
- Les muco-protecteurs : le sucrasulfate et les antiacides ;
- Et les antibiotiques : ils sont utilisés pour éradiquer l' *Helicobacter pylori*.

Les principales classes pharmacologiques sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 2. Le traitement de l'ulcère et son mode d'action

Classe de médicament	Mécanisme d'action
Les inhibiteurs de la pompe à protons (les IPP) EX : (oméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg) (Dupas et Grigy, 2004)	Les IPP agissent en inhibant sélectivement l'H ⁺ , K ⁺ -ATPase des cellules pariétales gastriques (Bereda, 2022)
Les inhibiteurs de récepteurs H2 de l'histamine EX : Cimétidine et ranitidine	Liaison sélective au récepteurs spécifique de l'histamine (H2) et bloque la sécrétion acide (Kou et al., 2024)
Les analogues des prostaglandines E, spécifiquement du Misoprostol,	La prévention et le traitement des ulcères gastriques induits par les AINS (Bereda, 2022)
Le sucralfate	Agent cytoprotecteur qui contribue à la cicatrisation des ulcères en favorisant la réparation de la muqueuse (Bereda, 2022)
Les antiacides EX : le bicarbonate de sodium, le carbonate de calcium, l'hydroxyde de magnésium et l'hydroxyde d'aluminium.	Ils agissent en neutralisant l'excès d'HCl dans le suc gastrique et en inhibant l'enzyme protéolytique pepsine. Un antiacide qui augmente le pH gastrique de 1,5 à 3,5 peut réduire la concentration d'acide gastrique de 100 fois (Garg et al., 2022)
Une trithérapie Les antibiotiques de choix en première intention sont : l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole.	Le traitement actuellement approuvé pour lutter contre <i>Helicobacter pylori</i> consiste en une association de deux ou plusieurs antibiotiques, combiné à un IPP, permettant de contrôler le pH gastrique (Gupta et al., 2023)

II.2.4. Effets indésirables des médicaments anti-ulcères conventionnels

L'approche thérapeutique des ulcères gastriques fondée sur l'utilisation de médicaments de synthèse a permis d'obtenir des succès considérables en termes de cicatrisation et de maîtrise de ces pathologies. Néanmoins, cette stratégie est fréquemment associée à l'apparition d'effets

indésirables, susceptibles d'engendrer des complications cliniques additionnelles (**Jaswanth et al., 2022**). Les différents effets indésirables sont synthétisés dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3: les effets secondaires des différentes classes pharmacologiques traitant l'ulcère gastrique (**Bereda, 2022; Jaswanth et al., 2022; Gupta et al., 2023**)

Classe de médicament	Effets indésirables
Les inhibiteurs de la pompe à protons (les IPP)	Maux de tête / Céphalée, des douleurs abdominales, diarrhée, nausée, vomissement, constipation, flatulence, carence en vitamine B12, et ostéoporose.
Les inhibiteurs de récepteurs H2 de l'histamine	Maux de tête, anxiété, dépression, vertiges, maladies cardiovasculaires.
Les analogues des prostaglandines E	Des douleurs abdominales.
Le sucralfate	Des douleurs abdominales.
Les antiacides	Nausées, vomissement, hypophosphatémie (diminution de taux de phosphate dans le sang), constipation, insuffisance rénale sévère : Risque de déséquilibres électrolytiques (par exemple, accumulation de magnésium ou d'aluminium)
Une trithérapie	La résistance aux antibiotiques

II.2.5. La prise en charge de l'ulcère gastrique par phytothérapie

La résistance croissante aux antibiotiques et les effets secondaires à long terme des médicaments de références, tels que les carences nutritionnelles et l'augmentation des risques d'infection, soulignent la nécessité de thérapies alternatives (**Amani et al., 2012**)

La médecine traditionnelle offre une perspective thérapeutique prometteuse, avec un intérêt particulier pour les plantes médicinales nord-africaines et leurs attributs gastro protecteurs. La richesse de la diversité végétale de l'Afrique du Nord, s'étendant des environnements désertiques aux zones côtières, est un réservoir de plantes dont l'usage traditionnel dans les troubles gastro-intestinaux est bien établi. Des exemples notables, tels que *Olea europaea* (feuille d'olivier), *Phoenix dactylifera* (palmier dattier), *Argania spinosa* (arganier), et *Osyris alba L Skeel* (Rouvet blanc) ont démontré des propriétés anti-ulcéreuse médiées par divers

mécanismes, incluant l'inhibition de la sécrétion acide gastrique et l'action antioxydante **(Khaldi, 2023; Cherrada et al., 2024)**.

De multiples métabolites d'origine végétale, y compris les flavonoïdes, les tanins et les terpénoïdes, peuvent moduler la production d'acide gastrique, renforcer la barrière de la muqueuse gastrique et supprimer la prolifération de *Helicobacter pylori* **(Rêgo et al., 2022)**.

Ces composés phytochimiques doivent leurs effets gastro-protecteurs à plusieurs mécanismes :

- Inhibition de la sécrétion d'acide gastrique par blocage de l'action de la H⁺/K⁺-ATPase **(Abdelhafez et al., 2025)** ;
- Stimulation de la production de mucus et de bicarbonate pour renforcer la barrière muqueuse-bicarbonate gastrique **(Chiu et al., 2021)**;
- Inhibition de la prolifération de *Helicobacter pylori* via une action antibactérienne **(Guerra-Valle et al., 2022)**;
- Action antioxydante pour contrer l'inflammation et les dommages oxydatifs **(Zhou et al., 2020)** ;
- Amélioration de la production des prostaglandines anti-ulcéreuse endogènes et d'oxyde nitrique, tout en inhibant les leucotriènes et les cytokines pro-ulcéreuses **(De Lira Mota et al., 2009)**.

Les composés phytochimiques présents dans les extraits de plantes médicinales exercent des effets synergiques qui renforcent leur efficacité. Cet effet se manifeste à la fois dans la prévention de l'ulcération gastrique et dans l'accélération du processus de cicatrisation des lésions existants **(Cherrada et al., 2024)**.

III. Physiopathologies du Foie et des Reins

III.1. Foie

Le foie, l'organe interne le plus volumineux du corps humain, se caractérise par une coloration typiquement brunâtre et une surface externe lisse. Sa masse corporelle représente environ 2 à 3% du poids total, s'établissant approximativement à 1800 grammes chez l'homme et 1400 grammes chez la femme. Sa localisation anatomique est le quadrant supérieur droit de l'abdomen, en position infra-diaphragmatique droite (Mohajan, 2025). Sa structure anatomique est présentée dans la figure 08.

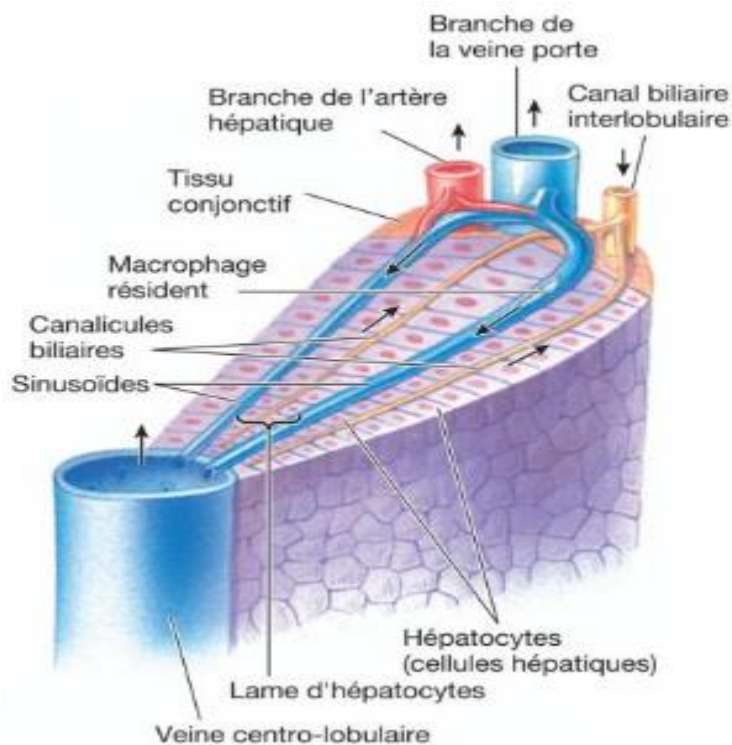


Figure 8: Organisation schématique de tissu hépatique (Sherwood et Ectors, 2015)

III.2. La physiologie du foie

Le foie est un organe central doté de plusieurs fonctions vitales, qui peuvent être catégorisées comme suit :

- **Sécrétion biliaire**

Le foie est un acteur essentiel de la digestion intestinale, produisant quotidiennement entre 700 et 1200 mL de bile. Ce liquide, de nature alcaline, et de coloration vert jaunâtre, est une solution complexe composée de sels biliaires (acides biliaires conjugués), de cholestérol, de bilirubine, d'électrolytes et de l'eau (**Ozougwu, 2017; Kalra et al., 2025**).

- **Métabolisme de la bilirubine**

La bilirubine, un pigment jaune-vert issu de la dégradation de l'hémoglobine des globules rouges vieillissants, est responsable de la coloration verdâtre de la bile et de la teinte ictérique observée lors de la jaunisse (**Mohajan, 2025**).

- **Fonctions Vasculaires et hématologiques**

Le foie est un organe richement vascularisé, il agit comme un réservoir sanguin significatif, capable de stocker un volume important du sang. Le foie est également un acteur central des processus hématologiques et joue un rôle essentiel dans le métabolisme de plusieurs facteurs de coagulation, d'où ses fonctions cruciales en matière d'hémostase (**Ozougwu, 2017**).

- **Détoxification des médicaments**

Le foie est l'organe prépondérant de la détoxification des médicaments, un processus essentiel qui convertit les substances pharmacologiques en composés hydrosolubles pour faciliter leur excrétion, principalement par la bile. Cette détoxification hépatique des médicaments se déroule en deux phases distinctes (**Alamri, 2018**).

La Phase 1 : englobe les réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Ces transformations sont majoritairement catalysées par la famille enzymatique du cytochrome P450 (CYP450), principalement localisées dans les hépatocytes. Les enzymes CYP450, en utilisant le fer comme co-facteur, augmentent la polarité des molécules, ce qui améliore leur hydro-solubilité et favorise leur éliminations (**Alamri, 2018**).

La Phase 2 : comprend des réactions de conjugaison, au cours desquelles les médicaments ou leurs métabolites de Phase 1 sont liés à des molécules endogènes (telles que l'acide glucuronique, le sulfate ou le glutathion). Ce processus augmente leur hydro solubilité, facilitant ainsi leur excrétion biliaire ou rénale (**Alamri, 2018**).

- **Métabolisme des nutriments**

- ❖ **La synthèse des lipides**

Le foie est un site prédominant pour la synthèse des lipides à partir de précurseurs glucidiques et protéiques.

Au sein des hépatocytes, ces triglycérides peuvent être hydrolysés en glycérol et en acides gras libres, lesquels sont ensuite utilisés pour générer de l'adénosine triphosphate (ATP), une source d'énergie métabolique. Alternativement, ils peuvent être réintroduits dans la circulation systémique sous forme de lipoprotéines, assurant leur transport vers les adipocytes pour le stockage (**Alamri, 2018**).

Au-delà de ces fonctions énergétiques et de stockage, le foie est également responsable de la synthèse des phospholipides et du cholestérol. Ces molécules sont des précurseurs essentiels à la production hépatique de sels biliaires, d'hormones stéroïdiennes, de composants des membranes plasmiques et d'autres molécules biologiques spécialisées (**Ozougwu, 2017; Alamri, 2018**).

- ❖ **La synthèse des protéines**

Le foie constitue l'organe principal pour la synthèse des protéines plasmatiques. Cela inclut des protéines cruciales telles que les albumines et diverses globulines. Le foie synthétise plusieurs acides aminés non essentiels, en produisant aussi d'importantes enzymes sériques, comme l'aspartate aminotransférase (AST), l'alanine aminotransférase (ALT), la lactate déshydrogénase (LDH) et la phosphatase alcaline (PAL), qui sont des indicateurs clés de la fonction hépatique et des lésions cellulaires (**Ozougwu, 2017; Alamri, 2018; Evans et al., 2024**).

❖ **L'homéostasie glycémique**

Le foie participe activement à la régulation des concentrations de glucose sanguin en adaptant ses fonctions métaboliques aux fluctuations des niveaux de sucre.

En périodes d'hypoglycémie, le foie intervient en libérant le glucose préalablement stocké pour restaurer la normo glycémie. Inversement, lors d'épisodes d'hyperglycémie, il capte l'excès de glucose circulant. Ce glucose peut alors être stocké au sein du foie sous forme de glycogène via un processus appelé glycogénogenèse, ou être converti en lipides pour une réserve énergétique à long terme (**Ozougwu, 2017**).

III.3. Le rein

Le rein est encapsulé par une fine couche fibreuse délimitant le parenchyme rénal. Ce dernier est structuré en un cortex externe et une médulla interne. Le cortex rénal présente une structure homogène, caractérisée par la présence de glomérules. La médullaire, en revanche, est composée des pyramides de Malpighi, dont les sommets forment les papilles rénales par lesquelles l'urine définitive est libérée dans les calices. Entre ces pyramides s'intercalent les colonnes de Bertin, par où cheminent les artères interlobaires qui vascularisent l'ensemble du parenchyme rénal (**Gueutin et al., 2012**).

L'activité fonctionnelle rénale repose sur les néphrons, unités comprises entre 1 et 1,5 million par rein, caractérisés par une hétérogénéité structurelle et fonctionnelle. Chaque néphron, composé d'un corpuscule de Malpighi et d'un tubule urinaire, orchestre les processus de filtration, de réabsorption et de sécrétion, aboutissant à la genèse de l'urine définitive (**Lacour, 2013**).

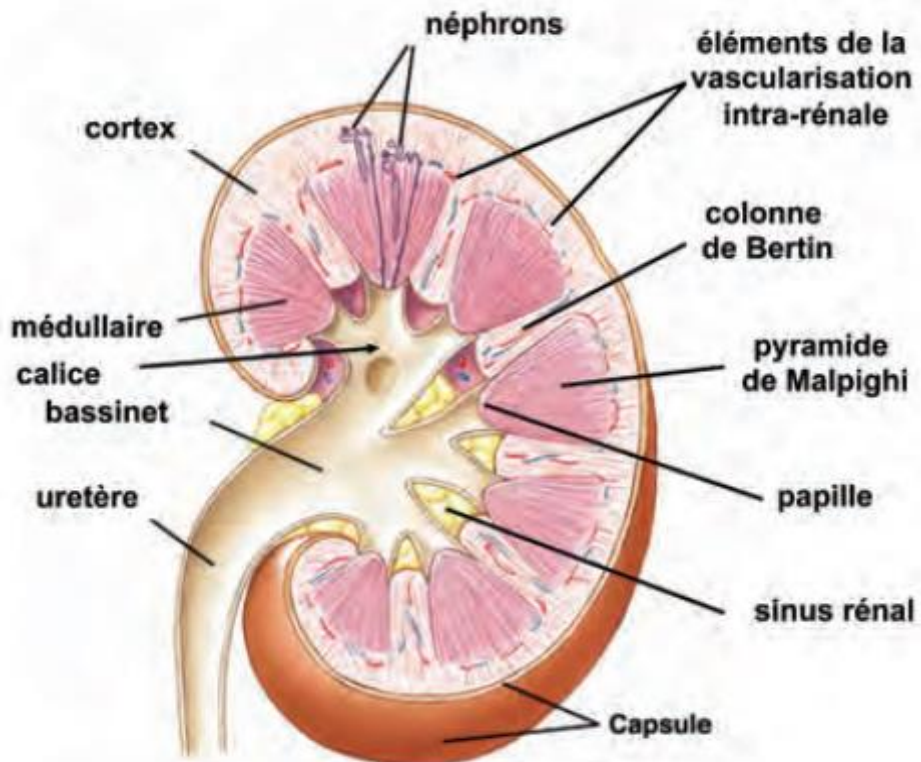


Figure 9: Coupe d'un rein (Lacour, 2013)

III.4. La physiologie du rein

Le système excréteur joue un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme en assurant plusieurs fonctions vitales. Cependant, en dehors de ses rôles excréteurs, le rein remplit également plusieurs fonctions essentielles. Les deux grandes catégories de fonctions rénales sont présentées dans la figure 10 ci-dessous (Wallace, 1998; Gueutin *et al.*, 2012; Lacour, 2013).

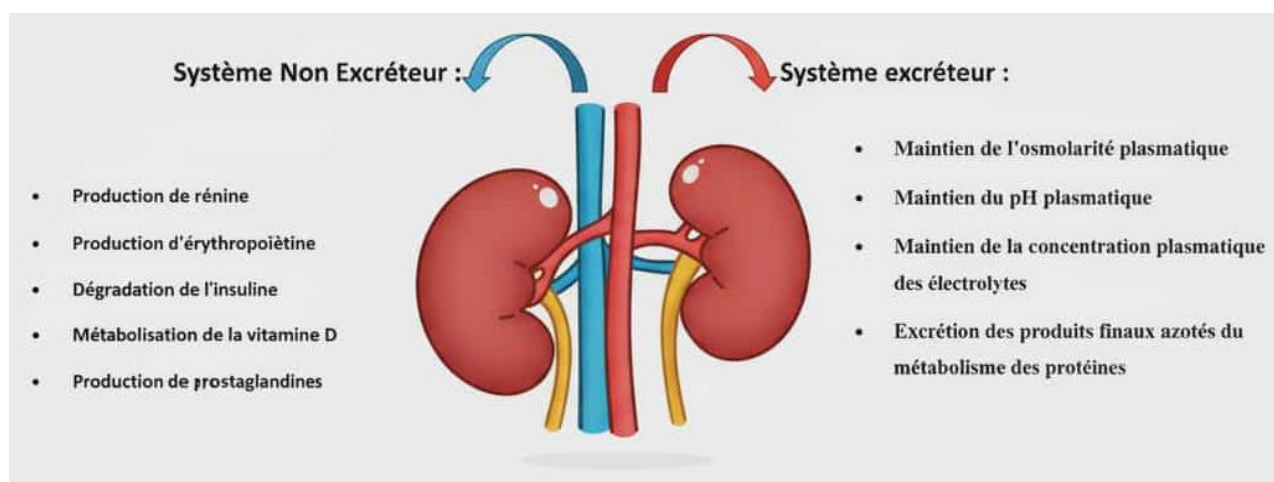


Figure 10: Les grandes fonctions du rein

III.5. Les pathologies hépatiques et rénales majeurs

III.5.1. Les maladies hépatiques

Les maladies hépatiques sont multiples et peuvent résulter de diverses étiologies. Elles peuvent être provoquées par des infections virales, des lésions induites par des médicaments ou des substances chimiques, des conditions telles que l'obésité ou le diabète, ou encore par une attaque du propre système immunitaire de l'organisme (maladies auto-immunes), ou aussi des produits toxiques (Sivakrishnan, 2019). Certains produits à base de plantes peuvent présenter une toxicité potentielle, notamment la consoude (comfrey) et le kava, connus pour provoquer des lésions hépatiques (Awuchi *et al.*, 2020).

Si ces affections ne sont pas traitées, leur évolution peut devenir potentiellement mortelle et entraîner des dommages permanents au foie ou aux voies biliaires. Ces lésions irréversibles peuvent, à terme, favoriser l'apparition de malignités et causer un cancer du foie (Sivakrishnan, 2019).

Les pathologies hépatiques sont diverses et peuvent être classées comme suit :

- **L'insuffisance hépatique aiguë (IHA)** est une défaillance grave et rapide du foie chez une personne qui n'avait pas de maladies hépatiques chroniques auparavant. Elle peut être causée par une intoxication au paracétamol, l'ischémie hépatique, les hépatites virales et auto-immunes, ainsi que des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (médicaments sur ordonnance, compléments alimentaires et phytothérapie) (Stravitz et Lee, 2019).

- **L'encéphalopathie hépatique (EH)** est un syndrome neuropsychiatrique grave qui peut survenir en cas de maladies hépatiques aiguës ou chroniques. L'encéphalopathie hépatique est l'une des complications majeures de la cirrhose décompensée. Elle est principalement causée par l'accumulation d'ammoniac, due à un dysfonctionnement hépatique, associée à un état inflammatoire (**Häussinger et al., 2022**).
- **La cholestase** est une altération du flux biliaire qui se caractérise par une incapacité à sécréter les constituants organiques et inorganiques de la bile (**LI et Crawford, 2004**). Parmi les causes de la cholestase, on trouve les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse, notamment celles provoquées par les anti-inflammatoires stéroïdiens et les agents de chimiothérapie. L'ictère est l'un des principaux signes cliniques de la cholestase (**Chitturi et Farrell, 2011; Nguyen et al., 2014**).
- **La stéatose hépatique** est caractérisée par une accumulation excessive de triglycérides dans les cellules du foie. Elle inclut la stéatose hépatique non alcoolique et alcoolique. Ses causes sont diverses, comme des facteurs métaboliques, nutritionnels, médicamenteux (chimiothérapies, stéroïdes) ou l'infection par le virus de l'hépatite C (**Idilman et al., 2016**). Les personnes atteintes d'une stéatose hépatique non alcoolique ont des antécédents alimentaires caractérisés par un excès de glucides et de lipides, ainsi qu'une alimentation carencée en acides gras polyinsaturés et en minéraux (**Aftab et al., 2024**).
- **La cirrhose** est une maladie hépatique prévalente qui peut être liée à l'obésité, à la stéatose hépatique non alcoolique, à une consommation excessive d'alcool, aux hépatites virales B ou C, aux maladies auto-immunes, aux cholestases, ou encore aux surcharges en fer ou en cuivre (**Ginès et al., 2021**).

III.5.2. Les pathologies rénales

Les maladies rénales peuvent être causées par plusieurs facteurs qui sont les saignements, le traumatisme, l'hypertension, la cirrhose, les métaux lourds, et la toxicité médicamenteuse (**Webster et al., 2017**). Le tableau n° 4 illustre les différentes pathologies rénales.

Tableau 4. Synthèse des Principales Affections Rénales

Affection Rénale	Définition	Caractéristiques Clés	Références
Les maladies rénales aiguës	L'insuffisance rénale aiguë est une affection mortelle couramment observée chez les patients hospitalisés.	Causes : une lésion d'ischémie-perfusion, et des substances néphrotoxiques.	(Hao et al., 2025)
Maladie Rénale Chronique	Persistance d'anomalies structurelles ou fonctionnelles des reins pendant au moins trois mois. C'est une diminution de la fonction rénale	Les complications : incluent l'anémie due à une production réduite d'érythropoïétine par le rein ; une réduction de la survie des globules rouges et une carence en fer ; et une maladie osseuse minérale causée par un métabolisme perturbé de la vitamine D, du calcium et du phosphate.	(Webster et al., 2017; Chin et al., 2025)
Néphrolithiase (Calcul Rénal/Lithiase Urinaire)	Masse solide composée de minéraux et de sels qui se forme dans les voies urinaires, le plus souvent dans les reins	Facteurs contributifs : Obésité, maladies inflammatoires de l'intestin, médicaments, stress.	(Devi et al., 2023; Wu et al., 2025)

--	--	--	--

III.6. La relation entre le stress oxydant et les lésions hépatiques et rénales

Le stress oxydatif, défini par un déséquilibre entre la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la capacité des défenses antioxydantes, est un mécanisme pathologique qui provoque des lésions cellulaires, tissulaires et organiques. Pour contrer ces effets néfastes et protéger les organes, l'organisme active diverses voies de transduction du signal et des expressions géniques spécifiques aux antioxydants, visant à maintenir l'équilibre et à prévenir les dommages oxydatifs (**Li et al., 2025**).

Le foie, en raison de son implication directe dans de multiples processus métaboliques, est particulièrement vulnérable aux attaques des radicaux libres. Ces derniers endommagent les membranes des hépatocytes, ce qui déclenche un dépôt de collagène. Ce processus conduit à une fibrose hépatique, puis à la cirrhose (**Yildiz et al., 2025**).

Le stress oxydatif joue un rôle crucial dans les lésions rénales en provoquant une inflammation et des dommages cellulaires, ce qui compromet la fonction rénale. Ce processus est marqué par un déséquilibre biochimique : les marqueurs du stress oxydatif, tels que le malondialdéhyde (MDA) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), augmentent, tandis que les défenses antioxydantes du rein, comme le glutathion (GSH), la catalase (CAT) et la superoxyde dismutase (SOD), diminuent (**Ranasinghe et al., 2023**).

Cette dégradation est principalement due à la peroxydation des membranes cellulaires, un phénomène induit par des radicaux libres comme les anions superoxydes, qui sont produits par des enzymes telles que la NADPH oxydase. Ce processus entraîne une mort cellulaire (apoptose et nécrose) qui endommage gravement les tubules rénaux (**Ranasinghe et al., 2023**).

III.7. Les agents hépatotoxiques et néphrotoxiques

En raison de leurs fonctions essentielles, le foie et les reins sont des organes très exposés aux effets néfastes des agents toxiques (**Ekpo et al., 2024**). Plusieurs types d'agents induisant des hépto-toxicités et des néphro-toxicités, comme la toxicité de certains médicaments anticancéreux (**Ranasinghe et al., 2023**) et de certains hydrocarbures halogénés, comme le tétrachlorure de carbone (CCl₄) (**Habashy et Abu-Serie, 2024**). La prise à long terme de la

vitamine A, même aux doses thérapeutiques peuvent accentuer l'hépatotoxicité qui évolue de la stéatose hépatique (foie gras) à la fibrose et à la cirrhose (**Bozhkov et al., 2022; Pestalardo et al., 2025**). Certaines plantes ont des effets hépatotoxiques et néphrotoxiques comme *Lantana Camaraqui* s'est avéré toxique en augmentant les paramètres biochimiques par rapports à la normale (**Nweke et al., 2023**).

Certains plantes ont des effets néphrotoxiques comme *Rétama monosperma*, *Ecballium elaterium*, *Artemisia campestris*, *Asperge officinale*, *Genévrier de Phénicie*, *Colchique d'automne*, et *Oxalis pes-caprae*. Cette dernière contient des oxalates solubles et de l'acide oxalique, provoquant des lésions traumatiques et une néphrite aiguë (**El Ouederni et al., 2024**).

III.8. La toxicité par le tétrachlorure de carbone

Le tétrachlorure de carbone (CCl₄), un liquide industriel incolore, est un agent chimique reconnu pour sa capacité à provoquer une toxicité hépato-rénale suite à une exposition par inhalation ou ingestion (**Ekpo et al., 2024**).

L'hépatotoxicité du CCl₄ se caractérise par une nécrose des cellules hépatiques et une accumulation de graisses, conduisant à une stéatose. Au niveau rénal, il provoque une nécrose tubulaire aiguë (**Xu et al., 2010; Ritesh et al., 2015**).

Le mécanisme sous-jacent à cette toxicité est une activation métabolique. Le CCl₄ est biotransformé dans le réticulum endoplasmique par le système enzymatique du CYP450, principalement l'isoforme CYP2E1. Ce processus génère un radical trichlorométhyle (CCl₃·) hautement réactif, qui réagit ensuite avec l'oxygène pour former un radical trichlorométhylperoxy (CCl₃OO·) encore plus réactif. Ces radicaux libres endommagent directement le réticulum endoplasmique, perturbant la synthèse des protéines et provoquant une accumulation de lipides. Le processus clé de la lésion hépatique est la peroxydation lipidique, principalement dirigée contre les acides gras polyinsaturés des membranes du réticulum endoplasmique et des mitochondries (**Ritesh et al., 2015**).

Parallèlement, les effets néphrotoxiques du CCl₄ sont directement associés à la production de radicaux libres (**Xu et al., 2010**). L'enzyme clé responsable de la néphrotoxicité induite par le CCl₄ est aussi le CYP450, localisé dans les cellules des tubules corticaux. L'activation de cette enzyme conduit à une peroxydation lipidique accrue, particulièrement évidente au niveau de la

bordure en brosse rénale. De plus, l'exposition au CCl₄ altère également la fonction mitochondriale des reins, notamment en perturbant le flux de calcium à travers les membranes mitochondriales (Makni *et al.*, 2012).

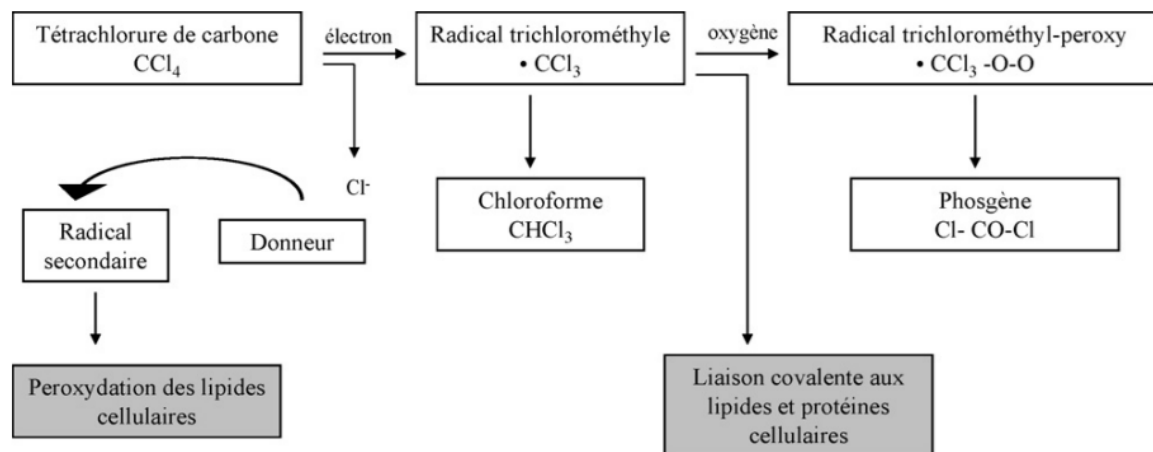


Figure 11: Activation métabolique du tétrachlorure de carbone à l'origine de sa toxicité (Megarbane *et al.*, 2007)

III.9. La protection hépato-rénale par la phytothérapie

Plusieurs plantes médicinales ont démontré un potentiel à la fois hépatoprotecteur et néphroprotecteur. D'autres, en revanche, présentent une activité, soit hépatoprotectrice, soit néphroprotectrice, comme le montre le tableau 5.

Tableau 5. Les effets des plantes médicinales sur les activités hépatoprotectrice et néphroprotectrice

Plante	Effets	Références
<i>Gazania rigens</i> , <i>Origanum Majorana</i> , <i>Argania spinosa</i> L., <i>Curcuma longa</i> , et <i>Annona muricata</i>	Hépatoprotecteur et néphroprotecteur	(Atta <i>et al.</i> , 2023)
<i>Abelmoselius manihot</i> , <i>Lawson inermis</i> L, <i>Mentha piperita</i> L., <i>Spondias mombim</i> , et <i>Cinnamomum verum</i>	Hépatoprotecteur contre la toxicité induite par CCl ₄	(Ugwu et Suru, 2021)

La synthèse bibliographique

<i>Tinospora crispa</i> , <i>Cirsium vulgare</i> , <i>Suaeda vermiculata</i> , <i>Descurainia Sophia</i> , <i>Arbousier pavarii</i>	Néphrotoprotecteur	(Tienda-Vázquez <i>et al.</i> , 2022)
---	--------------------	---------------------------------------

Certains flavonoïdes et polyphénols naturels démontrent des effets hépatoprotecteurs et néphroprotecteurs contre les lésions induites par le CCl₄, principalement en agissant sur le statut redox et l'inflammation. Par exemple, la quercétine, puéarine, le dieckol, et l'isorhamnétine-3-O-galactoside protègent le foie contre les lésions induites par le CCl₄, en agissant sur les voies de signalisation de l'inflammation, en réduisant les ERO et en renforçant les défenses antioxydantes (**Li *et al.*, 2018**). Le cianidanol, l'épicatéchine, l'acide gallique et la catéchine améliorent la fonction rénale en augmentant l'activité des enzymes antioxydantes et en normalisant les biomarqueurs de la toxicité (urée, créatinine) (**Ranasinghe *et al.*, 2023**).

IV. Généralité sur *Rubus ulmifolius* Schott

IV.1. Répartition

Le genre *Rubus*, comprenant environ 1000 espèces réparties en 12 sous-genres, est naturellement présent dans les climats tempérés (**Buczyński et al., 2024**). Parmi ces espèces, *Rubus ulmifolius* S., communément appelée ronce à feuilles d'orme, est une espèce indigène d'Afrique du Nord et d'Europe (**Bandeira Reidel et al., 2016; Stuessy, 2020**). Sa distribution est particulièrement étendue, couvrant des habitats aussi bien cultivés que sauvages à travers l'Asie, l'Afrique du Nord (incluant le nord de la Tunisie, l'Algérie, le Maroc, les Açores, les îles Canaries) et une grande partie de l'Europe (notamment l'Irlande, la Grande-Bretagne, les Pays-Bas, le Luxembourg, l'Allemagne, la Belgique, la Suisse, la France, la Slovaquie, l'Herzégovine, la Croatie, l'Espagne, l'Italie, et le Portugal) (**Ferrer-Gallego et Van De Beek, 2021; Mehiau et al., 2024**). Sa présence a également été documentée dans d'autres régions du globe, telles que le Danemark, le Brésil, la Grèce, le Sud de la Suède, la Nouvelle-Zélande, l'Australie, le Chili, l'Afrique du Sud, la Palestine, ainsi que l'Amérique du Sud et l'Amérique du Nord (**Mehiau et al., 2024**).

IV.2. Description botanique

Le nom de genre, *Rubus*, vient du latin *ruber* qui signifie rouge, en référence à la couleur de certains fruits de ce genre. Le nom d'espèce, *ulmifolius*, vient du latin *ulmus* qui signifie orme et *folium* qui signifie feuille (**Rameau, 2005**).

Rubus ulmifolius, qui appartient à la famille des Rosacées, se présente sous la forme d'un arbuste ou d'un petit arbre épineux, atteignant typiquement une hauteur de 2 à 3 mètres (**Quezel et Santa, 1962; Schulz et al., 2019**).

Ses **tiges**, de coloration variable (rougeâtre, pourpre ou verte), sont arquées, canaliculées, et peuvent être glabrescentes à tomenteuses, souvent ornées de poils semi-appliqués. Les **épines**, robustes, mesurent entre 7 et 11 mm, et sont soit recourbées vers l'arrière, soit droites (**Bhatt et al., 2023; Mehiau et al., 2024**).

Les **feuilles** sont composées de 3 à 5 folioles, insérées sur de longs pétioles aux marges serrulées. La face adaxiale des feuilles est d'un vert plus foncé que la face abaxiale, de couleur vert pâle. Les folioles sont coriaces, de forme irrégulièrement dentée, et présentent

généralement une base arrondie. Elles sont portées par de longs pétioles, presque toujours munis d'épines (**Rameau, 2005; Mehieu et al., 2024**).

Les **inflorescences** sont organisées en panicules ou racèmes. Chaque **fleur**, d'un diamètre de 2 à 3 centimètres, est composée de cinq pétales et cinq sépales. Caractéristiques, ces fleurs sont feuillées à leur base et dotées d'épines falciformes et pubescentes. Elles possèdent un réceptacle convexe et proéminent ainsi qu'un hypanthium plat, sans épicalice. **Les sépales** peuvent fréquemment présenter de petites épines. **Les pétales**, mesurant 8 à 10 mm de long, varient du blanc au rose, rouge ou violet, et adoptent une forme elliptique large à ronde. **Les étamines** sont nombreuses, généralement de couleur rose, et leur longueur est égale ou supérieure à celle du stigmate. Les anthères sont ovoïdes et les filaments glabres. **L'ovaire**, pubescent, contient de nombreux carpelles et deux ovules, avec des styles subterminaux et généralement caducs (**Weber, 2016; Mehieu et al., 2024**).

Le fruit est un syncarpe composé de nombreuses drupéoles, mesurant environ 1,5 à 2,8 mm de largeur, 2 à 3,2 mm de longueur et 1 à 1,8 mm d'épaisseur. Initialement verts, les fruits acquièrent une coloration noir brillant à maturité. *Rubus ulmifolius* S. fleurit de Juin à Juillet, et la maturation des graines intervient d'Août à Septembre (**Bandeira Reidel et al., 2016**).

Le **système racinaire** est principalement superficiel, la majorité des racines se trouvant dans les 20 premiers centimètres du sol, bien que certaines puissent atteindre 1 mètre de profondeur (**Mehieu et al., 2024**).



Figure 12: Divers parties de *Rubus ulmifolius* S. A : Une vue globale de la plante (Mehiou *et al.*, 2024); B : Les feuilles (Originale,2025) ; C : Les fleurs (Weber, 2016) ; D : Les fruits (Ruiz-Rodríguez *et al.*, 2014)

IV.3. Systématique et botanique

Le *Rubus ulmifolius* S. ou le murier sauvage communément appelé « Allaïq » en Algérie (Quezel et Santa, 1962). Selon (Chauhan et Chauhan, 2022), la position systématique de *Rubus ulmifolius* S. est illustrée dans le tableau 6 suivant.

Tableau 6. La position systématique de *Rubus ulmifolius* S.

Catégorie	Nom
Domaine	Eukaryota
Règne	Plantae
Sous Règne	Tracheobionta
Embranchement	Spermatophyta
Sous Embranchement	Angiospermae

Classe	Dicotyledonae
Sous Classe	Rosidae
Ordre	Rosales
Famille	Rosaceae
Genre	<i>Rubus</i>
Espèce	<i>Rubus ulmifolius</i> Schott

IV.4. Composition chimique

Plusieurs travaux ont montré la richesse de la plante en composés phytochimiques qui leur confère à des activités biologiques diverses.

Les racines de *Rubus ulmifolius* S. contiennent des dérivés de sapogénine, d'acide ellagique et ses dérivés (Quave *et al.*, 2012).

Selon (Fazio *et al.*, 2013), **les graines** de *Rubus ulmifolius* S. contiennent des acides gras qui sont l'acide linoléique (oméga-6), l'acide α -linoléique (oméga-3) et l'acide oléique(oméga-9), du tocophérol principalement γ -tocophérol et des composés phénoliques majoritairement de l'acide ellagique et du Galloyl-bis-HHDP glucose, qui est un tannins hydrolysable.

Plusieurs composés phénoliques ont été identifiés dans **les fleurs** de *Rubus ulmifolius* S., les dérivés d'ellagitannins étant les plus abondants, à savoir l'isomère de la sanguine H-10 et la lambertianine (Martins *et al.*, 2014).

La partie aérienne de la plante révèle la présence de trois anthrones, à savoir la rubanthrone A, B et C (Flamini *et al.*, 2002). Tandis que l'étude de (Ali *et al.*, 2017) a révélé des flavonoïdes, des tanins, des alcaloïdes et des stéroïdes dans les parties aériennes de *Rubus ulmifolius* S.

Les **fruits** de *Rubus ulmifolius* S. sont une source de composés bioactifs et des attributs nutritionnels comme les sucres, les minéraux, les fibres, les protéines, les acides phénoliques et les flavonoïdes, et ces composés varie selon la maturité du fruit (Schulz *et al.*, 2019; Bhatt *et al.*, 2023). Le profil volatil de **fruits** de *Rubus ulmifolius* S. à différents stades renferme la présence de 33 composés volatils. Parmi lesquels, les Alcools aliphatiques, Aldéhydes, et les Benzénoïdes (Castro *et al.*, 2022).

Le screening phytochimique des **feuilles** de murier sauvage (*Rubus ulmifolius* S.) a prouvé la présence des flavonoïdes, les tanins, les coumarines, les saponines et les anthocyanes (**Bramki et al., 2024**).

Les recherches phytochimiques des **feuilles** de *Rubus ulmifolius* S. ont conduit à l'identification de plusieurs composés bioactifs, principalement la naringénine et de kaempférol 3-O-rutinoside (**Tabarki et al., 2017**), l'acide ellagique, la quercétine, le kaempférol, la rutine, l'acide férulique, l'acide gallique, l'acide caféique et le quercétine 3-O- β -D-glucopyranoside (**Martini et al., 2009**). Plusieurs composés ont été identifiés dans **les feuilles** de *Rubus ulmifolius*, notamment la dihydroquercétine, la myricétine, l'acide 5-O-cafféoylquinique et la 5,7-dihydroxy-3',4'-diméthoxyflavone (**Boy et al., 2021**). Concernant les acides gras, (**Ibba et al., 2021**) rapportent la présence des acide gras saturés, principalement l'acide palmitique (16:0) et l'acide stéarique (18:0), des acides gras monoinsaturés dont l'acide oléique, et des acides gras polyinsaturés comprenant des acides gras essentiels qui sont l'acide linoléique (18:2 n-6) et l'acide α -linoléique (18:3 n-3).

IV.5. Utilisation traditionnelle

Le *Rubus ulmifolius* S. est connu pour ces usages traditionnels

➤ Les feuilles

Les feuilles de *Rubus ulmifolius* S. ont été utilisées dans la médecine traditionnelle pour traiter divers affections. Elles sont reconnues pour leur efficacité dans la gestion des troubles gastro-intestinaux et de la diarrhée. Elles sont également utilisées pour les infections hépatiques ainsi que pour les problèmes d'arythmie cardiaque. En outre, les feuilles de *Rubus ulmifolius* S. sont traditionnellement employées dans le cadre du traitement du diabète. Elles sont aussi citées pour soulager les douleurs menstruelles et les plaies (**Dall'Acqua et al., 2008**).

En Algérie, les feuilles préparées en infusion sont utilisées pour le diabète, l'hypertension, le rhume, les crises d'estomac, et les maladies respiratoires (**Bussmann et al., 2025**).

Selon (**Dumé et al., 2018**), les feuilles sont connues pour leurs nombreux usages traditionnels comme astringents, toniques, diurétiques et laxatives.

➤ Les fleurs

Les décoctions issues de bourgeons floraux secs sont utilisées pour la diarrhée, les douleurs menstruelles, les troubles de la ménopause, les maladies hépatiques, les aphtes, la gingivite, l'hypertension et le diabète (**Martins et al., 2014**).

➤ Les fruits

Dans le cas des pathologies métaboliques et nutritionnels, le *Rubus ulmifolius S.* est utilisé en Espagne comme hypoglycémiant (**González-Tejero et al., 2008**), comme laxatif en Italie (**Mehiou et al., 2024**), comme un carminatif, qui aide à apaiser les troubles digestifs liés aux gaz au Pakistan . De plus, les fruits en poudre et en infusion sont utilisés pour l'alimentation et la digestion, et l'anémie (**Bussmann et al., 2025**).

➤ Les racines

Une étude ethnobotanique de la wilaya de Tlemcen a révélé l'usage des racines de *Rubus ulmifolius S.* dans le traitements des maladies cardiovasculaires et les affections hématologiques (**Zatout et al., 2021**). En Syrie, une infusion de racines est utilisée en usage interne pour traiter les calculs rénaux, l'hyperglycémie, l'athérosclérose, et comme agent hypotenseur et anticoagulant (**Bussmann et al., 2025**).

IV.6. Propriétés pharmacologiques de *Rubus ulmifolius S.*

➤ L'activité antivirale

L'extrait d'acétate d'éthyle des **feuilles** et des **rameaux** de *Rubus ulmifolius S.* a présenté une activité antivirale contre le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1) (**Sanna et al., 2015**).

➤ L'activité antifongique

Les extraits hydrométhanoliques des **fleurs** et **bourgeons** ont démontré une activité contre plusieurs espèces de *Candida* (**Martins et al., 2015**). L'extrait méthanolique des **pousses** micropropagées de *Rubus ulmifolius S.* a montré une activité antifongique contre un large éventail de champignons filamenteux. Selon les chercheurs, la fraction riche en tanins de cet extrait présente une activité antifongique significative contre cinq champignons pathogènes (**Sisti et al., 2008**).

➤ L'activité antimicrobienne

Différentes parties de *Rubus ulmifolius S.* ont démontré une activité antimicrobienne notable contre plusieurs pathogènes humains.

L'extrait butanolique **des racines** a inhibé la formation de biofilm de *Staphylococcus aureus*, un effet attribué à la présence d'acide ellagique et de ses dérivés (**Quave et al., 2012**). Une autre étude a mis en évidence l'activité de la Rubanthrone A, une anthrone isolée **des parties aériennes** de la plante, contre *Staphylococcus aureus in vitro* (**Flamini et al., 2002**).

L'extrait méthanolique **des fruits** a également montré une activité antiparasitaire contre *Entamoeba histolytica in vitro*, ainsi qu'une activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* et *Candida albicans*, avec des concentration minimales inhibitrice 'CMI' comprises entre 2,29 et 4,76 mg/mL (Hajaji *et al.*, 2017).

Enfin, les extraits de **feuilles** ont montré une activité contre six souches bactériennes, avec des CMI allant de 6,25 à 25 mg/mL et des diamètres de zones d'inhibition compris entre 8 et 16 mm, les bactéries à Gram positif étant les plus sensibles (Tabarki *et al.*, 2017).

➤ **L'activité antipyrétique**

Il s'est avéré que les extraits méthanolique et des flavonoïdes bruts des **parties aériennes** de *Rubus ulmifolius* S. possèdent une activité antipyrétique marquée. Après l'induction de la fièvre par la levure de bière, les extraits administrés à des doses de 150 et 300 mg/kg ont entraîné une réduction notable de la température corporelle. Ces résultats confirment le potentiel antipyrétique de cette plante médicinale (Ali *et al.*, 2017).

➤ **L'activité cardiovasculaire**

Une étude récente a mis en évidence les effets hypotenseurs et vasodilatateurs de la **partie aérienne** de *Rubus ulmifolius* S., qui se sont avérés très intéressants. Ces effets pourraient être attribués à la présence dans la plante, d'un dérivé galloyl-bis-glucose de type hexahydrocydiphénol, reconnu pour ses propriétés hypotensives (Mehiou a, *et al.*, 2025).

➤ **L'activité antidiabétique**

La **partie aérienne** du *Rubus ulmifolius* S. a révélé efficace dans le traitement du diabète *in vivo* par la réduction de la glycémie et l'hyperlipidémie (Akhtar *et al.*, 2017). Les mêmes auteurs ont accordé cette forte activité à la présence des composés phytochimiques comme les polyphénols, les flavonoïdes, les alcaloïdes et les terpénoïdes.

➤ **L'activité antiproliférative**

Une étude a été menée sur la **partie aérienne** de *Rubus ulmifolius* S. (wilaya de Jijel, Algérie) afin d'évaluer ses activités antiproliférative et anti-lipase. Ces analyses ont révélé une bioactivité dépendante du solvant d'extraction. L'extrait méthanolique a montré la meilleure

La synthèse bibliographique

activité antiproliférative contre les cellules CACO2, en raison de sa forte teneur en monoterpénoïdes. Tandis que l'extrait éthanolique, enrichi en acides gras, a présenté une activité anti-lipase plus élevée. Par ailleurs, les deux extraits contiennent une variété de polyphénols, la rutine étant un constituant majeur commun (**Hireche et al., 2025**).

➤ **L'activité anticancéreuse**

L'extrait éthanolique des feuilles de *Rubus ulmifolius* S.a démontré un effet anti-cancéreux contre les cancers colorectaux et ovariens grâce à la présence des composés phytochimiques tels que l'acide gallique, l'acide caféique et la catéchine (**Bramki et al., 2025**).

. Partie expérimentale

I. Matériel

I.1. Matériel végétal

Pour cette étude expérimentale, nous avons ciblé les feuilles de *Rubus ulmifolius*. Cette espèce a été sélectionnée en raison de sa provenance d'une zone naturelle inexploitée. Nous avons spécifiquement collecté des jeunes feuilles issues de cette plante sauvage.

La récolte a été effectuée en Juillet 2022 dans la commune de Honaine, une région côtière de la wilaya de Tlemcen, située dans le Nord-Ouest de l'Algérie. La localisation géographique de la station expérimentale est illustrée dans la Figure n° 13.

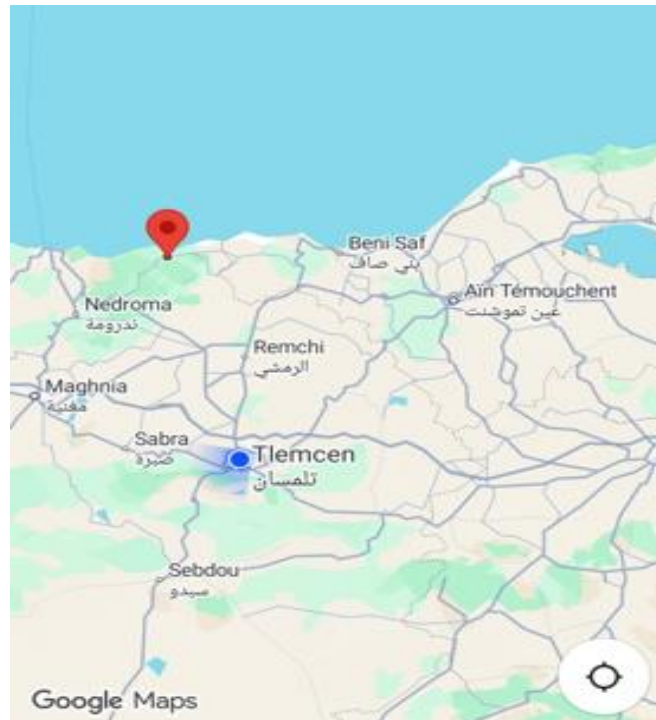


Figure 13: La situation géographique de la récolte (Google maps, 2025).

L'identification a été faite par Dr. Baba Ali du Département d'écologie, Université de Tlemcen, Algérie. Un spécimen de référence (UM-MPU-MPU024667) a été déposé au Centre d'Herbier de la Faculté.

Les feuilles de *Rubus ulmifolius* S. ont été soigneusement nettoyées puis séchées à l'abri de la lumière, à température ambiante, pendant 7 jours. Cette méthode a été choisie afin de préserver au maximum l'intégrité des molécules. Après séchage, le matériel végétal a été broyé en une poudre fine et homogène à l'aide d'un broyeur électrique. La poudre obtenue a ensuite été

conservée dans des bocaux en verre opaques, hermétiquement fermés, et maintenue à -4°C jusqu'aux analyses.

I.2. Culture cellulaire

La lignée cellulaire de macrophages murins RAW 264.7 a été obtenue auprès de la collection de micro-organismes du Laboratoire des Substances Bioactives, Centre de Biotechnologie de Borj-Cedria, Tunisie. Le lipopolysaccharide (LPS) provient de la bactérie *Escherichia coli*.

I.3. Les animaux

L'étude *in vivo* a été menée sur des rats Wistar sains pesant entre 130 et 220 g. Tous les animaux provenaient de l'animalerie du Laboratoire des *Produits Naturels* de l'Université de Tlemcen (Algérie). Les rats ont été logés dans des cages en polypropylène, sous des conditions d'adaptation standard : une température ambiante de $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, un taux d'humidité de 40%, et un cycle de 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité. Les rats avaient accès ad libitum à l'eau et à un régime alimentaire standard de laboratoire, composé des croquettes fournies par le SARL El ALF d'Ain Fezza (Tlemcen). Après deux semaines d'adaptation, les animaux sont pesés, marqués et soumis à un jeun pendant une nuit avant le début de l'expérimentation. Toutes les expériences ont été menées conformément aux directives du Comité Éthique Institutionnel pour la Recherche Animale (numéro d'accord 45/DGLPAG/DVA. SDA.15).

II. Méthodes

II.1. Préparation des extraits

II.1.1. Préparation de l'extrait aqueux

Nous avons préparé un extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S. comme cela est préconisé par les méthodes traditionnelles des herboristes. Cet extrait a été obtenu par infusion de 10 g de feuilles de *Rubus ulmifolius* S. dans 1000 mL d'eau distillée bouillie pendant 20 minutes sous agitation. La solution obtenue a ensuite été centrifugée à 4000 rpm pendant 20 minutes. Le surnageant a été évaporé à pression réduite à 45°C à l'aide d'un rotavapeur. Ce protocole a été fait selon (Corsi *et al.*, 2002) modifié par (Ghanemi *et al.*, 2017).

II.1.2. Préparation de l'extrait organique

L'extraction des polyphénols à partir des feuilles de *Rubus ulmifolius* S. a été réalisée selon la méthode décrite par (Ghanemi *et al.*, 2017). Deux grammes de poudre ont été soumis à deux extractions successives (2 heures chacune) avec 40 mL d'un mélange méthanol/acétone/eau (14:14:12, v/v/v) à température ambiante ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$) sous agitation constante. Les mélanges ont

été centrifugés pendant 20 minutes à 4000 x g, puis les surnageants ont été recueillis et soumis à une extraction liquide-liquide avec un volume égal d'hexane pour l'élimination des lipides. Après évaporation à sec, les extraits ont été récupérés dans 3 ml du méthanol.

II.1.3. Préparation de l'extrait de flavonoïdes

20 grammes de matériel végétal ont été mis en suspension dans 200 mL du méthanol bouillant, en présence de 10 g de carbonate de calcium CaCO_3 . L'ébullition a été maintenue sous réfrigérant à reflux pendant une heure. Le résidu, après filtration, a fait l'objet d'une seconde extraction d'une heure à ébullition, utilisant le même volume d'alcool. Les deux solutions ont ensuite été combinées, puis évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu a été récupéré dans 100 mL d'eau distillée bouillante. Après filtration à chaud, la solution aqueuse a été soumise à des extractions successives liquide-liquide par épuisement avec l'éther diéthylique, l'acétate d'éthyle et le n-butanol selon la méthode de **(Bruneton, 1999)**.

II.1.4. L'extraction des tannins condensés

L'extraction des tannins a été réalisée en mélangeant 200 mg de matériel végétal broyé avec 10 mL de méthanol absolu. Après une agitation de 20 minutes, le mélange a été centrifugé à 3000 g pendant 10 minutes, et le surnageant a été récupéré **(Butler *et al.*, 1982)**.

II.2. Analyses quantitative

II.2.1. Dosage des polyphénols totaux

➤ principe

La teneur totale en composés phénoliques des extraits étudiés est estimée par spectrophotométrie, en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu, en raison de sa simplicité et de sa reproductibilité. Ce dosage repose sur la capacité des composés phénoliques à réduire un complexe phosphotungstate-phosphomolybdate de couleur jaune, présent dans le réactif, en un mélange d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène. L'intensité de cette coloration bleue, qui présente un maximum d'absorption à 765 nm, est directement proportionnelle à la concentration des polyphénols présents dans l'échantillon. La capacité réductrice de ces composés est directement influencée par leurs caractéristiques structurales spécifiques **(Pérez *et al.*, 2023)**.

➤ Mode opératoire

Le test consiste à mélanger 1 mL de différentes concentrations de chaque extrait ou de la solution standard d'acide gallique avec 5 mL de réactif de Folin-Ciocalteu dilué au (1/10) avec de l'eau distillée. Après 5 minutes, 4 mL de carbonate de sodium (7.5%, (p/v) sont ajouté afin

Partie expérimentale

d'établir le pH alcalin. L'absorbance est mesurée à 765 nm après 60 minutes d'incubation à l'obscurité et à une température ambiante contre un blanc.

Le blanc est préparé dans les mêmes conditions, en remplaçant l'extrait par l'eau distillée. Une courbe d'étalonnage linéaire a été préparée en utilisant une solution mère contenant l'acide gallique comme standard (300 µg/ml), et des dilutions filles de 20 à 200 µg/mL ont été réalisées. Les résultats obtenus sont exprimés en mg équivalents d'acide gallique par 100 g de matière végétale sèche (mg EAG/g MS).

II.2.2. Dosages des flavonoïdes

➤ **principe**

La méthode colorimétrique au chlorure d'aluminium (AlCl_3) et à la soude (NaOH) est employée pour la quantification des flavonoïdes totaux dans les extraits végétaux. L' AlCl_3 forme initialement un complexe jaune avec les flavonoïdes. L'ajout de NaOH à ce complexe entraîne la formation d'un complexe de couleur rose, dont l'absorbance maximale est mesurable à 510 nm (Nicolescu *et al.*, 2025).

➤ **Mode opératoire**

Pour la quantification des flavonoïdes totaux, 700 µL de chaque extrait, 2 mL d'eau distillée et 150 µL de NaNO_2 (15%) sont ajoutés dans des tubes. Après deux intervalles successifs de 6 minutes, 150 µL de (AlCl_3 et $6\text{H}_2\text{O}$ à 10%) et 2000 µL de NaOH à 4% sont ajoutés. Les tubes sont ensuite incubés pendant 15 minutes à température ambiante. La lecture de l'absorbance est effectuée à 510 nm contre un blanc.

La teneur en flavonoïdes totaux est déterminée à partir d'une courbe d'étalonnage linéaire établie avec une gamme de solutions standards de catéchine. Ces solutions, avec des concentrations allant de 40 à 400 µg/mL, sont préparées dans les mêmes conditions que les échantillons.

II.2.3. Dosage des tannins condensés

➤ **Principe**

Cette méthode repose sur une réaction des tannins condensés avec le réactif à base de vanilline et de HCl, en produisant un complexe de couleur rouge. L'intensité de ce complexe est proportionnelle à la quantité de tannins présents. L'absorbance est mesurée à 510 nm (Schofield *et al.*, 2001; Patel, 2024).

➤ **Mode opératoire**

Le test s'est réalisé en préparant d'abord la solution de la vanilline, composée de 4% d'HCl et 0.5% de vanilline dans du méthanol pur à 100%. Ensuite, 5 mL de cette solution, équilibrée à 30 °C dans un bain-marie, ont été ajoutés à 1 mL de chaque extrait et catéchine. Le mélange réactionnel est incubé à 30°C pendant 20 minutes. L'absorbance est mesurée à 510 nm en utilisant un blanc de la solution de la vanilline pour ajuster le spectrophotomètre (**Mole et Waterman, 1987**).

La quantification est calculée à partir de l'équation de régression de la courbe d'étalonnage :

$$\text{Abs}=7,4639 C+0,0247$$

Où Abs : représente l'absorbance et C : est la concentration des tannins exprimée en mg/mL d'équivalents catéchine. Les résultats sont exprimés en milligrammes d'équivalents catéchine par gramme de matière végétale sèche (mg CEQ/g).

II.2.4. Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/ESI analyse)

L'analyse du profil phénolique de l'extrait le plus riche (l'extrait aqueux) a été réalisée par la méthode LC-MS/ESI, exécutée sur un système de chromatographie ultra-rapide Shimadzu. Ce système est composé d'un dégazeur en ligne DGU-20AS, d'un four de colonne CTO-20 AC, d'une pompe binaire LC-20ADXR, d'un auto-échantillonneur SIL-20ACXR, et d'un détecteur à barrette de diodes SPDM20AC équipé d'une cellule à flux de 13 mm (**Khammassi et al., 2022**).

Pour la séparation, une colonne de type Supelco Discovery BioC18 a été utilisée, avec une longueur de 250 mm, un diamètre intérieur de 4.6 mm et une garniture de 5 µm. La température du four de la colonne a été réglé à 40°C. L'extrait et les standards phénoliques ont été dissous dans du méthanol (concentration). Le volume d'échantillon injecté est de 5 µL. Le débit de la phase mobile était de 0,5 mL/min (**Mighri et al., 2019**).

La phase mobile, constituée du solvant A (acide formique à 0.1% dans l'eau) et du solvant B (acide formique à 0.1% dans le méthanol), a été employée selon les conditions suivantes : de 0 à 45 min avec 10% de B, de 45 à 55 min avec 100% de B, et les conditions initiales ont été maintenues pendant 10 min pour l'étape de ré-équilibrage. Un spectromètre de masse Shimadzu a été couplé au système HPLC via une source d'ionisation par électrospray (ESI). Le spectromètre de masse a été utilisé en mode ion négatif avec une tension capillaire réglée à -3,5

V, un débit de gaz sec de 12 L/min et un débit de gaz nébuliseur de 1,5 L/min. La température du bloc source a été maintenue à 400°C, et la température de la ligne de désolvatation a été réglée à 250°C. Des spectres de balayage complet (full scan) allant de 50 à 2000 Da ont été obtenus et la tension du détecteur a été réglée à 1,35 V (**Bennour et al., 2020**).

II.3. L'activité antioxydante *in vitro*

Pour évaluer précisément l'activité antioxydante d'un échantillon, il est crucial de ne pas se limiter à une méthode unique. Une approche multiple est essentielle car l'applicabilité d'un test aux composés hydrophiles et lipophiles varie significativement. Par exemple, l'essai ABTS permet de mesurer à la fois les antioxydants hydrophiles et lipophiles. Cependant, le FRAP ne quantifie que les antioxydants hydrophiles, tandis que le DPPH s'applique principalement aux systèmes hydrophobes (**Munteanu et Apetrei, 2021**). C'est pourquoi, nous avons utilisé ces trois tests distincts pour étudier la capacité antioxydante des extraits. L'acide gallique et l'acide ascorbique ont été utilisés comme des standards.

II.3.1. Le radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)

➤ principe

Le DPPH est un radical libre stable, initialement de couleur violette foncée en solution méthanolique ou éthanolique. Le principe de ce dosage repose sur la capacité des antioxydants, en tant que donneurs d'hydrogène, à réduire le radical DPPH en une forme non radicalaire, le diphénylpicryl-hydrazine, qui est jaune pâle. Cette décoloration est directement proportionnelle à la capacité de l'échantillon à piéger les radicaux libres (**Gulcin et Alwasel, 2023**).

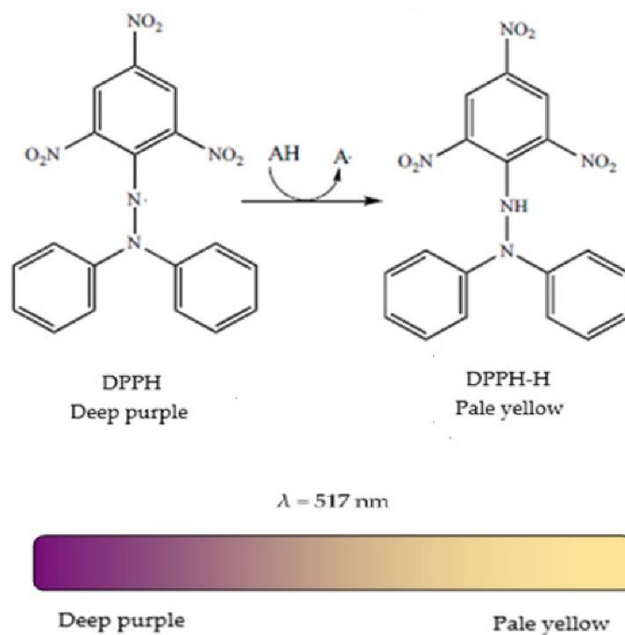


Figure 14 : Mécanisme de réduction de radical DPPH par un antioxydant (AH) (Munteanu et Apetrei, 2021)

➤ **Mode opératoire**

Le test repose de mélanger 50 μ L de chaque solution méthanolique des différents extraits à différents concentrations avec 1950 μ L d'une solution méthanolique de DPPH à une concentration de 0,004 g/mL selon la méthode de (Sánchez-Moreno *et al.*, 1998). Pour chaque solution, un blanc a été préparé. Le mélange est incubé à l'obscurité à température ambiante pendant 30 minutes. Le système de décoloration est lu à 515 nm contre un témoin négatif contenant le méthanol et la solution de DPPH. L'expérimentation est répétée trois fois.

Une courbe d'étalonnage a été préparée avec l'acide ascorbique et l'acide gallique, en respectant les mêmes conditions et procédures que celles décrites précédemment.

Le pourcentage d'inhibition du radical DPPH est calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Inhibition (I\%)} = \frac{(\text{Absorbance contrôle} - \text{Absorbance échantillon})}{\text{Absorbance contrôle}} \times 100$$

L'IC50 est obtenue graphiquement en traçant le pourcentage d'inhibition du DPPH en fonction de la concentration de l'extrait. Cette valeur représente la concentration d'échantillon nécessaire pour inhiber 50% du radical DPPH.

II.3.2. ABTS L'acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)

➤ principe

La méthode ABTS est une technique d'évaluation de l'activité antioxydante basée sur la capacité des antioxydants à stabiliser les radicaux libres, ce qui entraîne une décoloration de la solution. Le réactif ABTS est un radical de couleur bleu-vert possédant un atome d'azote au centre. Lorsque les antioxydants réduisent l'ABTS, il est converti en une forme non radicalaire, ce qui provoque la disparition de sa couleur. La capacité des antioxydants à réduire l'ABTS est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 734 nm (Walker et Everette, 2009; Munteanu et Apetrei, 2021; Kut *et al.*, 2022).

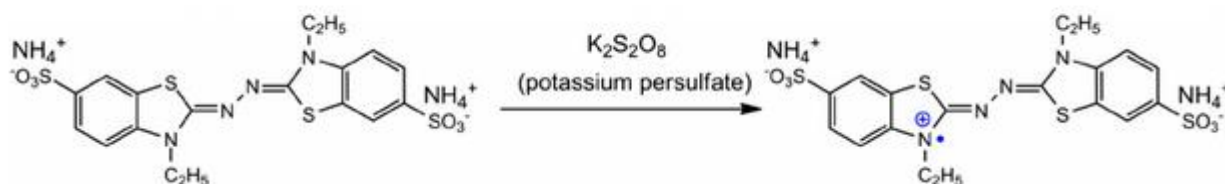


Figure 15: Formation d'un radical ABTS ($ABTS^{+\bullet}$) stable à partir d'ABTS avec du persulfate de potassium (Xiao *et al.*, 2020).

➤ Mode opératoire

Une solution mère d'ABTS est d'abord préparée en dissolvant 7 mM d'ABTS dans de l'eau distillée. Parallèlement, une solution de persulfate de potassium à 2,45 mM, est préparée. Ces deux solutions sont ensuite mélangées à parts égales et incubées à température ambiante, à l'abri de la lumière, pendant 12 à 16 heures. Ce temps d'incubation permet la formation complète du radical. Avant utilisation, la solution de radical $ABTS^{+\bullet}$ est diluée avec de l'éthanol afin d'obtenir une absorbance initiale d'environ $0,75 \pm 0,05$ mesurée à 734 nm. Ce protocole est suivi selon la méthode de (Suseela *et al.*, 2010) avec quelques modifications.

Ensuite, 20 μ l de l'extrait ou standards préalablement préparé à différentes concentrations est ajouté à 1980 μ l de solution de $ABTS^{+\bullet}$. Le mélange est ensuite incubé à l'obscurité pendant 6 minutes. L'absorbance du mélange est finalement mesurée à 734 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. L'opération est répétée trois fois. Une courbe d'étalonnage a été préparée avec l'acide ascorbique et l'acide gallique, en respectant les mêmes conditions et procédures que celles décrites précédemment.

Le pourcentage d'inhibition du radical $ABTS^{+\bullet}$ est calculé à l'aide de la formule suivante

Partie expérimentale

Inhibition (I%) = $\frac{(\text{Absorbance contrôle} - \text{Absorbance échantillon})}{(\text{Absorbance contrôle})} \times 100$

L'IC50 représente la concentration d'échantillon nécessaire pour inhiber 50% du radical ABTS^{*+}. Plus la valeur de l'IC50 est faible, plus l'extrait est efficace et plus son pouvoir antioxydant est fort (**Kut et al., 2022**).

II.3.3. Réduction du fer FRAP (Ferric Reducing Antioxydant Power)

➤ principe

Le fer est un élément essentiel des processus biologiques, participant à de nombreuses réactions redox qui influencent à la fois le métabolisme microbien et les transformations environnementales. Dans la nature, le fer existe principalement sous deux états d'oxydation : le fer ferrique (Fe³⁺) et le fer ferreux (Fe²⁺) (**Gulcin et Alwasel, 2025**).

Le test de réduction de fer repose sur le pouvoir réducteur des antioxydants, qui réduisent le (Fe³⁺) en (Fe²⁺) à pH acide. L'absorbance du complexe résultant est mesurée à 700 nm pour quantifier cette capacité (**Gülçin, 2015; Benzie et Devaki, 2017**).

➤ Mode opératoire

Pour évaluer le pouvoir réducteur, 1 mL de chaque extrait à différentes concentrations ont été mélangée à 2,5 mL de tampon phosphate (0,2 M, pH 6,6) et à 2,5 mL de ferricyanure de potassium. Le mélange a ensuite été incubé à 50°C pendant 20 minutes, puis refroidi à température ambiante. 2,5 mL d'acide trichloracétique (10%) ont été ajoutés pour stopper la réaction, et les tubes ont été centrifugés à 3000 tours par minute pendant 10 minutes. Un volume de 2,5 mL du surnageant a été transféré et combiné avec 2,5 mL d'eau distillée et 500 µL de chlorure de fer à 0.1%. L'absorbance de la solution a été mesurée par spectrophotométrie à 700 nm. Ce même protocole a été suivi pour préparer une gamme des standards d'acide gallique et d'acide ascorbique, utilisées pour l'étalonnage.

Pour interpréter les résultats, nous avons tracé des graphiques représentant l'absorbance des extraits en fonction de leurs concentrations. Le dosage du pouvoir antioxydant réducteur repose sur le principe selon lequel une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation de l'activité antioxydante (**Gulcin et Alwasel, 2025**).

II.4. L'évaluation de l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. en culture cellulaire

➤ Principe

La culture cellulaire est une technique essentielle qui présente un avantage considérable pour la manipulation et la reproduction dans des conditions environnementales optimales. Elle repose sur un environnement contrôlé, incluant un milieu nutritif adapté, une température de 37°C et une atmosphère de 5% de CO₂, ce qui permet d'étudier la viabilité, la prolifération et la réponse des cellules à divers stimuli (Dubey *et al.*, 2021).

➤ Mode opératoire

La lignée cellulaire de macrophages RAW 264.7 a été cultivée dans un milieu RPMI-1640 supplémenté de 10% de sérum de veau fœtal (SFB), et enrichi en pénicilline (50 U/mL) et en streptomycine (50 µg/mL). Le sérum fournit aux cellules des facteurs de croissance et des hormones, et agit comme transporteur de lipides et d'enzymes, ainsi que de micronutriments et d'oligo-éléments (Segeritz et Vallier, 2017). L'ajout des antibiotiques est utilisé pour contrôler la croissance des microbes et les infections fongiques (Dubey *et al.*, 2021).

La viabilité cellulaire a été évaluée à l'aide de la méthode d'exclusion au bleu de trypan à 0.1%, et le dénombrement des cellules a été réalisé sur une lame de Malassez sous microscope optique. Le colorant bleu trypan est utilisé pour la quantification puisque il ne pénètre que dans les cellules non-viables. Pour l'expérimentation, les macrophages ont été ensemencés dans des plaques à 96 puits à une densité de 10⁵ cellules par puits. Ils ont ensuite été incubés pendant une nuit à 37 °C sous 5% de CO₂ pour permettre leur adhésion.

II.4.1. La cytotoxicité

➤ Principe

Le test au MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium) est l'un des essais colorimétriques les plus couramment utilisés pour évaluer la cytotoxicité ou la viabilité cellulaire. Ce test détermine principalement la viabilité cellulaire en mesurant la fonction mitochondriale des cellules, grâce à l'activité d'enzymes mitochondriales comme la succinate déshydrogénase. Dans ce test, le MTT est réduit en un formazan violet foncé par le NADH. Ce produit peut être quantifié par l'absorbance lumineuse à une longueur d'onde spécifique (Aslantürk, 2018).

➤ Mode opératoire

Partie expérimentale

La cytotoxicité de l'extrait de *Rubus ulmifolius* S.a été évaluée sur la lignée cellulaire de macrophages murins RAW 264.7. Les cellules ont étéensemencées dans des plaques de 96 puits à raison de 10^5 cellules par puits. Ensuite, les macrophages ont été traités avec différentes concentrations d'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S.(allant de 10 mg/mL à 31,25 μ g/mL) et incubés à 37°C sous 5% de CO₂ pendant 24 heures. La viabilité cellulaire a été évaluée en ajoutant 100 μ L d'une solution de MTT et en incubant à 37°C pendant 4 heures. Après avoir retiré le surnageant, les cristaux de MTT ont été dissous dans du diméthylsulfoxyde (DMSO). L'absorbance a été mesurée à 570 nm (Essid *et al.*, 2015). L'expérience a été répétée 3 fois.

II.4.2. L'activité anti-inflammatoire *in vitro*

➤ Principe

L'oxyde nitrique (NO ; monoxyde d'azote) est une molécule aux propriétés multiples. Il joue un rôle crucial dans la régulation homéostatique des systèmes cardiovasculaire, neuronal et immunitaire. Cependant, malgré ces fonctions physiologiques importantes, ce métabolite oxydé de l'azote est également un agent toxique bien connu, impliqué dans un certain nombre de maladies inflammatoires chroniques telles que l'arthrite, l'hépatite, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le choc septique et hémorragique, ainsi que certaines maladies auto-immunes (Grisham *et al.*, 1999).

➤ Mode opératoire

Le test de la réaction de Griess a été utilisé pour quantifier l'accumulation de nitrites dans le milieu de culture des macrophages RAW 264.7. Les cellules ont étéensemencées dans une microplaque de 96 puits à une densité de 2×10^6 cellules/puits et laissées adhérer pendant une nuit. Par la suite, différentes concentrations d'extrait de feuilles de *Rubus ulmifolius* S.ont été ajoutées (allant de 10 mg/mL à 31,25 μ g/mL). Après une incubation d'une heure à 37°C, le lipopolysaccharide (LPS) à 1 μ g/mL a été ajoutée pour induire une inflammation. Après une incubation supplémentaire de 24 heures dans un environnement humidifié avec 5% de CO₂, la concentration de nitrites dans le surnageant a été mesurée à l'aide du réactif de Griess. Plus précisément, 100 μ L du surnageant de chaque puits ont été mélangés avec 100 μ L de réactif de Griess, et l'absorbance a été mesurée à 570 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques (Synergy H, BioTek).

La concentration en oxyde nitrique (NO) a été déterminée en utilisant une solution standard de nitrite de sodium (NaNO₂). La valeur de l'IC₅₀ a été calculée pour déterminer la concentration

Partie expérimentale

d'extrait nécessaire pour inhiber la production de NO de 50%. Le N-nitro-L-arginine méthylester a été utilisé comme contrôle positif (Damergi *et al.*, 2023).

L'indice de sélectivité (IS) a été calculé comme le rapport entre la cytotoxicité et l'activité anti-inflammatoire en utilisant la formule suivante :

$$IS = \frac{CC_{50} \text{ effect cytotoxique}}{IC_{50} \text{ inhibition du NO}}$$

CC50 : est la concentration de traitement qui cause 50% de mort cellulaire (Damergi *et al.*, 2023)

II.5. Evaluation des activités biologiques de *Rubus ulmifolius* S.in vivo

II.5.1. Toxicité aiguë

Le test de toxicité aiguë a été réalisé conformément aux lignes directrices 423 (2001) de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

➤ Protocole

Après la période d'adaptation, douze rats Wistar mâles (180-215 g) ont été sélectionnés pour tester la toxicité aiguë *in vivo* de l'extrait en infusion de *Rubus ulmifolius*. Ces rats ont été répartis en trois lots de 4 rats chacun, et ont été privés d'aliments, mais on eu un accès libre à l'eau, pendant les 16 heures avant l'expérience.

Les rats ont reçu par voie orale l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S. par voie orale (gavage) à l'aide d'une sonde œsophagique. La répartition et les doses administrées sont présentées ci-dessous

Groupe 01 : les rats ont reçu 400 mg/kg de l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius*

Groupe 02 : les rats ont reçu 800mg/kg de l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius*

Groupe 03 : les rats ont reçu 2000mg/kg de l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius*

Un suivi des rats a été effectué 30 minutes après l'administration de l'extrait par gavage œsophagien. La surveillance a eu lieu toutes les heures durant les 6 premières heures, puis quotidiennement pendant 14 jours.

Les animaux ont été régulièrement surveillés pour détecter tout changement de comportement et toute mortalité au cours des deux semaines afin de calculer la dose létale médiane 50% DL₅₀.

II.5.2. L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire du l'extrait du *Rubus ulmifolius*

➤ principe

L'œdème de la patte induit par la carragénine a été considérablement utilisé pour provoquer une réaction inflammatoire qui peut être réduite par un agent anti-inflammatoire (**Zhang et al., 2020**). Cette expérimentation qui a mis en évidence l'activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait aqueux des feuilles de *Rubus ulmifolius* S. selon la méthode de **Winter et al., (1962)**.

➤ Protocole

vingt rats femelles adultes ont été divisés en cinq groupes de cinq rats chacun de poids corporel similaire (190-220g). Les rats ont jeûné pendant 16 heures avant l'expérience, avec un accès libre à l'eau. Les rats ont reçu des solutions par voie orale, une heure avant l'induction de l'inflammation. La répartition et les doses administrées sont présentées ci-dessous :

Groupe contrôle (Carragénine) : les rats ont reçu l'eau physiologique (NaCl) 0.9% à 10 mL/kg.

Groupe standard : les rats ont reçu le Diclofenac[®] 50mg/kg dissous dans l'eau physiologique (NaCl à 0.9%).

Groupe extrait *Rubus ulmifolius* S. à 200mg/kg : les rats ont reçu l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S. à la dose de 200 mg/kg.

Groupe extrait *Rubus ulmifolius* S. à 400mg/kg : les rats ont reçu l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S. à la dose de 400 mg/kg.

L'induction de l'œdème a été réalisée une heure après l'administration orale des extraits et du standard. Une injection sous-cutanée de 100 µL/patte d'une solution de carragénine à 1%, fraîchement préparée dans une solution saline (NaCl à 0.9%), a été effectuée sous l'aponévrose plantaire de la patte droite. Ce protocole a été choisi selon la méthode de (**Morris, 2003**).

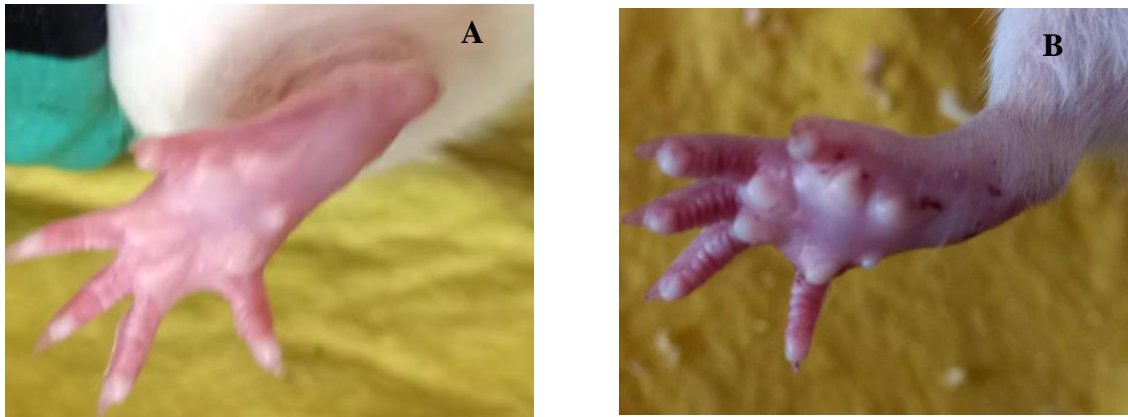


Figure 166 : L'évolution de l'œdème de la patte avant et après deux heures d'induction de la solution de carragénine (**Originale, 2023**) **A** : avant l'inflammation ; **B** : après deux heures d'induction.

L'œdème de la patte des animaux a été suivi à l'aide d'un pied à coulisse digital, avec des mesures effectuées toutes les heures pendant 6 heures. Le pourcentage d'augmentation du diamètre de la patte (AUG%) a été calculé selon la formule ci-dessous (**Lukova et al., 2023**):

$$AUG\% = \left[\frac{(D_t - D_0)}{D_0} \right] \times 100$$

Où :

D_0 : diamètre de la patte avant l'injection de carragénine ;

D_t : diamètre de la patte à différents moments (t)

Le pourcentage d'inhibition de l'œdème est calculé selon la formule ci-dessous selon la méthode décrite par (**Chi et Jun, 1990**) :

$$inh\% = \frac{[\%AUG_{contrôle} - \%AUG_{traité}] \times 100}{\%AUG_{contrôle}}$$

Après la dernière mesure du diamètre des pattes droites, les rats ont été sacrifiés après administration de kétamine.

Le sang prélevé a été centrifugé à 3000 tours par minute pendant 10 minutes. Des hémolysats, préparés à partir du culot, ont été analysés pour évaluer le stress oxydatif.

- **Dosage des hémolysats des paramètres du stress oxydatif**

Le culot a été utilisé pour la préparation d'hémolysats en vue de l'évaluation des paramètres antioxydants et de la quantification des protéines solubles selon la méthode de (**Lowry et al.,**

1951). Afin d'obtenir une concentration protéique précise de l'échantillon, différentes dilutions ont dû être réalisées.

- **Dosage des protéines**

- **Principe**

La méthode de Lowry est une technique de quantification des protéines largement utilisée. Son principe repose sur une combinaison de deux réactions chimiques distinctes pour générer une coloration bleue, dont l'intensité est directement proportionnelle à la concentration protéique de l'échantillon.

La première étape, une réaction de type Biuret en milieu alcalin, implique la chélation des ions de cuivre (Cu^{2+}) par les liaisons peptidiques des protéines. Ce complexe de cuivre agit ensuite comme un catalyseur pour la seconde réaction : la réduction du réactif de Folin-Ciocalteu. Cette réduction est également favorisée par la présence d'acides aminés aromatiques, tels que la tyrosine et le tryptophane. L'absorbance de la solution est mesurée par spectrophotométrie à 750 nm et comparée à une courbe d'étalonnage comparé avec une protéine de référence, comme l'albumine de sérum bovin (BSA), afin de déterminer avec précision la concentration totale de protéines de l'échantillon (**Waterborg, 2009**).

- **protocole**

Le protocole consiste d'abord à préparer les deux réactifs de cuivre-tartrate (réactif A) et la deuxième de Folin Ciocalteu à 1N (réactif B).

Ensuite, 1 mL de chaque échantillon ou solution standard dans des tubes, suivi de l'ajout de 1 mL du réactif de cuivre-tartrate. Après 10 minutes d'incubation à température ambiante, 0,5 mL du réactif de Folin-Ciocalteu est ajouté. Les tubes sont mélangés délicatement et incubés dans l'obscurité pendant 30 minutes à 1 heure. L'absorbance des échantillons et des standards est évaluée à 750 nm. La courbe d'étalonnage est établie en utilisant les absorbances des solutions standards et leurs concentrations connues. Cette courbe permet ensuite de déterminer la concentration en protéines des échantillons en comparant leurs absorbances.

- **Taux de peroxydation lipidique**

- **principe**

Le principe de la méthode TBARS est basé sur la quantification du malondialdéhyde (MDA), un produit secondaire de la peroxydation lipidique formé au cours de la décomposition des acides gras polyinsaturés (**Tsikis, 2017**). Le MDA réagit avec l'acide thiobarbiturique (TBA) dans des conditions acides et à haute température pour former un complexe de couleur rose. Ce

Partie expérimentale

complexe peut ensuite être quantifié par spectrophotométrie à 532 nm, ce qui permet de mesurer la quantité de MDA générée pendant la peroxydation lipidique (Catala, 2012).

- **protocole**

La peroxydation lipidique dans l'hémolysat a été évaluée en déterminant le malondialdéhyde (MDA) formé. 0,2 mL de surnageant a été ajouté à 0,2 mL de dodécylsulfate de sodium (8.1%), 1,5 mL de tampon d'acide acétique à 20% (pH 3,5) et 1,5 mL d'acide thiobarbiturique (0.8%), puis le volume a été complété à 4 mL avec de l'eau distillée. L'échantillon a été placé dans un bain-marie à 95 °C pendant une heure, puis refroidi pendant 5 minutes. Après incubation, 1 mL d'eau distillée et 4 mL de butanol/pyridine (15 v/1 v) ont été ajoutés. La solution a été centrifugée à 4000 tr/min pendant 10 minutes. L'absorbance du surnageant a été mesurée directement à 532 nm et était proportionnelle à la quantité de TBARS formés. Les valeurs ont été exprimées en nmol/mg de protéine (Ohkawa *et al.*, 1979). La teneur en MDA a été calculée en utilisant son coefficient d'extinction molaire de $1,56 \times 10^5 \text{ mol.L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

- **Détermination de la catalase**

- **Principe**

Le principe de la méthode de Sinha est une technique de dosage colorimétrique indirecte. Cette méthode quantifie la quantité de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) non décomposée par l'enzyme. Le H_2O_2 restant réagit avec un réactif à base de dichromate et d'acide acétique, dont l'intensité est mesurée par spectrophotométrie. Une faible intensité de la couleur est révélatrice d'une forte activité du catalase (Sinha, 1972; Hadwan, 2016).

- **protocole**

L'activité de la catalase a été estimée en utilisant une technique spectrophotométrique à 570 nm selon les méthodes décrites (Sinha, 1972). 0,2 mL d'hémolysat dilué (1/40) a été ajouté à 0,5 mL de H_2O_2 à 30% (0,2 M) et 1 mL de tampon phosphate PBS (0,01 M, pH 7,4). Avant l'incubation de 10 minutes à 90°C et la centrifugation à 1600 tour/min pendant 10 minutes, la réaction a été arrêtée par l'ajout de 2 mL du réactif dichromate-acide acétique dans un rapport 1:3. Les valeurs ont été présentées en nmol/mg de protéine.

- **Activité enzymatique du superoxyde dismutase**

- **Principe**

Le principe de la méthode de dosage du superoxyde dismutase (SOD) par auto-oxydation du pyrogallol est indirect. Le pyrogallol sert ainsi à la fois de source de radicaux superoxydes (O_2^*) et de détecteur de leur présence. L'enzyme SOD, en modulant la concentration de ces radicaux,

inhibe cette auto-oxydation. L'activité de la SOD est donc mesurée en fonction de sa capacité à inhiber la réaction d'auto-oxydation du pyrogallol (**Gao et al., 1998**).

➤ **protocole**

L'approche spectrophotométrique de (**Marklund et Marklund, 1974**) a été utilisée pour mesurer l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) en utilisant du pyrogallol (2,5 mM), un tampon (Tris 50 mM, pH 8,2, HCl 10 mM, EDTA 10 mM) et une fraction d'hémolysat. L'absorbance a été mesurée à 420 nm chaque minute pendant 5 minutes. Les résultats sont exprimés en UI/mg de protéine.

• **Taux de glutathion réduit (GSH)**

➤ **principe**

La méthode d'analyse de (**Sedlak et Lindsay, 1968**) a été exécutée par la réduction du réactif d'Ellman (DTNB) qui a produit un dérivé jaune (TNB) absorbant à 412 nm.

➤ **protocole**

1 mL d'hémolysat a été traité avec 1 mL d'acide trichloroacétique-eau distillée à 50% (1:4) et centrifugé à 1500 tr/min pendant 15 minutes. 0,4 mL de la fraction de surnageant a été mélangé avec 0,8 mL de tampon Tris (0,4 mol, pH 8,9) et 0,02 mL de DTNB à 0,01 mol. Le mélange a été incubé pendant 5 minutes, puis l'absorbance a été lue à 412 nm. Les résultats sont exprimés en nmol de GSH par mg de protéine de l'hémolysât.

II.5.3. L'activité anti-ulcéreuse *in vivo*

L'évaluation de l'activité anti-ulcéreuse *in vivo* de l'extrait aqueux préparé en infusion des feuilles jeune de *Rubus ulmifolius* S. est effectué selon la méthode de (**Londonkar, 2009**). Cette méthode a été faite en induction d'un mélange 0.6 M d'acide chlorhydrique (HCL) et 80% d'éthanol chez des rats femelles Wistar.

➤ **Protocole**

Vingt rats femelles (130±20 g) ont été utilisés pour cet essai, divisé en cinq groupe de quatre chacun. Le poids corporel de chaque animal a été enregistré avant et pendant l'expérience. Les rats ont été répartis dans les groupes suivants :

Groupe témoin : les rats ont reçu une solution saline à 10ml/kg par gavage.

Groupe ulcèreogène : les rats ont reçu une solution saline à 10ml/kg par gavage.

Partie expérimentale

Groupe standard : les rats ont reçu de l'oméprazole® 20mg/kg dissout dans 5ml/kg d'une solution saline 0.9% pendant 10 jours par gavage.

Groupe *Rubus ulmifolius* S.200 mg/kg : les rats ont reçu 200 mg/kg d'extrait de *Rubus ulmifolius* S.pendant 10 jours par gavage.

Groupe *Rubus ulmifolius* S.400 mg/kg : les rats ont reçu 400 mg/kg d'extrait de *Rubus ulmifolius* S.pendant 10 jours par gavage.

Le dernier jour d'administration des solutions, les rats ont été mis à un jeun alimentaire pour vider l'estomac mais avaient accès libre à l'eau pendant 16 heures. Le jour du sacrifice, les rats ont reçu une solution d'agent ulcérigène d'HCL et éthanol (0,6M, 80%) sauf les rats du groupe témoin.

Quatre heures après l'induction d'ulcère, tous les rats ont été sacrifiés. Une dissection ventromédiane a été pratiquée. Les sucs gastriques ont été aspirés à l'aide d'une seringue.

Les estomacs ont ensuite été prélevés, ouverts le long de la grande courbure et rincés avec l'eau physiologique. Une fois étalés sur une boîte de Pétri, ils ont été soumis à une observation macroscopique à l'œil nu.

❖ Traitement du suc gastrique

Les sucs gastriques prélevés dans des tubes Eppendorf sont centrifugés à 2000 tours par minute pendant 10 minutes selon la méthode de (Singh *et al.*, 2015). Le surnageant est ensuite utilisé pour l'analyse de l'acidité totales.

➤ **Principe** : L'acidité totale est mesurée par titration avec une solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) à 0,01 N jusqu'à un pH de 7. La phénolphtaléine est utilisée comme indicateur selon (Rosenfeld, 1997).

➤ **Protocole**

Un volume connu de suc gastrique est placé dans un bécher. Deux gouttes de l'indicateur standard de phénolphtaléine sont ajoutées. La solution de NaOH est ensuite ajoutée goutte à goutte sous agitation jusqu'à l'apparition d'une couleur rose persistante.

Le volume total de NaOH utilisé pour le titrage est enregistré, et l'acidité totale est exprimée en mEq/L, selon la formule suivante de (Anoop et Jegadeesan, 2003) :

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

❖ Traitement d'estomac

Après dissection longitudinale et le rinçage des estomacs avec l'eau physiologique, l'indice d'ulcère et le pourcentage de protection ont été calculés selon la méthode expliquée par (Abbas *et al.*, 2019):

• Détermination de l'indice d'ulcère (ID)

Tout point hémorragique ou sillon apparaissant sur la surface de l'estomac est considéré comme une ulcération. Pour déterminer l'indice d'ulcère, des photos de l'ensemble de la surface stomacale ont été prises. Les surfaces totales des lésions ou l'ensemble de l'estomac ont été mesurées par pied à coulisse digital. L'indice d'ulcère se calcule comme suit :

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

• Détermination de pourcentage de protection (PP)

Le pourcentage de protection d'ulcère est calculé comme suit :

$$PP = \frac{ID \text{ du groupe ulcéré} - ID \text{ groupe traité}}{ID \text{ du groupe ulcéré}} \times 100 \text{ (Togola et al., 2015)}$$

ID : l'indice d'ulcère

II.5.4. L'activité hépato-néphro protective *in vivo*

Cette étude a été menée selon la méthode décrite par (Ojeaburu et Oriakhi, 2021). L'oxydation et la toxicité hépatique et rénale ont été induites par une injection intrapéritonéale unique de tétrachlorure de carbone (CCl₄) (1,25 mL/kg) dilué dans de l'huile d'olive (1:1).

➤ Protocole

Vingt rats mâles (195–220 g) ont été utilisés dans cette étude, répartie en cinq groupe de quatre chacun. Le poids corporel de chaque rat a été enregistré avant et pendant l'expérience. Les rats ont été répartis dans les groupes suivants :

Groupe témoin : les rats ont reçu une solution saline à 10mL/kg.

Groupe intoxiqué : les rats ont reçu une dose unique de CCl₄, suivie, 24 heures plus tard, d'une solution saline pendant 7 jours.

Groupe standard : les rats ont reçu du CCl₄, suivi, 24 heures plus tard, d'une administration orale de 50 mg/kg de vitamine C pendant une semaine.

Groupe *Rubus ulmifolius* S.200 mg/kg : les rats ont reçu une dose unique de CCl₄, suivie, 24 heures plus tard, de l'administration de 200 mg/kg d'extrait de *Rubus ulmifolius* S. pendant 7 jours.

Groupe *Rubus ulmifolius* S.400 mg/kg : les rats ont reçu une dose unique de CCl₄, suivie, 24 heures plus tard, de l'administration de 400 mg/kg d'extrait de *Rubus ulmifolius* S. pendant 7 jours.

Une heure après l'intoxication de CCl₄, les animaux sont mis en présence d'eau et deux heures plus tard après, les aliments sont apportés.

A la fin de l'expérimentation, tous les rats ont été mis à jeun alimentaire et pas hydrique pendant la nuit avant d'être pesés et anesthésiés par une injection de kétamine (50 mg/kg).

❖ **Suivi de poids corporel chez les rats**

Un suivi quotidien du poids corporel des rats est effectué à l'aide d'une balance du laboratoire en gramme. Le taux de croissance, exprimé en pourcentage par rapport au jour 1, est calculé selon la formule suivante : $\text{taux de croissance}\% = \left[\frac{(P_j - P_{j_0})}{P_{j_0}} \right] \times 100$

Où: P_{j₀} est le poids du premier jour; P_j: est le poids de x jours.

Calcul de l'indice du foie et du rein

❖ **Prélèvement du sang et analyse biochimique**

Le sang a été prélevé dans des tubes héparines et centrifugés à 3000 tours/minute pendant 10 min pour obtenir le sérum, qui a été conservé pour des analyses ultérieures. Les activités de l'aspartate aminotransférase (AST), de l'alanine aminotransférase (ALT) et de la phosphatase alcaline (PAL) ont été mesurées par des méthodes cinétiques sur un automate, en suivant les instructions standard.

❖ **Prélèvement des reins et du foie**

Suite à la dissection ventro-médiane des rats, les reins et le foie ont été rapidement excisés. Les organes vitaux ont été rincés dans une solution saline physiologique stérile et froide, puis leur masse a été déterminée individuellement. Une fraction de chaque tissu a été homogénéisée dans une solution tamponnée au phosphate (PBS 100 mM, pH 7) à (1/10, P/V). L'homogénat a ensuite été centrifugé à 3000 rpm pendant 20 min, et le surnageant a été collecté. Ces surnageants ont été conservés à -20°C en vue de l'analyse ultérieure du dosage tissulaire des marqueurs de stress oxydatif. La deuxième portion est destinée pour l'étude histologique.



Figure 177 : L'homogénéisation des organes (Originale, 2023)

❖ Détermination des poids relatif des organes

Pour la détermination du rapport poids de l'organe sur le poids corporel (l'indice du poids), la formule suivante a été utilisée :

$$\text{Rapport poids de l'organe sur le poids corporel} = \frac{\text{poids d'organe (g)}}{\text{poids corporel (g)}} \times 100 \text{ (Alamri, 2024).}$$

❖ La détermination des paramètres du stress oxydatif

Pour analyser les dosages tissulaires du stress oxydatif (MDA, CAT, SOD, et GSH), des fractions cytosoliques du foie et du rein ont été utilisés. Tout d'abord, une quantification des protéines totales a été réalisée selon la méthode de (Lowry *et al.*, 1951), pour évaluer la peroxydation lipidique en mesurant la réaction de l'acide thiobarbiturique (TBA) par la méthode de (Ohkawa *et al.*, 1979). Le taux de glutathion (GSH) a été évalué selon la méthode de (Sedlak et Lindsay, 1968). Les activités enzymatiques de la superoxyde dismutase (SOD) et de la catalase (CAT) ont été mesurées respectivement d'après les protocoles de (Marklund et Marklund, 1974) et de (Sinha, 1972). Les protocoles et les principes de ces paramètres ont été expliqués dans la partie anti-inflammatoire *in vivo*.

❖ Etude histologique

Des fragments de foie et de rein de chaque rat ont été prélevés, placés dans des cassettes d'inclusion et fixés dans une solution de formaldéhyde à 10% pour une étude histopathologique.

Pour cela, un microtome (Leica) a été utilisé afin d'obtenir des sections d'une épaisseur de 3 μm . Les observations ont ensuite été effectuées à différents grossissements (x5, x10 et x40). A cet effet, plusieurs étapes ont été réalisées :

Partie expérimentale

- ✓ La fixation : afin de conserver les structures et les organes du durcissement, des fragments de foie et des reins de chaque rat ont été prélevés, placés dans des cassettes d'inclusion et fixés dans une solution de formaldéhyde à 10% immédiatement (Oluwaloye *et al.*, 2023).
- ✓ La déshydratation : a pour but d'éliminer l'eau des tissus qui est incompatible avec la paraffine. Les échantillons fixés ont été déshydratés par des bains d'éthanol à concentrations croissantes, suivis de bains d'acétone et de toluène.
- ✓ L'inclusion : vise à solidifier le tissu déshydraté pour permettre la réalisation de coupes fines sans endommager la structure cellulaire. Les tissus déshydratés sont imprégnés et inclus dans de la paraffine liquide dans des moules en acier pendant 2 h à 57°C. Cette étape se poursuit par une conservation des blocs au congélateur -20°C.
- ✓ La coupe de tissu : sert à couper les blocs de paraffine en section très fine (3 µm d'épaisseur) pour laisser la lumière traverser l'échantillon à l'aide d'un microtome. des rubans obtenus sont par la suite placés sur des lames de verre.
- ✓ La coloration hématoxyline, éosine (H&E) : diverses étapes facilitent l'obtention d'une meilleure coloration.
- ✓ Le déparaffinage : afin de dissolver la paraffine, deux bacs de xylène durant 10 minutes ont été introduits.
- ✓ La réhydratation : dans le but de pénétrer l'eau dans les tissus de manière progressive, les échantillons passent à travers des bains d'alcools de concentrations décroissantes (100%, 80%, et 75%) durant 10 min, suivi d'un rinçage à l'eau pendant 1 min afin d'éviter le choc osmotique qui pourrait endommager les cellules.
- ✓ La coloration de H&E : comprend les bains suivants :
 - 1 bac de hématoxyline pendant 7 min
 - Rinçage à l'eau pendant 1 min
 - Solution acidifiée
 - Solution carbonate de lithium
 - Bac d'alcool 100% pendant 1 min

Partie expérimentale

- Bac d'éosine alcoolisés pendant 1 min
 - 2 bacs d'alcools 100% durant 2 min
 - Deux bacs de xylène durant 2 min
- ✓ Le montage : Afin de protéger les coupes colorées contre la dégradation chimique des colorants, qui s'oxydent facilement à l'air libre, un montage à la résine a été réalisé. Ce procédé consiste à coller la lamelle sur la lame à l'aide d'une résine synthétique (Eukitt).
- ✓ L'analyse microscopique : s'effectué par un microscope photonique à différents agrandissement ($G\times 5$, $G\times 10$, $G\times 40$). La prise des photos s'exécute par un appareil photo couplé au microscope.



Figure 18: L'étape de la coloration d'hématoxyline, éosine (Originale, 2023)

III. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 21.0, et les résultats obtenus sont exprimés en moyenne \pm écart-type. Le test d'analyse de variance à un facteur (ANOVA) a été employé pour évaluer la signification statistique, complété par le test post-hoc de Tukey pour les comparaisons multiples.

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.

Partie expérimentale

✓ *** $p \leq 0.001$: la différence est très hautement significative

Résultats expérimentaux

I. Métabolites secondaires

Le tableau 7 présente le dosage des polyphénols totaux, les flavonoïdes, et les tannins condensés dans les différents extraits des feuilles du *Rubus ulmifolius*. Ces dosages ont été réalisés afin d'évaluer la richesse de chaque extrait en ces composés bioactifs.

Tableau 7. La composition phénolique des extraits de *Rubus ulmifolius*

Polyphénols mg équivalent acide gallique/g de matière sèches (mg EAG/g)		Flavonoïdes mg équivalent de catéchine/g de matière sèche (mg CEQ/g)			Tannins mg équivalent de catéchine/g de matière sèche (mg CEQ/g)
Extrait aqueux	Extrait organique	Acétate d'éthyle	n-butanol	Ether diéthylique	
343,02±10,39	61,57±1,2	40,21±0,5	16,54±0,47	30,48±0,31	44,5±0,22

II. LC-MS/ESI

L'identification des composés phénoliques a été réalisée par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/ESI). Chaque composé a été identifié en comparant son temps de rétention et son spectre de masse à ceux des standards commerciaux.

Cette analyse a permis d'identifier 14 composés dans l'extrait aqueux préparé en infusion des feuilles jeunes de *Rubus ulmifolius*. L'acide quinique était le composant prédominant (56.263%), suivi de la quercitrine (quercétine-3-o-rhamnoside) (22.892%) et de la lutéoline (7.99%), qui étaient également présentes en concentrations importantes.

Nos résultats ont révélé la présence de cinq acides phénoliques et neuf flavonoïdes. Les concentrations des autres composés, listés dans le Tableau 8, étaient significativement plus faibles.

Tableau 8. Les composés phénoliques identifiés par LC-MS/ESI dans l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius*

	Composé	Concentration (ppm)	temps de rétention (min)	m/z	Pourcentage (%)
1	Acide quinique	7590.581	1.934	191.00	56.263

Résultats expérimentaux

2	quercitrine (quercétine-3-o- rhamnoside)	3088.417	27.564	447.00	22.892
3	Lutéoline	1077.928	32.751	285.00	7.99
4	Acide gallique	476.077	3.727	169.00	3.529
5	apigénine-7-o- glucoside	371.246	27.791	431.00	2.752
6	épicatéchine	240.875	16.850	289.00	1.785
7	Rutine	216.444	24.769	609.00	1.604
8	acide caféique	121.141	14.027	179.00	0.898
9	quercétine	108.808	32.709	301.00	0.806
10	Apigénine	90.496	35.347	269.00	0.671
11	acide protocatéchique	66.556	6.442	153.00	0.493
12	Naringénine	37.528	34.608	271.00	0.278
13	Acacétine	2.578	41.385	283.00	0.019
14	acide férulique- trans	2.503	23.024	193.00	0.018

III. L'évaluation de l'activité antioxydante des extraits du *Rubus ulmifolius*

Afin de déterminer le pouvoir antioxydant des différents extraits du *Rubus ulmifolius*, plusieurs tests ont été réalisés *in vitro*. Ces méthodes sont le test de piégeage des radicaux libres DPPH, ABTS, et le test de réduction du fer. Les résultats ont été déterminés graphiquement par IC50 (la concentration d'extrait ou du standard nécessaire pour inhiber 50% de l'activité des radicaux libres) exprimés en µg/mL. Pour le test du FRAP, l'EC50 est calculé, qui représente la concentration d'un extrait nécessaire pour atteindre 50% de l'effet maximal mesuré dans un test.

Tableau 9. Evaluation de l'activité antioxydante des différents extraits du *Rubus ulmifolius*

Echantillon	L'activité antioxydante		
	DPPH IC50 (µg/mL)	ABTS IC50 (µg/mL)	FRAP EC50 (µg/mL)
Extrait aqueux	21±3	5,1±0,2	0,8±0,4
Extrait organique	181±18,2	3,5±0,01	6,7±0,76
Extrait Acétate d'éthyle	2700±303	1550±104	133±12,3
Extrait n-butanol	479±14,7	212±25,6	278±21,58
Either diéthylique	976±50,2	1003±47,31	1083±39,27
Extrait tannique	94.7±2,6	57.5±2,14	64±3,56
Acide ascorbique	58±1,4	1,1±0,3	3,21±0,79
Acide gallique	49,1± 0,24	1,2±0,5	3,8±0,4

IV. Évaluation *in vitro* des propriétés anti-inflammatoires et cytotoxiques

L'évaluation de l'effet anti-inflammatoire et cytotoxique a été réalisée sur l'extrait aqueux préparé en infusion de *Rubus ulmifolius*. L'objectif de ce test était de déterminer la capacité de l'extrait à inhiber la production d'oxyde nitrique (NO) dans des macrophages RAW 264.7 activés, tout en évaluant sa toxicité potentielle. L'extrait aqueux a été choisi à raison de sa forte activité antioxydante. Les résultats détaillent la concentration létale médiane (LC50 par µg/mL), la concentration inhibitrice médiane (IC50 par µg/mL) et l'indice de sélectivité (SI) de l'extrait, qui seront comparés à un inhibiteur de référence le N-nitro-L-arginine méthyl ester, présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10. Effet cytotoxique, anti-inflammatoire et l'indice de sélectivité de *Rubus ulmifolius*

Echantillons	L'inhibition du NO IC50 (µg/mL)	Effet cytotoxique LC50 (µg/mL)	L'indice de sélectivité
L'extrait aqueux de <i>Rubus ulmifolius</i>	122.5±0.62	2533±5.23	20.67
le N-nitro-L-arginine méthyl ester	21.30±0.24	332.41±1.7	15.60

L'extrait de *Rubus ulmifolius* S.a montré une faible cytotoxicité sur les cellules RAW 264.7, avec une LC50 élevée de 2533 ± 5.23 µg/mL. Cependant, il a exercé un effet inhibiteur significatif sur la production d'oxyde nitrique (NO) dans ces mêmes cellules activées par le LPS, inhibant la libération de NO de manière dose-dépendante. Le N-nitro-L-arginine méthyl ester présente une puissance d'inhibition du NO. L'IC50 de l'extrait a été établie à 122.5 ± 0.62 µg/mL.

Sur la base de ces résultats, un indice de sélectivité (SI) de 20.67 a été calculé, indiquant que l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S.est plus sélectif pour son effet anti-inflammatoire que pour sa cytotoxicité.

V. Evaluation des activités biologiques *In vivo*

V.1. La toxicité aiguë

Le traitement oral avec l'extrait en infusion de *Rubus ulmifolius*, à des doses de 400, 800 et 2000 mg/kg, n'a provoqué aucun signe de toxicité ou de mortalité. Durant l'étude, les rats sont restés en bonne santé, ne présentant aucun comportement anormal.

Ces observations indiquent que la DL₅₀ de l'extrait de *Rubus ulmifolius* S.est supérieure à 2000 mg/kg. Les données issues de ce test nous ont permis de sélectionner les doses de 200 mg/kg et 400 mg/kg utilisées dans les différentes activités *in vivo*.

V.2. L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo*

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux a été examinée par l'induction de la solution du carragénine provoquant un œdème et une inflammation aiguë. Plusieurs paramètres ont été évalué à savoir la mesure de l'œdème et les paramètres du stress oxydatif de l'hémolysât.

❖ Pourcentage d'augmentation du diamètre de la patte

L'injection sous-plantaire de carragénine a induit une inflammation et une augmentation de l'œdème chez tous les groupes de rats, qui a persisté pendant 6 heures dans le groupe carragénine avec au taux de 50.32%. Une diminution de l'œdème a été observée à partir de la quatrième heure chez les groupes traités par l'extrait de la plante et le groupe standard (Figure 19).

Le groupe standard a été traité avec du Diclofenac® (50 mg/kg), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé comme référence pour comparer son effet à celui de l'extrait aqueux

Résultats expérimentaux

de *Rubus ulmifolius* S. sur l'évolution de l'œdème de la patte. Le traitement avec ce médicament a provoqué une réduction significative du diamètre de la patte, qui s'est accentuée à partir de la quatrième heure avec un taux de 29.94% jusqu'à la sixième heure avec un taux de 17.27%. Cette réduction était hautement significative ($p < 0,001$) par rapport au groupe non traité.

Le prétraitement avec l'extrait étudié à la doses de 200mg/kg a provoqué une diminution significative de l'œdème à partir de la quatrième heure avec un taux d'augmentation de 30.04%, laquelle s'est maintenue jusqu'à la fin de l'essai (22.79%), avec une réduction très hautement significative par rapport au groupe carragénine. Cette diminution est plus remarquable chez le groupe traité avec l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. à 400 mg/kg (17.07% à la sixième heure), ce qui indique un effet dose-dépendant où l'augmentation de la dose conduit à une réduction plus importante de l'œdème.

Cependant, comparé au standard, l'extrait aqueux ne présente aucune différence significative. Il est également important de noter que ni l'administration du Diclofenac®, ni celle de l'extrait aqueux n'ont pas eu d'effet réducteur durant les deux premières heures suivant l'induction de l'inflammation par la solution de carragénine.

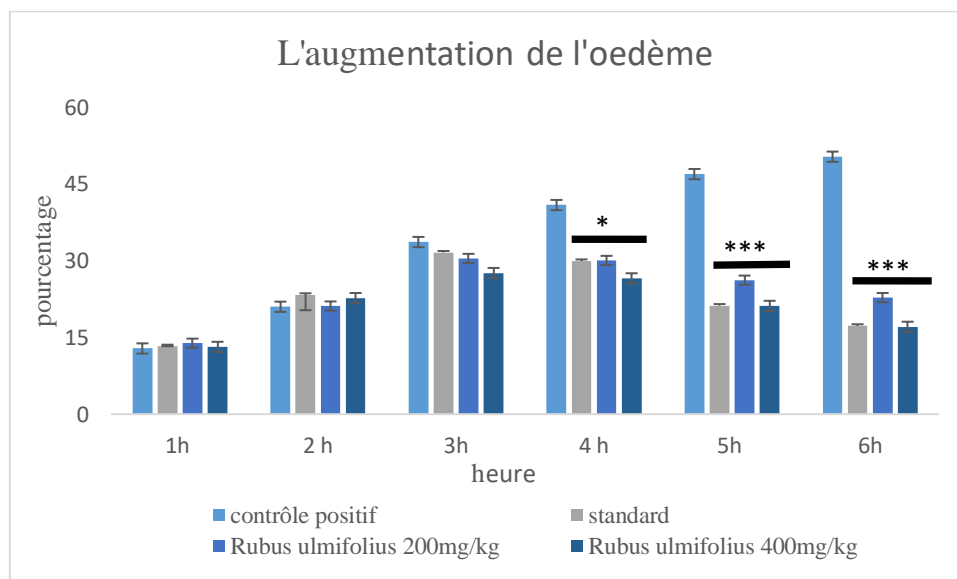


Figure 19 : Le pourcentage d'augmentation de l'œdème inflammatoire

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard de la moyenne (moyenne \pm ES), ($n = 5$ rats par groupe). *: ($p < 0.05$); ***: ($p < 0.001$): indique la différence significative et hautement significative, respectivement, par rapport au groupe carragénine.

La Figure n°20 présente les pourcentages d'inhibition de l'œdème inflammatoire chez les groupes traités par l'extrait à deux doses et au standard à partir de la quatrième heure.

Résultats expérimentaux

L'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S. à 400 mg/kg présente un pouvoir d'inhibition (66.07%) très proche de celui du Diclofenac avec un pourcentage de 65.67% à la sixième heure. Ces deux pourcentages sont explicatifs de l'effet de l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S.S. sur l'inhibition de l'œdème.

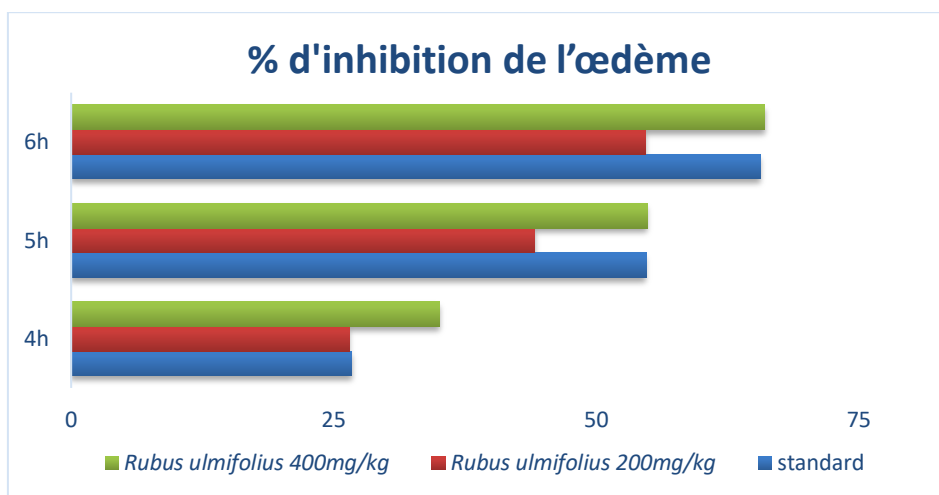


Figure 20 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème

❖ Dosage des paramètres du stress oxydatif

L'effet anti-inflammatoire de l'extrait aqueux des feuilles de *Rubus ulmifolius* S. a été étudié aussi l'effet de la plante sur les marqueurs du stress oxydatif.

Les valeurs de la peroxydation lipidique des hémolysats sont présentées dans la Figure 21.a . Les niveaux de MDA estimés dans le groupe positif étaient significativement plus élevés que ceux des groupes Diclofenac ($p < 0,01$) et l'extrait aqueux des feuilles de *Rubus ulmifolius* S. ($p < 0,001$), respectivement.

Les Figures 21.b, 21.c et 21.d présentent l'effet de l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. sur l'activité des enzymes antioxydants (SOD, CAT et GSH) dans le tissu hémolytique des rats. Les traitements avec l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. et le standard ont entraîné une augmentation significative de l'activité de ces enzymes ($p < 0,001$) par rapport au groupe carragénine. Il est important de noter que cette augmentation est dose dépendante.

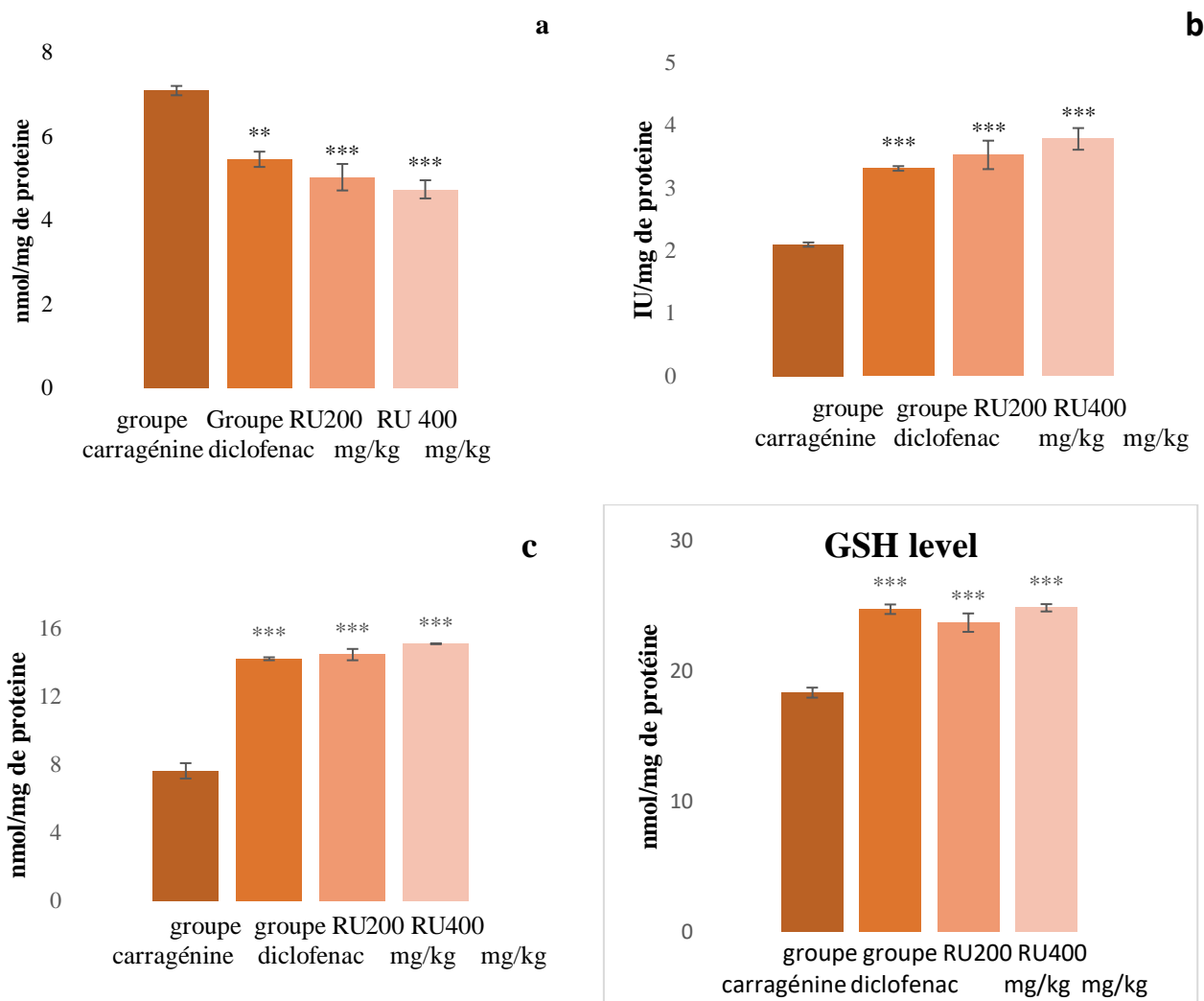


Figure 181 : Les paramètres du stress oxydatif de l'hémolysât

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard de la moyenne (moyenne \pm ES), ($n = 5$ rats par groupe). ** ($p < 0,01$) et *** ($p < 0,001$) : indiquent une différence significative par rapport au groupe carragénine. (a) : MDA (malondialdéhyde). (b) : SOD (superoxyde dismutase). (c) : CAT (catalase). (d) : GSH (glutathion).

V.3. Evaluation du l'ulcère préventif de *Rubus ulmifolius*

L'évaluation *in vivo* de l'effet gastro protecteur de l'extrait aqueux préparé en infusion des feuilles de *Rubus ulmifolius* S.a été réalisée sur un modèle gastrique par l'induction de (HCL-éthanol). L'oméprazole est utilisé comme standard, un anti-ulcéreux de référence. Plusieurs tests ont été étudiés afin de confirmer l'effet préventif de l'extrait. En effet, le pourcentage du poids d'estomac, du volume de sucs gastriques, l'acidité totale et l'indice d'ulcère ainsi que le pourcentage de protection ont été mesurés.

❖ Pourcentage des poids d'estomac

La variation du poids d'estomac chez les groupes expérimentaux a montré une augmentation chez le groupe ulcèreogène. L'augmentation du poids démontre l'installation d'ulcération. Cette augmentation a diminué significativement chez les rats traités par l'oméprazole et l'extrait, respectivement. L'extrait avec la dose de 200mg/kg présente un effet modéré. Tandis que la dose élevée de l'extrait (400mg/kg) a démontré un effet puissant.

Tableau 11. Les pourcentages des poids d'estomac chez tous les groupes

Groupe	Pourcentage des poids d'estomac %
Témoin	0.828±0.308
Ulcèreogène	1.213±0.124
Standard (Oméprazole)	0.848±0.214
<i>Rubus ulmifolius</i> S. à 200mg/kg	0.968±0.288
<i>Rubus ulmifolius</i> S. à 400 mg/kg	0.84±0.108

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard de la moyenne (moyenne \pm SEM), (n=4 rats par groupe). ** (p<0,01) et ***(p<0,001) : indiquent une différence significative par rapport au groupe ulcèreogène.

❖ Détermination du volume du suc gastrique

La figure suivante illustre les variations du volume de suc gastrique entre les différents groupes. Le groupe témoin dont les rats ont un estomac sain présente un volume de suc gastrique faible. En revanche, les rats du groupe ulcèreogène présentent un volume élevé en suc gastrique. Cette augmentation signifie qu'il y a une stimulation des cellules de la muqueuse gastrique en réponse à l'agent ulcèreogène. Le médicament de référence qui est un inhibiteur de la pompe à proton réduit le volume du suc gastrique. A la dose de 200mg/kg de l'extrait de *Rubus ulmifolius*, l'effet est comparable à celui de l'oméprazole. A la dose la plus élevée (400 mg/kg), l'extrait a significativement réduit le volume qui est presque similaire à celui du témoin sain, voire supérieur à celui de l'oméprazole. Cette dose est notablement efficace pour inhiber la sécrétion

d'acide. On peut suggérer que l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. possède un effet anti-sécrétoire gastrique.

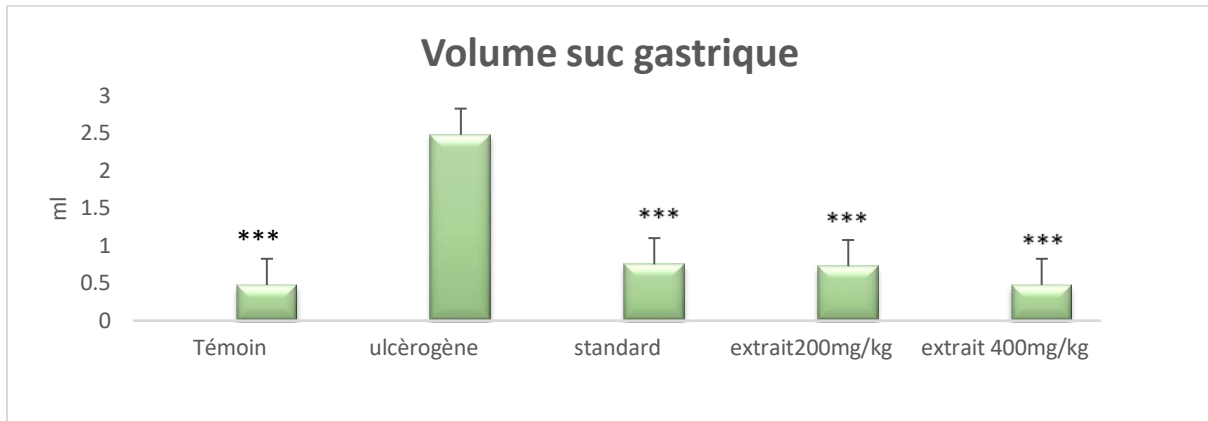


Figure 192 : Les variations du volume du suc gastrique chez les différents groupes

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard de la moyenne (moyenne \pm SEM), (n=4 rats par groupe). *** ($p < 0,001$) : indiquent une différence significative par rapport au groupe ulcérrogène.

❖ L'acidité totale

Le graphique n°23 présente l'effet de *Rubus ulmifolius* S. sur l'acidité totale du suc gastrique. Le groupe contrôle négatif a un niveau d'acidité normal, tandis que le groupe ulcérrogène présente une augmentation statistiquement significative de l'acidité. Il est à noter que l'acidité est responsable de la formation des lésions. Les traitements avec le standard (oméprazole) et l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S. à la dose de 400 mg/kg ont tous les deux réduit l'acidité à un niveau comparable au groupe témoin sain. L'extrait à 200 mg/kg montre une diminution de l'acidité, mais l'effet est moins prononcé que celui de la dose supérieure. Ces résultats démontrent que l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. possède une puissante capacité antiacide qui agit de manière dose-dépendante.

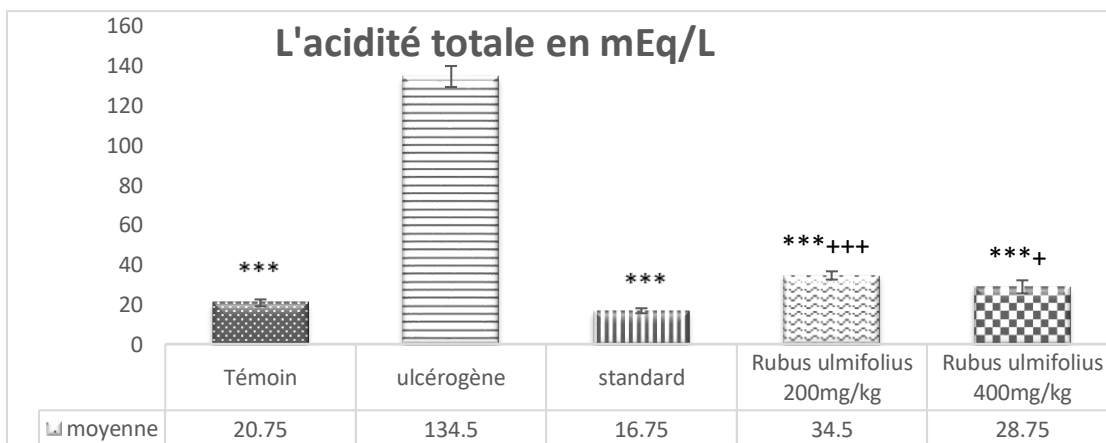


Figure 203 : Les variances de l'acidité totale

Résultats expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard de la moyenne (moyenne \pm SEM), (n=4 rats par groupe). *** (p<0,001) : indiquent une différence significative par rapport au groupe ulcèreogène. +++ : Indiquent une différence significative par rapport au groupe témoin.

❖ Calcul de l'indice d'ulcère

Le tableau 12 présente les résultats de l'indice d'ulcère et le pourcentage de protection chez les différents groupes. Le groupe ulcèreogène, exposé à l'agent HCL/éthanol, a un indice d'ulcère très élevé de 21.93 \pm 3.76%, ce qui confirme l'induction d'ulcères importants. Le traitement au standard (oméprazole) a réduit cet indice à 1.18 \pm 0.22%, offrant une protection de 94.59%. L'extrait de *Rubus ulmifolius* S. à 200 mg/kg a montré une protection de 91.32%, tandis que la dose de 400 mg/kg a réduit l'indice d'ulcère à 1,05, ce qui correspond à un pourcentage de protection remarquable de 95.20%. Ces résultats démontrent que l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. possède un puissant effet gastro-protecteur, et que son efficacité à haute dose est significativement supérieure à celle de l'oméprazole.

Tableau12. Les pourcentages de l'indice d'ulcère et protection d'effet

groupes	moyenne surface d'estomac mm ²	moyenne surface d'ulcère mm ²	indice d'ulcère%	protection%
Témoin	1061,51 \pm 387.04	0 \pm 0	0 \pm 0	—
ulcèreogène	3000,05 \pm 540.38	650,199 \pm 127.29	21.93 \pm 3.76	—
standard	1647,48 \pm 88.07	18,9175 \pm 3.95	1.185 \pm 0.22***	94.59269
<i>Rubus ulmifolius</i> S.200mg/kg	1330,721 \pm 266.75	25,055 \pm 5.48	1.90 \pm 0.38***	91.32883
<i>Rubus ulmifolius</i> S.400mg/kg	1222,77 \pm 40.10	12,89 \pm 3.21	1.05 \pm 0.23***	95.2087

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard de la moyenne (moyenne \pm SEM), (n=4 rats par groupe). *** (p<0,001) : indiquent une différence significative par rapport au groupe ulcèreogène.

V.4. L'activité hépato-néphro protective *in vivo*

L'évaluation de l'effet hépatique et rénale du *Rubus ulmifolius* S. a été déterminée *in vivo* en utilisant le CCl₄ comme modèle d'induction la toxicité et l'oxydation. L'hépatotoxicité a été induite par l'injection intra-péritonéale de CCl₄ dissous l'huile d'olive. L'acide ascorbique 50mg/kg a été utilisé comme traitement de références. Pour évaluer l'efficacité thérapeutique de l'extrait, plusieurs test ont été réalisé à savoir la variation du poids corporels, les paramètres

biochimiques (AST, ALT, PAL, urée, et créatinine), les paramètres du stress oxydatif, et l'étude histologique.

❖ Variation du poids corporel

Tableau 13 présente les variations du poids corporel des rats chez les différents groupes. Le groupe intoxiqué a montré une réduction significative du poids corporel par rapport au groupe témoin, où on a relevé un gain de poids de ($p < 0,001$). Le traitement avec l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. (à 200 mg/kg et 400 mg/kg) a permis de garder un poids corporel stable des animaux ($p < 0,01$) par rapport au groupe intoxiqué.

Tableau 13. Les variations de poids corporel chez les différents groupes

Groupe	poids corporel initial	poids corporel final
Témoin	204,75 ± 5,62	218,25 ± 5,04***
intoxiqué	207,75 ± 5,44	192 ± 4,88
Vitamine C	214 ± 0,91	215,5 ± 1,19**
<i>Rubus ulmifolius</i> S. 200mg/kg	213.25 ± 0.47	214.5 ± 0.87**
<i>Rubus ulmifolius</i> S. 400 mg/kg	215.75 ± 1.11	218.75 ± 0.85***

Chaque valeur représente la moyenne ± l'erreur standard de la moyenne (moyenne±SEM), (n=4 rats par groupe). ** ($p < 0,01$) et *** ($p < 0,001$) : indiquent une différence significative par rapport au groupe intoxiqué.

❖ Variation du poids du foie et des reins et leurs indices

Le Tableau 14 présente les poids et les indices hépatique et rénal de tous les groupes de rats. Le groupe intoxiqué a montré une augmentation significative du poids et de l'indice du foie par rapport au groupe témoin ($p < 0,001$).

Néanmoins, par rapport au groupe intoxiqué, l'indice hépatique était significativement plus faible dans les groupes traités par la vitamine C et par l'extrait de *Rubus ulmifolius*, et ce, de manière dose-dépendante. Aucune différence significative n'a été observée pour le poids ou l'indice des reins entre les groupes.

Tableau 14. Les variations des poids du foie et de rein et leur indice chez les différents groupes

Groupes	Poids du foie(g)	Indice du foie (%)	Poids du rein	Indice du rein (%)
Témoin	5,46 ± 0,94***	2.50 ± 0.49***	1,63 ± 0,80	0.75 ± 0.05
intoxiqué	7,56 ± 0,66	3.94 ± 0.11	1,48 ± 0,13	0.77 ± 0.02
Vitamine C	5,78 ± 0,66***	2.68 ± 0.97***	1,61 ± 0,02	0.75 ± 0.01
RU. 200mg/kg	5,88 ± 0,71***	2.74 ± 0.35***	1,59 ± 0,27	0.74 ± 0.01
RU 400 mg/kg	5,77 ± 0,26***	2.63 ± 0.01***	1,64 ± 0,27	0.75 ± 0.01

Chaque valeur représente la moyenne ± l'erreur standard de la moyenne (moyenne ± SEM), (n = 4 rats par groupe). *** ($p < 0,001$) : indique une différence hautement significativement différent par rapport au groupe intoxiqué.

❖ Effet de *Rubus ulmifolius* S. sur l'activité des paramètres du stress oxydatif

Les valeurs de la peroxydation lipidique du foie et des reins sont présentées dans la Figure n°24. Dans notre étude, les niveaux de MDA (malondialdéhyde) estimés dans les tissus hépatiques et rénaux du groupe intoxiqué étaient significativement plus élevés que ceux du groupe témoin ($p < 0,001$). Cela suggère que le CCl₄ cause des dommages oxydatifs importants.

Le traitement avec l'acide ascorbique et l'extrait de *Rubus ulmifolius*, à deux doses, a significativement réduit les niveaux de TBARS dans les tissus du foie et des reins par rapport au groupe intoxiqué ($p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe témoin et les groupe traités.

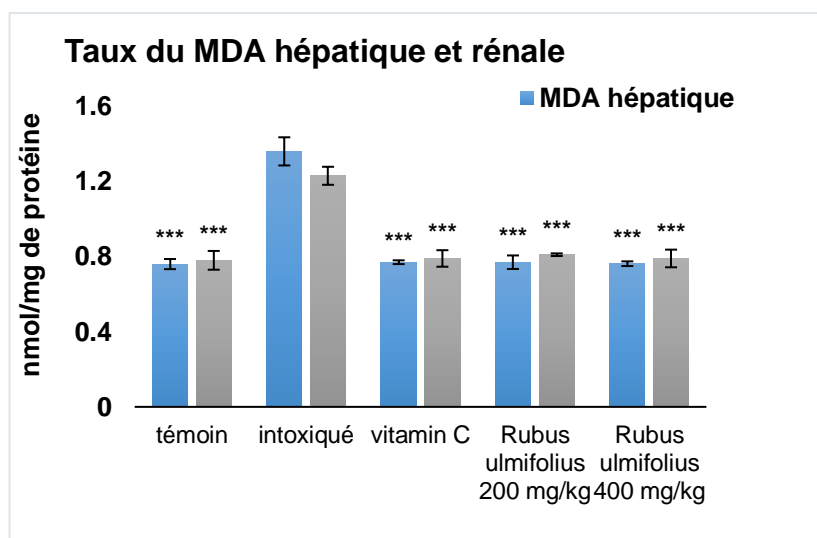


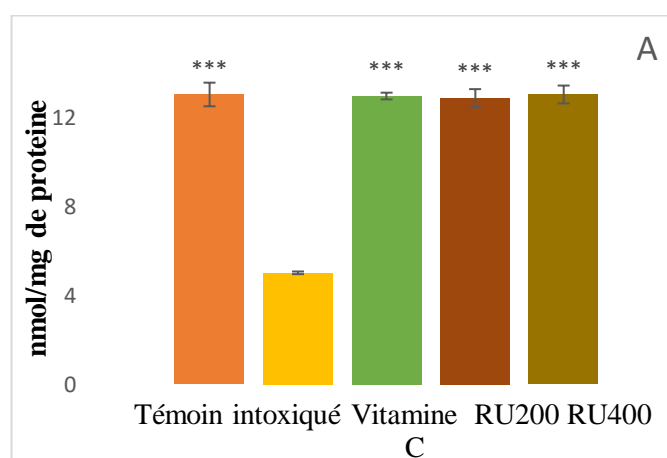
Figure 214 : Taux MDA hépatique et rénale après l'administration de CCl₄

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard de la moyenne (moyenne \pm SEM), (n=4 rats par groupe). ***($p < 0,001$) significativement différent par rapport au groupe intoxiqué.

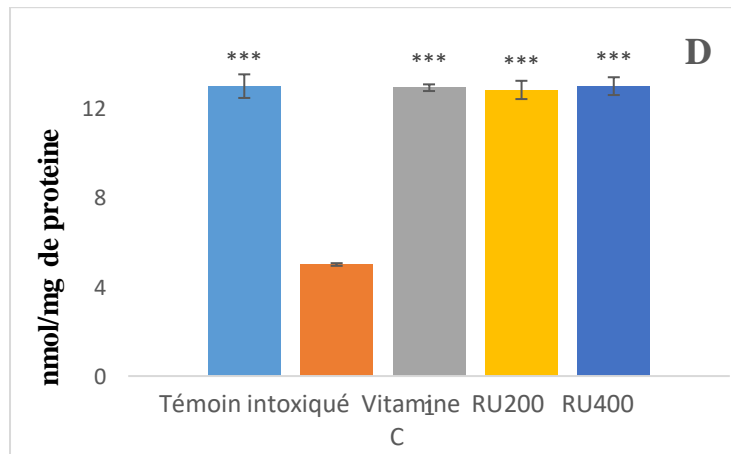
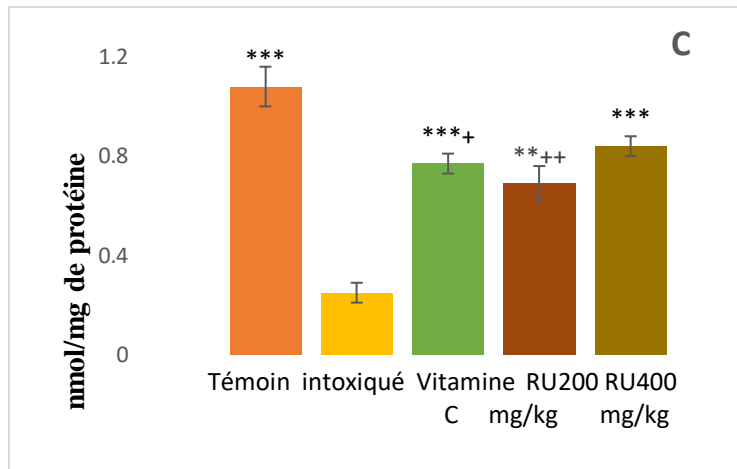
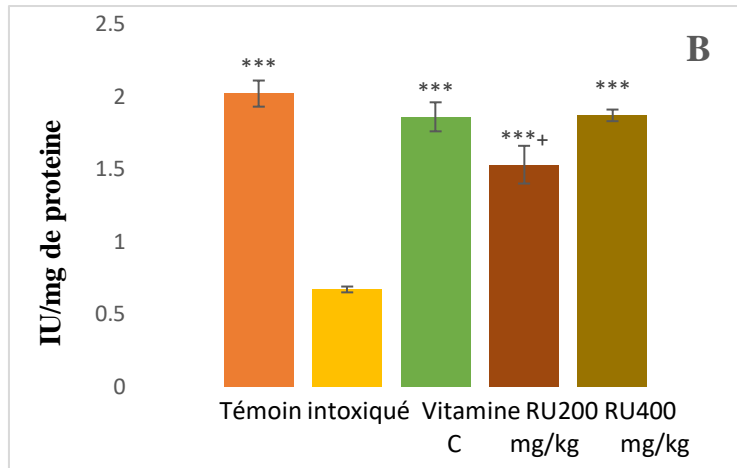
La Figure 25 présente l'effet de l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. sur l'activité des enzymes antioxydantes (SOD, CAT et GSH) dans les tissus hépatiques et rénales des rats exposés au CCl₄.

Les résultats ont montré que le groupe intoxiqué a des niveaux significativement plus bas ($p < 0,001$) de SOD, de CAT et de GSH, par rapport au groupe témoin. De même, dans le rein, le groupe positif a montré une diminution significative de l'activité de la SOD, de la CAT et du GSH par rapport au groupe témoin.

Cependant, le post-traitement avec l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. a provoqué une augmentation significative de l'activité de ces enzymes.



Résultats expérimentaux



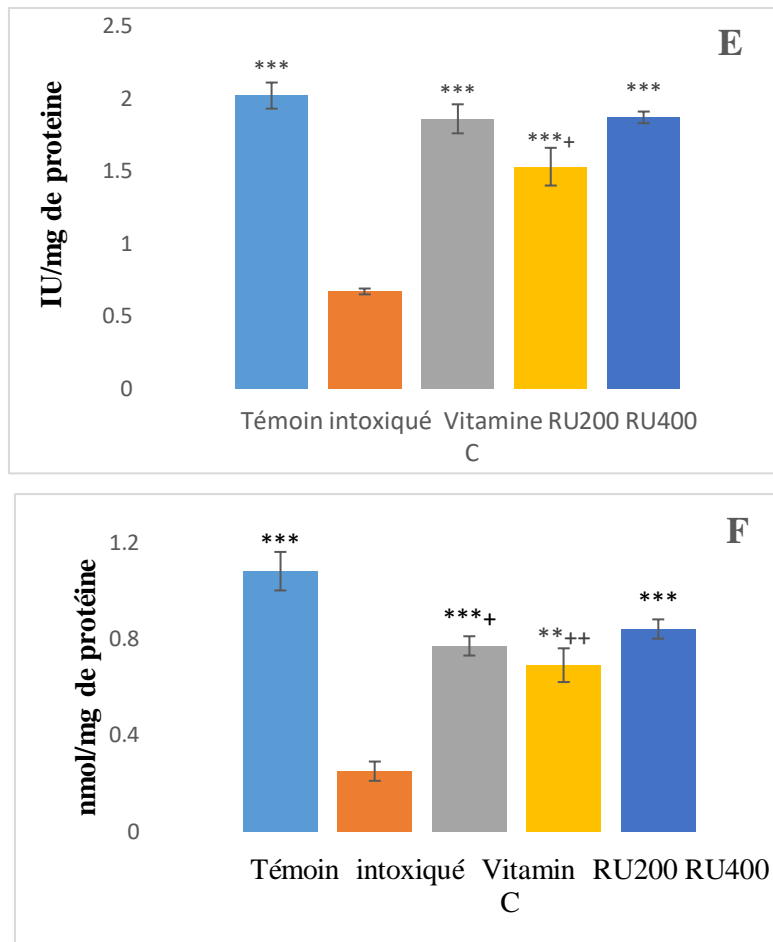


Figure 225: L'impact de l'extrait de *Rubus ulmifolius S.* sur l'activité des enzymes antioxydantes (SOD, CAT et GSH) dans les tissus hépatiques et rénales

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard de la moyenne (moyenne \pm ES), ($n = 4$ rats par groupe). (A) : CAT dans le foie. (B) : SOD dans le foie. (C) : GSH dans le foie. (D) : CAT dans le rein. (E) : SOD dans le rein. (F) : GSH dans le rein. *** ($p < 0,001$); ** ($p < 0,01$) significativement différent au intoxiqué. ++ ($p < 0,01$) significativement différent au témoin.

❖ Effet de l'extrait de *Rubus ulmifolius S.* sur la fonction hépatique

Le Tableau n°15 présente les paramètres biochimiques de la fonction hépatique pour les groupes contrôles et traités. Une seule dose de CCl₄ a augmenté de manière significative les niveaux sériques d'AST, d'ALT et d'ALP chez le groupe du contrôle intoxiqué (respectivement $147,64 \pm 3,05$ U/L, $155,32 \pm 2,11$ U/L et $132,95 \pm 0,59$ U/L) par rapport au groupe témoin (respectivement $115,56 \pm 2,47$ U/L, $126,82 \pm 0,90$ U/L et $114,01 \pm 1,47$ U/L).

Cette augmentation marquée des niveaux d'enzymes hépatiques est une indication claire d'une lésion hépatique aiguë et de dommages hépatocellulaires. Le traitement avec l'extrait en infusion de *Rubus ulmifolius S.* (200 mg/kg et 400 mg/kg) a significativement réduit ces biomarqueurs sériques ($p < 0,001$) par rapport au groupe intoxiqué.

À noter qu'aucune différence significative n'a été enregistrée entre les groupes de traitement et le groupe témoin.

Tableau 15. Effet de l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. sur les paramètres biochimiques hépatiques

Groupes	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)
témoin	115,56 ± 2,47***	126,82 ± 0,90***	114,01 ± 1,47***
intoxiqué	147,64 ± 3,05	155,32 ± 2,11	132,95 ± 0,59
Vitamin C	119,42 ± 3,38***	128,19 ± 1,08***	119,18 ± 1,44***
RU. 200mg/kg	122,34 ± 1,03***	124,89 ± 2,43***	120,05 ± 1,66***
RU 400 mg/kg	119,44 ± 3,13***	127,86 ± 1,32***	116,65 ± 1,14***

Chaque valeur représente la moyenne ± l'erreur standard de la moyenne (moyenne ± ES), (n = 4 rats par groupe). ***($p < 0.01$) : indique une différence significative dans le groupe de traitement par rapport au groupe intoxiqué.

❖ Effet de l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. sur la fonction rénale

Le Tableau 16 illustre les niveaux sériques d'urée et de créatinine, indicateurs de la fonction rénale, pour les groupes expérimentaux. Les rats intoxiqués au CCl₄ ont montré une augmentation significative ($p < 0,001$) des niveaux sériques d'urée et de créatinine par rapport au groupe témoin.

Le traitement oral avec les deux doses de l'extrait aqueux de feuilles de *Rubus ulmifolius*, ainsi que l'acide ascorbique, a significativement réduit ces marqueurs de la fonction rénale ($p < 0,001$ et $p < 0,01$) comparativement au groupe intoxiqué.

De manière importante, l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. à 400 mg/kg a significativement réduit les paramètres susmentionnés par rapport au groupe intoxiqué. Ces résultats démontrent que la dose élevée de l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. a une efficacité protectrice contre la néphrotoxicité induite par le CCl₄. Aucun pouvoir significatif entre les groupes du traitement et le groupe du témoin.

Tableau 16. Effet de l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. sur les paramètres biochimiques rénaux

Groupe	Créatinine (mg/dl)	Urea (mg/dl)
Témoin	0,77 ± 0,02***	39,06 ± 0,24***
Intoxiqué	0,92 ± 0,01	43,65 ± 0,43
Vitamin C	0,82 ± 0,01**	40,89 ± 0,6**

Résultats expérimentaux

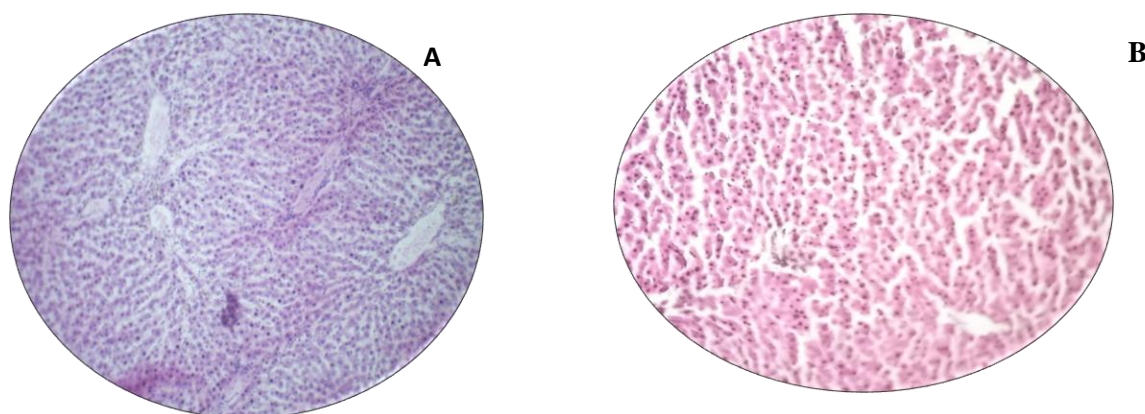
RU. 200mg/kg	0,83 ± 0,02**	40,82 ± 0,58**
RU 400 mg/kg	0,82 ± 0,01**	40,14 ± 0,11***

Chaque valeur représente la moyenne ± l'erreur standard de la moyenne (moyenne±SEM), (n=4 rats par groupe). ** (p<0,01) et ***(p<0,001) : indiquent une différence significative par rapport au groupe intoxiqué.

❖ Etude microscopique

• Tissu hépatique

L'examen microscopique des coupes de foie du groupe témoin révèle une architecture physiologique intègre, caractérisée par des hépatocytes sains organisés en travées radiaires avec des cordons de Remak autour de la veine centro-lobulaire, avec des noyaux réguliers et des sinusoides bien définis. À l'inverse, le groupe intoxiqué présente des altérations majeures, notamment une désorganisation structurelle profonde, une dilatation des sinusoides et une vacuolisation cytoplasmique marquée suggérant des signes de stéatose ou de nécrose, associées à une hyperchromasie éosinophile irrégulière. Le groupe standard montre une amélioration notable avec une architecture partiellement restaurée et une réduction des plages de vacuolisation. Concernant les lots traités par l'extrait de *Rubus ulmifolius*, on observe une protection progressive : à la dose de 200 mg/kg, la structure lobulaire se normalise malgré une légère vacuolisation résiduelle, tandis qu'à 400 mg/kg, la restauration est quasi totale. À cette dose forte, les travées hépatocytaires sont parfaitement réorganisées et l'aspect histologique est proche du témoin sain, confirmant ainsi l'effet hépatoprotecteur dose-dépendant de la plante.



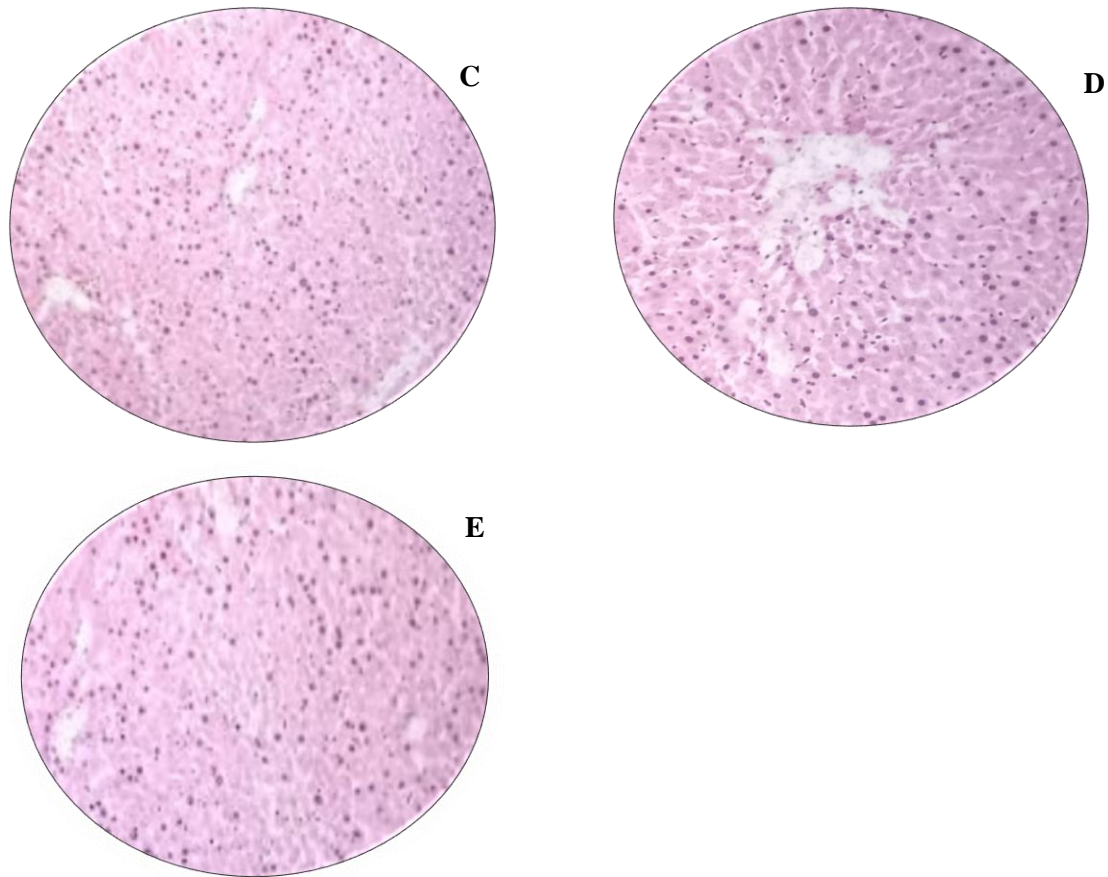


Figure 236 : Coupes histologiques du foie des différents groupes (Gr X 20)

A : Témoin ; B : Intoxiqué ; C : Standard ; D : *Rubus ulmifolius* S.200mg/kg ; E : *Rubus ulmifolius* S.400mg/kg

- **Tissu rénal**

L'examen microscopique des coupes rénales du groupe témoin révèle une architecture physiologique intègre. On observe des glomérules bien définis, entourés d'un espace de Bowman régulier, ainsi que des tubules rénaux à l'épithélium intact et à structure homogène, sans aucune lésion apparente. À l'inverse, le groupe intoxiqué (CCl₄) présente des altérations néphrotoxiques marquées. On note une désorganisation structurelle de l'épithélium tubulaire, associée à un élargissement des espaces interstitiels. Les glomérules apparaissent rétractés et une hyperchromasie est observée, suggérant des phénomènes de nécrose ou de souffrance cellulaire. Chez le groupe standard, on constate une restauration partielle de l'architecture tubulaire, témoignant d'une amélioration morphologique par rapport au groupe intoxiqué. Concernant les lots traités par l'extrait de *Rubus ulmifolius*, l'architecture rénale tend à se normaliser. À la dose de 200 mg/kg, l'organisation des tubules et des glomérules est préservée, bien que la protection ne soit que partielle. L'effet est plus probant à la dose de 400 mg/kg, où l'on observe des tubules parfaitement structurés et des glomérules d'aspect normal. Cette

Résultats expérimentaux

restauration histologique, nettement supérieure à celle observée à faible dose, confirme l'effet dose-dépendant du pouvoir néphroprotecteur de *Rubus ulmifolius*.

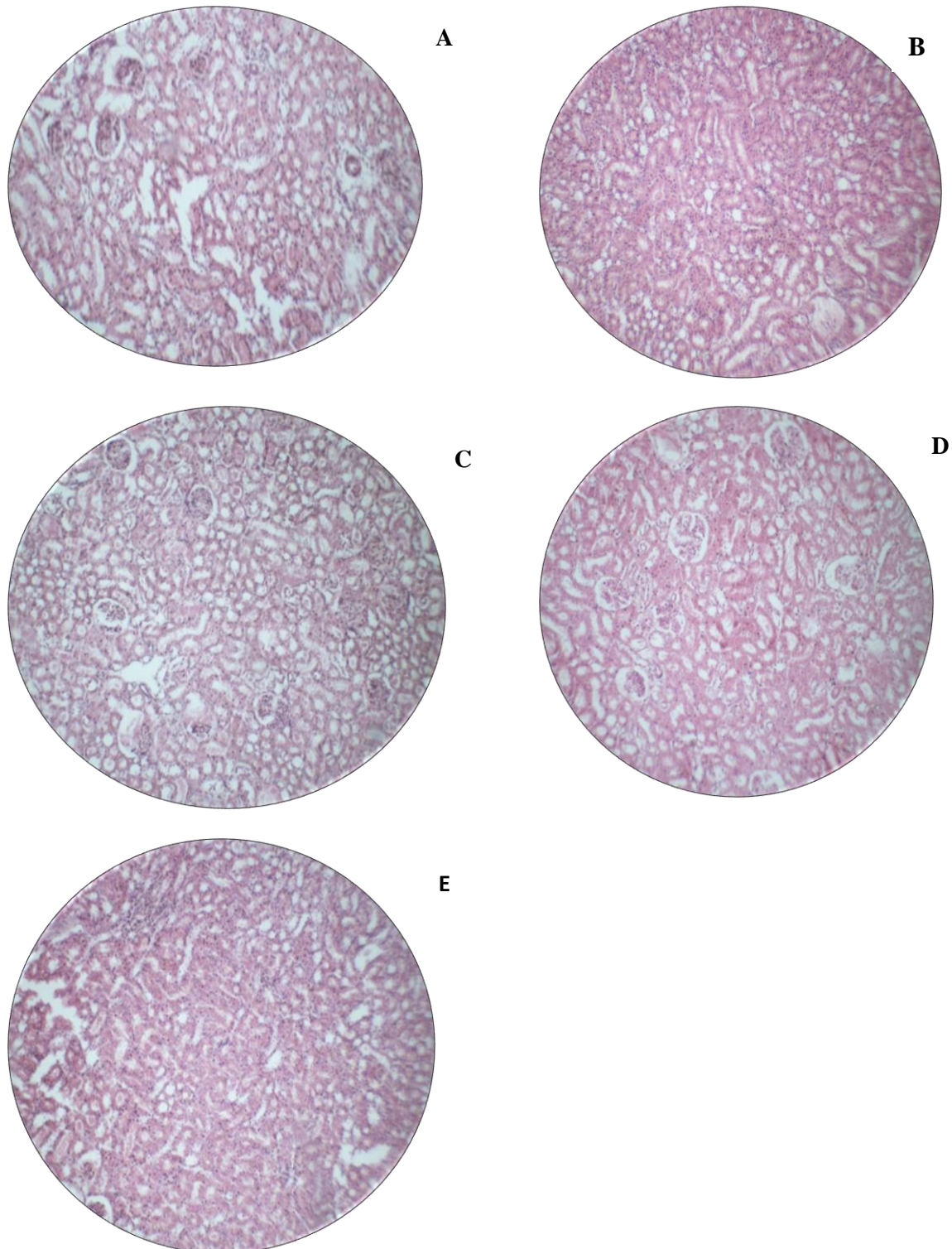


Figure 247: Coupes histologiques du rein de différents groupes (Gr X 20)

A : Témoin ; B : Intoxiqué ; C : Standard ; D : *Rubus ulmifolius* S.200mg/kg ; E : *Rubus ulmifolius* S.400mg/kg

Discussion générale

Discussion générale

Les plantes médicinales sont de véritables sources des substances bioactives qui présentent des bienfaits pour la santé. Ces extraits végétaux sont faits pour soulager diverses affections. D'ailleurs, de nombreux médicaments utilisés aujourd'hui trouvent leur origine dans les plantes, grâce au savoir ancestral et à la découverte de leurs ingrédients actifs. Ainsi, ces plantes et leurs extraits ne sont pas juste des remèdes anciens ; ils sont aussi une source de modèles prometteurs pour l'innovation pharmaceutique (Nyakudya *et al.*, 2020).

Les facteurs géographiques influencent souvent le recours à la médecine traditionnelle et à la phytothérapie. Le bassin méditerranéen, en particulier, est une région qui favorise le développement d'une flore très diverse, dont beaucoup possèdent des propriétés thérapeutiques précieuses (Cozzolino *et al.*, 2024). De nombreuses personnes, notamment en Méditerranée, continuent d'utiliser des plantes sauvages dans leurs traditions populaires locales (Marrelli *et al.*, 2020).

En outre, les plantes sauvages sont d'importantes sources de composés bioactifs, comme les caroténoïdes, les fibres et les composés phénoliques. Ces composés sont associés à des bienfaits, car ils contribuent à réduire les risques de nombreuses maladies chroniques (Cámara *et al.*, 2016).

Dans le cadre de notre recherche, nous nous sommes intéressés à une plante sauvage de la région méditerranéenne, le *Rubus ulmifolius*. La collecte a été effectuée sur les jeunes feuilles afin d'étudier ses effets thérapeutiques.

Afin d'évaluer la richesse de *Rubus ulmifolius* S. en composés polyphénoliques, différents extraits et fractions ont été préparés. Le dosage a été effectué en utilisant la méthode colorimétrique au Folin-Ciocalteu. L'extrait aqueux obtenu par infusion présente une teneur considérable de polyphénols totaux avec un taux de $343,02 \pm 10,39$ mg EAG/g équivalent d'acide gallique. Cette teneur est plus élevée par rapport à l'extrait organique avec un taux de $61,57 \pm 1,2$ mg EAG/g équivalent d'acide gallique.

De nombreuses études ont affirmé la richesse des feuilles de *Rubus ulmifolius* S. en polyphénols. (Boy *et al.*, 2021) ont trouvé une teneur de $953,61 \pm 76,27$ mg EAG/100 g de plante dans un extrait éthanolique préparé par ultrason. Aussi, l'étude de (Bramki *et al.*, 2024) qui ont utilisé des feuilles de *Rubus ulmifolius* S. de l'est algérien effectué avec l'extrait méthanol-eau, ont trouvé une teneur en phénols totaux de $523,25 \pm 3,53$ mg EAG/g. Ces valeurs sont supérieures à la nôtre.

Discussion générale

Nos résultats concordent avec ceux de **(Boy et al., 2021)** en utilisant l'agitation mécanique comme extraction, ont trouvé une valeur de $305,24 \pm 8,79$ mg EAG/100 g de plante. Nos résultats sont supérieurs à ceux de **(Luís et al., 2011; Tabarki et al., 2017; Mehio a, et al., 2025)** qui ont utilisé des extractions méthanoliques avec des teneurs de $167,6 \pm 6,1$ mg EAG/ g de la matière sèche, $53,32 \pm 2,1$ mg EAG/g, et $218,36 \pm 10,67$ mgEAG/g respectivement.

Les résultats du dosage montrent que l'extrait aqueux a une teneur en polyphénols élevé que l'extrait organique. Cela peut être dû à la méthode d'extraction, le type du solvant utilisé et la polarité du solvant comme a été détaillé par **(Ameer et al., 2017; Manousi et al., 2019)**.

L'extraction à l'eau chaude semble particulièrement efficace pour extraire les composés phénoliques de cette plante, probablement en raison de sa nature non toxique et de sa capacité à faciliter la libération de métabolites recherchés, tels que les phénols, dans les extraits végétaux **(Gallia et al., 2024)**.

De plus, **Theuma et Attard, (2020)** ont montré que l'eau chaude augmente la concentration en polyphénols en décomposant les parois cellulaires et d'autres composants, ce qui facilite leur libération pendant l'extraction. L'utilisation de l'eau comme solvant d'extraction est due aussi à sa polarité et non-inflammable. L'extraction à base eau est de plus en plus développées pour remplacer les solvants organiques dans des industries comme la pharmacie, l'agrochimie et la transformation alimentaire **(Albasri et Adham, 2025)**.

L'extrait de flavonoïdes de la phase acétate d'éthyle présente la teneur la plus élevée par rapport à celui de la fraction Ether diéthylique et n-butanol avec des valeurs de $40,21 \pm 0,5$ mg CEQ/g, $30,48 \pm 0,3$ mg CEQ/g, et de $16,54 \pm 0,47$ mg équivalent de catéchine/g de matière sèche, respectivement.

Nos résultats sont supérieurs à ceux de **(Bramki et al., 2024)** qui ont utilisé une extraction de macération à froid et qui a donné un taux de flavonoïdes totaux de $20,41 \pm 1,80$ mg équivalent de quercitine/g.

Bien que le choix des protocoles de dosage et des standards de références soit un facteur majeur de variation, d'autres éléments contribuent à la divergence des résultats. L'extraction liquide-liquide permet d'isoler et de concentrer les flavonoïdes en les séparant des autres composés. Cette technique permet aux flavonoïdes, en raison de leur polarité, migrent vers des solvants spécifiques. Les flavonoïdes aglycones sont solubles dans des solvants moins polaires comme

Discussion générale

l'acétate d'éthyle et l'éther diéthylique, tandis que les flavonoïdes glycosides restent dans la phase plus polaire (n-butanol) (A. K. Sen et al., 2020) .

La teneur en tannins condensé trouvé dans les feuilles de *Rubus ulmifolius* S.a présenté une teneur $44,5 \pm 0,22$ mg d'équivalent de catéchine/ g de matière sèche. Nos résultats dépassent ceux rapportés par (Luís et al., 2011) pour l'extrait méthanolique, qui ont rapporté une valeur de 21,9 mg d'équivalent d'acide gallique/g de matière sèche. Une autre étude récente de (Mehiou a et al., 2025) a indiqué que l'extrait méthanolique renfermait une teneur en tannins totaux de $139,58 \pm 5,86$ mg équivalent EAG/g réalisé sur l'extrait méthanolique.

Même au sein d'une seule espèce végétale, des facteurs tels que l'origine géographique, la saison de récolte, la composition du sol et les traitements post-récolte peuvent modifier de manière notable les profils chimiques (Aliu et al., 2025).

L'analyse quantitative de l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S.a été confirmée par la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. Cette analyse LC-MS/ESI a permis d'identifier 14 composés phénoliques, majoritairement l'acide quinique, la quercétine-3-O-rhamnoside et la lutéoline. Ces résultats sont en accord avec de précédentes études qui ont déjà confirmé la présence de l'acide quinique dans le fruit de *Rubus ulmifolius* S.(Da Silva et al., 2019) ainsi que de la quercétine-3-O-rhamnoside et de la lutéoline dans les fruits et les feuilles du genre de *Rubus* (Oszmiański et al., 2015; Candela et al., 2021). D'autres composés tels que l'acide gallique, la rutine, l'acide caféique et la quercétine ont également été identifiés dans les feuilles de *Rubus ulmifolius* S.(Luís et al., 2011; Akkari et al., 2016; Tabarki et al., 2017; Bramki et al., 2024).

L'étude menée par (Mehiou a, et al., 2025), sur les feuilles de *Rubus ulmifolius* S.récoltées au Maroc indique la présence de 16 composés polyphénoliques classés comme acides phénolique (acide néochlorogène, dérivé de l'acide p-coumaroylquinine, acide chlorogénique, acide 3-pcoumaryolquinique), des tannins (épiscétine, acide ellagique, dérivé galloyyl-bis-HHDP glucose), et flavonoïdes (kaempferol-3-O-arabino-zarabino-zarabino-zarabino-zaracino-1). Les résultats que nous avons obtenus diffèrent avec les données présentées ci-dessus.

Les polyphénols végétaux sont de puissants antioxydants, agissant via plusieurs mécanismes : ils piègent directement les radicaux libres, chélatent les métaux, inhibent la réduction du Fe^{3+} lors de la réaction de Fenton, et modulent l'expression d'enzymes antioxydantes endogènes telles que le SOD, la CAT et la GSH (Perron et Brumaghim, 2009).

Discussion générale

Cependant, l'efficacité de la bioactivité des polyphénols dépend fortement d'un paramètre crucial : leur biodisponibilité. L'action métabolique du microbiote intestinal sur les polyphénols peut renforcer leurs propriétés biologiques. Certains composés polyphénoliques subissent une transformation en métabolites bioactifs par des enzymes dérivées de l'hôte lors de leur entrée dans le tractus gastro-intestinal. D'autres, qui ne sont pas absorbés par l'intestin grêle, peuvent subir une fermentation et une transformation par le microbiote intestinal. Ce double processus contribue non seulement au traitement des maladies mais aussi au maintien d'une microécologie intestinale équilibrée (**Li et al., 2025**).

L'efficacité des composés bioactifs est intrinsèquement liée à leur biodisponibilité et à leur pharmacocinétique. L'estérification de l'acide quinique et de l'acide caféique forme l'acide chlorogénique. En raison de cette estérification, l'absorption de ce dernier est faible (**Karakaya, 2004**). Cet acide phénolique présente une activité antioxydante et anti-inflammatoire remarquable (**Da Silva et al., 2019; Park et al., 2024**).

Tandis que la quercitrine (quercétine-3-o-rhamnoside), une forme glycosylée de la quercétine, présente une absorption indirecte mais plus en moins forte (**Morand et al., 2000**). Ce flavonoïde a démontré sa capacité à protéger les cellules RAW 264.7 contre les réponses inflammatoires provoquées par le LPS, en bloquant les médiateurs pro-inflammatoires (**Cui et al., 2022**).

La lutéoléine est un flavone, qui est un puissant antioxydant, anti toxicité, anti-inflammatoire *in vivo* et hépato-protecteur, mais il présente une biodisponibilité très limitée (**Taheri et al., 2021**).

L'acide gallique a suscité un intérêt croissant en raison de ses puissantes propriétés pharmacologiques, notamment ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, la protection contre l'hépatotoxicité induite par le CCl₄. Cet acide est rapidement absorbé dans le système circulatoire et distribué à divers organes (**Chen et al., 2025**). La rutine est un composé flavonoïde naturel, a été précédemment isolé de plusieurs plantes, exerce un effet gastro protecteur contre l'éthanol chez le rat (**Abdelhafez et al., 2025**).

Pour cela, l'objectif est d'utiliser tous ces composés bioactifs qui agissent en synergie ciblant simultanément plusieurs voies biologiques, c'est le principal avantage des extraits de plante, ce qui a été confirmé dans l'étude publiée de (**Wagner et Ulrich-Merzenich, 2009**).

Discussion générale

L'évaluation du potentiel antioxydant de différents extraits de jeunes feuilles de *Rubus ulmifolius* S. a été effectuée par trois méthodes conventionnelles.

Cette plante sauvage a été étudiée ces dernières années, surtout les feuilles et les fruits en raison de sa richesse en polyphénols et leurs puissants antioxydants. L'activité antioxydante des plantes est influencée non seulement par le type de solvant ou la variété, mais aussi par l'utilisation de différentes méthodes (**Pérez et al., 2023**).

Par conséquent, la capacité antioxydante des extraits étudiés a été évaluée à l'aide de trois tests. Le test DPPH est la méthode la plus couramment utilisée pour évaluer la capacité antioxydante (**Angeli et al., 2024**). La méthode ABTS est basée sur la capacité des antioxydants à stabiliser les radicaux libres, ce qui entraîne une décoloration (**Minarti et al., 2024**). La méthode FRAP est une méthode colorimétrique basée sur la réduction des ions ferriques (Fe^{3+}) en ions ferreux (Fe^{2+}) (**Benzie et Devaki, 2017**).

Les extraits les plus polaires (aqueux, organique et tannique) montrent une activité antioxydante significativement plus élevée que les extraits moins polaires (acétate d'éthyle, n-butanol, éther diéthylique). Cette hypothèse a été confirmée par plusieurs études (**Nawaz et al., 2020; Ng et al., 2020**).

L'extrait aqueux est considéré comme le plus puissant antioxydant par rapport aux autres extraits. Une très faible IC_{50} dans les tests ABTS ($5,1 \pm 0,2 \mu\text{g/mL}$) et DPPH ($21 \pm 3 \mu\text{g/mL}$) ainsi que son faible EC_{50} en FRAP ($0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$) le placent comme un antioxydant exceptionnel, dépasse même l'acide gallique et l'acide ascorbique, des standards très puissants. L'extrait organique et tannique montre aussi une excellente activité antioxydante. L'efficacité antioxydante d'un extrait dépend de la méthode d'extraction, du type de test utilisé et des composés bioactifs présents (**Altemimi et al., 2017**).

Ces résultats sont confirmés par d'autres travaux. Nos résultats sont supérieurs avec ceux rapportés par (**Bramki et al., 2024**), sur le potentiel antioxydant de *Rubus ulmifolius* S. avec les tests DPPH, ABTS et FRAP, avec une valeur de IC_{50} de $98,82 \pm 1,01 \mu\text{g/mL}$, une valeur de IC_{50} de $4,20 \pm 0,13 \mu\text{g/mL}$, et une valeur $\text{A}_{0,5}$ de $94,09 \pm 1,40 \mu\text{g/mL}$, respectivement.

L'extrait méthanolique a montré une capacité marquée à neutraliser les radicaux libres DPPH, atteignant une inhibition maximale de $93.35 \pm 0.39\%$ à une concentration de $250 \mu\text{g/mL}$, avec une valeur de concentration inhibitrice à 50% (IC_{50}) de $86,49 \mu\text{g/mL}$. (**Mehiou a, et al., 2025**). Le même extrait dans une autre recherche a révélé un effet antioxydant marqué à neutraliser les

Discussion générale

radicaux libres DPPH, la réaction de Briggs-Rauscher (BR) et la capacité antioxydante équivalente au Trolox (TEAC), avec des valeurs de EC50 de $5,1 \pm 0,5$ $\mu\text{g/mL}$, $0,09 \pm 0,01$ $\mu\text{g/mL}$ d'équivalent résorcinol, et $3,8 \pm 0,3$ mM d'équivalent Trolox, respectivement (**Dall'Acqua et al., 2008**).

Une autre étude menée par d'**Akkari et ses collègues, 2016**, a révélé que les extraits aqueux, méthanoliques et chloroformiques de fruits de *Rubus ulmifolius* S. possédaient des valeurs de concentration inhibitrice à 50% (IC50) de $4,13$ $\mu\text{g/mL}$, $2,13$ $\mu\text{g/mL}$, et $45,54$ $\mu\text{g/mL}$, respectivement, pour le test DPPH, et des valeurs de IC50 de $1,80$ $\mu\text{g/mL}$, $1,19$ $\mu\text{g/mL}$, et $43,82$ $\mu\text{g/mL}$, respectivement, pour le test ABTS (**Akkari et al., 2016**).

De plus, l'extrait hydro-alcoolique de fleurs de *Rubus ulmifolius* S. a montré une activité antioxydante dans différents tests, y compris l'activité de piégeage du radical DPPH, le pouvoir réducteur, l'inhibition de la peroxydation lipidique à l'aide des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) et l'inhibition du blanchiment du β -carotène, avec des valeurs de EC50 de $34,23 \pm 2,75$ $\mu\text{g/mL}$, $29,27 \pm 0,80$ $\mu\text{g/mL}$, $1,58 \pm 0,07$ $\mu\text{g/mL}$, et $3,90 \pm 0,46$ $\mu\text{g/mL}$, respectivement (**Martins et al., 2014**).

L'étude de **Ali** et ses collaborateurs, a rapporté que les parties aériennes de *Rubus ulmifolius* S. a un effet antioxydant contre les radicaux libres DPPH, avec des inhibitions de $74,2 \pm 0,324\%$ et $83,16 \pm 0,091\%$ pour l'extrait riche en flavonoïdes et l'extrait méthanolique brut, respectivement, à une dose de 200 ppm. Cette activité est comparable à celle de la vitamine C utilisée comme contrôle positif ($87,26 \pm 0,128\%$ d'inhibition) (**Ali et al., 2017**).

Notre recherche étudie aussi l'effet cytotoxique des feuilles de *Rubus ulmifolius*. Nos résultats ont montré que l'extrait infusé ne présentait aucune cytotoxicité pour les cellules des macrophages RAW 264.7 à des concentrations de 1 mg/mL et 10 mg/mL.

Dans cette étude, la production de NO a été évaluée pour assurer l'effet anti-inflammatoire de l'extrait infusé, en utilisant le test de Griess. Bien que la production physiologique de NO joue un rôle majeur dans la défense de l'hôte contre divers pathogènes intracellulaires, sa surproduction peut être en partie responsable de la pathophysiologie de l'infection (**Li et al., 2002**). La suppression de l'augmentation de la production de NO peut être un plan efficace dans le traitement des maladies inflammatoires.

L'oxyde nitrique (NO) est synthétisé par de nombreux types cellulaires impliqués dans les réponses immunitaires et inflammatoires. L'isoforme inductible (type 2) de la NO synthase

Discussion générale

(iNOS) est l'enzyme principale responsable de cette synthèse, qui génère une production de NO élevée et prolongée. L'expression de l'iNOS est induite après stimulation par des médiateurs tels que les cytokines, le LPS (lipopolysaccharide) ou les ionophores calciques (**Calixto et al., 2003**).

Le NO est connu pour son rôle de régulateur du tonus musculaire lisse vasculaire. En revanche, le NO peut réagir avec l'anion superoxyde (O_2^-) pour former du peroxynitrite ($ONOO^-$), hautement cytotoxique. La lésion de l'endothélium vasculaire est toujours suivie d'une vasoconstriction, d'une agrégation plaquettaire et d'une adhésion des cellules inflammatoires, ce qui entraîne une augmentation de la production de NO et, par conséquent, d' $ONOO^-$. Associée à d'autres facteurs, la surproduction de NO est l'un des principaux facteurs impliqués dans le développement des plaques athéroscléreuse lipidiques (**Grotto et al., 2009**).

Les résultats anti-inflammatoires *in vitro* ont montré que les feuilles de *Rubus ulmifolius* S. réduisent de manière significative la production de NO ($IC_{50} = 122,5 \pm 0,62 \mu\text{g/mL}$) par rapport au standard testé, le N-nitro-L-arginine méthyl ester ($IC_{50} = 21,30 \pm 0,24 \mu\text{g/mL}$). Cette activité pourrait attribuer à l'action synergique de ses composés phénoliques.

Ces résultats s'alignent avec les effets inhibiteurs observés dans l'extrait méthanolique du fruit sauvage de *Rubus ulmifolius*, avec une inhibition de près de 60% et plus de 90% de la production de NO et du ligand de chimiokine (motif C-C) 20 (CCL20) dans les macrophages, respectivement (**Fazio et al., 2013**).

Nos données soutiennent la capacité de l'extrait aqueux des feuilles sauvages à inhiber les effets inflammatoires induits par le LPS, probablement en raison de sa haute capacité antioxydante et de sa composition riche en substances bioactives.

Dans les conditions inflammatoires chroniques, l'inhibition de la production de NO est considérée comme un avantage. Cette inhibition est perçue comme une cible thérapeutique visant à atténuer la réponse inflammatoire. Par conséquent, un certain nombre de plantes médicinales et de leurs composés isolés ont été analysés pour leur capacité à inhiber l'activité du NO (**Samiappan et Chalakoth, 2025**).

Les flavonoïdes, le résvératrol, la curcumine, la silymarine, la quercétine, et la luteoline sont des composés capables d'inhiber la synthèse de l'oxyde nitrique (**Calixto et al., 2003; Samiappan et Chalakoth, 2025**). Les flavonoïdes sont connus pour inhiber la production de

Discussion générale

iNOS afin de contrôler la progression de l'inflammation et de réduire le risque de développer des maladies chroniques (Nakadate *et al.*, 2025).

L'indice de sélectivité (SI) est utilisé pour évaluer la sécurité et l'efficacité de diverses molécules de médicaments. Un extrait avec un SI supérieur à 10 est considéré comme approprié pour une utilisation ultérieure (Chaniad *et al.*, 2022). Sur la base de ce critère, notre extrait est considéré comme un agent efficace et non cytotoxique.

L'étude *in vivo* a débuté par l'évaluation de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux à trois doses (400, 800 et 2000 mg/kg). Après une administration de 14 jours de l'extrait de *Rubus ulmifolius*, aucun signal n'a été marqué. L'étude n'a révélé aucune divergence notable entre les groupes ayant reçus l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius*. Ces données confirment la sécurité de cet extrait au-delà de 2000mg/kg. Une recherche antérieure a également documenté la toxicité aiguë jusqu'à un DL₅₀ 6000 mg/kg, cette dose est considérée comme non létale (Ali *et al.*, 2017).

Dans l'évaluation des effets anti-inflammatoires *in vivo* de l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius*, la carragénine est le modèle le plus utilisé dans l'étude expérimentale des réponses inflammatoires aiguës. Dans notre étude, la solution de carragénine a été induite une heure après le traitement avec l'extrait aqueux à deux doses (200mg/kg et 400 mg/kg) et le standard. Le standard utilisé été le Diclofenac, un anti-inflammatoire non stéroïdien de référence.

La carragénine est un composé isolé d'algues rouges. Il s'agit d'un polysaccharide sulfaté hydrosoluble issu de la matrice interne et des parois cellulaires des algues de la famille des Rhodophycées (Udayakumar *et al.*, 2023). L'œdème de patte induit par la carragénine est un modèle aigu bien connu de l'inflammation qui est largement utilisé pour dépister de nouveaux composés anti-inflammatoires (Mansouri *et al.*, 2015). La carragénine injectée dans les rongeurs provoque une réponse immunitaire innée classique caractérisée par un œdème de la patte, une migration des neutrophiles et de la douleur (Lopes *et al.*, 2020).

La réponse inflammatoire induite par la carragénine est médiée par des multiples mécanismes comme la libération d'eicosanoïdes, de cytokines, de chimiokines, de produits dérivés de mastocytes, de neuropeptides, de facteurs de transcription et l'implication de la migration des neutrophiles (Patil et Patil, 2017).

Les résultats de notre étude ont montré que l'extrait aqueux préparé par infusion de *Rubus ulmifolius* S. produisait des effets anti-inflammatoires dans l'œdème de la patte de rat induits par

Discussion générale

la carragénine de manière dose-dépendante. Et cet effet est observable à partir de la quatrième heure.

Ceci peut être expliqué du faite que la carragénine induit une inflammation biphasique comprenant une première phase qui se produit dans l'heure suivant l'injection de carragénine. Cette phase précoce est associée à la libération des amines vasoactives comme l'histamine, de la sérotonine et de bradykinine. Tandis que la phase tardive se produit dans la 3^{ème} heure et dure jusqu'à 6 heures; elle est associée à la formation des médiateurs lipidiques comme les prostaglandines, les protéases, et les lysosomes et en modulant l'action de cellules comme les neutrophiles (**Patil et Patil, 2017**).

On souligne qu'à la sixième heure, les doses de l'extrait (200mg/kg et 400 mg/kg) ont montré une réduction significative de diamètre de la patte avec un taux d'augmentation de 22.79% et 17.07%, respectivement, comparé au standard de 17.27%. On suggère que l'extrait inhibe la deuxième phase de l'inflammation induite par la carragénine.

Nos résultats rejoignent ceux de (**Pandey et al., 2013**) qui ont évalué l'extrait éthanolique de *Rubus ulmifolius* S.(plante entière) pour ses effets anti-inflammatoires à des doses de 200 et 400 mg/kg chez la souris. Cette étude utilise les tests de perméabilité vasculaire induite par l'acide acétique et d'œdème de l'oreille induit par l'huile de croton. Il a été conclu que l'extrait présentait un effet anti-inflammatoire significatif par rapport au Diclofenac sodique, qui a servi de référence.

Les AINS sont classés en deux catégories : les inhibiteurs non sélectifs qui bloquent à la fois la COX-1 et la COX-2, et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Le Diclofenac est un inhibiteur non sélectif de la cyclooxygénase (COX) lentement réversible et dépendant du temps (**Ahmadi et al., 2022**). Par ailleurs, son profil pharmacocinétique, notamment sa demi-vie plasmatique, limite son efficacité thérapeutique à une durée relativement courte, généralement estimée à un maximum de six heures, ce qui justifie son classement parmi les AINS à courte durée d'action (**Arfeen et al., 2024**).

Le modèle d'œdème de la patte, induit par la carragénine, est une méthode prophylactique utilisée pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des composés. Il est très sensible à l'action des AINS, dont le mécanisme d'action principal est l'inhibition de l'enzyme cyclooxygénase (COX). Cette enzyme est cruciale dans la synthèse des prostaglandines, qui sont des médiateurs clés de l'inflammation (**Nantel et al., 1999**).

Discussion générale

La réduction de l'inflammation, obtenue avec l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius*, peut être due à l'inhibition de l'enzyme cyclooxygénase. Cela suggère que ses composés bioactifs agissent de manière similaire aux AINS, en ciblant la voie des prostaglandines pour atténuer la réponse inflammatoire.

L'effet anti-œdémateux de feuilles de *Rubus ulmifolius* S. peut être attribué en raison de leur richesse en acides phénoliques, flavonoïdes et autres composés polyphénolique, qui sont connus pour réduire les réponses inflammatoires aux substances nocives (**Xie et al., 2024**).

Ces observations ont été confirmées par la mesure du stress oxydatif de l'hémolysât. L'injection de la carragénine provoque une augmentation de la production de MDA et une diminution des niveaux d'antioxydants, tels que la CAT, le GSH et la SOD (**Mehrzadi et al., 2021**). Cela suggère que l'inflammation induite par le carragénine cause des dommages oxydatifs importants.

Nos résultats montrent que l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. a significativement réduit le niveau de MDA et amélioré l'activité des antioxydants, comparé au groupe carragénine. L'extrait de *Rubus ulmifolius* S. pourrait avoir un fort potentiel anti-radicalaire sur les marqueurs du stress oxydatif. Ces résultats confirment sa capacité antioxydante et renforcent l'étude expérimentale faites *in vitro*.

L'évaluation *in vivo* de l'effet gastro protecteur de l'extrait aqueux préparé en infusion des feuilles de *Rubus ulmifolius* S. a été réalisée sur un modèle gastrique par l'induction de (HCL-éthanol). Ce modèle a été largement utilisé pour l'étude sur la pathogenèse de l'ulcère gastrique et l'évaluation de l'efficacité des médicaments antiulcéreux (**Liu et al., 2021**). Nous avons utilisé l'oméprazole 20 mg/kg comme standard. Ce médicament conventionnelle appartient à la famille des inhibiteurs de la pompe à protons et largement utilisé dans le traitement antiulcéreux (**Xie et al., 2020**). La dose sélectionnée pour cette étude a été utilisée dans de nombreuses recherches antérieures, où elle a démontré des effets protecteurs contre l'ulcère gastrique (**Hiromoto et al., 2021; Weng et al., 2024**).

L'analyse de la variation du poids de l'estomac a montré que l'extrait a un effet gastro-protecteur significatif et dose-dépendant. L'augmentation du poids de l'estomac dans le groupe ulcérigène est une preuve de l'inflammation et de l'œdème causés par l'agent (éthanol/HCl). L'exposition aiguë à l'agent ulcérigène induit des hémorragies, un œdème, une nécrose et une inflammation,

Discussion générale

tous ces facteurs contribuant à une augmentation du poids de l'estomac (**Hassan et al., 2023; Ghareeb et al., 2024**).

En contraste, le traitement avec l'extrait a entraîné une réduction significative de ce poids, ce qui indique qu'il a protégé la muqueuse gastrique des dommages. L'efficacité de l'extrait à la dose de 200 mg/kg était modérée, tandis que la dose plus élevée a eu un effet plus puissant, de manière similaire au médicament de référence, l'oméprazole.

L'augmentation du volume de suc gastrique observée dans le groupe ulcérigène confirme que l'agent (éthanol/HCl) a stimulé la muqueuse gastrique, celle-ci est un indicateur dans le développement des ulcères.

Cependant, le traitement avec l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius S.* a significativement réduit ce volume, démontrant sa capacité à inhiber la sécrétion d'acide. À la dose de 200 mg/kg, l'extrait a un effet comparable à l'oméprazole. Mais à une dose plus élevée, il a surpassé l'oméprazole, réduisant le volume du suc gastrique à un niveau presque normal qui lui confère une activité anti sécrétoire. Ces données suggèrent que l'extrait protège la paroi de l'estomac en ciblant l'un des principaux facteurs agressifs de l'ulcère.

L'acide gastrique prévient la prolifération bactérienne et les infections entériques, favorise la digestion des protéines et facilite l'absorption de la vitamine B12, du fer et du calcium. Cependant, un excès de sécrétion acide gastrique peut provoquer une gêne abdominale, des nausées, des vomissements, des brûlures d'estomac et des diarrhées ; un tel excès de sécrétion peut également augmenter le risque de développer un saignement gastro-intestinal, des ulcères gastro-duodénaux et un reflux gastro-œsophagien (**Lee et al., 2022**).

L'ulcère gastrique est multifactoriel, mais la sécrétion d'acide gastrique est toujours reconnue comme la cause centrale de cette maladie. En conséquent, la principale cible est le contrôle de cette sécrétion en utilisant des médicaments conventionnels. Ces derniers présentent une efficacité limitée contre les maladies gastriques et sont souvent associés à des effets secondaires graves. Les propriétés médicinales de nombreuses plantes ont confirmé leurs efficacités pour le traitement de diverses maladies gastriques (**De Lira Mota et al., 2009**).

Les groupes traités, en revanche, ont démontré une puissante capacité de l'extrait de *Rubus ulmifolius S.* à agir comme un agent anti-acide. À la dose de 400 mg/kg, l'extrait a réduit l'acidité à un niveau comparable à celui du groupe des rats sains et de l'oméprazole (le traitement

Discussion générale

standard). Bien que la dose de 200 mg/kg ait également eu un effet, il était moins prononcé, ce qui confirme que l'effet anti-acide de l'extrait est dose-dépendant.

Ces résultats sont renforcés par l'analyse de l'indice d'ulcère. Le prétraitement avec l'extrait préparé en infusion des jeunes feuilles de *Rubus ulmifolius* S. a non seulement réduit cet indice, mais à la dose de 400 mg/kg, il a atteint un pourcentage de protection de 95.20%, ce qui est comparable au pourcentage de protection par l'oméprazole (94.59%). Cette observation suggère que l'extrait peut renforcer les mécanismes de défense de la muqueuse. Cet effet est disproportionnel, plus l'indice d'ulcère est bas plus le pourcentage d'ulcère est grand.

Ces données concordent parfaitement avec d'autres travaux sur le genre *Rubus* à savoir l'extrait hydrométhanolique de *Rubus imperialis* qui présente une activité gastro-protectrice dans le modèle de l'ulcère induit par l'éthanol avec un pourcentage d'inhibition des lésions gastriques arrivant à 86% (**Berté et al., 2014**).

Ces observations confirment que l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. agit en premier temps à la réduction des facteurs agressifs (tels que l'acidité, le volume de suc gastrique et l'indice d'ulcère). Cette capacité fait de cet extrait un agent gastro-protecteur puissant, potentiellement comparable aux traitements conventionnels qui ciblent uniquement la sécrétion acide.

L'effet hépatoprotecteur et néphroprotecteur de l'extrait aqueux des jeunes feuilles de *Rubus ulmifolius* S. a été étudié *in vivo* en utilisant une seule injection intrapéritonéale de tétrachlorure de carbone (CCl₄) solubilisé dans l'huile d'olive. Le CCl₄ est une toxine très puissante, couramment utilisée en recherche pour induire une hépatotoxicité et une néphrotoxicité (**Kabbashi et al., 2024**). Le taux d'absorption par le système gastro-intestinal est rapide et fortement influencé par le régime alimentaire. Par exemple, les graisses et l'alcool accélèrent l'absorption du CCl₄ dans l'intestin (**Mrwad et al., 2025**).

Son mode d'action repose sur sa transformation métabolique en radicaux libres très réactifs, tels que le radical trichlorométhyle (CCl₃[·]) et le radical peroxyde de trichlorométhyle (CCl₃OO[·]). Ces radicaux libres endommagent les cellules des organes en déclenchant une peroxydation lipidique au niveau des membranes cellulaires. Cette destruction des membranes entraîne la libération d'enzymes hépatiques et une nécrose des tissus rénaux et du foie, ce qui altère leur structure et leurs fonctions (**Dalli et al., 2025; Mrwad et al., 2025**).

Discussion générale

Dans cette étude, la perte de poids observée dans le groupe intoxiqué est probablement due à la toxicité de ce composé, qui compromet l'absorption et la digestion des nutriments, causant des problèmes gastro-intestinaux (**Eidi et al., 2013**). En revanche, l'extrait aqueux des feuilles de *Rubus ulmifolius* S. a aidé à maintenir un poids corporel optimal par rapport au groupe intoxiqué, ce qui suggère que l'extrait est sans danger et que son effet protecteur est efficace.

Nos résultats ont dévoilé une augmentation du poids du foie et de l'indice hépatique dans le groupe intoxiqué, ce qui pourrait être dû à l'augmentation du degré de fibrose hépatique (**Rafiq et al., 2024**). La perméabilité accrue des membranes des hépatocytes, l'œdème cellulaire et la peroxydation lipidique peuvent provoquer l'accumulation des lipides et de collagène (**Eidi et al., 2013; Chae et al., 2014**). Cependant, l'indice hépatique était plus faible dans les groupes traités avec l'extrait. Aucune différence a été signalée pour le poids du rein et leur indice.

Ces examens ont été confirmés par la mesure des marqueurs de stress oxydatif. L'injection de CCL4 a entraîné une production accrue de MDA et une diminution des niveaux d'antioxydants comme la CAT, le GSH et la SOD. Le CCL4 favorise la production de différents radicaux libres, qui induisent une surproduction et une accumulation d'ERO. Cela augmente également la bêta-oxydation des acides gras polyinsaturés dans les cellules hépatiques, ce qui fait monter les niveaux de MDA (**El-Kot et al., 2023**).

Il est bien de noter que le tissu rénal disperse le CCl4 bien plus que le tissu hépatique. Le stress oxydatif causé par le CCl4 a été désigné comme responsable de la néphrotoxicité chez les rats. L'exposition au CCl4 entraîne des lésions rénales en créant des ERO (**Alrashdi et al., 2025**).

Le H₂O₂ est dégradé en eau et en oxygène par la CAT, ce qui protège les hépatocytes des dommages oxydatifs. Le GSH est consommé par les enzymes GPx et GST pour détoxifier le CCL4 et ses métabolites, ce qui explique sa carence. L'accumulation des ERO peut aussi endommager l'activité catalytique de la SOD (**El-Kot et al., 2023**).

Nos résultats démontrent que l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. et la vitamine C ont réduit efficacement les niveaux de MDA dans les tissus hépatiques et rénaux, et ont amélioré l'activité des antioxydants, comparativement au groupe intoxiqué.

En effet, la vitamine C est un puissant antioxydant, peut atténuer diverses lésions organiques en réduisant le stress oxydatif. Cet antioxydant peut également atténuer l'apoptose induite par

Discussion générale

les médicaments en neutralisant les anions superoxydes générés par les mitochondries dysfonctionnelles et réduire les dommages à l'ADN (**Azzam et al., 2025**).

L'extrait de *Rubus ulmifolius* S. pourrait avoir un potentiel anti-radicalaire élevé contre le stress oxydatif. Ces découvertes sont en accord avec des études antérieures qui ont rapporté un effet hépatoprotecteur significatif de différentes espèces de *Rubus* (**Hu et al., 2013; J. Li et al., 2015; Sun et al., 2017**). Ces résultats valident la capacité antioxydante de l'extrait de *Rubus ulmifolius* S. et confirment les observations faites *in vitro*. En effet, les antioxydants peuvent prévenir les dommages induits par le CCL4, notamment les dommages hépatiques, en empêchant la peroxydation lipidique (**Wahid et al., 2020**).

Les paramètres biochimiques soutiennent également l'hypothèse de l'effet hépatoprotecteur. L'évaluation des paramètres biochimiques sériques chez les rats est un outil précieux pour évaluer l'intégrité et la fonctionnalité des organes, ainsi que les risques, les pathologies et l'état de santé général du corps (**Lawal et al., 2016**).

Les enzymes hépatiques, telles que l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST), jouent un rôle crucial dans la conversion métabolique des protéines en énergie au sein des cellules du foie. Après la destruction des cellules hépatiques, ces enzymes sont libérées dans la circulation sanguine, ce qui entraîne une élévation de leur niveau dans le plasma. Cette élévation est souvent proportionnelle au degré d'hépatotoxicité. Par ailleurs, la phosphatase alcaline (PAL) est une hydrolase excrétée par la bile, principalement par les cellules biliaires. Des niveaux plus élevés de PAL peuvent indiquer une potentielle lésion hépatique et une obstruction de la sécrétion biliaire (**Yang et al., 2024**).

Une seule dose d'intoxication au CCL4 a augmenté les indicateurs biochimiques de la fonction hépatique. Cette augmentation marquée des niveaux d'enzymes hépatiques est une indication claire de lésions hépatiques aiguës et des dommages aux cellules du foie. Cela indique des dommages hépatiques substantiels, comme cela a été rapporté précédemment par (**Kostic et al., 2022**). Le CCL4 induit une altération du foie, ce qui déclenche la libération d'enzymes dans le sérum.

Cependant, le traitement avec l'extrait testé à des doses de 200 et 400 mg/kg a diminué ces biomarqueurs sériques. Le traitement avec les faibles et hautes doses d'extrait de *Rubus ulmifolius* S. a limité l'élévation des ALT, AST et PAL. La réduction des niveaux des marqueurs

Discussion générale

de la fonction hépatique est un indicateur de la prévention de la toxicité du CCL4 chez les rats. Cela suggère que l'extrait a le potentiel de stabiliser l'état fonctionnel normal du foie.

Ces résultats suggèrent que l'extrait de *Rubus ulmifolius* S.a montré un effet hépatoprotecteur et a réussi à atténuer les lésions hépatiques induites par une seule exposition au CCL4. Cela est principalement attribué à ses propriétés antioxydants et anti-radicalaires.

L'administration de CCL4 a entraîné aussi une détérioration marquée de la fonction rénale, qui provoque l'augmentation significative des taux sériques d'urée et de créatinine. Ces biomarqueurs sont des indicateurs reconnus de lésions rénales et de défaillance de l'excrétion urinaire.

L'urée et la créatinine sont des produits de métabolisme azotés que les reins éliminent du sang. Après l'administration de CCL4, cette fonction a été perturbée, et la quantité de créatinine excrétée du sang a diminué, comme l'indique l'augmentation notable de sa quantité dans le sang (**Alrashdi et al., 2025**).

Le traitement oral avec l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S.a décliné cet effet toxique, en réduisant de manière significative les niveaux de ces biomarqueurs. Cet effet est comparable à celui de la vitamine C, un antioxydant standard, soulignant ainsi la pertinence de l'extrait. L'efficacité s'est avérée dose-dépendante, avec la dose la plus élevée (400 mg/kg) démontrant la meilleure capacité à régulariser les paramètres rénaux vers des valeurs normales.

On suggère que la composition phytochimique de l'extrait de *Rubus ulmifolius* S.possède des propriétés anti-radicalaires et antioxydants capables de neutraliser les radicaux libres générés par le métabolisme du CCL4.

Cette action préventive protège les cellules rénales du stress oxydatif et des dommages cellulaires, évitant ainsi la libération d'urée et de créatinine dans le sang. Ces résultats concordent parfaitement avec les travaux de (**Ghalayini et al., 2011; Akhtar et al., 2017; Khoshnoud et al., 2017**), qui ont également rapporté les effets bénéfiques des plantes du genre *Rubus* sur la fonction rénale.

(**Akhtar et al., 2017**) ont rapporté que l'extrait de feuilles de *Rubus ulmifolius*, riche en composés phénoliques et en flavonoïdes, peut normaliser les profils hépatiques et rénaux des souris, ce qui suggère sa capacité à traiter les dommages au foie et aux reins.

Discussion générale

L'examen du tissu hépatique a révélé que l'intoxication au CCl₄ a causé des dommages morphologiques graves. On a observé une perturbation de l'architecture lobulaire, marquée par une congestion portale, des hémorragies focales et une infiltration par des cellules inflammatoires mononucléaires. Ces signes indiquent une inflammation aiguë et des lésions cellulaires importantes, ce qui est cohérent avec le rôle hépatotoxique bien établi du CCl₄.

En revanche, le traitement avec l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S.a montré un effet hépatoprotecteur notable. À la dose de 400 mg/kg, l'extrait a favorisé une régénération hépatique remarquable, par la présence d'hépatocytes d'apparence normale et un noyau distinct. Ces observations suggèrent que l'extrait a atténué le processus inflammatoire et a aidé à restaurer la structure du foie.

Pour l'analyse histologique des reins, des dommages pathologiques significatifs dans le groupe intoxiqué au CCL₄ ont été révélés, avec une dégénérescence glomérulaire et tubulaire. Ces observations confirment que le CCL₄ n'endommage non seulement le foie, mais qu'il cause aussi une néphro-toxicité sévère.

Cependant, l'administration de l'extrait de *Rubus ulmifolius* S.a permis de protéger les reins de ces lésions. Les reins traités par l'extrait sont apparus presque normaux, montrant seulement quelques lésions légères. Cet effet protecteur est apparu comme dose-dépendant, et il est comparable à l'efficacité de la vitamine C, un antioxydant connu.

Ces observations histopathologiques confirment que l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S.possède des propriétés hépato-protectrices et néphroprotectrices. Son action semble être liée à sa capacité à prévenir les dommages cellulaires et à maintenir la régénération des tissus, ce qui valide son potentiel thérapeutique contre les toxines.

Conclusion générale

Conclusion générale

La phytothérapie est un pilier de la médecine traditionnelle à travers le monde. Il est de plus en plus évident qu'il existe un lien direct entre les composés phytochimiques d'une plante et leurs effets pharmacologiques. De ce fait, les plantes médicinales sont devenues une source essentielle des molécules bioactives, Par ailleurs, les effets secondaires préoccupants des médicaments conventionnels incitent la population à se tourner vers la médecine traditionnelle.

Dans ce contexte, notre étude vise à valoriser les plantes d'intérêt thérapeutique et économique, en se concentrant sur la flore algérienne. Plus spécifiquement, nous nous sommes intéressés au *Rubus ulmifolius*, une plante sauvage qui n'avait pas encore fait l'objet d'études approfondies concernant ses activités biologiques. Notre étude a ciblé l'évaluation de la composition chimique, la toxicité *in vivo* et *in vitro*, l'effet anti-inflammatoire, effet anti-ulcéreux et l'effet anti-hépatotoxique de l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius*.

Les principaux résultats reposent sur l'analyse phytochimiques qui a prouvé un taux élevé en polyphénols dans l'extrait aqueux des feuilles de *Rubus ulmifolius* S.préparé en infusion. D'autre part, l'analyse LC-MS/ESI a prouvé la richesse de plante en composés polyphénoliques avec la présence de 14 composés, principalement les acides phénoliques et les flavonoïdes, majoritairement l'acide quinique, la quercitrine et la lutéoline.

Les résultats de l'activité antioxydante ont démontré que l'extrait aqueux de *Rubus ulmifolius* S.possède un puissant pouvoir de capture des radicaux libres DPPH et ABTS. Ce pouvoir antioxydant a été confirmé par le test de réduction du fer (FRAP), dépasse même les standards comme l'acide gallique et l'acide ascorbique.

Nos résultats montrent que l'extrait aqueux ne présente aucune cytotoxicité ni pour les cellules de macrophages RAW 264.7, ni chez les rats Wistar dans le cadre d'une toxicité aiguë.

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée à la fois *in vitro* et *in vivo*. Les deux tests ont démontré que l'extrait aqueux possède des effets inhibiteurs du NO et anti-œdémateux remarquables.

L'extrait aqueux a exercé un pouvoir gastro-protecteur contre l'ulcère induit par l'agent ulcèreogène (HCl/éthanol), avec un effet qui dépend de la dose et qui est comparable à celui de l'oméprazole.

Conclusion générale

L'action anti hépatotoxique contre les dommages induits par le CCl₄ a révélé un potentiel significatif de l'extrait étudié, sur plusieurs volets. En modulant les paramètres du stress oxydatif, les paramètres biochimiques ainsi que la restauration de l'architecture histologique.

Nos résultats soulignent que la plante possède des bienfaits potentiels pour la santé, ce qui justifie son utilisation dans les préparations alimentaires et pharmaceutiques.

De futures recherches pourraient s'orienter vers les pistes suivantes :

- Isoler et purifier les composés bioactifs responsables des effets précédentes et explorer de nouvelles voies des applications biotechnologiques et médicales ;
- Comparer les propriétés et la composition des jeunes feuilles de *Rubus ulmifolius* S. avec celles des feuilles matures ;
- Elargir le spectre d'activités biologiques afin de comprendre le mécanisme d'action des molécules et savoir leur site d'action au niveau de la cellule ;
- Explorer l'effet anti-cancéreux et l'effet antipyrétique de l'extrait ou de ses composés isolés ;
- Mener des études biologiques évaluant l'effet chronique de l'extrait de la plante sur le long terme ;
- Évaluer l'efficacité de l'extrait contre d'autres maladies inflammatoires ou auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, et d'autres affections auto-inflammatoires.

Références bibliographiques

- Abbas, A. K., Abbas PhD, Andrew H., A. K. /Lichtma. M. D., & Pillai MD Shiv, P. (2024). *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique* (7th ed.).
- Abbas, M. A., Kandil, Y. I., Disi, A. M., & Jaffal, S. M. (2019). Gastroprotective activity of *Loranthus acaciae* flower extract in a rodent model of ethanol-induced ulcer. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *44*(12), 1283–1288.
<https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0166>
- Abdelhafez, O. H., Shady, N. H., Hisham, M., Essa awad, K., Hashem, R. A., Fouad, R. A., Ahmed, H., Hassan, R. K., Gomaa, R. S., & Abdelmohsen, U. R. (2025). A Comprehensive Overview on the Role of Phytochemicals as Gastroprotective Agents. *Natural Product Communications*, *20*(4). <https://doi.org/10.1177/1934578X251329870>
- Abdu, S. M., Assefa, E. M., & Abdu, H. (2025). Prevalence and patterns of peptic ulcer disease in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, *25*(1).
<https://doi.org/10.1186/s12876-025-03906-y>
- Aftab, A., Khadija, M., Muhammad, A., Muhammad, A. S., Nadeem, M., Saeed, F., Hussain, M., & Jbawi, entessar al. (2024). The consequences of poor dietary patterns on the proliferation of non-alcoholic fatty liver disease. *Cogent Food & Agriculture*, *10*(1).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1080/23311932.2024.2325206>
- Ahmadi, M., Bekeschus, S., Weltmann, K.-D., Von Woedtke, T., & Wende, K. (2022). Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors. *RSC Medicinal Chemistry*, *13*(5), 471–496.
<https://doi.org/10.1039/D1MD00280E>
- Akhtar, K., Shah, S. W. A., Shah, A. A., Shoaib, M., Haleem, S. K., & Sultana, N. (2017). Pharmacological effect of *Rubus ulmifolius* Schott as antihyperglycemic and antihyperlipidemic on streptozotocin (STZ)-induced albino mice. *Applied Biological Chemistry*, *60*(4), 411–418. <https://doi.org/10.1007/s13765-017-0293-9>
- Akkari, H., Hajaji, S., B'chir, F., Rekik, M., & Gharbi, M. (2016). Correlation of polyphenolic content with radical-scavenging capacity and anthelmintic effects of *Rubus ulmifolius* (Rosaceae) against *Haemonchus contortus*. *Veterinary Parasitology*, *221*, 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.03.007>

Références bibliographiques

- Alamri, Z. Z. (2018). The role of liver in metabolism: an updated review with physiological emphasis. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 7(11), 2271. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20184211>
- Alamri, Z. Z. (2024). Protective and therapeutic effects of apigenin on thioacetamide-induced hepatotoxicity in male rats: physiological and morphological study. *Egyptian Liver Journal*, 14(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s43066-024-00318-7>
- Albasri, O. W. A., & Adham, L. S. (2025). Granted Patents Related to Green Solvents: A Review. *Haya: The Saudi Journal of Life Sciences*, 10(03), 60–73. <https://doi.org/10.36348/sjls.2025.v10i03.003>
- Ali, N., Shaoib, M., Shah, S. W. A., Shah, I., & Shuaib, M. (2017). Pharmacological profile of the aerial parts of *Rubus ulmifolius* Schott. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1564-z>
- Aliu, T. B., Obun, F. E., Raji, H., & Badmus, K. (2025). Safety Evaluation and Concerns of Natural Products in Traditional Medicine. *AROC in Pharmaceutical and Biotechnology*, 05(01), 9–17. <https://doi.org/10.53858/arocpb05010917>
- Alrashdi, B., Ashry, M., Germoush, M., Fouda, M., Farid, I., Massoud, D., Shaldoum, F., Moneim, A., Rab, A., Mahrous, M., Gadelmawla, M., & Askar, H. (2025). **Anti-nephrotoxic, antioxidant and anti-inflammatory efficiency of *Nigella sativa* ethanolic extract against CCl₄-induced nephrotoxicity in rats.** *Open Veterinary Journal*, 15(1), 402. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2025.v15.i1.36>
- Altemimi, A., Lakhssassi, N., Baharlouei, A., Watson, D., & Lightfoot, D. (2017). Phytochemicals: Extraction, Isolation, and Identification of Bioactive Compounds from Plant Extracts. *Plants*, 6(4), 42. <https://doi.org/10.3390/plants6040042>
- Amani, S. A., M.El-Meligy, R., & Gamal A. soliman. (2012). Natural products in treatment of ulcerative colitis and peptic ulcer. *Journal of Saudi Chemical Society*, 17(1), 101–104. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.03.002>
- Ameer, K., Shahbaz, H. M., & Kwon, J. (2017). Green Extraction Methods for Polyphenols from Plant Matrices and Their Byproducts: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(2), 295–315. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12253>

Références bibliographiques

- Angeli, L., Populin, F., Morozova, K., Ding, Y., Asma, U., Bolchini, S., Cebulj, A., Busatto, N., Costa, F., Ferrentino, G., & Scampicchio, M. (2024). Comparative analysis of antioxidant activity and capacity in apple varieties: Insights from stopped flow DPPH• kinetics, mass spectrometry and electrochemistry. *Food Bioscience*, 58, 103729. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.103729>
- Anoop, A., & Jegadeesan, M. (2003). Biochemical studies on the anti-ulcerogenic potential of *Hemidesmus indicus* R.Br. var. *indicus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 84(2–3), 149–156. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00291-X](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00291-X)
- Arfeen, M., Srivastava, A., Srivastava, N., Khan, R. A., Almahmoud, S. A., & Mohammed, H. A. (2024). Design, classification, and adverse effects of NSAIDs: A review on recent advancements. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 112, 117899. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2024.117899>
- Aslantürk, Ö. S. (2018). In Vitro Cytotoxicity and Cell Viability Assays: Principles, Advantages, and Disadvantages. In M. L. Larramendy & S. Soloneski (Eds.), *Genotoxicity - A Predictable Risk to Our Actual World*. InTech. <http://www.intechopen.com/books/genotoxicity-a-predictable-risk-to-our-actual-world/in-vitro-cytotoxicity-and-cell-viability-assays-principles-advantages-and-disadvantages>
- Atta, H., Raafat, A. A., & Mohamed F. Azzazy. (2023). Comprehensive Research Overview on Some Hepatoprotective and Nephroprotective Medicinal Plants. *International Journal of Environmental Studies and Researches*, 2(4), 161–175.
- Awuchi, C. G., Victory, S., & Amagwula, I. O. (2020). NUTRITIONAL DISEASES AND NUTRIENT TOXICITIES: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE DIETS AND NUTRITION FOR PREVENTION AND TREATMENT. *International Journal of Advanced Academic Research*, 6(1), 47. <https://www.researchgate.net/publication/338389172>
- Azzam, S. M., Anwar, H. M., Abd El-Slam, A. H., Diab, M. S. M., Ibrahim, H. M., Yousef, A. M., Sabry, F. M., Darwish, I. A., Kaliyamoorthy, K., Salem, G. E. M., & Elsanhory, H. M. A. (2025). The protective role of vitamin C against linezolid-induced hepato-renal toxicity in a rat model. *Frontiers in Pharmacology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1551062>

Références bibliographiques

- Bandeira Reidel, R. V., Melai, B., Cioni, P., Flamini, G., & Pistelli, L. (2016). Aroma Profile of *Rubus ulmifolius* Flowers and Fruits During Different Ontogenetic Phases. *Chemistry & Biodiversity*, *13*(12), 1776–1784. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201600170>
- Bennour, N., Mighri, H., Eljani, H., Zammouri, T., & Akrou, A. (2020). Effect of solvent evaporation method on phenolic compounds and the antioxidant activity of *Moringa oleifera* cultivated in Southern Tunisia. *South African Journal of Botany*, *129*, 181–190. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.05.005>
- Benzie, I. F. F., & Devaki, M. (2017). The ferric reducing/antioxidant power (FRAP) assay for non-enzymatic antioxidant capacity: concepts, procedures, limitations and applications. In R. Apak, E. Capanoglu, & F. Shahidi (Eds.), *Measurement of Antioxidant Activity & Capacity* (pp. 77–106). John Wiley & Sons, Ltd. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119135388.ch5>
- Bereda, G. (2022). Peptic Ulcer Disease: Definition, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*, *1*(2).
- Berté, P. E., Da Silva Lopes, J., Comandulli, N. G., Rangel, D. W., Monache, F. D., Filho, V. C., Niero, R., & De Andrade, S. F. (2014). Evaluation of the gastroprotective activity of the extracts, fractions, and pure compounds obtained from aerial parts of *Rubus imperialis* in different experimental models. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *387*(4), 313–319. <https://doi.org/10.1007/s00210-013-0954-0>
- Bhatt, S. C., Naik, B., Kumar, V., Gupta, A. K., Kumar, S., Preet, M. S., Sharma, N., & Rustagi, S. (2023). Untapped potential of non-conventional rubus species: bioactivity, nutrition, and livelihood opportunities. *Plant Methods*, *19*(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s13007-023-01094-y>
- BORNHORST, G. M., & SINGH, R. P. (2012). Bolus Formation and Disintegration during Digestion of Food Carbohydrates. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *11*(2), 101–118. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2011.00172.x>
- Boy, F. R., Casquete, R., Martínez, A., Córdoba, M. D. G., Ruíz-Moyano, S., & Benito, M. J. (2021). Antioxidant, Antihypertensive and Antimicrobial Properties of Phenolic Compounds Obtained from Native Plants by Different Extraction Methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(5), 2475.

Références bibliographiques

<https://doi.org/10.3390/ijerph18052475>

Bozhkov, A., Ionov, I., Kurhuzova, N., Novikova, A., Katerynych, O., & Akzhyhitov, R. (2022). Vitamin A intake forms resistance to hypervitaminosis A and affects the functional activity of the liver. *Clinical Nutrition Open Science*, *41*, 89–97.

<https://doi.org/10.1016/j.nutos.2021.12.003>

Bramki, A., Barboucha, G., Benslama, O., Seglab, F., Makhoul, F. Z., Nessah, S., Bensouici, C., Masi, M., & Shaito, A. A. (2025). Therapeutic Insights into *Rubus ulmifolius* Schott Leaf Extract: In Vitro Antifungal, Enzyme Inhibition, and Anticancer Activities Integrated with Network Pharmacology and Molecular Docking Analyses of Colorectal and Ovarian Cancer. *Pharmaceuticals*, *18*(10), 1563.

<https://doi.org/10.3390/ph18101563>

Bramki, A., Benouchenne, D., Salvatore, M. M., Benslama, O., Andolfi, A., Rahim, N., Moussaoui, M., Ramoul, S., Nessah, S., Barboucha, G., Bensouici, C., Cimmino, A., Zorrilla, J. G., & Masi, M. (2024). In Vitro and In Silico Biological Activities Investigation of Ethyl Acetate Extract of *Rubus ulmifolius* Schott Leaves Collected in Algeria. *Plants*, *13*(23), 3425. <https://doi.org/10.3390/plants13233425>

Bruneton, J. (1999). *Pharmacognosie : Phytochimie - Plantes Médicinales* (5th ed). Technique et Documentation.

Buczyński, K., Kapłan, M., & Jarosz, Z. (2024). Review of the Report on the Nutritional and Health-Promoting Values of Species of the *Rubus* L. Genus. *Agriculture*, *14*(8), 1324.

<https://doi.org/10.3390/agriculture14081324>

Bussmann. (2025). Ethnobotany of the Mountain Regions of Eastern Europe: Carpathians. In *Ethnobotany of Mountain Regions* (1st ed. 20). Springer Nature Switzerland.

<https://doi.org/10.1007/978-3-031-87802-2>

Butler, L. G., Price, M. L., & Brotherton, J. E. (1982). Vanillin assay for proanthocyanidins (condensed tannins): modification of the solvent for estimation of the degree of polymerization. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *30*(6), 1087–1089.

<https://doi.org/10.1021/jf00114a020>

Calixto, J. B., Otuki, M. F., & Santos, A. R. S. (2003). Anti-Inflammatory Compounds of Plant Origin. Part I. Action on Arachidonic Acid Pathway, Nitric Oxide and Nuclear

Références bibliographiques

- Factor κ B (NF- κ B). *Planta Medica*, 69(11), 973–983. <https://doi.org/10.1055/s-2003-45141>
- Cámara, M., Fernández-Ruiz, V., & Ruiz-Rodríguez, B. M. (2016). Wild Edible Plants as Sources of Carotenoids, Fibre, Phenolics and Other Non-Nutrient Bioactive Compounds. In M. D. C. Sánchez-Mata & J. Tardío (Eds.), *Mediterranean Wild Edible Plants* (pp. 187–205). Springer New York. http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-3329-7_9
- Camps, J. (2014). Oxidative stress and inflammation in non-communicable diseases: molecular mechanisms and perspectives in therapeutics. In *Advances in experimental medicine and biology*. Springer.
- Candela, R. G., Lazzara, G., Piacente, S., Bruno, M., Cavallaro, G., & Badalamenti, N. (2021). Conversion of Organic Dyes into Pigments: Extraction of Flavonoids from Blackberries (*Rubus ulmifolius*) and Stabilization. *Molecules*, 26(20), 6278. <https://doi.org/10.3390/molecules26206278>
- Carabotti, M., Annibale, B., & Lahner, E. (2021). Common Pitfalls in the Management of Patients with Micronutrient Deficiency: Keep in Mind the Stomach. *Nutrients*, 13(1), 208. <https://doi.org/10.3390/nu13010208>
- Castro, R. I., Vásquez-Rojas, C., Cortiella, M. G. I., Parra-Palma, C., Ramos, P., & Morales-Quintana, L. (2022). Evolution of the Volatile Organic Compounds, Phenols and Antioxidant Capacity during Fruit Ripening and Development of *Rubus ulmifolius* Schott Fruits. *Horticulturae*, 9(1), 13. <https://doi.org/10.3390/horticulturae9010013>
- Catala, A. (2012). *Lipid Peroxidation* (A. Catala (Ed.)). InTech. <https://doi.org/10.5772/2929>
- Chae, H.-J., Yim, J.-E., Kim, K.-A., & Chyun, J.-H. (2014). Hepatoprotective effects of *Rubus coreanus* miquel concentrates on liver injuries induced by carbon tetrachloride in rats. *Nutrition Research and Practice*, 8(1), 40. <https://doi.org/10.4162/nrp.2014.8.1.40>
- Chai, J. (2011). *Peptic Ulcer Disease*. IntechOpen. https://www.researchgate.net/profile/Gudisa-Bereda/publication/360457776_Definition_Pathophysiology_and_Treatment/links/62780619b1ad9f66c8ad0254/Definition-Pathophysiology-and-Treatment.pdf
- Chaniad, P., Phuwajaroanpong, A., Techarang, T., Viriyavejakul, P., Chukaew, A., &

Références bibliographiques

- Punsawad, C. (2022). Antiplasmodial activity and cytotoxicity of plant extracts from the Asteraceae and Rubiaceae families. *Heliyon*, 8(1), e08848. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e08848>
- Chauhan, E. S., & Chauhan, U. (2022). Nutritional and Bioactive Properties of *Rubus ulmifolius* Schott (Blackberry): A Review. *Asian Journal of Dairy and Food Research*, Of. <https://doi.org/10.18805/ajdfr.dr-1920>
- 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, P., Zou, F., & Liu, W. (2025). Recent advancement in prevention against hepatotoxicity, molecular mechanisms, and bioavailability of gallic acid, a natural phenolic compound: challenges and perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1549526. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1549526>
- Cherrada, N., Chemsas, A. E., Gheraissa, N., Laib, I., Gueboudji, Z., EL-Shazly, M., Zaater, A., Abid, A., Sweilam, S. H., Emran, T. B., Nani, S., Benamor, B., Ghemam Amara, D., Atoki, A. V., & Messaoudi, M. (2024). Gastroprotective Efficacy of North African Medicinal Plants: A Review on Their Therapeutic Potential for Peptic Ulcers. *Food Science & Nutrition*, 12(11), 8793–8824. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4536>
- Chi, S.-C., & Won Jun, H. (1990). Anti-inflammatory Activity of Ketoprofen Gel on Carrageenan-Induced Paw Edema in Rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(11), 974–977. <https://doi.org/10.1002/jps.2600791106>
- Chin, J. W., Abdullah, R., Tan, B. W. W., Wong, K. W., & Khor, B.-H. (2025). Prevalence and patterns of complementary and alternative medicine usage among adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Integrative Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2025.05.001>
- Chitturi, S., & Farrell, G. C. (2011). Drug-Induced Liver Disease. In *Schiff's Diseases of the Liver* (1st ed., pp. 703–783). Wiley. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119950509.ch27>
- Chiu, H.-F., Venkatakrishnan, K., Golovinskaia, O., & Wang, C.-K. (2021). Gastroprotective Effects of Polyphenols against Various Gastro-Intestinal Disorders: A Mini-Review with

Références bibliographiques

- Special Focus on Clinical Evidence. *Molecules*, 26(7), 2090.
<https://doi.org/10.3390/molecules26072090>
- Chopra, D., Shukla, S., Rana, P., Kamar, M. D., Gaur, P., Bala, M., & Pathaniya, D. (2024). Overview of Inflammation. In A. Tripathi, A. Dwivedi, S. Gupta, & S. Poojan (Eds.), *Inflammation Resolution and Chronic Diseases* (pp. 1–18). Springer Nature Singapore.
https://link.springer.com/10.1007/978-981-97-0157-5_1
- Collège français des enseignants universitaires de physiologie en santé (CFEUPS), F. par son président G. F. F. (2025). *Référentiel de physiologie*.
- Corsi, L., Avallone, R., Cosenza, F., Farina, F., Baraldi, C., & Baraldi, M. (2002). Antiproliferative effects of *Ceratonia siliqua* L. on mouse hepatocellular carcinoma cell line. *Fitoterapia*, 73(7–8), 674–684.
- Cozzolino, A., Motti, R., Carteni, F., De Magistris, A., Gherardelli, M., & Vitasović-Kosić, I. (2024). Horticultural Food Plants in Traditional Herbal Medicine in the Mediterranean Basin: A Review. *Horticulturae*, 10(7), 684.
<https://doi.org/10.3390/horticulturae10070684>
- Cui, J., Zong, W., Zhao, N., & Yuan, R. (2022). Burdock (*Arctium lappa* L.) leaf flavonoids rich in morin and quercetin 3-O-rhamnoside ameliorate lipopolysaccharide-induced inflammation and oxidative stress in RAW264.7 cells. *Food Science & Nutrition*, 10(8), 2718–2726. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2875>
- Da Silva, L. P., Pereira, E., Pires, T. C. S. P., Alves, M. J., Pereira, O. R., Barros, L., & Ferreira, I. C. F. R. (2019). *Rubus ulmifolius* Schott fruits: A detailed study of its nutritional, chemical and bioactive properties. *Food Research International*, 119, 34–43.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.01.052>
- Dai, J., & Mumper, R. J. (2010). Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. *Molecules*, 15(10), 7313–7352.
<https://doi.org/10.3390/molecules15107313>
- Dall'Acqua, S., Cervellati, R., Loi, M. C., & Innocenti, G. (2008). Evaluation of in vitro antioxidant properties of some traditional Sardinian medicinal plants: Investigation of the high antioxidant capacity of *Rubus ulmifolius*. *Food Chemistry*, 106(2), 745–749.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.06.055>

Références bibliographiques

- Dalli, M., Daoudi, N. E., Azizi, S., Roubi, M., Alami Merrouni, I., Souna, F., Choukri, M., Kim, B., & Gseyra, N. (2025). Harnessing the Hepatoprotective and Nephroprotective Potential of *Nigella sativa* Fractions via per os Administration in CCl₄-Intoxicated Wistar Rats: A Mixed Approach. *Pharmaceuticals*, *18*(8), 1147. <https://doi.org/10.3390/ph18081147>
- Damergi, B., Essid, R., Fares, N., Khadraoui, N., Ageitos, L., Ben Alaya, A., Gharbi, D., Abid, I., Rashed Alothman, M., Limam, F., Rodríguez, J., Jiménez, C., & Tabbene, O. (2023). *Datura stramonium* Flowers as a Potential Natural Resource of Bioactive Molecules: Identification of Anti-Inflammatory Agents and Molecular Docking Analysis. *Molecules*, *28*(13), 5195. <https://doi.org/10.3390/molecules28135195>
- De Lira Mota, K. S., Dias, G. E. N., Pinto, M. E. F., Luiz-Ferreira, Â., Monteiro Souza-Brito, A. R., Hiruma-Lima, C. A., Barbosa-Filho, J. M., & Batista, L. M. (2009). Flavonoids with Gastroprotective Activity. *Molecules*, *14*(3), 979–1012. <https://doi.org/10.3390/molecules14030979>
- Devi, A. T., Nagaraj, R., Prasad, A., Lakkappa, D. B., Zameer, F., & Nagalingaswamy, N. P. M. (2023). Nephrolithiasis: Insights into Biomimics, Pathogenesis, and Pharmacology. *Clinical Complementary Medicine and Pharmacology*, *3*(2), 100077. <https://doi.org/10.1016/j.ccmp.2022.100077>
- Dubey, A. K., Lavanya, L., Sadananda, D., Gouthami, K., Elfansu, K., Singh, A., & Singh, A. (2021). Inferences of Carbon Dioxide in Present-Day Cell Culture Systems: An Unacknowledged Problem and Perspectives. *Austin Therapeutics*, *6*(1). <https://doi.org/10.26420/austintherapeutics.2021.1033>
- Dumé, G., Gauberville, C., Mansion, D., Rameau, J.-C., Bardat, J., Bruno, É., & Keller, R. (2018). *Flore forestière française. 1: Plaines et collines / G. Dumé, C. Gauberville, D. Mansion, J.-C. Rameau †, J. Bardat, É. Bruno, R. Keller †* (Nouvelle é). Institut pour le développement forestier.
- Dupas, J.-L., & Grigy, C. (2004). Traitements curatif et préventif des ulcères gastro-duodénaux induits par les AINS. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, *28*, 77–83. [https://doi.org/10.1016/s0399-8320\(04\)95282-7](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(04)95282-7)
- Eidi, A., Moghadam, J. Z., Mortazavi, P., Rezazadeh, S., & Olamafar, S. (2013).

Références bibliographiques

- Hepatoprotective effects of *Juglans regia* extract against CCl₄ -induced oxidative damage in rats. *Pharmaceutical Biology*, 51(5), 558–565.
<https://doi.org/10.3109/13880209.2012.749920>
- Ekpo, G. I., Ofem Effiom, E., Ndodo, O., Nseobong, B., Obinaju Effiong, B., Anietie Eyo, R., Uduak, L., Saviour, U., & Ubana, E. (2024). Quercetin and hesperidin protection against hepato-renal damage occasioned by carbon tetrachloride (CCL4) in a rat model. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 11, 100429.
<https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2024.100429>
- El-Kot, S. M., Wanas, W., Hafez, A. M., Mahmoud, N. A., Tolba, A. M., Younis, A. H., Sayed, G. El, & Abdelwahab, H. E. (2023). Effect of silymarin on the relative gene expressions of some inflammatory cytokines in the liver of CCl₄-intoxicated male rats. *Scientific Reports*, 13(1), 15245. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42250-7>
- El Bouazzi, O. (2020). Les Effets Indésirables : Définition, Classification, Diagnostique Et Facteurs. *European Scientific Journal, ESJ*, 16(18), 255.
<https://doi.org/10.19044/esj.2020.v16n18p255>
- El Ouederni, A. R., Omrani, R., El Ouederni, N., El ouederni, Y., Katar, A., Amdouni, N., & Hedhili, A. (2024). A field Exploration and Inventory of the Most Toxic Plants of Southern Flora Tunisian. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 58, 720–731. <https://doi.org/10.5530/ijper.58.3s.75>
- Essid, R., Rahali, F. Z., Msaada, K., Sghair, I., Hammami, M., Bouratbine, A., Aoun, K., & Limam, F. (2015). Antileishmanial and cytotoxic potential of essential oils from medicinal plants in Northern Tunisia. *Industrial Crops and Products*, 77, 795–802.
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.09.049>
- Etani, R., Kataoka, T., Kanzaki, N., Sakoda, A., Tanaka, H., Ishimori, Y., Mitsunobu, F., Taguchi, T., & Yamaoka, K. (2017). Protective effects of hot spring water drinking and radon inhalation on ethanol-induced gastric mucosal injury in mice. *Journal of Radiation Research*, 58(5), 614–625. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrx021>
- Evans, R., Frayn, K., & Raynaud de Mauverger, E. (2024). *Le Métabolisme Humain Et Sa Régulation*. Elsevier.
- Farzaneh, V., & Carvalho, I. S. (2015). A review of the health benefit potentials of herbal

Références bibliographiques

- plant infusions and their mechanism of actions. *Industrial Crops and Products*, 65, 247–258. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.10.057>
- Fazio, A., Plastina, P., Meijerink, J., Witkamp, R. F., & Gabriele, B. (2013). Comparative analyses of seeds of wild fruits of *Rubus* and *Sambucus* species from Southern Italy: Fatty acid composition of the oil, total phenolic content, antioxidant and anti-inflammatory properties of the methanolic extracts. *Food Chemistry*, 140(4), 817–824. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.11.010>
- Ferrer-Gallego, P. P., & Van De Beek, A. (2021). On *Rubus ulmifolius* (Rosaceae) and related taxa. *Phytotaxa*, 523(2), 155–166. <https://doi.org/10.11646/phytotaxa.523.2.3>
- Flamini, G., Catalano, S., Caponi, C., Panizzi, L., & Morelli, I. (2002). Three anthrones from *Rubus ulmifolius*. *Phytochemistry*, 59(8), 873–876. [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(02\)00012-2](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(02)00012-2)
- Gallia, M. C., Ferrari, A., Bajda, L., & Bongiovanni, G. A. (2024). Antioxidant activity and phenolic content of herbal infusions from medicinal plants used in Argentina. *Food Production, Processing and Nutrition*, 6(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s43014-024-00224-w>
- 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 (Eds.), *Immunopharmacology and Inflammation* (pp. 3–32). Springer International Publishing. http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-77658-3_1
- Gao, R., Yuan, Z., Zhao, Z., & Gao, X. (1998). Mechanism of pyrogallol autoxidation and determination of superoxide dismutase enzyme activity. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 45(1), 41–45. [https://doi.org/10.1016/S0302-4598\(98\)00072-5](https://doi.org/10.1016/S0302-4598(98)00072-5)
- Garg, V., Narang, P., & Taneja, R. (2022). Antacids revisited: review on contemporary facts and relevance for self-management. *Journal of International Medical Research*, 50(3). <https://doi.org/10.1177/03000605221086457>
- 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 (Eds.), *Immunotoxicity Testing* (Vol. 1803, pp. 57–79). Springer New York. http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-8549-4_5

Références bibliographiques

- Ghalayini, I. F., Al-Ghazo, M. A., & Harfeil, M. N. A. (2011). Prophylaxis and therapeutic effects of raspberry (*Rubus idaeus*) on renal stone formation in Balb/c mice. *International Braz. J. Urol.*, *37*(2), 259–267. <https://doi.org/10.1590/S1677-55382011000200013>
- Ghanemi, F. Z., Belarbi, M., Fluckiger, A., Nani, A., Dumont, A., De Rosny, C., Aboura, I., Khan, A. S., Murtaza, B., Benammar, C., Lahfa, B. F., Patoli, D., Delmas, D., Rébé, C., Apétoh, L., Khan, N. A., Ghringhelli, F., Rialland, M., & Hichami, A. (2017). Carob leaf polyphenols trigger intrinsic apoptotic pathway and induce cell cycle arrest in colon cancer cells. *Journal of Functional Foods*, *33*, 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.03.032>
- Ghareeb, M. A., Mohammed, H. S., Aboushousha, T., Lotfy, D. M., El-Shazly, M. A. M., Sobeh, M., & Taha, E. F. S. (2024). *Ipomoea carnea* mitigates ethanol-induced ulcers in irradiated rats via Nrf2/HO-1 pathway: an in vivo and in silico study. *Scientific Reports*, *14*(1), 3469. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53336-1>
- Ginès, P., Krag, A., Abraldes, J. G., Solà, E., Fabrellas, N., & Kamath, P. S. (2021). Liver cirrhosis. *The Lancet*, *398*(10308), 1359–1376. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01374-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01374-x)
- González-Tejero, M. R., Casares-Porcel, M., Sánchez-Rojas, C. P., Ramiro-Gutiérrez, J. M., Molero-Mesa, J., Pieroni, A., Giusti, M. E., Censorii, E., De Pasquale, C., Della, A., Paraskeva-Hadjichambi, D., Hadjichambis, A., Houmani, Z., El-Demerdash, M., El-Zayat, M., Hmamouchi, M., & ElJohrig, S. (2008). Medicinal plants in the Mediterranean area: Synthesis of the results of the project Rubia. *Journal of Ethnopharmacology*, *116*(2), 341–357. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.11.045>
- Gouda, N. A., Alshammari, S. O., Abourehab, M. A. S., Alshammari, Q. A., & Elkamhawy, A. (2023). Therapeutic potential of natural products in inflammation: underlying molecular mechanisms, clinical outcomes, technological advances, and future perspectives. *Inflammopharmacology*, *31*(6), 2857–2883. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01366-y>
- Gracia MC. (2016). Inflammatory, autoimmune, chronic diseases: Bad diet and physical inactivity are causes or effects? *Medical Hypotheses*, *66*(5), 939–944. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.11.033>

Références bibliographiques

- Granner, D. K. (2003). *Biochimie de Harper* (2e éd). De Boeck.
- Grisham, M. B., Jourd'Heuil, D., & Wink, D. A. (1999). I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 276(2), G315–G321. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1999.276.2.G315>
- Grotto, D., Maria, L. S., Valentini, J., Paniz, C., Schmitt, G., Garcia, S. C., Pomblum, V. J., Rocha, J. B. T., & Farina, M. (2009). Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects FOR malondialdehyde quantification. *Química Nova*, 32(1), 169–174. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000100032>
- Guerra-Valle, M., Orellana-Palma, P., & Petzold, G. (2022). Plant-Based Polyphenols: Anti-Helicobacter pylori Effect and Improvement of Gut Microbiota. *Antioxidants*, 11(1), 109. <https://doi.org/10.3390/antiox11010109>
- Gueutin, V., Deray, G., & Isnard-Bagnis, C. (2012). Physiologie rénale. *Bulletin du Cancer*, 99(3), 237–249. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1482>
- Gülçin, İ. (2015). Fe³⁺–Fe²⁺ Transformation Method: An Important Antioxidant Assay. In D. Armstrong (Ed.), *Advanced Protocols in Oxidative Stress III* (Vol. 1208, pp. 233–246). Springer New York. https://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-1441-8_17
- Gulcin, İ., & Alwasel, S. H. (2023). DPPH Radical Scavenging Assay. *Processes*, 11(8), 2248. <https://doi.org/10.3390/pr11082248>
- Gulcin, İ., & Alwasel, S. H. (2025). Fe³⁺ Reducing Power as the Most Common Assay for Understanding the Biological Functions of Antioxidants. *Processes*, 13(5), 1296. <https://doi.org/10.3390/pr13051296>
- Gupta, A., Shetty, S., Mutalik, S., Chandrashekar H, R., K, N., Mathew, E. M., Jha, A., Mishra, B., Rajpurohit, S., Ravi, G., Saha, M., & Moorkoth, S. (2023). Treatment of H. pylori infection and gastric ulcer: Need for novel Pharmaceutical formulation. *Heliyon*, 9(10), e20406. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20406>
- Habashy, N. H., & Abu-Serie, M. M. (2024). Attenuation of carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity by gum Arabic extract via modulating cellular redox state, NF-κB pathway, and KIM-1. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 173, 116340.

Références bibliographiques

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116340>

Hadwan, M. H. (2016). New Method for Assessment of Serum Catalase Activity. *Indian Journal of Science and Technology*, 9(4). <https://doi.org/10.17485/ijst/2016/v9i4/80499>

Hajaji, S., Jabri, M.-A., Sifaoui, I., López-Arencibia, A., Reyes-Batlle, M., B'chir, F., Valladares, B., Pinero, J. E., Lorenzo-Morales, J., & Akkari, H. (2017). Amoebicidal, antimicrobial and in vitro ROS scavenging activities of Tunisian *Rubus ulmifolius* Schott, methanolic extract. *Experimental Parasitology*, 183, 224–230. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2017.09.013>

Hamid Khan, A., Dar, M. A., & Mir, M. A. (2023). Gastric Ulcer: An overview. *International Journal of Current Research in Physiology and Pharmacology*, 1–7. <https://ijcrpp.com/index.php/ijcrpp/article/view/63>

Hannoodee, S., & Nasuruddin, D. N. (2025). Acute Inflammatory Response. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556083/>

Hao, H., Bao, F., Wang, Y., Li, N., & Gong, Y. (2025). Peptide therapy: new promising therapeutics for acute kidney injury. *Drug Discovery Today*, 30(6), 104377. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2025.104377>

Hassan, H. M., Alatawi, N. M., Bagalagel, A., Dirir, R., Noor, A., Almasri, D., Bakhsh, H. T., Kutbi, H. I., Ashy, N., & Al-Gayyar, M. M. H. (2023). Genistein ameliorated experimentally induced gastric ulcer in rats via inhibiting gastric tissues fibrosis by modulating Wnt/ β -catenin/TGF- β /PKB pathway. *Redox Report*, 28(1), 2218679. <https://doi.org/10.1080/13510002.2023.2218679>

Häussinger, D., Dhiman, R. K., Felipo, V., Görg, B., Jalan, R., Kircheis, G., Merli, M., Montagnese, S., Romero-Gomez, M., Schnitzler, A., Taylor-Robinson, S. D., & Vilstrup, H. (2022). Hepatic encephalopathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00366-6>

Hireche, S., Belhattab, R., Asma, C., Violet, K., Aydoğmuş, Z., H. Al Alawi, S., U. Afifi, F., Kebieche, M., & Abderrachid, D. (2025). Phytochemical profile and dual anticancer–antilipase activities of *Rubus ulmifolius* extracts from Jijel, Algeria. *Acta Scientiarum. Biological Sciences*, 47(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.4025/actascibiols.v47i1.76139>

Références bibliographiques

- Hiromoto, S., Kawashiri, T., Yamanaka, N., Kobayashi, D., Mine, K., Inoue, M., Uchida, M., & Shimazoe, T. (2021). Use of omeprazole, the proton pump inhibitor, as a potential therapy for the capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Scientific Reports*, *11*(1), 8964. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88460-9>
- Hu, J., Zhao, J., Chen, W., Lin, S., Zhang, J., & Hong, Z. (2013). Hepatoprotection of 1 β - hydroxyeuscaphic acid – the major constituent from *Rubus aleaefolius* against CCl₄ - induced injury in hepatocytes cells. *Pharmaceutical Biology*, *51*(6), 686–690. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.762406>
- Ibba, A., Piras, A., Rosa, A., Maxia, A., Fais, S., Orrù, G., & Porcedda, S. (2021). Fatty Acid Profile and Antimicrobial Activity of *Rubus ulmifolius* Schott Extracts Against Cariogenic Bacterium *Streptococcus mutans*. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, *12*(1), 25–33. <https://doi.org/10.33263/BRIAC121.025033>
- Idilman, I. S., Ozdeniz, I., & Karcaaltincaba, M. (2016). Hepatic Steatosis: Etiology, Patterns, and Quantification. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, *37*(6), 501–510. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2016.08.003>
- Jalouli, M., Rahman, M. A., Biswas, P., Rahman, H., Harrath, A. H., Lee, I.-S., Kang, S., Choi, J., Park, M. N., & Kim, B. (2025). Targeting natural antioxidant polyphenols to protect neuroinflammation and neurodegenerative diseases: a comprehensive review. *Frontiers in Pharmacology*, *16*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1492517>
- Jaswanth, K., Kiran Kumar, C., & Venkatesh, P. (2022). A review on peptic ulcer. *UPI*, 19–26. <https://doi.org/10.37022/jpmhs.v5i1.73>
- Jayedi, A., Soltani, S., Abdolshahi, A., & Shab-bidar, S. (2020). Healthy and unhealthy dietary patterns and the risk of chronic disease: an umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. *British Journal of Nutrition.*, *124*(11), 1133–1144. <https://doi.org/10.1017/S0007114520002330>
- Jenkins, P., Cross, C., Abdo, T., Youness, H., & Keddissi, J. (2024). A Review of Current Evidence for the Use of Steroids in the Medical Intensive Care Unit. *Diagnostics*, *14*(14), 1565. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14141565>
- Kabbashi, A. S., Eltawaty, S. A., Ismail, A. M., Elshikh, A. A., Alrasheid, A. A., Elmahi, R. A., Koko, W. S., & Osman, E. E. (2024). Ethanolic Extract of *Mangifera indica* Protects

Références bibliographiques

- against CCl₄ -Induced Hepatotoxicity via Antioxidant Capabilities in Albino Rats. *Journal of Toxicology*, 2024(1), 5539386. <https://doi.org/10.1155/2024/5539386>
- Kalra, A., Yetiskul, E., Wehrle, C. J., & Tuma, F. (2025). Physiology, Liver. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535438/>
- Karakaya, S. (2004). Bioavailability of Phenolic Compounds. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44(6), 453–464. <https://doi.org/10.1080/10408690490886683>
- Khaldi, darine. (2023). *Étude Phytochimique Pouvoir Antioxydant Activite Antiulcer gastrique chez le rat Wistar D'Osyris Alba. L .Skeel (Santalacées) De La Région De Tlemcen*. [Tlemcen]. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/22170/1/etude-Phytochimique-Pouvoir-Antioxydant-Activite-Antiulcer.pdf
- Khalil, N. A., Ahmed, E. M., Tharwat, T., & Mahmoud, Z. (2024). NSAIDs between past and present; a long journey towards an ideal COX-2 inhibitor lead. *RSC Advances*, 14(42), 30647–30661. <https://doi.org/10.1039/D4RA04686B>
- Khammassi, M., Mighri, H., Ben Mansour, M., Amri, I., Jamoussi, B., & Khaldi, A. (2022). Metabolite profiling and potential antioxidant activity of sixteen fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) populations growing wild in Tunisia. *South African Journal of Botany*, 148, 407–414. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.05.021>
- Khan, M. M., Ali, S. A., Qazi, Y., Khan, S. W., & Shaikh, M. A. (2024). Anti-inflammatory effects of *Chrozophora plicata* uncovered using network pharmacology and in-vivo carrageenan paw edema model. *Heliyon*, 10(3), e24617. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24617>
- Khoshnoud, S., Mohseni Kouchesfahani, H., & Nabiuni, M. (2017). Evaluation of The Protective Effect of Hydro-Alcoholic Extract of Raspberry Fruit on Aquaporin1 Expression in Rats Kidney Treated by Methotrexate. *Cell Journal (Yakhteh)*, 19(2). <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.3957>
- Ko, K. A., & lee, D. (2025). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Peptic Ulcer Disease. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research*, 25(1), 34–41. <https://doi.org/10.7704/kjhugr.2025.0004>

Références bibliographiques

- Kostic, T., Popović, D., Perisic, Z., Stanojevic, D., Dakic, S., Saric, S., Radojkovic, D. D., Apostolovic, S., Bozinovic, N., Zdravkovic, S. C., Milutinovic, S., Maricic, B., Živković, N., Golubovic, M., Djordjevic, M., Damjanović, R., Bell, A., & Đinđić, B. (2022). The hepatoprotective effect of aminoguanidine in acute liver injury caused by CCl₄ in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *156*, 113918. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113918>
- Kou, E., Zhang, X., Dong, B., Wang, B., & Zhu, Y. (2024). Combination of H1 and H2 Histamine Receptor Antagonists: Current Knowledge and Perspectives of a Classic Treatment Strategy. *Life*, *14*(2), 164. <https://doi.org/10.3390/life14020164>
- Kovacevic, N., Beciragic, D., & Causevic, M. (2024). Acetylsalicylic Acid (Aspirin): Past, Present, and Future. *Sarajevo Medical Journal*, *1*(2), 92–104. <https://doi.org/10.70119/0015-24>
- Kut, K., Cieniek, B., Stefaniuk, I., Bartosz, G., & Sadowska-Bartosz, I. (2022). A Modification of the ABTS• Decolorization Method and an Insight into Its Mechanism. *Processes*, *10*(7), 1288. <https://doi.org/10.3390/pr10071288>
- Lacour, B. (2013). Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Revue Francophone des Laboratoires*, *2013*(451), 25–37. [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(13\)71993-2](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(13)71993-2)
- Lawal, B., Shittu, O. K., Oibiokpa, F. I., Mohammed, H., Umar, S. I., & Haruna, G. M. (2016). Antimicrobial evaluation, acute and sub-acute toxicity studies of *Allium sativum*. *Journal of Acute Disease*, *5*(4), 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.joad.2016.05.002>
- Lee, M., Kim, D., Kim, H., Jo, S., Kim, O.-K., & Lee, J. (2022). Gastro-Protective Effect of Fermented Soybean (*Glycine max* (L.) Merr.) in a Rat Model of Ethanol/HCl-Induced Gastric Injury. *Nutrients*, *14*(10), 2079. <https://doi.org/10.3390/nu14102079>
- Li, H., Liang, J., Han, M., & Gao, Z. (2025). Polyphenols synergistic drugs to ameliorate non-alcoholic fatty liver disease via signal pathway and gut microbiota: A review. *Journal of Advanced Research*, *68*, 43–62. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.03.004>
- Li, J., Du, L., He, Y., Yang, L., Li, Y., Wang, Y., Chai, X., Zhu, Y., & Gao, X. (2015). Chemical Constituents and Biological Activities of Plants from the Genus *Rubus*. *Chemistry & Biodiversity*, *12*(12), 1809–1847. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201400307>

Références bibliographiques

- Li, L., Guo, Z., Zhao, Y., Liang, C., Zheng, W., Tian, W., Chen, Y., Cheng, Y., Zhu, F., & Xiang, X. (2025). The impact of oxidative stress on abnormal lipid metabolism-mediated disease development. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 766, 110348. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2025.110348>
- LI, M. K., & Crawford, J. M. (2004). The Pathology of Cholestasis. *Seminars in Liver Disease*, 24(1), 21–42. <https://doi.org/10.1055/s-2004-823099>
- Li, S., Tan, H. Y., Wang, N., Cheung, F., Hong, M., & Feng, Y. (2018). The Potential and Action Mechanism of Polyphenols in the Treatment of Liver Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018(1). <https://doi.org/10.1155/2018/8394818>
- Li, Y.-H., Yan, Z.-Q., Brauner, A., & Tullus, K. (2002). Activation of macrophage nuclear factor- κ B and induction of inducible nitric oxide synthase by LPS. *Respiratory Research*, 3(1), 16. <https://doi.org/10.1186/rr173>
- Liu, J., Lin, H., Yuan, L., Wang, D., Wang, C., Sun, J., Zhang, C., Chen, J., Li, H., & Jing, S. (2021). Protective Effects of Anwulignan against HCl/Ethanol-Induced Acute Gastric Ulcer in Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2021/9998982>
- Londonkar, R. L. (2009). Studies on activity of various extracts of *Mentha arvensis* Linn against drug induced gastric ulcer in mammals. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 1(1), 82. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v1.i1.82>
- Lopes, A. H., Silva, R. L., Fonseca, M. D., Gomes, F. I., Maganin, A. G., Ribeiro, L. S., Marques, L. M. M., Cunha, F. Q., Alves-Filho, J. C., Zamboni, D. S., Lopes, N. P., Franklin, B. S., Gombault, A., Ramalho, F. S., Quesniaux, V. F. J., Couillin, I., Ryffel, B., & Cunha, T. M. (2020). Molecular basis of carrageenan-induced cytokines production in macrophages. *Cell Communication and Signaling*, 18(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00621-x>
- Lowry, O., Rosebrough, N., Farr, A. L., & Randall, R. (1951). PROTEIN MEASUREMENT WITH THE FOLIN PHENOL REAGENT. *Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265–275. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)52451-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)52451-6)
- Luís, Â., Domingues, F., & Duarte, A. P. (2011). Bioactive Compounds, RP-HPLC Analysis of Phenolics, and Antioxidant Activity of Some Portuguese Shrub Species Extracts.

Références bibliographiques

- Natural Product Communications*, 6(12), 1934578X1100601219.
<https://doi.org/10.1177/1934578X1100601219>
- Lukova, P., Apostolova, E., Baldzhieva, A., Murdjeva, M., & Kokova, V. (2023). Fucoidan from *Ericaria crinita* Alleviates Inflammation in Rat Paw Edema, Downregulates Pro-Inflammatory Cytokine Levels, and Shows Antioxidant Activity. *Biomedicines*, 11(9), 2511. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092511>
- Mahadevan, V. (2017). Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford)*, 35(11), 608–611. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.08.004>
- Mahesh, G., Anil Kumar, K., & Reddanna, P. (2021). Overview on the Discovery and Development of Anti-Inflammatory Drugs: Should the Focus Be on Synthesis or Degradation of PGE₂? *Journal of Inflammation Research*, Volume 14, 253–263. <https://doi.org/10.2147/JIR.S278514>
- Makni, M., Chtourou, Y., Garoui, E., Boudawara, T., & Fetoui, H. (2012). Carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity and DNA damage in rats: Protective role of vanillin. *Human & Experimental Toxicology*, 31(8), 844–852. <https://doi.org/10.1177/0960327111429140>
- Manousi, N., Sarakatsianos, I., & Samanidou, V. (2019). Extraction Techniques of Phenolic Compounds and Other Bioactive Compounds From Medicinal and Aromatic Plants. In *Engineering Tools in the Beverage Industry* (pp. 283–314). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815258-4.00010-X>
- Mansouri, M., Hemmati, A., Naghizadeh, B., Mard, S., Rezaie, A., & Ghorbanzadeh, B. (2015). A study of the mechanisms underlying the anti-inflammatory effect of ellagic acid in carrageenan-induced paw edema in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 47(3), 292. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.157127>
- Marieb, E. N., Hoehn, K., Moussakova, L., & Lachaine, R. C. N.-612. 00. 6. (2015). *Anatomie et physiologie humaines* (5e éd). Pearson.
- Marklund, S., & Marklund, G. (1974). A simple assay for superoxide dismutase using auto oxidation of pyrogallol. *Eur J Biochem*, 47, 469–472.
- Marrelli, M., Statti, G., & Conforti, F. (2020). A Review of Biologically Active Natural

Références bibliographiques

- Products from Mediterranean Wild Edible Plants: Benefits in the Treatment of Obesity and Its Related Disorders. *Molecules*, 25(3), 649.
<https://doi.org/10.3390/molecules25030649>
- Martini, S., D'Addario, C., Colacevich, A., Focardi, S., Borghini, F., Santucci, A., Figura, N., & Rossi, C. (2009). Antimicrobial activity against *Helicobacter pylori* strains and antioxidant properties of blackberry leaves (*Rubus ulmifolius*) and isolated compounds. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 34(1), 50–59.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.01.010>
- Martins, A., Barros, L., Carvalho, A. M., Santos-Buelga, C., Fernandes, I. P., Barreiro, F., & Ferreira, I. C. F. R. (2014). Phenolic extracts of *Rubus ulmifolius* Schott flowers: characterization, microencapsulation and incorporation into yogurts as nutraceutical sources. *Food Funct.*, 5(6), 1091–1100. <https://doi.org/10.1039/c3fo60721f>
- Martins, N., Ferreira, I. C. F. R., Barros, L., Carvalho, A. M., Henriques, M., & Silva, S. (2015). Plants used in folk medicine: The potential of their hydromethanolic extracts against *Candida* species. *Industrial Crops and Products*, 66, 62–67.
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.12.033>
- Megarbane, B., Deye, N., & Baud, F. (2007). Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation*, 16(7–8), 632–642.
<https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2007.08.004>
- Mehiou, A., Alla, C., Akissi, Z. L. E., Dib, I., Abid, S., Berraaouan, A., Mekhfi, H., Legssyer, A., Ziyat, A., & Sahpaz, S. (2025). Cardiovascular Effects, Antioxidant Activity, and Phytochemical Analysis of *Rubus ulmifolius* Schott Leaves. *Plants*, 14(16), 2513.
<https://doi.org/10.3390/plants14162513>
- Mehiou, A., Alla, C., Akissi, Z. L. E., Lucau-Danila, A., Bouanani, N., Legssyer, A., Hilbert, J.-L., Sahpaz, S., & Ziyat, A. (2024). *Rubus ulmifolius* schott: A comprehensive review of its botany, traditional uses, phytochemistry and pharmacological effects. *Journal of Berry Research*. [http://files/432/Mehiou et al. - Rubus ulmifolius schott A comprehensive review of.pdf](http://files/432/Mehiou%20et%20al.%20-%20Rubus%20ulmifolius%20schott%20A%20comprehensive%20review%20of.pdf)
- Mehiou, A., Lucau-Danila, A., Akissi, Z. L. E., Alla, C., Bouanani, N., Legssyer, A., Hilbert, J., Sahpaz, S., & Ziyat, A. (2025). Nutrigenomic insights and cardiovascular benefits of

Références bibliographiques

- blackberry (*Rubus ulmifolius* Schott.) and mugwort (*Artemisia campestris* L.).
Experimental Physiology. <https://doi.org/10.1113/ep092218>
- Mehrzadi, S., Khalili, H., Fatemi, I., Malayeri, A., Siahpoosh, A., & Goudarzi, M. (2021). Zingerone Mitigates Carrageenan-Induced Inflammation Through Antioxidant and Anti-inflammatory Activities. *Inflammation*, *44*(1), 186–193. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01320-y>
- Ménard, C. (2021). Quelle alimentation pour l'ulcère gastrique ? In *Savoir quoi manger tout simplement*. BoD-Books on demand.
- Mighri, H., Akrouf, A., Bennour, N., Eljeni, H., Zammouri, T., & Neffati, M. (2019). LC/MS method development for the determination of the phenolic compounds of Tunisian *Ephedra alata* hydro-methanolic extract and its fractions and evaluation of their antioxidant activities. *South African Journal of Botany*, *124*, 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.04.029>
- Minarti, M., Ariani, N., Megawati, M., Hidayat, A., Hendra, M., Primahana, G., & Darmawan, A. (2024). Potential Antioxidant Activity Methods DPPH, ABTS, FRAP, Total Phenol and Total Flavonoid Levels of *Macaranga hypoleuca* (Reichb. f. & Zoll.) Leaves Extract and Fractions. *E3S Web of Conferences*, *503*, 7005. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202450307005>
- Mohajan, H. K. (2025). Anatomy of Human Liver: A Theoretical Study. *Journal of Innovations in Medical Research*, *4*(1), 17–23. <https://doi.org/10.56397/jimr/2025.02.03>
- Moini, J., & Ferdowsi, K. (2024). Digestion, Absorption, and Metabolism. In *handbook of nutritional disorders* (pp. 18–42).
- Mole, S., & Waterman, P. G. (1987). A critical analysis of techniques for measuring tannins in ecological studies: I. Techniques for chemically defining tannins. *Oecologia*, *72*(1), 137–147. <https://doi.org/10.1007/BF00385058>
- Morand, C., Manach, C., Crespy, V., & Remesy, C. (2000). Quercetin 3-O- β -glucoside is better absorbed than other quercetin forms and is not present in rat plasma. *Free Radical Research*, *33*(5), 667–676. <https://doi.org/10.1080/10715760000301181>
- Morris, C. J. (2003). Carrageenan-Induced Paw Edema in the Rat and Mouse. In

Références bibliographiques

Inflammation Protocols (pp. 115–122).

Mrwad, A. A., El-Shafey, S., & Said, N. M. (2025). Carbon tetrachloride: A classic model for liver toxicity. *Biochemistry Letters*, *21*(1), 0.

<https://doi.org/10.21608/blj.2025.381090.1070>

Munteanu, I. G., & Apetrei, C. (2021). Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(7), 3380.

<https://doi.org/10.3390/ijms22073380>

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 (Eds.), *ACS Symposium Series* (Vol. 1129, pp. 121–131). American Chemical Society. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bk-2013-1129.ch007>

Nakadate, K., Ito, N., Kawakami, K., & Yamazaki, N. (2025). Anti-Inflammatory Actions of Plant-Derived Compounds and Prevention of Chronic Diseases: From Molecular Mechanisms to Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(11), 5206.

<https://doi.org/10.3390/ijms26115206>

Nantel, F., Denis, D., Gordon, R., Northey, A., Cirino, M., Metters, K. M., & Chan, C. C. (1999). Distribution and regulation of cyclooxygenase-2 in carrageenan-induced inflammation. *British Journal of Pharmacology*, *128*(4), 853–859.

<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702866>

Narayanan, M., Reddy, K. M., & Marsicano, E. (2018). Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. *Missouri Medicine*, *115*(3), 219–224.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30228726>

Nawaz, H., Shad, M. A., Rehman, N., Andaleeb, H., & Ullah, N. (2020). Effect of solvent polarity on extraction yield and antioxidant properties of phytochemicals from bean (*Phaseolus vulgaris*) seeds. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *56*.

<https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000417129>

Ng, Z. X., Samsuri, S. N., & Yong, P. H. (2020). The antioxidant index and chemometric analysis of tannin, flavonoid, and total phenolic extracted from medicinal plant foods with the solvents of different polarities. *Journal of Food Processing and Preservation*,

Références bibliographiques

44(9). <https://doi.org/10.1111/jfpp.14680>

Nguyen, K. D., Sundaram, V., & Ayoub, W. S. (2014). Atypical causes of cholestasis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(28), 9418–9426.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9418>

Nicolescu, A., Bunea, C. I., & Mocan, A. (2025). Total flavonoid content revised: An overview of past, present, and future determinations in phytochemical analysis. *Analytical Biochemistry*, 700, 115794. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2025.115794>

Noack, M., & Kolopp-Sarda, M.-N. (2018). Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(499), 28–37. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30052-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30052-2)

NWEKE, E. O., MBANASO, E. L., OWUKA, K. C., Ebisintei, P., & Dimgba, U. C. (2023). Evaluation of the Hepatotoxic and Nephrotoxic Potential of Methanol Leaf Extract of *Lantana camara*. *International Research Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 6(2), 30–35.

Nyakudya, T. T., Tshalalala, T., Dangarembizi, R., Erlwanger, K. H., & Ndhkala, A. R. (2020). The Potential Therapeutic Value of Medicinal Plants in the Management of Metabolic Disorders. *Molecules*, 25(11), 2669.

<https://doi.org/10.3390/molecules25112669>

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>

Oluwaloye, G. T., Jenakevwe, O. F., Onyegbula, K. C., Bankole, J. K., & Enitan, S. S. (2023). Assessment of different formalin concentrations on the histochemical staining of liver, kidneys and lungs of Wistar rats. *Toxicology Advances*, 5(3), 12.

<https://doi.org/10.53388/TA202305012>

Oszmiański, J., Wojdyło, A., Nowicka, P., Teleszko, M., Cebulak, T., & Wolanin, M. (2015).

Références bibliographiques

- Determination of Phenolic Compounds and Antioxidant Activity in Leaves from Wild *Rubus* L. Species. *Molecules*, 20(3), 4951–4966.
<https://doi.org/10.3390/molecules20034951>
- Ou, B., Huang, D., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J. A., & Deemer, E. K. (2002). Analysis of Antioxidant Activities of Common Vegetables Employing Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) and Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) Assays: A Comparative Study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(11), 3122–3128.
<https://doi.org/10.1021/jf0116606>
- Ozougwu, J. C. (2017). Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*, 4(8), 13–24.
- Pandey, R., Pandey, R., & Shukla, S. S. (2013). *Anti-inflammatory potential of ethanol extract of Rubus ulmifolius (Schott)*. [http://files/473/Pandey et al. - 2013 - Anti-inflammatory potential of ethanol extract of .pdf](http://files/473/Pandey%20et%20al.%20-%202013%20-%20Anti-inflammatory%20potential%20of%20ethanol%20extract%20of%20.pdf)
- Park, Y., Paing, Y. M. M., Cho, N., Kim, C., Yoo, J., Choi, J. W., & Lee, S. H. (2024). Quinic Acid Alleviates Behavior Impairment by Reducing Neuroinflammation and MAPK Activation in LPS-Treated Mice. *Biomolecules & Therapeutics*, 32(3), 309–318.
<https://doi.org/10.4062/biomolther.2023.184>
- Patel, S. A. (2024). *A Text Book of Pharmacognosy for I Year Diploma in Pharmacy* (ThinkPlus).
- Patil, K. R., & Patil, C. R. (2017). Anti-inflammatory activity of bartogenic acid containing fraction of fruits of *Barringtonia racemosa* Roxb. in acute and chronic animal models of inflammation. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(1), 86–93.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.02.001>
- Patricia, J., & Dhamoon, A. (2019). *Physiology, Digestion*.
- Pérez-Figueroa, E., Álvarez-Carrasco, P., Ortega, E., & Maldonado-Bernal, C. (2021). Neutrophils: Many Ways to Die. *Frontiers in Immunology*, 12, 631821.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.631821>
- Pérez, M., Dominguez-López, I., & Lamuela-Raventós, R. M. (2023). The Chemistry Behind the Folin–Ciocalteu Method for the Estimation of (Poly)phenol Content in Food: Total

Références bibliographiques

- Phenolic Intake in a Mediterranean Dietary Pattern. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 71(46), 17543–17553. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c04022>
- Perron, N. R., & Brumaghim, J. L. (2009). A Review of the Antioxidant Mechanisms of Polyphenol Compounds Related to Iron Binding. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 53(2), 75–100. <https://doi.org/10.1007/s12013-009-9043-x>
- Pestalardo, M. L., Bevilacqua, C. S., & Amante, M. F. (2025). Vitamin A toxicity and hepatic pathology: A comprehensive review. *World Journal of Hepatology*, 17(8). <https://doi.org/10.4254/wjh.v17.i8.107738>
- Pourmontaseri, H., & Khanmohammadi, S. (2024). Demographic risk factors of pro-inflammatory diet: a narrative review. *Frontiers in Nutrition*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1448806>
- Quave, C. L., Estévez-Carmona, M., Compadre, C. M., Hobby, G., Hendrickson, H., Beenken, K. E., & Smeltzer, M. S. (2012). Ellagic Acid Derivatives from *Rubus ulmifolius* Inhibit *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation and Improve Response to Antibiotics. *PLoS ONE*, 7(1), e28737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028737>
- Quezel, P., & Santa, S. (1962). NOUVELLE FLORE DE L'ALGÉRIE ET DES RÉGIONS DÉSERTIQUES MÉRIDIONALES. In *EDITIONS DU CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE*. EDITIONS DU CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.
- Rafiq, H., Ayaz, M., Khan, H. A., Iqbal, M., Quraish, S., Afridi, S. G., Khan, A., Khan, B., Sher, A., Siraj, F., & Shams, S. (2024). Therapeutic potential of stem cell and melatonin on the reduction of CCl₄-induced liver fibrosis in experimental mice model. *Brazilian Journal of Biology*, 84, e253061. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.253061>
- Rameau, J. C. (Ed.). (2005). *Flore forestière française. 1: Plaines et collines / J. C. Rameau* (Nachdr.). Institut pour le Développement Forestier.
- Ranasinghe, R., Mathai, M., & Zulli, A. (2023). Cytoprotective remedies for ameliorating nephrotoxicity induced by renal oxidative stress. *Life Sciences*, 318, 121466. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121466>
- RaviKKumar, V. R., Rathi, S., Singh, S., Patel, B., Singh, S., Chaturvedi, K., & Sharma, B.

Références bibliographiques

- (2023). A Comprehensive Review on Ulcer and Their Treatment. *Chinese Journal of Applied Physiology*, 39, e20230006. <https://doi.org/10.62958/j.cjap.2023.006>
- Rêgo, R. I. de A. G. F. G. S. D. F. de M., Albino, S. L., Pimentel, M. M., Cruz, S. B. S. C., Wurzba, S. D. S. W. F. R., Damasceno, Lima, B. P. G. de, Castellano, & Cançado, L. R. (2022). Flavonoids-Rich Plant Extracts Against Helicobacter pylori Infection as Prevention to Gastric Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 951–1125. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.951125>
- Ritesh, K. R., Suganya, A., Dileepkumar, H. V, Rajashekar, Y., & Shivanandappa, T. (2015). A single acute hepatotoxic dose of CCl₄ causes oxidative stress in the rat brain. *Toxicology Reports*, 2, 891–895. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.05.012>
- Roe, K. (2021). An inflammation classification system using cytokine parameters. *Scandinavian Journal of Immunology*, 93(2), e12970. <https://doi.org/10.1111/sji.12970>
- Rosenfeld, L. (1997). Gastric tubes, meals, acid, and analysis: rise and decline. *Clinical Chemistry*, 43(5), 837–842. <https://doi.org/10.1093/clinchem/43.5.837>
- Ruiz-Rodríguez, B. M., Sánchez-Moreno, C., De Ancos, B., Cortes Sánchez-Mata, M. De, Fernández-Ruiz, V., Cámara, M., & Tardío, J. (2014). Wild *Arbutus unedo* L. and *Rubus ulmifolius* Schott fruits are underutilized sources of valuable bioactive compounds with antioxidant capacity. *Fruits*, 69(6), 435–448. <https://doi.org/10.1051/fruits/2014035>
- Samiappan, K., & Chalakothe, J. (2025). Plant-Based Anti-Inflammatory Agents: A Scientific Review of Bioactive Compounds and Mechanisms. *Asian Journal of Biological and Life Sciences*, 14(1), 34–41. <https://doi.org/10.5530/ajbls.20251437>
- Sánchez-Moreno, C., Larrauri, J. A., & Saura-Calixto, F. (1998). A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 76(2), 270–276. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0010\(199802\)76:2<270::AID-JSFA945>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0010(199802)76:2<270::AID-JSFA945>3.0.CO;2-9)
- Sanna, G., Farci, P., Busonera, B., Murgia, G., La Colla, P., & Giliberti, G. (2015). Antiviral properties from plants of the Mediterranean flora. *Natural Product Research*, 29(22), 2065–2070. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.1003187>
- Scheen, A. (2022). Les médicaments anti-inflammatoires : Des anciens classiques aux

Références bibliographiques

- biothérapies et inhibiteurs de JaK. *Revue Medicale de Liege*, 77((5-6)), 399–409.
<http://files/642/Scheen - 2022 - Les médicaments anti-inflammatoires Des anciens classiques aux biothérapies et inhibiteurs de JaK.pdf>
- Schofield, P., Mbugua, D. M., & Pell, A. N. (2001). Analysis of condensed tannins: a review. *Animal Feed Science and Technology*, 91(1–2), 21–40. [https://doi.org/10.1016/S0377-8401\(01\)00228-0](https://doi.org/10.1016/S0377-8401(01)00228-0)
- Schulz, M., Seraglio, S. K. T., Della Betta, F., Nehring, P., Valesse, A. C., Daguer, H., Gonzaga, L. V., Costa, A. C. O., & Fett, R. (2019). Blackberry (*Rubus ulmifolius* Schott): Chemical composition, phenolic compounds and antioxidant capacity in two edible stages. *Food Research International*, 122, 627–634.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.01.034>
- Sedlak, J., & Lindsay, R. H. (1968). Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*, 25, 192–205.
[https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90092-4](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90092-4)
- Segeritz, C.-P., & Vallier, L. (2017). Cell Culture. In *Basic Science Methods for Clinical Researchers* (pp. 151–172). Elsevier.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128030776000096>
- Sen, A. K., Sen, D. B., & Maheshwari, R. A. (2020). Extraction, Isolation, and Quantitative Determination of Flavonoids by HPLC. In S. Sen & R. Chakraborty (Eds.), *Herbal Medicine in India* (pp. 303–336). Springer Singapore.
http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-7248-3_21
- Sherwood, L., & Ectors, F. C. N.-612. (2015). *Physiologie humaine* (3e éd). De Boeck.
- Shin, J. M., Munson, K., Vagin, O., & Sachs, G. (2009). The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 457(3), 609–622. <https://doi.org/10.1007/s00424-008-0495-4>
- Singh, R., Mishra, V., Pandeti, S., Palit, G., Barthwal, M. K., Pandey, H. P., & Narender, T. (2015). Cytoprotective and Anti-secretory Effects of Azadiradione Isolated from the Seeds of *Azadirachta indica* (neem) on Gastric Ulcers in Rat Models. *Phytotherapy Research*, 29(6), 910–916. <https://doi.org/10.1002/ptr.5332>

Références bibliographiques

- Sinha, A. K. (1972). *Calorimetric Assay of Catalase*. 47–389.
- Sisti, M., De Santi, M., Fraternali, D., Ninfali, P., Scoccianti, V., & Brandi, G. (2008). Antifungal activity of *Rubus ulmifolius* Schott standardized in vitro culture. *LWT - Food Science and Technology*, *41*(5), 946–950. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2007.05.012>
- Sivakrishnan. (2019). LIVER DISEASES-AN OVERVIEW. *WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES*, *8*, 1385–1395.
- Soares, R., & Costa, C. C. N.-616. 3. (2009). *Oxidative stress, inflammation, and angiogenesis in the metabolic syndrome*. Springer.
- Stankovic, S., Mutavdzin Krneta, S., Djuric, D., Milosevic, V., & Milenkovic, D. (2025). Plant Polyphenols as Heart's Best Friends: From Health Properties, to Cellular Effects, to Molecular Mechanisms of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(3), 915. <https://doi.org/10.3390/ijms26030915>
- Stravitz, R. T., & Lee, W. M. (2019). Acute liver failure. *The Lancet*, *394*(10201), 869–881. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31894-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31894-x)
- Stuessy, T. F. (2020). *Environmental history of oceanic islands: natural and human impacts on the vegetation of the Juan Fernández (Robinson Crusoe) Archipelago*. Springer. <http://files/886/Stuessy - 2020 - Environmental history of oceanic islands natural and human impacts on the vegetation of the Juan Fe.pdf>
- Sun, Y., Jia, L., Huang, Z., Wang, J., Lu, J., & Li, J. (2017). Hepatoprotective effect against CCl₄-induced acute liver damage in mice and High-performance liquid chromatography mass spectrometric method for analysis of the constituents of extract of *Rubus crataegifolius*. *Natural Product Research*, *31*(22), 2695–2699. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1292264>
- Suseela, V., Gopalakrishnan, V., & Varghese, S. (2010). In vitro Antioxidant Studies of Fruits of *Artemisia nilagirica* (Clarke) Pamp. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *72*(5), 644. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.78538>
- Tabarki, S., Aouadhi, C., Mechergui, K., Hammi, K. M., Ksouri, R., Raies, A., & Toumi, L. (2017). Comparison of Phytochemical Composition and Biological Activities of *Rubus ulmifolius* Extracts Originating from Four Regions of Tunisia. *Chemistry & Biodiversity*,

Références bibliographiques

14(1), e1600168. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201600168>

Taheri, Y., Sharifi-Rad, J., Antika, G., Yılmaz, Y. B., Tumer, T. B., Abuhamdah, S., Chandra, S., Saklani, S., Kılıç, C. S., Sestito, S., Daştan, S. D., Kumar, M., Alshehri, M. M., Rapposelli, S., Cruz-Martins, N., & Cho, W. C. (2021). Paving Luteolin Therapeutic Potentialities and Agro-Food-Pharma Applications: Emphasis on *In Vivo* Pharmacological Effects and Bioavailability Traits. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 1987588. <https://doi.org/10.1155/2021/1987588>

Tapia, N., Hanau, J., Shliozberg, J., & Poretsky, L. (2023). Inflammation: Pathogenesis and Biological Markers. In D. Avtanski & L. Poretsky (Eds.), *Obesity, Diabetes and Inflammation* (pp. 1–13). Springer International Publishing. https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-39721-9_1

Theuma, M., & Attard, E. (2020). From herbal substance to infusion: The fate of polyphenols and trace elements. *Journal of Herbal Medicine*, 21, 100347. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100347>

Thuwajit, P., Thuwajit, C., & Hermoso, M. A. (2014). Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment. *Journal of Immunology Research*, 2014, 1–19. <https://doi.org/10.1155/2014/149185>

Tienda-Vázquez, M. A., Morreeuw, Sosa-Hernández, J. E. P., Cardador-Martínez, A., Sabath, E., Melchor-Martínez, E. M., Iqbal, H. M. N., & Parra-Saldívar, R. (2022). Nephroprotective Plants: A Review on the Use in Pre-Renal and Post-Renal Diseases. *Plants*, 11(6), 818. <https://doi.org/10.3390/plants11060818>

Togola, A., Karabinta, K., Denou, A., Haidara, M., Sanogo, R., & Diallo, D. (2015). Effet protecteur des feuilles de *Opilia celtidifolia* contre l'ulcère induit par l'éthanol chez le rat. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 8(6), 2416. <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v8i6.5>

Traynard, V. (2021). L'inflammation chronique perturbe la mobilisation et la migration des cellules souches, altérant le fonctionnement de notre système naturel de réparation et de renouvellement : nouvelle approche thérapeutique complémentaire et combinée dans la prise en ch. *Hegel*, N° 1(1), 37–48. <https://doi.org/10.3917/heg.111.0037>

Tsikakos, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA)

Références bibliographiques

- and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry*, 524, 13–30. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.10.021>
- Udayakumar, S., Girigoswami, A., & Girigoswami, K. (2023). Biological Activities of Carrageenan from Red Algae: a Mini Review. *Current Pharmacology Reports*, 10(1), 12–26. <https://doi.org/10.1007/s40495-023-00348-6>
- Ugwu, C. E., & Suru, S. M. (2021). Medicinal plants with hepatoprotective potentials against carbon tetrachloride-induced toxicity: a review. *Egyptian Liver Journal*, 11(88). <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00161-0>
- Vomero, N. D., & Colpo, E. (2014). Nutritional care in peptic ulcer. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 27(4), 298–302. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202014000400017>
- Wagner, H., & Ulrich-Merzenich, G. (2009). Synergy research: Approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Phytomedicine*, 16(2–3), 97–110. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.12.018>
- Wahid, A., Mahmoud, S. M. N., Attia, E. Z., Yousef, A. E.-S. A., Okasha, A. M. M., & Soliman, H. A. (2020). Dietary fiber of psyllium husk (*Plantago ovata*) as a potential antioxidant and hepatoprotective agent against CCl₄-induced hepatic damage in rats. *South African Journal of Botany*, 130, 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.01.007>
- Walker, R. B., & Everette, J. D. (2009). Comparative Reaction Rates of Various Antioxidants with ABTS Radical Cation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(4), 1156–1161. <https://doi.org/10.1021/jf8026765>
- Wallace, M. A. (1998). Anatomy and Physiology of the Kidney. *AORN Journal*, 68(5), 799–820. [https://doi.org/10.1016/s0001-2092\(06\)62377-6](https://doi.org/10.1016/s0001-2092(06)62377-6)
- Waterborg, J. H. (2009). The Lowry Method for Protein Quantitation. In J. M. Walker (Ed.), *The Protein Protocols Handbook* (pp. 7–10). Humana Press. http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-198-7_2
- Weber, E. C. N.-S. . . W. 2016. (2016). *Invasive plant species of the world: a reference guide to environmental weeds* (2nd editio). CABI.

Références bibliographiques

- Webster, A. C., Nagler, E. V, Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic Kidney Disease. *The Lancet*, 389(10075), 1238–1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- Weill, B. J., & Batteux, F. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. In *Sciences médicales CN - 616.079*. De Boeck.
- Weng, J., Song, Y., Kuai, D., Dai, W., Yao, Y., Xu, W., Li, Y., Fan, L., & Xu, B. (2024). Omeprazole taken once every other day can effectively prevent aspirin-induced gastrointestinal mucosal damage in rats. *BMC Gastroenterology*, 24(1), 187. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03265-0>
- 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>
- Wu, C.-H. W., Huang, Y.-R. M., Ziadeh, H., Jong, B.-E., Dalal, P., Lin, H.-T. C., Majmundar, A., Tsai, Y.-C., Hijaz, A., Stoller, M. L., Romero, M., & Hildebrandt, F. (2025). Genetic Insights Into Nephrolithiasis and Renal Cancer Predisposition: Precision Medicine in Genes, Diagnosis, and Therapy. *Seminars in Nephrology*, 151655. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2025.151655>
- Wu, P.-Y., Chen, K.-M., & Tsai, W.-C. (2021). The Mediterranean Dietary Pattern and Inflammation in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Advances in Nutrition*, 12(2), 363–373. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa116>
- Xiao, F., Xu, T., Lu, B., & Liu, R. (2020). Guidelines for antioxidant assays for food components. *Food Frontiers*, 1(1), 60–69. <https://doi.org/10.1002/fft.2.10>
- Xie, J., Xiong, S., Li, Y., Xia, B., Li, M., Zhang, Z., Shi, Z., Peng, Q., Li, C., Lin, L., & Liao, D. (2024). Phenolic acids from medicinal and edible homologous plants: a potential anti-inflammatory agent for inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*, 15, 1345002. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1345002>
- Xie, L., Guo, Y., Chen, Y., Zhang, L., Wang, Z., Zhang, T., & Wang, B. (2020). A potential drug combination of omeprazole and patchouli alcohol significantly normalizes oxidative stress and inflammatory responses against gastric ulcer in ethanol-induced rat model. *International Immunopharmacology*, 85, 106660. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106660>

Références bibliographiques

- Xie, X., Ren, K., Zhou, Z., Dang, C., & Zhang, H. (2022). The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study. *BMC Gastroenterology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02130-2>
- Xu, J.-Y., Su, Y.-Y., Cheng, J.-S., Li, S.-X., Liu, R., Li, W.-X., Xu, G.-T., & Li, Q.-N. (2010). Protective effects of fullerene on carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Carbon*, 48(5), 1388–1396. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2009.12.029>
- Yang, X., Zheng, H., Niu, J., Chen, X., Li, H., Rao, Z., Guo, Y., Zhang, W., & Wang, Z. (2024). Curcumin alleviates zearalenone-induced liver injury in mice by scavenging reactive oxygen species and inhibiting mitochondrial apoptosis pathway. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 277, 116343. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116343>
- Yıldız, F., LeBaron, T. W., & Alwazeer, D. (2025). A comprehensive review of molecular hydrogen as a novel nutrition therapy in relieving oxidative stress and diseases: Mechanisms and perspectives. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 41, 101933. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2025.101933>
- Zarzecka, U., Repetto, O., Ambroziak, P., Bielecka, M., Czaplewska, P., Mruk, I., Musiał, N., Figaj, D., Roncarati, D., Diechler, S., De Re, V., Wessler, S., Godlewska, R., & Skorko-Glonek, J. (2025). The function of the HtrA protease in maintaining homeostasis of the human pathogen *Helicobacter pylori*. *Microbial Pathogenesis*, 208, 107979. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2025.107979>
- Zatout, F., Benarba, B., Bouazza, A., Babali, B., Nacer Bey, N., & Morsli, A. (2021). Ethnobotanical investigation on medicinal plants used by local populations in Tlemcen National Park (extreme North West Algeria). *Mediterranean Botany*, 42, e69396. <https://doi.org/10.5209/mbot.69396>
- Zhang, H., Shang, C., Tian, Z., Amin, H. K., Kassab, R. B., Abdel Moneim, A. E., & Zhang, Y. (2020). Diallyl Disulfide Suppresses Inflammatory and Oxidative Mechanisms following Carrageenan Injection-Induced Paw Edema in Mice. *Mediators of Inflammation*, 2020, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/8508906>
- Zhang, W.-W., Wang, X.-F., Yu, H.-Y., & Wang, L.-F. (2024). Influence of a diet meal plan on pepsinogen I and II, gastrin-17, and nutritional status in gastric ulcer patients. *World*

Références bibliographiques

Journal of Clinical Cases, 12(21), 4574–4581.

<https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i21.4574>

Zhou, D., Yang, Q., Tian, T., Chang, Y., Li, Y., Duan, L.-R., Li, H., & Wang, S.-W. (2020).

Gastroprotective effect of gallic acid against ethanol-induced gastric ulcer in rats:

Involvement of the Nrf2/HO-1 signaling and anti-apoptosis role. *Biomedicine &*

Pharmacotherapy, 126, 110075. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110075>

Zhu, Y., Ouyang, Z., Du, H., Wang, M., Wang, J., Sun, H., Kong, L., Xu, Q., Ma, H., & Sun,

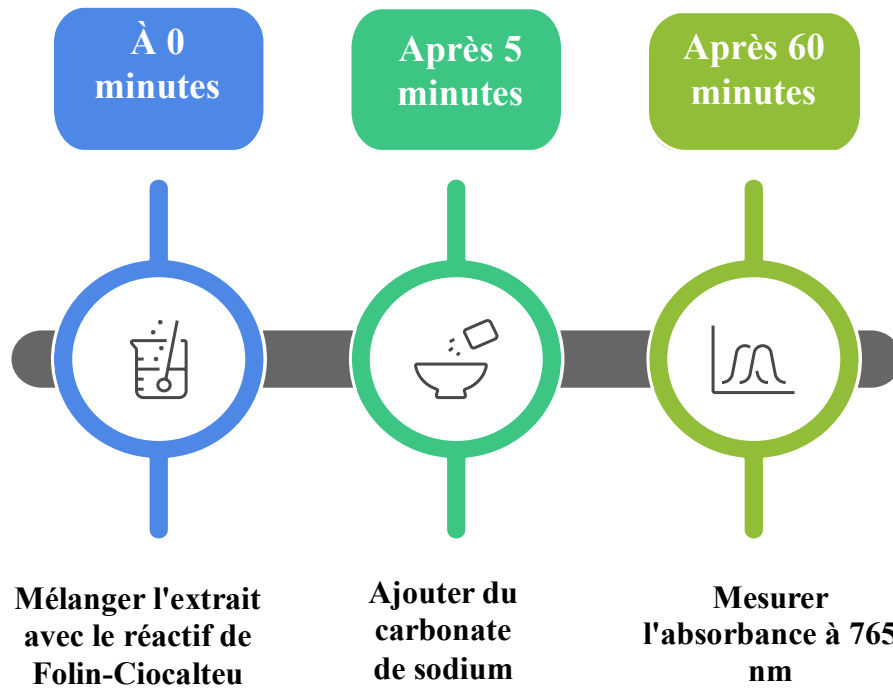
Y. (2022). New opportunities and challenges of natural products research: When target

identification meets single-cell multiomics. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(11), 4011–

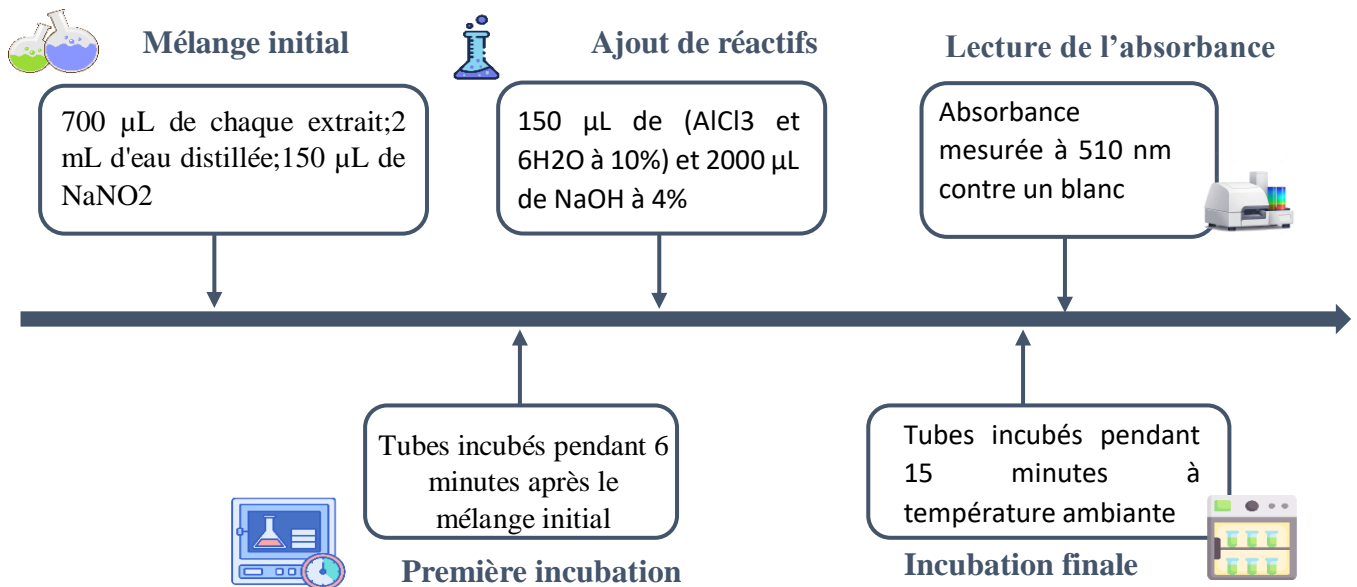
4039. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.08.022>

Annexes

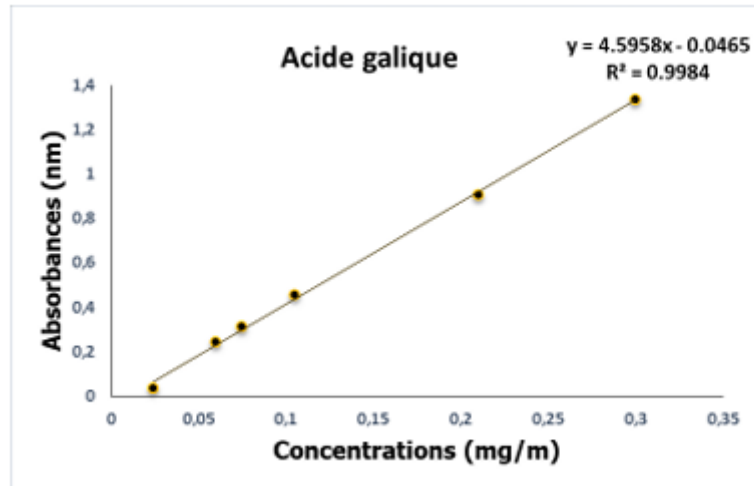
Annexes



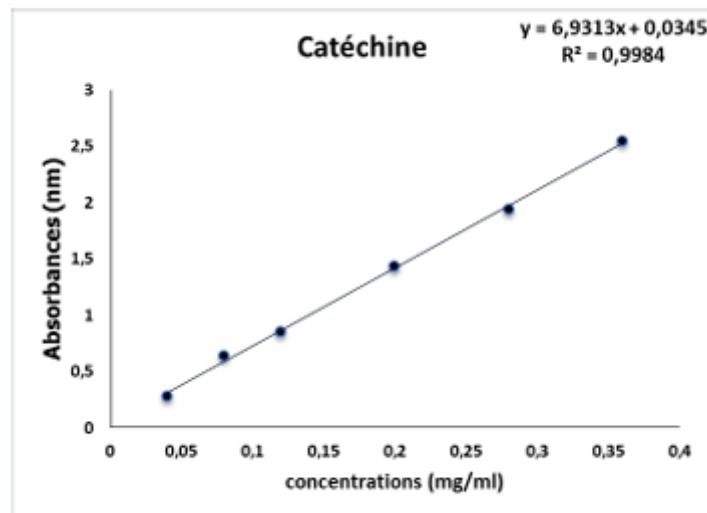
Annexe 1 : Schéma récapitulatif de protocole de dosage des polyphénols totaux



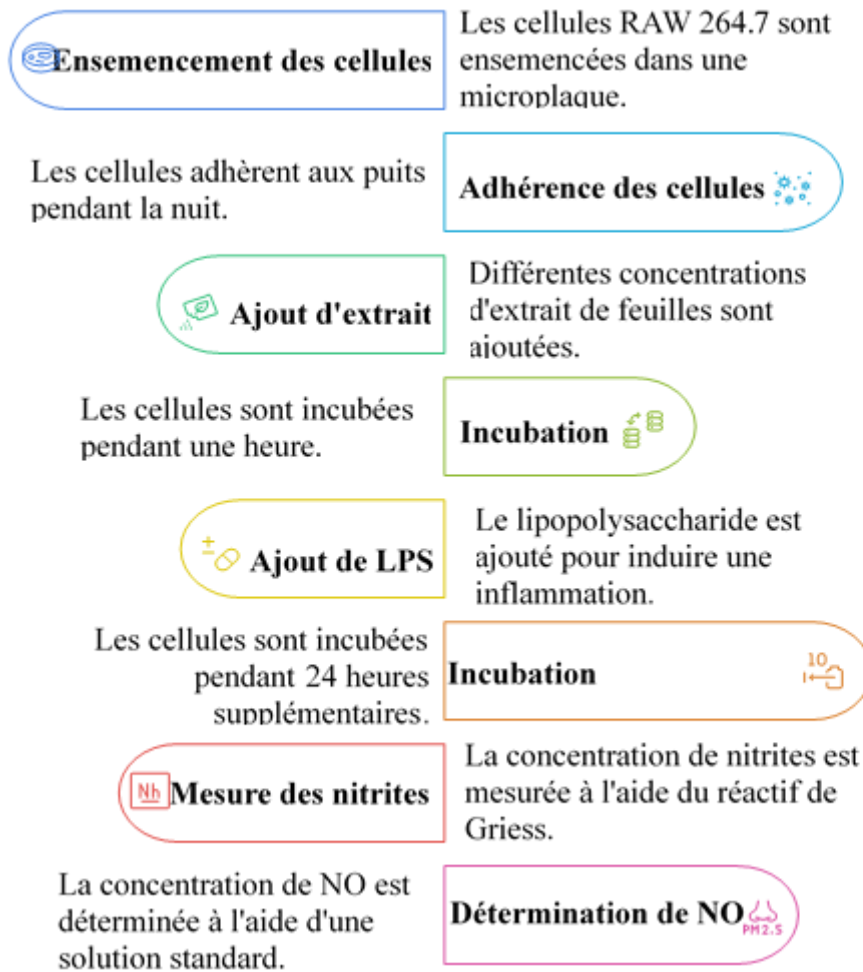
Annexe 2: Procédure de quantification des flavonoïdes totaux



Annexe 3: Courbe d'étalonnage d'acide gallique pour le dosage des polyphénols



Annexe 4: Courbe d'étalonnage de catéchine pour le dosage des flavonoïdes



ANNEXE 5 : SCHEMA RECAPITULATIF DE L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE *IN VITRO*

Résumé

Le murier sauvage (*Rubus ulmifolius*), un arbuste épineux de la famille des Rosacées, est traditionnellement reconnu pour ses feuilles médicinales mais méconnu pour ses vertus thérapeutiques. Notre recherche s'inscrit dans le cadre de l'évaluation de ces propriétés phytochimiques et biologiques à savoir : l'activité antioxydante, cytotoxique, anti-inflammatoire, anti-ulcéreuse et hépato-protectrice de l'extrait des feuilles de *Rubus ulmifolius*.

L'analyse phytochimique par LC-MS/ESI a identifié 14 composés, avec l'acide quinique comme constituant majoritaire. L'extrait aqueux préparé en infusion a montré une forte teneur en polyphénols totaux avec une valeur de $343,02 \pm 10,39$ mg/g équivalent d'acide gallique et une puissante capacité antioxydante avec les trois tests utilisés DPPH, ABTS, et FRAP avec une IC50 de 21 ± 3 µg/mL, $5,1 \pm 0,2$ µg/mL, et $0,8 \pm 0,4$ µg/mL, respectivement. De plus, il a présenté une faible cytotoxicité sur les cellules RAW 264.7 avec un IC50 de $2533 \pm 5,23$ µg/mL et a significativement réduit l'inflammation sur la production d'oxyde nitrique (NO) dans ces mêmes cellules activées par le LPS. Le modèle anti-inflammatoire in vivo induit par la solution de carragénine a confirmé l'efficacité de l'extrait à des doses de 200mg/kg et 400mg/kg, il a inhibé l'œdème inflammatoire des pattes des rats Wistar avec un taux de 66.07% à la sixième heure, comparativement au Diclofenac, un anti-inflammatoire non stéroïdien. Cette inhibition est dose dépendante et cet effet est renforcé par les analyses du stress oxydatif. L'extrait a prouvé son effet gastro protecteur contre l'agent ulcérogène HCL/éthanol avec un pourcentage de protection remarquable de 95.20%, comparable à celle de l'oméprazole. L'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl4) a démontré l'effet de l'extrait administré qui s'est avéré hépatoprotecteur par plusieurs tests enzymatiques et biologiques à savoir des analyses biochimiques, histologiques et les paramètres du stress oxydatif. Ces résultats suggèrent que l'extrait de feuilles de *Rubus ulmifolius* est une source prometteuse de composés bioactifs naturels et pourrait être utilisé pour traiter l'inflammation, l'ulcère et les troubles hépatiques.

Mots clés : *Rubus ulmifolius* ; extrait aqueux ; antioxydant ; cytotoxicité ; anti-inflammatoire ; anti-ulcéreux ; hépato-protecteur ; stress oxydatif.

Abstract

The wild blackberry (*Rubus ulmifolius*), a thorny shrub belonging to the Rosaceae family, is traditionally recognized for its medicinal leaves but less known for its therapeutic virtues. Our research aims to evaluate these phytochemical and biological properties, like the antioxidant, cytotoxic, anti-inflammatory, anti-ulcer, and hepatoprotective activities of *Rubus ulmifolius* leaf extract. The phytochemical analysis by LC-MS/ESI identified 14 compounds, with quinic acid as the major constituent. The aqueous extract prepared by infusion showed a high total polyphenol content with a value of 343.02 ± 10.39 mg/g gallic acid equivalent and a powerful antioxidant capacity with the three tests used (DPPH, ABTS, and FRAP) with an IC50 of 21 ± 3 µg/mL, 5.1 ± 0.2 µg/mL, and 0.8 ± 0.4 µg/mL, respectively. Furthermore, it exhibited low cytotoxicity on RAW 264.7 cells with an IC50 of 2533 ± 5.23 µg/mL and significantly reduced inflammation by inhibiting the production of nitric oxide (NO) in these same cells activated by LPS. The in vivo anti-inflammatory model induced by a carrageenan solution confirmed the efficacy of the extract at doses of 200mg/kg and 400mg/kg; it inhibited inflammatory paw edema with a rate of 66.07% at the sixth hour, compared to Diclofenac, a non-steroidal anti-inflammatory drug. This inhibition was dose-dependent, and this effect was supported by oxidative stress analyses. The extract demonstrated its gastroprotective effect against the ulcerogenic agent HCl/ethanol with a remarkable protection percentage of 95.20%, similar to Omeprazole. Carbon tetrachloride (CCl4)-induced hepatotoxicity demonstrated the hepatoprotective effect of the administered extract, as evidenced by several enzymatic and biological tests, namely biochemicals and histological analyses, as well as oxidative stress parameters. These results suggest that the *Rubus ulmifolius* leaf extract is a promising source of natural bioactive compounds and could be used to treat inflammation, ulcers, and liver disorders.

Key words : *Rubus ulmifolius*, aqueous extract, antioxidant activity, cytotoxicity, anti-inflammatory, anti-ulcer, hepatoprotective, oxidative stress.

ملخص

العليق البري (*Rubus ulmifolius*)، وهو شجيرة شوكية من فصيلة الورديات، يعرف تقليدياً بأوراقه الطبية ولكن لا يُعرف الكثير عن فضائله العلاجية الكاملة. يندرج بحثنا في إطار تقييم هذه الخصائص الكيميائية النباتية والبيولوجية، وهي: النشاط المضاد للأكسدة، سام لخلايا، مضاد للالتهاب، مضاد القرحة، وواقى الكبد لمستخلص أوراق *Rubus ulmifolius*.

كشفت التحليل الكيميائي النباتي بواسطة LC-MS/ESI عن 14 مركباً، مع حمض الكينيك كمكون رئيسي. أظهر المستخلص المائي المحضر عن طريق النقع محتوى عاليًا من البوليفينولات الكلية بقيمة 343.02 ± 10.39 ملغم/غرام مكافئ حمض الغاليك وقدرة قوية مضادة للأكسدة باستخدام الاختبارات الثلاثة DPPH و ABTS و FRAP بقيم IC50 بلغت 21 ± 3 ميكروغرام/مل، 5.1 ± 0.2 ميكروغرام/مل، و 0.8 ± 0.4 ميكروغرام/مل على التوالي. علاوة على ذلك، أظهر سمية خلوية منخفضة على خلايا RAW 264.7 بقيمة IC50 بلغت 2533 ± 5.23 ميكروغرام/مل وقل بشكل كبير الالتهاب عن طريق تثبيط إنتاج أكسيد النيتريك (NO) في نفس الخلايا المنشطة بال-LPS.

أكد نموذج مضاد الالتهاب في الجسم الحي، المستحث بمحلول الكاراجينان، فعالية المستخلص بجرعات 200 ملغم/كغم و 400 ملغم/كغم. حيث قام بتثبيط الوذمة الالتهابية في قدم الفئران ويستار بنسبة 66.07% في الساعة السادسة، مقارنة بالديكلوفيناك، وهو دواء مضاد للالتهابات غير ستيرويدي. كان هذا التثبيط يعتمد على الجرعة، وقد تعزز تأثيره بتحليلات الإجهاد التأكسدي. أثبت المستخلص تأثيره الواقي للمعدة ضد العامل المسبب للقرحة/HCl الإيثانول بنسبة حماية ملحوظة بلغت 95.20%، مقارنة بفعاليتها الأوميبرازول. أظهرت السمية الكبدية المستحثة برابع كلوريد الكربون (CCl4) التأثير الواقي للكبد للمستخلص الذي تم إعطاؤه، وقد تم إثبات ذلك من خلال عدة اختبارات إنزيمية وبيولوجية، بما في ذلك التحاليل الكيميائية الحيوية، والفحوصات النسيجية، ومعايير الإجهاد التأكسدي.

تشير هذه النتائج إلى أن مستخلص أوراق *Rubus ulmifolius* هو مصدر واعد للمركبات النشطة بيولوجيًا الطبيعية ويمكن استخدامه لعلاج الالتهابات والقرحة واضطرابات الكبد.

الكلمات المفتاحية: العليق البري (*Rubus ulmifolius*)؛ مستخلص مائي؛ مضاد للأكسدة؛ سمية خلوية؛ مضاد للالتهاب؛ مضاد للقرحة؛ وواقى للكبد؛ الإجهاد التأكسدي.