



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de
la vie
Département des sciences de la nature et de la vie

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie appliquée

Réf. :

Présenté et soutenu par :
SEGUENI Amira et AZAZ Marwa

Thème

L'activité antioxydants, anti- inflammatoire et anti-lithiasique de *Zizyphus lotus*

Jury :

Mme. BOUDJEDOU Lmia	MAA	Université de Biskra	Examineur
M. DARRADJI Yacine	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
Mme. LEBBOZ Ismahane	MCB	Université de Biskra	Président

Année universitaire : 2019 - 2020

Remerciements

Avant tout propos, nous remercions ALLAH le tout

*Puissant de nous avoir donnée la capacité et la
volonté*

Jusqu'au bout pour réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier notre encadreur



Darradjí Yacine



*Pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une
grande rigoureuse scientifique, sa disponibilité, ses
précieux conseils, la confiance qu'elle nous a accordé
et pour son suivi régulier à l'élaboration de ce
travail ; sans oublier l'ensemble de nos professeurs
qui nous ont accompagnés tout au long de notre
cursus universitaire*

Dédicace

*A ceux qui nous ont donnée sans rien en retour,
a ce qui nous encouragé et soutenu dans nos
moments les plus difficile, et ceux à qui on doit tant*

*A nos cher parant pour leur amour et toute
l'affection qu'ils nous ont donnée et leur soutien
moral, on vous doit tous notre sucée, bonheur et
notre grand joie. On est très heureuse et fière de
votre présence a nos coté.*

♥ *A nos très chères sœurs* ♥

« Takwa , khawla »

« Iman, yassmine, ikrame, kawthar, noha »

♥ *A nos chers frères* ♥

« Ayman, Mohamed »

« Hamada »

A tout la famille et nos amies

A mes ami(e)s de la promotion de master BMS.

A mes amies les plus proches sans exception

Table des matières

Liste de Figures	II
Liste des abréviations	III
Introduction	1

Partie BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre01 . *Zizyphus lotus*

I.1. Description botanique du <i>Zizyphus lotus</i>	2
I.2. Classification botanique	3
I.3. Répartition géographique	3
I.4. Composition biochimique du <i>Zizyphus lotus</i>	3
I.5. Utilisations traditionnelle de <i>Zizyphus lotus</i>	4
I.5.1. Utilisations alimentaires	4
I.5. 2. Utilisations médicinales.....	4

Chapitre02 . Utilisation thérapeutique de *Zizyphus lotus*

II.1. Utilisation thérapeutiques des plants.....	5
II .1.1. Activait antioxydants.....	5
II .1.1.1. Stress oxydatif	5
II .1.1.2. Radicaux libres	6

II.1.1.3. Espèce réactive de l'oxygène (ERO).....	6
II .1.1.4. Antioxydants.....	6
II.1.1.5. Utilisation thérapeutiques de <i>Zizyphus lotus</i> sur l'activité antioxydant	6
II.2. Activité anti inflammatoire	7
II.2.1. Inflammation	7
II .2.2. Anti-inflammatoires	7
II .2.3. Utilisation thérapeutiques de <i>Zizyphus lotus</i> sur activité anti -inflammatoire	7
II .3. Activité anti lithiasique	8
II .3. 1. Définition	8
II .3. 2. Lithogenèse	8
II .3. 3. Utilisation thérapeutiques de <i>Zizyphus lotus</i> sur activité anti-lithiasique	8

Partie EXPERIMENTALE

Chapitre 03 . MATERIEL ET MEDHODES

I. Matériel.....	9
I.1. Matériel végétal.....	9
I.2. Animaux	10
II. Méthodes	10
II.1. Obtention des extraits	10
a- Extraction d'huile des graines de <i>Zizyphus lotus</i>	10
b- Extrait d'acétone – eau des racines	10

c- Extraits d'éthyle –acétate et n-butanol des racines	11
d- Extrait aqueux des fruits.....	11
e- Extrait hydro-éthanolique des fruits	11
II.2. Étude de l'activité anti-inflammatoire	11
II.2. 1. Œdème induit par la carragénine.....	12
II.2.2. Œdème induit par traumatisme expérimental.....	12
II.2.3. Évaluation de l'œdème	13
II.3. Étude de l'activité antioxydants	13
II.3. 1. Teste de DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)	13
II.4. Étude de l'activité anti-lithiasique	14
II.4.1. Préparation du calculs urinaires	14
II.4.2. Méthode d'évaluation de l'activité de dissolution des calculs	14
II.5. Analyse statistique	15

Chapitre 04 . RESULTATS ET DISCUSSION

1. Effet de l'huile des grains de <i>Zizyphus lotus</i> sur l'inflammation.....	16
2. Activité antioxydant des racines de <i>Zizyphus lotus</i>	18
3. Activité anti lithiasique des fruits de <i>Zizyphus lotus</i>	19
Conclusion et perspectives	22
Bibliographie.....	23
Annexes	29

Liste des Tableaux

Tableau 1. Composition en métabolite secondaire de différentes parties de <i>Zizyphus lotus</i> (Abdoul, 2016).	3
Tableau 2. L'œdème induit par la carragénine et le Pourcentage d'inhibition du volume de la patte.	17
Tableau 3. L'œdème induit par traumatisme expérimental et le pourcentage d'inhibition du volume de la patte.	17
Tableau 4. Pourcentage de piégeage des radicaux DPPH des extraits de racine de <i>Zizyphus lotus</i>	19

Liste de Figures

Figure1. <i>Zizyphus lotus</i> arbrisseau (Abdoul, 2016).....	2
Figure2. Feuille et fruit de <i>Zizyphus lotus</i> (Abdoul, 2016).	2
Figure 3. Différent parties de <i>Zizyphus lotus</i>	9
Figure 4. Effet de l'huile des grains de <i>Z. lotus</i> sur l'œdème.....	17
Figure 5. Le taux de dissolution des calculs oxalo-calciques.....	20
Figure 6. Le taux de dissolution des calculs de cystine.....	20

Liste des abréviations

EOR: Espèces réactives oxygénées

ROS : réactive oxygène species

OH : le radical hydroxyle

O₂ . - : l'anion super oxyde

H₂O₂ : le peroxyde d'hydrogène

AINS : les anti-inflammatoires non stéroïdiens

NO : monoxyde d'azote

PG : la patte postérieure gauche

PD : La patte arrière droite

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

IC₅₀ : concentration inhibitrice à 50 %.

FTIR : l'infrarouge à transformation de Fourier

Introduction

Les plantes renferment une large variété de métabolites secondaires avec des propriétés physico-chimiques très différentes et qui présentent une large variété d'activités biologiques comme les activités antiallergique, anti-atherogénique, anti-inflammatoire, hépato-protective, antimicrobienne, anti-carcinogénique, anti-thrombotique, cardio-protective et vasodilatatoire citées dans la littérature (Ksouri, 2007).

Ces dernières ont poussé les industriels à développer de plus en plus de procédés mettant en œuvre des extraits et des principes actifs d'origine végétale pour leur utilisation dans les domaines pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires pour leurs effets bénéfiques pour la santé (Dahmoune, 2015). D'autant plus que les médicaments synthétiques sont de moins en moins efficaces tels que les antibiotiques, considérés comme la solution quasi universelle à l'infection grave, qui ont vu leur efficacité décroître à cause de développement de résistance (Isrin P, 2001).

Zizyphus lotus est une plante médicinale fruitière épineuse de la famille des Rhamnacées largement utilisée en médecine traditionnelle, cultivée dans des régions tropicales et subtropicales de l'Asie, particulièrement en Chine, en Amérique et en Europe. Sa présence dans le nord africain est aussi documentée. C'est une espèce polyvalente : ses fruits, ses feuilles et ses racines présentent plusieurs intérêts sur le plan nutritif, cosmétique et médicinal (Rsaissi et Bouche, 2002).

L'objectif de notre travail porte principalement sur les activités anti-oxydante, anti-inflammatoire, anti-lithiasique de différentes parties de la plante. Le mémoire est organisé en deux parties. La partie bibliographique traite la description de la plante et ses utilisations thérapeutiques. La deuxième partie comporte une analyse des méthodes et résultats de différents travaux qui ont étudié les trois activités de la plante.

Partie bibliographique

Chapitre01
Zizyphus lotus

I.1. Description botanique du *Zizyphus lotus*

Zizyphus Lotus (*Z. Lotus*), également connu sous le nom de jujube, appartient à la famille des angiospermes Rhamnacées. Cette famille comprend 900 espèces auprès de 58 genres. Ce sont des arbres, des arbustes, des lianes ou des plantes herbacées (Waston *et al.*, 1992;Punt *et al.*, 2003 ;Abdoul, 2016).

Le jujubier est un arbuste épineux, ils forment des touffes de quelque mètre de diamètre peuvent atteindre 2m de haut. Ses feuille sont courtement pétiolées, glabre, caduque, alternées et ovale à marge entière. Chaque feuille porte à sa base deux stipules transformées en épines inégale et vulnérable. Les fleure sont jeune, pentamètres et groupées en inflorescence cymeuses.les fruits sont de drupes à noyaux sodés. L'endocarpe mucilagineux, appelée «Nbag», est sucré et comestible (Rsaissi et Bouchache, 2002).



Figure1. *Zizyphus lotus* arbrisseau.



Figure2. Feuille et fruit de *Zizyphus lotus*

(Abdoul, 2016).

I.2. Classification botanique

- Règne : Végétale.
- Embranchement : *Spermatophytes*.
- Sous embranchement : *Angiospermes*.
- Sous classe : *Dicotylédone*.
- Ordre : Celastrale.
- Famille : Rhamnacées
- Genre : *Zizyphus*.
- Espèce : *Zizyphus lotus L* (Quezel et Santa, 1962).

I.3. Répartition géographique

Zizyphus lotus L. (Desf.) est abondamment présent dans la région méditerranéenne, dans toute la Libye jusqu'au Maroc, en Algérie et dans les pays du sud de l'Europe comme l'Espagne, la Sicile, la Grèce et Chypre. En Algérie et en Tunisie, il est connu sous le nom de «Sedra» (Chahid Benammar *et al.* 2010).

I.4. Composition biochimique du *Zizyphus lotus*

- ✓ Le fruit de *Zizyphus lotus* contient, 20% de sucres et 19,11% de protides et 32,92% de lipides et 40,87% carbohydrates (Catoire et al. 1994).
- ✓ Pour les métabolites secondaires (Tableau 1).

Tableau 1. Composition en métabolite secondaire de différent parties de *Zizyphus lotus* (Abdoul, 2016).

Parties de <i>Z. lotus</i>	Composition
Fruit	Polyphenols totaux ; Flavénoïdes ; Tannins
Feuille	Flavonoïdes ; Tannins ; Saponines ; Jujuboside B ; 3 jujubogénine glycosides ; Jujubasaponine IV
Graine	carbohydrates ; Polyphenols
Pulpe	Polyphénols ; Flavonoïdes ; Tannins

I.5. Utilisations traditionnelle de *Zizyphus lotus*

I.5.1. Utilisations alimentaires

✓ Les feuilles et les fruits réduits en poudre et mélangés avec de l'eau ou du lait sont utilisés au Sahara central comme emplâtres sur les furoncles. Les feuilles sèches, pulvérisées au mortier, sont utilisées par les malékites, du fait de leurs propriétés saponifiantes, pour laver les morts (K. Ghedira, 2013).

✓ La racine écrasée et exprimée laisse couler un jus qui serait efficace dans les cas de leucomes oculaires (K. Ghedira, 2013).

I.5.2. Utilisations médicinales

Le *Zizyphus lotus* utilisées en médecine traditionnelle et ancestrale, à la fois en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, pour le traitement de plusieurs pathologies (l'obésité, les troubles urinaires, le diabète, les infections cutanées, la fièvre, la diarrhée, l'insomnie, l'inflammation et les peptisateurs) (Ghedira *et al.* 1995 ; Abdoul, 2016).

✓ Les feuilles des espèces de *Zizyphus* ont un effet hypoglycémiant et une activité antiseptique. L'infusion de fleurs est utilisée comme fébrifuge et désinfectant pour les yeux (Borgi *et al.* 2007 ; Ourzeddine *et al.* 2017).

✓ Le fruit de *Z. lotus* est une source précieuse de nutriments ainsi que des composés antioxydants, antimicrobiens et antifongiques, immunosuppresseurs, anti-inflammatoires et antiulcérogènes. Les fruits ont également des effets antitumoraux (Baba Aissa, 1999 ; Ourzeddine *et al.* 2017).

✓ tandis que l'extrait de racines a des activités anti-inflammatoire ; analgésique antifongiques et antibactériennes (Borgi *et al.* 2008 ; Ourzeddine *et al.* 2017).

Chapitre02

Utilisation thérapeutique de *Zizyphus lotus*

II.1. Utilisation thérapeutiques des plants

Les ressources végétales spontanées constituent jusqu'à ce jour une source d'intérêt primordial pour l'homme et ses besoins. Elles représentent aussi un phytomédicament appréciable par la population de certains pays du Monde et surtout les pays en voie de développement. En Afrique, la médecine traditionnelle contribue à la satisfaction des besoins en matière de santé de plus de 80% de la population. Ces ressources comptent environ 500.000 espèces de plantes sur Terre, dont 80.000 possèdent des propriétés (Bouallala .M *et al.* 2014).

Artemisia campestris (Asteraceae), *Anthemis arvensis* (Asteraceae), *Haloxylon scoparium* (Chenopodiaceae), *Juniperus phoenicea* (Cupressaceae), *Arbutus unedo* (Ericaceae), *Cytisus monspessulanus* (Fabaceae), *Thymus algeriensis* (Lamiaceae), *Zizyphus lotus* (Rhamnaceae) font partie des plantes de la gamme des plantes médicinales algérienne (Bakchiche et Cheribe, 2014).

En médecine traditionnelle, *Z. lotus* est utilisé comme anti diabète, sédatif, bronchite et anti diarrhée par les populations locales. Récemment, plusieurs rapports scientifiques sur les avantages pour la santé et le potentiel nutritionnel de composés bioactifs de ce médicament ont été rapportés. Cette plante est riche en polyphénols, alcaloïdes cyclopeptidiques, saponines de dammarane, vitamines, minéraux, acides aminés et acides gras polyinsaturés. Ces composés identifiés étaient censés être responsables de la plupart des activités biologiquement pertinentes de *Z.lotus*, y compris les antimicrobiens, les anti-inflammatoires et les hypoglycémiant, effets antioxydants et immuno-modulateurs (Lahlou *et al.* 2002 ; Abdoul, 2016). Nous essaierons d'étudier trois activités liées à cette plante : anti-inflammatoire, anti-oxydante, anti-lithiasique.

II.1.1. Activait antioxydants

II.1.1.1. Stress oxydatif

Le stress oxydatif est un phénomène causé par un déséquilibre entre la production et l'accumulation d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) dans les cellules et les tissus et la capacité d'un système biologique à détoxifier ces produits réactifs (Michel et Peter, 2015).

II.1.1.2. Radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique, atome ou molécule, contenant un électron non apparié. Extrêmement instable, ce composé peut réagir avec les molécules les plus stables pour appairer son électron (Halliwell, 1994).

II.1.1.3. Espèce réactive de l'oxygène (ERO)

Espèces réactives oxygénées (ERO) ou réactive oxygène species (ROS) qui sont des formes variées de l'oxygène active, elles incluent les radicaux libres comme l'anion super oxyde (O_2^-) et le radical hydroxyle ($\cdot OH$), et les espèces non radicalaires qui sont des oxydants et/ou facilement transformées en radicaux comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Halliwell et Whiteman, 2004).

II.1.1.4. Antioxydants

Les antioxydants sont des substances qui inhibent ou ralentissent l'oxydation d'un substrat. Ils sont présents sous de nombreuses formes et peuvent intervenir en prévention de la formation des radicaux libres, aussi bien que pour participer à leur élimination (antioxydants primaires et secondaires) (Guillouty, 2016).

Il existe deux classes d'antioxydants : les endogènes et les exogènes. Les antioxydants endogènes sont principalement les enzymes super oxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase dont les mécanismes sont développés plus haut. La deuxième partie permet d'appréhender les antioxydants exogènes qui sont, par définition, apportés de l'extérieur par exemple par l'alimentation (Guillouty, 2016).

II.1.1.5. Utilisation thérapeutiques de *Zizyphus lotus* sur l'activité antioxydant

Plusieurs études sur *Zizyphus lotus* rapportent que les extraits de cette plante présentent des propriétés antioxydantes, *Z. lotus* est riche en nombreux composés antioxydants tels que les acides phénoliques, les flavonoïdes, les alcaloïdes et les saponines. Il a été démontré que ces composants réduisent le stress oxydatif en réduisant les espèces réactives de l'oxygène (ROS) Il est intéressant de noter que de nombreuses études *in vitro* ont démontré la capacité des différentes parties de *Z. lotus* à piéger les radicaux libres, par exemple dans la

peroxydation lipidique, entraînant une prévention des dommages cellulaires. De plus, l'extrait aqueux de racines et de feuilles de lotus *Z.* augmente fortement le taux d'hémolyse et de glutathion réductase et diminue l'activité catalase, glutathion peroxydase (Benammar *et al.* 2010 ; Abdoul, 2016).

II.2. Activité anti inflammatoire

II.2.1. Inflammation

L'inflammation est un moyen de défense naturelle des organismes supérieurs contre toute agression extérieure (infection, blessure ; agression mécanique, etc.). Elle a pour rôle essentiel l'élimination de l'agent pathogène et la réparation du tissu lésé. L'inflammation se manifeste par quatre signes cardinaux (la rougeur, l'œdème, la chaleur, la douleur) résultant d'une augmentation du flux sanguin, d'une augmentation de la perméabilité capillaire permettant aux compléments, aux anticorps et aux cytokines de franchir la barrière endothéliale et de la migration des leucocytes vers le tissu lésé pour une réparation de la lésion (Yougbaré-Ziébrou *et al.* 2015).

II.2.2. Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires permettent de lutter contre l'inflammation quelle que soit la cause de cette inflammation. Ce sont des traitements symptomatiques, c'est à dire qu'ils ne suppriment pas la cause de l'inflammation mais seulement sa conséquence. Ils ont une action également sur la douleur. Il existe deux catégories, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et les anti-inflammatoires stéroïdiens : les corticoïdes (Aleth Perdriger, 2015).

II.2.3. Utilisation thérapeutiques de *Zizyphus lotus* sur activité anti -inflammatoire

Le *Zizyphus lotus* est riche en nombreux composés anti-inflammatoire tels que les acides phénoliques, les flavonoïdes, les alcaloïdes et les saponines. Il a été démontré que ces composants réduisent le stress oxydatif et l'inflammation en réduisant les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Abdoul, 2016).

Le *Zizyphus lotus* inhibe la production de monoxyde d'azote (NO), cette activité apparaît potentiellement avec l'extrait méthanolique de l'écorce des racines qui est la source

possible de l'agent anti-inflammatoire dans la réaction de l'hypersensibilité retardée induite paroxazolone (Borgi *et al.* 2008).

II.3. Activité anti lithiasique

II.3.1. Définition

Le terme lithiase urinaire anciennement appelé « maladie de la pierre » désigne la maladie qui est caractérisée par la formation des calculs dans les reins ou dans les voies excrétrices urinaires (cavités rénales, uretères, vessie). Le mot lithiase vient des grecques lithos qui signifient pierre (Daudon *et al.* 2008).

II.3.2. Lithogenèse

La lithogenèse est l'ensemble des processus qui conduisent au développement d'un calcul dans les voies urinaires. Elle se traduit par une cascade d'événements parfois très espacés dans le temps, parfois au contraire très rapprochés. On peut distinguer deux grandes étapes : la cristallogenèse et Calculgenèse (Daudon *et al.* 2008).

II.3.3. Utilisation thérapeutiques de *Zizyphus lotus* sur activité anti-lithiasique

La plante *Zizyphus lotus* L. appelée localement Nbage, est citée dans plusieurs études ethnobotaniques au Maroc et n'a pas fait l'objet d'aucune étude visant à confirmer ses propriétés anti lithiasiques. Elle est considérée comme fébrifuge, tonifiant et revigorant. Associée aux fruits du jonc, à la lavande, aux styles de maïs, au chiendent et aux fruits de figuier de Barbarie, elle est utilisée dans le traitement de la lithiase. Malgré l'évolution des nouvelles technologies de la prise en charge des calculs urinaires, ses traitements sont mieux, parce qu'il n'a aucun effet secondaire sur la santé humaine (Khouchlaa *et al.* 2017).

Partie expérimentale

Chapitre 03

Matériel et méthode

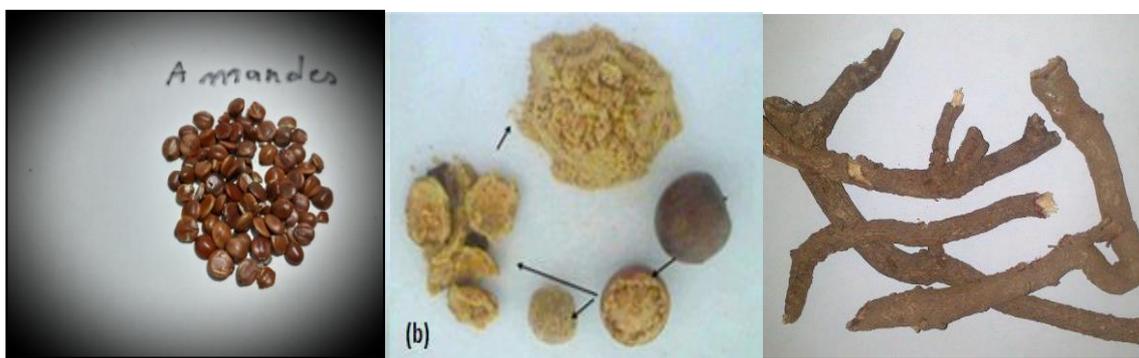
Matériel et méthodes

Les méthodes utilisées ainsi que les résultats obtenus dans la partie pratique sont une synthèse des travaux de Ghalem *et al.*(2014), Alaoui *et al.*(2016)et Ammor *et al.*(2019) qui ont étudié respectivement l'activité, antioxydant, anti-inflammatoire et anti lithiasique .

I. Matériel

I.1. Matériel végétal

Dans cette étude nous avons utilisée différents parties de *Zizyphus lotus*. Premièrement les graines ont été séparées des fruits collectés dans la région de Maaziz au Maroc, puis séchées dans l'étuve à 25 °C pendant 3h. En seconde, les racines ont été collectées à Zarifet dans la wilaya de Tlemcen dans le nord ouest de l'Algérie, elles ont été étalées sur le sol, en une seule couche, dans une pièce ouverte à l'abri le soleil, retournées périodiquement pour permettre un séchage homogène. Après séchage, les racines ont été coupées pour obtenir les bandes fines, qui ont été utilisés pour extractions. La dernière partie utilisée de *Zizyphus lotus* sont les fruits qui ont été collectées dans les montagnes du Moyen Atlas au Maroc. Ils ont été séchés à l'ombre dans un endroit sec et aéré. Après séchage les grains ont été éliminés et la pulpe a été broyé et utilisé pour l'extraction.



(a)

(b)

(c)

Figure 3. Différent parties de *Zizyphus lotus*

(a): les grains. (b): les fruits (Baddade *et al.*, 2017). (c) : les racines (Chetibi et Diab, 2016).

I.2. Animaux

Pour l'étude de l'activité anti inflammatoire nous avons utilisé des rats mâles de souche Wistar, âgés de 2 à 2,5 mois, pesant entre 250 et 300 g. La température de l'animalerie est maintenue à 23 ± 1 °C, le taux d'humidité relative est situé entre 40 et 70 %, et il y a un cycle d'éclairage artificiel de 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité. Tous les rats ont un accès libre à l'eau et à un régime standard d'alimentation. Ils ont été acclimatés au moins une semaine avant que les expériences aient été lancées.

II. Méthodes

II.1. Obtention des extraits

Les différentes parties des *zizyphus lotus* (grains, fruit, racine) séchées bien et broyées ont été utilisées pour la préparation des extraits suivants :

a- Extraction d'huile des graines de *zizyphus lotus*

20g de la poudre des graines ont été extraite avec 100 ml de l'éther de pétrole distillant entre 40 et 60 °C et ayant un indice de brome inférieur à 1. L'extraction a été réalisée dans un dispositif de Soxhlet pendant 4 h. A la fin de l'extraction le solvant est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif à 40–60 °C et l'huile a été conservée à -4°C jusqu'à utilisation.

b- Extrait d'acétone – eau des racines

Les lipides contenus dans 10g de la poudre des racines broyées ont été extraites dans un dispositif de Soxhlet en utilisant le n-Hexane. Après dégraissage, la poudre a été suspendue dans 100 ml d'un mélange acétone-eau (70/30, v/v) et laissée macérer à température ambiante pendant 24 h. L'extrait a été ensuite filtré à travers du papier filtre Whatman sous vide, concentré à sec sous pression réduite à 45°C à l'aide d'un évaporateur rotatif et conservé à 4°C jusqu'à utilisation.

c- Extraits d'éthyle –acétate et n-butanol des racines

10g de poudre des racines ont été suspendus dans 400 mL d'un mélange méthanol-eau (70/30, v/v) et laissés macérer à température ambiante pendant 24 heures. Après la filtration sur papier filtre Whatman, le MeOH de l'extrait hydroalcoolique a été évaporé à 40°C sous pression réduite. En suite, l'extrait a été fractionné par extraction solvant-solvant, premièrement avec l'éthyle–acétate et puis avec n-butanol, à l'aide d'une ampoule à décanter. Les deux extraits ont été concentrés et séchés à poids constant dans un four à vide à 45°C et conservés à 4°C jusqu'à utilisation.

d- Extrait aqueux des fruits

L'extrait de la pulpe des fruits a été préparé par décoction avec système de reflux. 20 g de la pulpe séchée et pulvérisée ont été suspendus dans 200 ml d'eau distillée et porté à ébullition pendant 30 minutes. L'extrait a été filtré en utilisant du papier filtre Whatman et concentré sous pression réduite.

e- Extrait hydro-éthanolique des fruits

25 g de la poudre de la pulpe séchée ont été mis dans une cartouche de cellulose et extraite avec 250 mL d'un mélange d'éthanol-eau (70/30, v/v) dans un dispositif de Soxhlet. L'extrait a été ensuite filtré et concentré sous pression réduite.

II.2. Étude de l'activité anti-inflammatoire

Nous avons étudié l'effet de l'huile des graines sur l'inflammation aiguë en utilisant l'œdème *in vivo* qui a été provoqué par deux méthodes :

La première par utilisation d'un agent phlogistique la carraghénine, un mucopolysaccharide dérivé des algues de mer qui stimule localement un processus inflammatoire, Il n'est pas connu pour être antigénique, il y a pas d'effets systémiques, et il y a un degré élevé de reproductibilité (Wintere *et al.* .1963).

Dans la deuxième méthode l'œdème est induit par le traumatisme expérimental qui consiste en une lésion mécanique suite à la chute d'une masse de 50g sur la patte du rat (Riesterer et Jaques. 1970).

48 rats ont été utilisés dans cette partie du travail. Ils ont été privés de nourriture (à l'exception de l'eau) pendant 18 heures avant l'expérience. Les substances ont été administrées par voie orale (v.o.) à l'aide d'une sonde gastrique.

II.2.1. Œdème induit par la carragénine

24 rats ont été sélectionnés et répartis en quatre groupes de 6 rats :

- **groupe 1** (groupe de témoin) : reçoit 5 ml/kg par v.o. d'eau distillée
- **groupe 2** (groupe de référence) : ce groupe reçoit l'indométacine sous forme de formulation médicamenteuse à base de cette substance à la dose de 10 mg/kg par v.o.
- **groupes 3 et 4** (groupes d'essai) : reçoivent respectivement 200 et 300 mg/kg par v.o. de l'huile des graines de *zizyphus lotus*.

Une heure après l'administration orale des différentes substances, 0,05 ml d'une suspension fraîche de carragénine (1 % dans une solution NaCl à 0,9 %) a été injectée à tous les rats par voie sous-cutanée au niveau de l'aponévrose plantaire de la patte postérieure gauche (PG). La patte postérieure droite (PD) non traitée est considérée comme un témoin.

II.2.2. Œdème induit par traumatisme expérimental

24 rats ont été sélectionnés et répartis en quatre groupes de six rats :

- **groupe 1** (groupe témoin) : reçoit 5 ml/kg par v.o. d'eau distillée
- **groupe 2** (groupe de référence) : reçoit l'indométacine sous forme de formulation médicamenteuse à base de cette substance à la dose de 20 mg/kg par v.o.
- **groupes 3 et 4** (groupes d'essai) : reçoivent respectivement 200 et 300 mg/kg par v.o. de l'huile de *Zizyphus lotus*.

Une heure après l'administration orale des différentes substances, l'œdème expérimental a été provoqué de la façon suivante : on dépose la PG du rat sous un tube

vertical en plexiglas, Puis on laisse tomber le poids de 50 g à travers le tube au-dessus de la patte. La PD qui n'est pas traitée est considéré comme un témoin.

II.2.3. Évaluation de l'œdème

Un Pléthysmomètre (Digital 7500) a été utilisé pour mesurer le volume de la PG et la PD à 1 heure 30, 3 et 6 h après l'induction de l'inflammation. Le volume de l'œdème est considéré comme la différence du volume entre les deux pattes.

Les pourcentages d'inhibition (% INH) de l'œdème sont calculés selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = \left[\frac{\text{moyenne VO Témoin} - \text{moyenne VO traités}}{\text{moyenne VO témoin}} \right] \times 100.$$

II.3. Étude de l'activité antioxydants

II.3.1. Teste de DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)

Ce test est basé sur la réaction de réduction de radical libre DPPH ayant une couleur violette par les antioxydants présents dans les extraits, suivi par une décoloration en un composé jaune qui représente la capacité des extraits à piéger ces radicaux libres indépendamment de toutes activités enzymatiques (Tsutao *et al* .1980).

Dans ce test nous avons évalué la capacité antioxydant de l'extrait d'acétone-eau, l'extrait d'éthyle-acétate et l'extrait n-butanol des racines de *Zizyphus lotus*). Une gamme de différentes concentrations a été préparée pour chaque extrait. L'expérience a été réalisée en triplicata pour chaque concentration et la moyenne d'absorbance a été notée pour chaque mesure. Le protocole comme le suivant :

- ✓ La solution de DPPH a été préparée quotidiennement avant les mesures dans l'éthanol à la concentration de 25 µg/mL.
- ✓ 2mL de cette solution ont été ajoutés à 50 µL de la solution d'extrait dans l'éthanol à différentes concentrations (0,1 - 1 mg / ml) ; les solutions échantillons ont été agitées vigoureusement et laissé au repos à température ambiante.
- ✓ 2 ml de solution DPPH ajouté à 50 µL d'éthanol ont été utilisés comme blanc.

- ✓ Les mélanges ont été incubés pendant 60 min dans le noir.
- ✓ Ensuite, l'absorbance a été mesurée à 517nm contre l'éthanol.

L'activité antioxydant est représentée par le pourcentage de piégeage des radicaux DPPH. L'IC₅₀ est la concentration en extrait nécessaire pour réduire 50% du radical libre. Plus la valeur de IC₅₀ est petite, plus l'activité antioxydant de l'extrait testé est grande (Pokorny *et al.* 2001). Le pourcentage d'inhibition a été calculé à l'aide de cette formule:

$$\text{Le pourcentage d'inhibition} = [(A_0 - A_t) / A_0] \times 100$$

A₀: Absorbance du blanc

A_t: Absorbance de la solution échantillon testée au temps t.

II.4. Étude de l'activité anti-lithiasique

II.4.1. Préparation du Calculs urinaires

On a prélevé les échantillons des calculs oxalo-calciques et de cystine chez différents patient admis au Centre Hospitalier Universitaire Hassan II Fès, Maroc. Les calculs rénaux ont été prélevés par chirurgie, néphrolithotomie percutanée ou expulsion spontanée. Ils ont été sélectionnés par examen au microscope binoculaire et leur composition chimique a été authentifiée à l'aide de l'infrarouge à transformation de Fourier (FTIR).

Les valeurs de la masse moyenne initiale (\pm écart type) des fragments de calculs dans la solution chargée d'extrait végétale et dans la solution témoin est : $98,7 \pm 17,3$ mg pour calculs oxalo-calciques et $66,65 \pm 6,95$ mg pour les calculs de cystine.

II.4.2. Méthode d'évaluation de l'activité de dissolution des calculs

Les calculs (cystine et oxalo-calcique) sont placé dans des Erlenmeyer et sont recouverte soit par une solution de 0,5% de l'extrait aqueux soit une solution de 0,5% de l'extrait hydro-éthanolique des fruits de *Zizyphus lotus* préparés dans de l'eau physiologique (9 g de NaCl/L). Un témoin négatif contenant l'eau physiologique seule et un témoin positif contenant 3mM/L de citrate de sodium ont été utilisé aussi.

Les calculs ont été laissés en contact avec les extraits pendant 8 semaines (8S) à température ambiante.

Chaque 15 jours, les calculs sont séparé du milieu expérimental est lavés à l'eau distillée puis séchés à 40 ° C pendant 16 heures et pesés à l'aide d'une balance de précision pour évaluer la masse perdue. La pesée a été effectuée après 2, 4, 6 et 8 semaines (S2 à S8). L'expérience été réalisée en triplicata dans les mêmes conditions.

II.5. Analyse statistique

L'analyse statistique pour l'étude anti-inflammatoire a été faite en utilisant le logiciel SAS (Statistical Analysis System). Les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm ES (erreur standard) de six rats par groupe et comparées par le test de différence significative minimale (LSD). Une différence significative est représentée par un $p < 0,05$; $n = 6$ représente le nombre d'expériences par groupe. Pour l'activité anti-lithiasique, les données ont été exprimées en moyenne \pm écart-type. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été effectuées par une ANOVA à un facteur. La différence est considérée comme significative pour $p \leq 0,05$.

Chapitre 04

Résultats et discussion

Résultats et discussions

Les plantes médicinales restent encore le premier réservoir de nouveaux médicaments. Elles sont considérées comme source de matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futurs médicaments (Larousse. 2001). Aujourd'hui, les traitements à base des plantes reviennent au premier plan. En distinguant 2 types de phytothérapie: une pratique traditionnelle, parfois très ancienne, basée sur l'utilisation des plantes médicinales selon les vertus découvertes empiriquement. Cette phytothérapie est considérée comme une médecine traditionnelle et encore massivement employée dans les pays en voie de développement. C'est une médecine parallèle du fait l'absence d'études Clinique. Et Une pratique basée sur l'avancé scientifique et la recherche des principes actifs des plantes (Bnouham *et al.*2006).

Le *Zizyphus lotus* (Sedra), c'est une plante largement utilisée dans la médecine traditionnelle comme adoucissant dans le traitement de la gorge et les irritations bronchopulmonaires, un émoullient dans le traitement des furoncles. D'ailleurs, elle possède plusieurs activités thérapeutiques : anti-inflammatoire, analgésique, anti-ulcérogénique, antifongique et antidiabétique (Abu-Zarga *et al.* 1995).

Dans notre travail nous avons étudié l'activité antioxydants, anti-inflammatoire et anti-lithiase de différentes parties des *Zizyphus lotus* (grains, fruit, racine) en se basant sur les résultats respectifs de Ghalem *et al.* 2014 ; Alaoui *et al.* 2016 et Ammor *et al.* 2019.

1. Effet de l'huile des grains de *Zizyphus lotus* sur l'inflammation

Dans ce travail, nous avons cherché à étudier l'influence de l'huile des grains de *Zizyphus lotus* sur le développement du processus inflammatoires *in vivo* chez le rat en testant sur deux modèles d'inflammation différents. Le premier test est celui de l'œdème induit par l'injection de 1 % de la carragénine, et le second est celui de l'œdème induit par un traumatisme expérimental. Les résultats ont été comparés à ceux de l'indométacine, substance anti-inflammatoire de référence.

L'huile de *Zizyphus lotus* administrée par (voie orale) VO à la dose de 200 et 300 ml/kg a réduit très significativement l'œdème provoqué par la carragénine (respectivement 20,11 et 85,61% après 6h) ou par traumatisme (respectivement 31,02 et 82,11% après 6h) avec une bonne relation dose- effet.

L'indométacine, le médicament de référence, a donné avec une dose de 10 mg/kg un effet moins important que celui obtenu par l'huile *Z. Lotus* à la dose de 300 mg/kg dans l'œdème induit par la carragénine (67%). Par contre, son effet est plus important que celui de l'huile dans l'œdème induit par le traumatisme expérimental lorsque nous avons utilisé une dose de 20 mg/kg (89,84%) (Fig. 4) (Tableau 2 et 3).

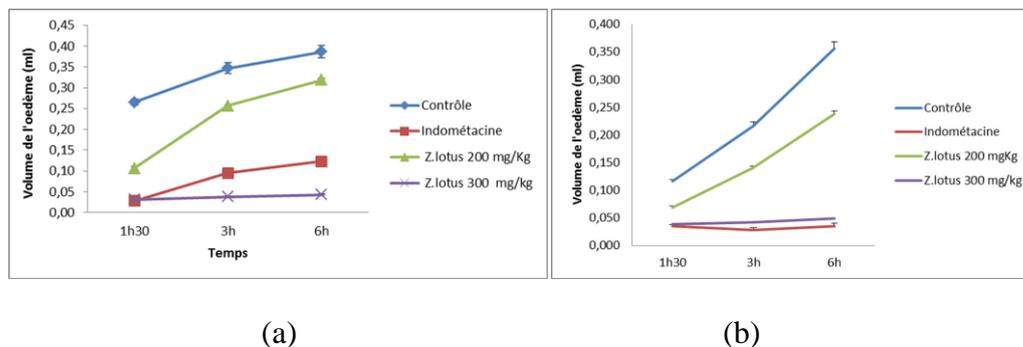


Figure 4. Effet de l'huile des grains de *Z. lotus* sur l'œdème

(a) : L'effet de l'huile de *Zizyphus lotus* sur l'œdème induit par carragénine ; (b) : L'effet de l'huile de *Zizyphus lotus* sur l'œdème induit par traumatisme expérimental.

Tableau 2. L'œdème induit par la carragénine et le Pourcentage d'inhibition du volume de la patte.

Groupes de traitement	Dose (mg/kg)	% d'augmentation du volume de la patte dans le temps			%d'inhibition de l'œdème après 6h
		1 h 30	3 h	6h	
Témoin		35,20 ± 1,15	46,12 ± 1,66	51,65 ± 1,89	
Indométacine	10	3,93 ± 0,24	13,11 ± 0,50	17,04 ± 0,64	67,00
<i>Zizyphus lotus</i>	200	13,11 ± 0,61	33,27 ± 0,41	41,26 ± 0,61	20,11
<i>Zizyphus lotus</i>	300	5,44 ± 0,53	6,57 ± 0,28	7,43 ± 0,38	85,61

Tableau 3. L'œdème induit par traumatisme expérimental et le pourcentage d'inhibition du volume de la patte.

Groupes de traitement	Dose (mg/kg)	% d'augmentation du volume de la patte dans le temps			%d'inhibition de l'œdème après 6h
		1 h 30	3 h	6h	
Témoin		15,81 ± 0,51	28,71 ± 1,06	46,38 ± 1,84	
Indométacine	20	4,66 ± 0,29	3,80 ± 0,4	4,71 ± 0,30	89,84
<i>Zizyphus lotus</i>	200	9,18 ± 0,42	18,67 ± 0,49	31,99 ± 0,78	31,02
<i>Zizyphus lotus</i>	300	6,58 ± 0,50	7,10 ± 0,52	8,295 ± 0,78	82,11

L'étude sur l'inflammation induit par la carragénine faite par et Hani *et al.* (2019) a montré une l'inhibitions de 42.64% de l'œdème en utilisant une dose de 200 mg/kg de l'extrait aqueux des feuilles de *Zizyphus lotus*. Borgi *et al.* (2008) a utilisé les oligomères totaux flavonoïdes et les saponines des feuilles et a obtenu des inhibitions respectives de 47% et 65% avec une dose de 200 mg/kg.

D'autre part, Borgi *et al.* (2007) ont obtenu en utilisant l'extrait aqueux d'écorce de racine de *Zizyphus lotus* des inhibitions de 37,81 ; 69,18 ; 72,90% avec les doses respectives de 50 ; 100 ; 200 mg/kg. Les résultats de Borgi *et al.* (2008) avec les saponines et flavonoïdes oligomères totaux d'écorce de racine de *Zizyphus lotus* montrent des inhibitions respectives de 90% et 75% avec la dose de 200 mg/kg.

Nous constatons ici une différence dans le potentiel anti-inflammatoire entre les différentes parties de la plante. L'écore des racines se montre plus efficace que les feuilles et les graines. Cette différence est peut être liée à la diversité des métabolites secondaires constituants ces parties (polyphénols, flavonoïdes, saponines...). L'étude de Gadiri *et al.* (2019) sur *Z. jujuba mill*, une plante de la même famille de *Z. lotus*, confirme cette différence dans les propriétés anti-inflammatoires entre les différentes parties de la plante. L'extrait méthanolique des fruits montre une plus forte inhibition (69.49 et 81.12% avec des doses respectives de 200 et 400 mg/kg) que l'extrait méthanolique de feuilles (59.96 et 68.25% avec des doses respectives de 400 et 600 mg/kg).

2. Activité antioxydant des racines de *Zizyphus lotus*

La mise en évidence du pouvoir antioxydant des extraits des racines a été réalisée par la technique chimique du piégeage du radical libre DPPH (2,2 diphényl-1-picrylhydrazyl) qui est généralement le radical le plus utilisé pour l'évaluation rapide et directe de l'activité antioxydante en raison de sa stabilité et la simplicité de l'analyse (B. Bozin *et al.*, 2008).

Nos résultat montrent que l'extrait n-butanol des racines de *Zizyphus lotus* a une bonne activité antioxydant supérieur à celle des l'extraits d'éthyle-acétate et d'acétone-eau avec des IC₅₀ respectif de 0.211mg/ml, 0.611 et 0.816 mg/ml (Tableau 4).

Tableau 4. Pourcentage de piégeage des radicaux DPPH des extraits de racine de *Zizyphus lotus*.

L'extrait	IC ₅₀ (mg/mL)
acétone-eaux	0.816 ± 0.007
d'éthyle –acétate	0.611±0.072
n-butanol	0.211±0.017

Nous n'avons pas trouvé dans bibliographie de travaux qui ont étudié l'activité antioxydante des racines, toutes les études concernent la partie aérienne.

Boulanouar *et al.* (2014) ont montrés une capacité antiradicalaire élevée de l'extrait aqueux des feuilles de *Zizyphus lotus* qui a donné une IC₅₀ de 0.042 mg/ml. L'utilisation de Tlili *et al.* (2019) de l'extrait méthanolique et l'extrait d'acétone des feuilles a donnée aussi une bonne activité antioxydants (IC₅₀ de 0.19 et 0.11 mg/ml respectivement). En outre Ghazghazia *et al.* (2014) ont remarqués que l'extrait aqueux des feuilles et mieux que l'extrait aqueux des fruits de *Zizyphus lotus* (IC₅₀ de 0.05 et 0.16 mg/ml respectivement). La faible efficacité des fruits en comparaison avec les feuilles est confirmée par Khaoula *et al.* (2016) avec une IC₅₀ de 0,518 mg/ml pour l'extrait aqueux. Rais *et al.* (2019) qui a préparé différent extrait à partir de grain de *Zizyphus lotus* rapportés une activité antioxydants moins élevée que les autres études (IC₅₀ : Extrait éthanolique 1,33mg/ml ; Extrait méthanolique 1,32 mg/ml ; Extrait aqueux 3,11 mg/ml).

Ces études montrent que la partie aérienne de *Zizyphus lotus* possède une grande activité antioxydant. Cela est peut être lié a sa richesse en composés phénoliques, les flavonoides et flavanones et dihydroflavonols qui possèdent la propriété de piéger les radicaux libres et de réduire les oxydants (Boulanouar *et al.* 2014).

3. Activité anti lithiasique des fruits de *Zizyphus lotus*

Plusieurs études expérimentales *in vitro* ont démontré l'effet des plantes médicinales sur la lithiase urinaire. La plante *Zizyphus lotus* est citée dans plusieurs études en Algérie et Tunisie et Maroc qui visent à confirmer ses propriétés anti lithiasiques (Khouchlaa *et al.* 2016).

Nous avons étudié *in vitro* l'effet de l'extrait aqueux et hydro-éthanolique des fruits de *Zizyphus lotus L* sur la dissolution des calculs d'oxalate de calcium et cystine. Nos résultats ont permis de constater qu'en fin d'expérience, l'extrait aqueux a pu dissoudre 30% de calculs d'oxalate de calcium et 25% de ceux de la cystine. Par contre, l'extrait hydro-éthanolique n'a donné que 26% et 20% sur les calculs de cystine et oxalo-calcique respectivement (Fig. 5 et 6).

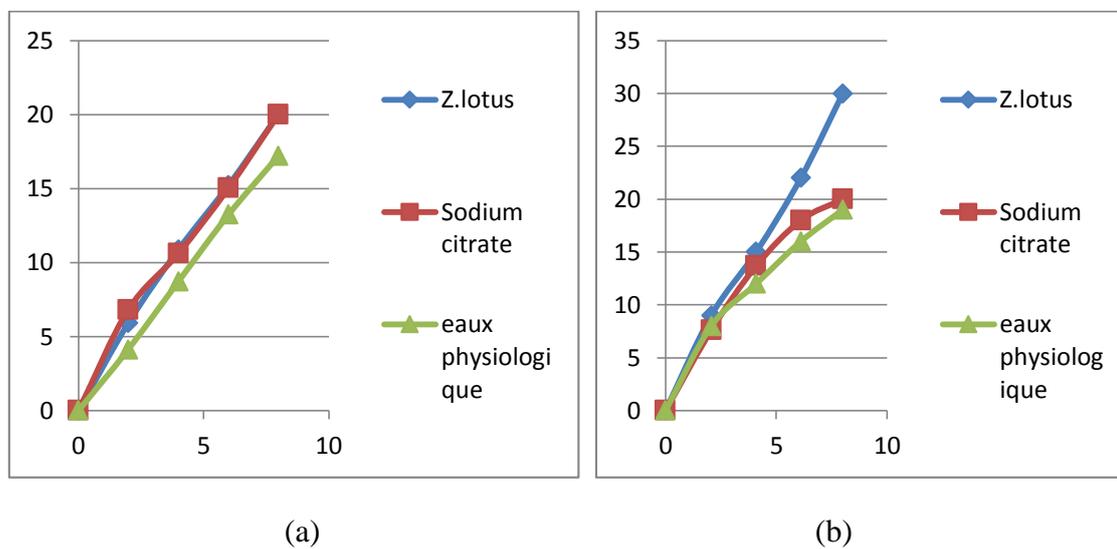


Figure 5. Le taux de dissolution des calculs oxalo-calciques

(a) : Taux de dissolution des calculs oxalo-calciques pour les extraits hydro-éthanoliques; (b) : Taux de dissolution des calculs oxalo-calciques pour les extraits aqueux.

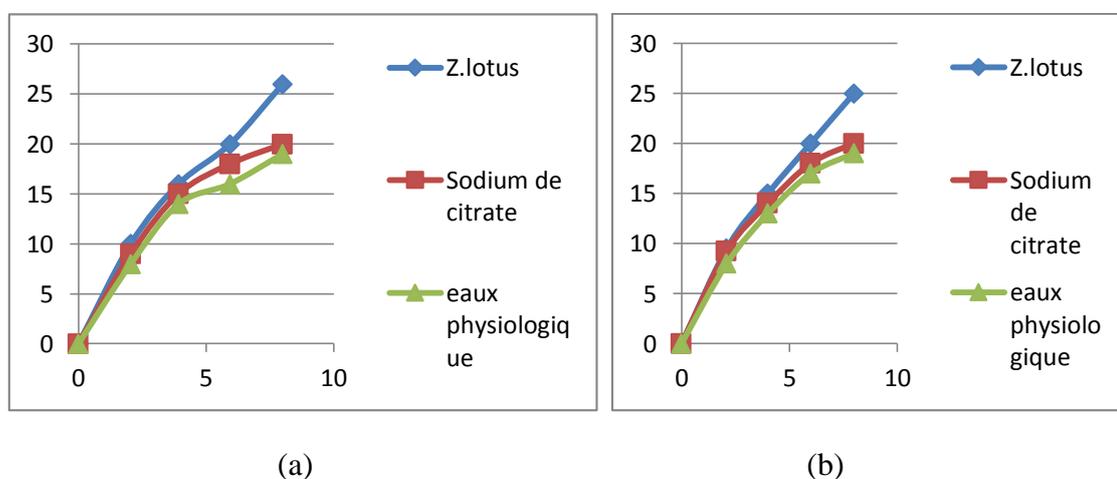


Figure 6. Le taux de dissolution des calculs de cystine

(a) : Taux de dissolution des calculs de cystine pour les extraits hydro-éthanoliques;

(b) : Taux de dissolution des calculs de cystine pour les extraits aqueux.

A. Khouchlaa *et al.* (2017) ont constatés que l'extrait aqueux des fruits de *Zizyphus lotus* donne une dégradation moins importante calculs d'oxalate de calcium que notre étude (7,65 %). Baddade *et al.* (2017, 2018 et 2019) ont obtenus une dissolution important des calculs oxalo-calcique en utilisant une concentration similaire de l'extrait aqueux des fruits complets ou de la pulpe et des grains séparés.

Dans l'étude d'Ammor *et al.* (2019) qui a comparé l'efficacité des extraits aqueux et hydro-éthanolique de différentes plantes sur les calculs oxalo-calcique et de cystine. *Z. lotus* s'est montré moins efficace que les plantes : *Herniaria hirsuta L.* ; *Zea mays L.* ; *Opuntia ficus indica L* et *Ammi visnaga L* qui ont donné des pourcentages de dégradation de entre 26 et 76 %.

En se basant sur nous résultats, on peut recommander l'inclusion des extraits des fruits de *Zizyphus lotus* dans les traitements et des patients cystinuriques ou souffrant des calculs rénaux.

Conclusion et perspectives

L'utilisation des plantes médicinales en phytothérapie a reçu un grand intérêt dans La recherche biomédicale ; une telle thérapie prévient l'apparition des effets secondaires Observés lors de l'utilisation des médicaments de synthèse chimique. La plante *Zizyphus lotus* est parmi les plantes largement utilisées de nos jours en médecine traditionnelle à travers le monde.

Dans le cadre de notre travail, nous nous sommes intéressés l'activité antioxydant de trois extraits de racine de *Zizyphus lotus* par la méthode de piégeage du DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle.), l'extrait n-butanol (IC₅₀ : 0.211 mg/ml) a donné une capacité antioxydant supérieur à celle des deux autres (d'éthyle-acétate et d'acétone-eau avec des IC₅₀ respectif de 0.611 et 0.816 mg/ml). Par ailleurs, l'huile obtenue à partir des grains a montré une activité anti-inflammatoire dose dépendante sur l'œdème induit par la carragénine ou par le traumatisme expérimental (inhibitions respectives de 85,61% et 82,11% avec la dose de 300 mg/kg). Les résultats des expériences de dissolution *in vitro* des calculs de cystine et oxalo-calciques ont démontré eux aussi l'efficacité de l'extraits aqueux et l'extraits hydro-éthanolique des fruits à diminuer la taille des calculs oxalo-calciques de 30 et 20% et des calcules cystine de 25 et 26% respectivement.

Zizyphus lotus est un réservoir assez important de métabolites secondaires avec des caractéristiques thérapeutiques et pharmacologiques particulières qui demandent d'être exploitées par les recherches, de cet effet, et comme perspectives on propose de :

- ✓ Déterminer la composition chimique des extraits qui ont donné des effets bénéfiques pour but de connaître et d'isoler les molécules responsables de ces derniers.
- ✓ Comprendre les mécanismes moléculaires derrière ces effets bénéfiques *in vitro* et *in vivo*
- ✓ Etude de la toxicité de ces molécules et détermination de l'intervalle de sécurité où ils seront bénéfiques sans effets secondaires nocifs.
- ✓ L'inclusion de ces molécules dans le développer des médicaments antioxydants, anti-inflammatoires ou anti-lithiasique.

Bibliographie

« A »

- Abu-Zarga M., Sabri S., Al-Boudi A., Ajaz S., Sultana N., Rahman A-U. (1995). New cyclopeptide alkaloids from *Zizyphus lotus*. *Journal of Natural Products*, 58:504-511.
- A. Khouchlaa. M., Tijane. A., Chebat. S., Hseini. A., Kahouadji. (2016). Enquête ethnopharmacologique des plantes utilisées dans le traitement de la lithiase urinaire au Maroc. *Phytothérapie* 15:274-287.
- A. Khouchlaa ., A. Talbaoui., A. El Yahyaoui El Idrissi., A. Bouyahya., S. Ait Lahsen ., A. Kahouadji., M Tijane. (2017). Détermination des composés phénoliques et évaluation de l'activité litholytique in vitro sur la lithiase urinaire d'extrait de *Zizyphus lotus L.* d'origine marocaine . *Phytothérapie* 15:274-287.
- Amira Fatma H., Mohamed Z., Nora M., Lynda A., BayaD J. (2020). Evaluation of Anti-inflammatory and Antidiarrhoeal Activity of Leaf Aqueous Extracts of *Zizyphus Lotus (L)* in Albino Wistar Rats. *Bulletin UASVM Veterinary Medicine* 1843-5270.

« B »

- Baba Aissa, F. (1999). Encyclopédie des plantes utilisées. Flore d'Algérie et du Maghreb – Substance végétale, Edition Librairie Moderne, Rouiba, p145.
- Barry H., Matthew W. (2004). Measuring reactive species and oxidative damage *in vivo* and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *British Journal of Pharmacology* 142, 231–255.
- Benammar C., Hichami A., Yessoufou A., Simonin A-M, Belarbi M., Allali H. et Khan N.A. (2010). *Zizyphus lotus L.* (Desf.) modulates antioxidant activity and human T-cell proliferation. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 10.
- Biljana Bozin., Neda Mimica-Dukic., Mirjana Bogavac., Ljiljana Suvajdzic., Natasa Simin Isidora Samojlik et Maria Couladis. (2008) .Composition chimique, propriétés antioxydantes et antibactériennes des huiles essentielles *Achillea collina* Becker ex Heimerl sl et *A. pannonica* Scheele. *Molecules* 13 (9): 2058-68.

- Bouallala.M., ABID M. (2014). Diversité et utilisation des plantes spontanées du Sahara septentrional algérien dans la pharmacopée saharienne. Cas de la région du Souf. Revue ElWahat pour les recherches et les Etudes 7(2) : 18 – 26 .
- Boulanouar B., abdelazize G. (2014). Activités antioxydantes des polyphenols extraits de plantes médicinales de la pharmacopée traditionnelle d'Algérie . International Journal of Innovation and Applied Studies 2028-9324.

« C »

- Charles W., Edwin A., Risley and George W. (1963). Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the 'Rat as an Assay for Antiinflammatory Dkugp. Merck Znstitute for Therapeutic Research, West Point, Pa .p544.
- Chetibi C. (2016). Etude de l'activité biologique *in vitro* et *in vivo* des extraits Méthanolique et Aqueux des écorces des racines du *Zizyphus lotus L.* Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master, Université des Frères Mentouri Constantine.p102.
- Chevalier Auguste. (1947). Les Jujubiers ou *Zizyphus* de l'Ancien monde et l'utilisation de leurs fruits. Revue internationale de botanique appliquée et d'agriculture tropicale (301-302) : 470-483.

« D »

- Dahmoune F., Nayak B., Moussi K., Remini H., Madani K. 2015. Optimization of microwave-assisted extraction of polyphenols from *Myrtus communis L.* leaves. Food chemistry;166:585-95.

« F »

- F. El Hachimi., C. Alfaiz., A. Bendriss., Y. Cherrah., K. Alaoui. (2016). Activité anti-inflammatoire de l'huile des graines de *Zizyphus lotus (L.) Desf.* Phytothérapie 15 :147–154 .

« G »

- Guillouty. A. (2016). Plantes médicinales et antioxydants. Thèse de doctorat pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier 95p.
- Ghedira K., Chemli R., Caron C., Nuzillard J-M., Zeches M., Le Men-Olivier L. (1995). Four cyclopeptide alkaloids from *Zizyphus lotus*. *Phytochemistry* 38 :767-772.

« H »

- Halliwell B. (1994). Free radicals and antioxidants. *Nutr.Rev* 52:253-265.
- Hajer T., Najjaa H., Abdelkerim B., Mohamed N., Abdelbasset B., Daniela B., Maurizia D., Manuela V., Enrico D. (2019). Biochemical profile and *in vitro* biological activities of extracts from seven folk medicinal plants growing wild in southern Tunisia. *Plos One* 14(9):1-18.
- Hanene G., Chedia A., Leila R., Abderrazak M., Brahim H. (2014). Fatty acids composition of Tunisian *Zizyphus lotus L. (Desf.)* fruits and variation in biological activities between leaf and fruit extracts . *Natural Product Research* 28 :1106–1110.

« I »

- Isrin P. 2001. La rousse des plantes médicinales. 2eme édition , Hong Kong 335p.

« K »

- K.Ghedira. (2013). *Zizyphus lotus (L.)Desf.* (Rhamnaceae): jujubier sauvage. *Phytothérapie* 11:149-153.
- Kenza A., Fatima M., Dalila B., Radouane E., Abdellah C. (2020) *In vitro* litholytic activity of extracts and phenolic fractions of some medicinal plants on urinary stones. *Mediterranean Journal of Chemistry* 9(6) : 468-477.
- Ksouri R., Megdiche W., Debez A., Falleh H., Grignon C., Abdelly C. 2007. Salinity effects on polyphenol content and antioxidant activities in leaves of the halophyte *Cakile maritima*. *Plant Physiology and Biochemistry* 45(3-4):244-9.

« L »

- Lahlou, M., ElMahi, M., and Hammouchi, J. (2002). Evaluation of antifungal and molluscicidal activities of Moroccan *Zizyphus lotus L. Desf.* *Annales pharmaceutiques Françaises* 60:410-414.

- Larousse. (2001). Encyclopédie des plantes médicinales Identification, préparations, soins. 2^{ème} édition 12-22p.
- Latifa b., Mustapha E., Mustapha O., Malika E., Souad R., Mohamed B., Mohamed M. (2018). Inhibition de la cristallisation *in vitro* de l'oxalate de calcium par extrait aqueux de *Zizyphus Lotus*. International Journal of Innovation and Applied Studies 583-589.
- Latifa Ba., Mohamed Be., Mustapha O., Abdelkader B., and Mohamed M. (2019). Activité anti-lithiasique des extraits aqueux des fruits de l'Arbutus Unedo et de l'amande de Zizyphus Lotus. International Journal of Innovation and Applied Studies 1100-1106.
- L. Baddade., M. Elbir., M. Mbarki., I. Elhadri., M. Berkani. (2019). *Zizyphus Lotus* Anti-lithiasis activity in vitro of aqueous extracts of pulp fruit in human urine. Journal of Materials and Environmental Sciences 10(6) : 2028-2508.
- L.Riesterer. R.Jaques. (1970). The Influence of Anti-inflammatory Drugs on the Development of an Experimental Traumatic Paw Oedema in the Rat. Pharmacology 3: 243-251.

« M »

- M Chouaibi., N Mahfoudhi., L Rezi., Francesco Donsi., Giovanna Ferrari., Salem Hamdi. (2012). Composition nutritionnelle des graines de *Zizyphus lotus* L. Science of Food and Agriculture 92(6) :1171-1177.
- M. Daudona., O. Traxer b., E. Lechevallier c., C. Saussine d., (2008). Épidémiologie des lithiases urinaires. Progrès en urologie 18 : 802—814.
- M.N. Yougbaré-Ziébro., N. Ouédraogo., M. Lompo., H. Bationo., B. Yaro., C. Gnoula., W.R. Sawadogo.(2015). Activités anti-inflammatoire, analgésique et antioxydante de l'extrait aqueux des tiges feuillées de *Saba senegalensis* Pichon (Apocynaceae). Phytothérapie 14 : 213-219.
- Meriem G., Salima M., and Meriem B . (2014). Study on the antioxidant activities of root extracts of *Zizyphus lotus* from the western region of Algeria . Phcog J 6 :33-42.

- Michel T. (2011). Nouvelles méthodologies d'extraction, de fractionnement et d'identification: application aux molécules bioactives de l'argousier (*Hippophae rhamnoides*), THÈSE de doctorat ; Université d'Orléans, Français 289p.
- Michael B ., Peter E . (2015). Introduction to Oxidative Stress in Biomedical and Biological Research . *Biomolecules* 5 (2): 1169-1177.
- Mohamed Bnouham., Fatima Zahra Merhfour., Mostafa Elachoui1., Abdelkhaleq Legssyer1., Hassane Mekhfi., Driss Lamnaouer et Abderrahim Ziyyat .2006. Toxic effects of some medicinal plants used in Moroccan traditional medicine, *Moroccan J. Biol* 2-3 :21-30.

« *N* »

- N. Gadiri ., C. Tigrine ., Z. Lakache ., A. Kamel. (2019). Anti-inflammatory, Antinociceptive, and Antioxidant Potentials of Algerian *Zizyphus jujuba Mill.* Fruits and Leaves In Vivo and In Vitro in Different Experimental Models . *Phytothérapie* 18: 55-60.

« *O* »

- Ourzeddine W., Fadel H., Mechehoud Y., Chalchat J., Figueredo Gi., Chalard P., Benayache F., Benayache S. (2017). Chemical Composition and Antioxidant Activity of the Fruit Essential Oil of *Zizyphus lotus (L.) Desf.* (Rhamnaceae) . *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 9(2) : 228-232.

« *P* »

- Punt ,W.,Marks, A., and Hoen, P.(2003). Rhamnaceae, Review of palaeobotany and palynology 123:57-66.

« *Q* »

- Quezel P et Santa S. (1962). 2Nouvelle flore de l'Algerie et régions désertique méridionale .Tom. Paris: Centre national de recherche p567-570.

« *R* »

- Rais Ch., Benidir M., Slimani C., EL-Ouazna B., Ettadili H., ElHanafi L., EL Ghadraoui L., Benjelloun M. (2019). Antimicrobial and radical scavenging activities

of Moroccan *Ziziphus lotus L.* seeds . The Journal of Phytopharmacology 8(4): 155-160.

- Rsaissi N.et Bouchache M. (2002). la lutte chimique contre le *jujubier* . Programme Nationale detransfert de technologie en agriculture 94 :1-4 .

« S »

- Souleymane.A.(2016). Potential Benefits of Jujube (*Zizyphus Lotus L.*) Bioactive Compounds for Nutrition and Health. Journal of Nutrition and Metabolism (6): 1-13.

« T »

- Tsutao Kurechi, Kiyomi Kikugawa et Tetsuta Kato. (1980).Études sur les antioxydants. XIII. Capacité de don d'hydrogène des antioxydants au 2, 2-diphényl-1-picrylhydrazyl.Bulletin chimique et pharmaceutique 28 :2089-2093.

« W »

- W.borgi., M-C Recio . J., L Rios , N., Chouchane. (2007). anti-anflammatory and analgesic activities of *Ziziphus lotus* root barks. Fitoterapia 78 : 16–19 .
- W.borgi., M-C Recio ., J.L Rios ., N.Chouchane. (2008). anti-anflammatory and analgesic activities of falavonoides and saponin fraction from *Ziziphus lotus*. South africa Journal of botany 74 : 320–324.
- Waston, L., and Dallwitz,M.J. (1992).The families of flowering plants,. Heart Disease Risk Factor Study. Am J Clin Nutr 77:133-8.

Annexes

- Khouchlaa ., A. Talbaoui., A. El Yahyaoui El Idrissi ., A. Bouyahya ., S. Ait Lahsen ., A. Kahouadji ., M Tijane. (2017). Détermination des composés phénoliques et évaluation de l'activité litholytique in vitro sur la lithiase urinaire d'extrait de *Zizyphus lotus L.* d'origine marocaine . *Phytothérapie* 15:274-287.
- Amira Fatma H., Mohamed Z., Nora M., Lynda A., BayaD J. (2020). Evaluation of Anti-inflammatory and Antidiarrhoeal Activity of Leaf Aqueous Extracts of *Zizyphus Lotus (L)* in Albino Wistar Rats. *Bulletin UASVM Veterinary Medicine* 1843-5270.
- F. El Hachimi ., C. Alfaiz ., A. Bendriss ., Y. Cherrah ., K. Alaoui. (2016). Activité anti-inflammatoire de l'huile des graines de *Zizyphus lotus (L.) Desf.* *Phytothérapie* 15 :147–154 .
- Hajer T., Najjaa H., Abdelkerim B., Mohamed N., Abdelbasset B., Daniela B., Maurizia D., Manuela V., Enrico D. (2019). Biochemical profile and *in vitro* biological activities of extracts from seven folk medicinal plants growing wild in southern Tunisia. *Plos One* 14(9):1-18.
- Hanene G., Chedia A., Leila R., Abderrazak M., Brahim H. (2014). Fatty acids composition of Tunisian *Zizyphus lotus L. (Desf.)* fruits and variation in biological activities between leaf and fruit extracts . *Natural Product Research* 28 :1106–1110.
- Kenza A., Fatima M., Dalila B., Radouane E., Abdellah C. (2020) *In vitro* litholytic activity of extracts and phenolic fractions of some medicinal plants on urinary stones. *Mediterranean Journal of Chemistry* 9(6) : 468-477.
- Lahlou. M., ElMahi. M., and Hammouchi. J. (2002). Evaluation of antifungal and molluscicidal activities of Moroccan *Zizyphus lotus L. Desf*, *Annales pharmaceutiques Françaises* 60:410-414.
- Latifa b., Mustapha E., Mustapha O., Malika E., Souad R., Mohamed B., Mohamed M. (2018). Inhibition de la cristallisation in vitro de l'oxalate de calcium par extrait aqueux de *Zizyphus Lotus*. *International Journal of Innovation and Applied Studies* 583-589.
- Latifa Ba., Mohamed Be., Mustapha O., Abdelkader B., and Mohamed M. (2019). Activité anti-lithiasique des extraits aqueux des fruits de l'Arbutus Unedo et de

l'amande de *Zizyphus Lotus*. International Journal of Innovation and Applied Studies 1100-1106.

- L. Baddade., M. Elbir., M. Mbarki., I. Elhadri., M. Berkani. (2019). *Zizyphus Lotus* Anti-lithiasis activity in vitro of aqueous extracts of pulp fruit in human urine. Journal of Materials and Environmental Sciences 10(6) : 2028-2508.
- Meriem G., Salima M., and Meriem B . (2014). Study on the antioxidant activities of root extracts of *Zizyphus lotus* from the western region of Algeria . Phcog J 6 :33-42.
- N. Gadiri ., C. Tigrine ., Z. Lakache ., A. Kamel. (2019). Anti-inflammatory, Antinociceptive, and Antioxidant Potentials of Algerian *Zizyphus jujuba Mill.* Fruits and Leaves In Vivo and In Vitro in Different Experimental Models . Phytothérapie 18: 55-60.
- Ourzeddine W., Fadel H., Mechehoud Y., Chalchat J., Figueredo Gi., Chalard P., Benayache F., Benayache S. (2017). Chemical Composition and Antioxidant Activity of the Fruit Essential Oil of *Zizyphus lotus (L.) Desf.* (Rhamnaceae) . International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research 9(2) : 228-232.
- Rais Ch., Benidir M., Slimani C., EL-Ouazna B., Ettadili H., ElHanafi L., EL Ghadraoui L., Benjelloun. M. (2019). Antimicrobial and radical scavenging activities of Moroccan *Zizyphus lotus L.* seeds . The Journal of Phytopharmacology 8(4): 155-160.
- W.borgi., M-C Recio. J., L Rios. N., Chouchane. (2007). anti-anflamatory and analgesic activities of *Zizyphus lotus* root barks. Fitoterapia 78 : 16–19 .
- W. borgi., M-C Recio., J.L Rios., N.Chouchane. (2008). anti-anflamatory and analgesic activities of falavonoides and saponin fraction from *Zizyphus lotus*. South africa Journal of botany 74 : 320–324 .

Résumés

ملخص

تحتوي المستخلصات النباتية على مجموعة متنوعة من المركبات الفينولية التي تنسب إليها أنشطة بيولوجية مختلفة. في هذه الدراسة تم إجراء محاولة لتقييم النشاط المضاد للأكسدة والمضاد للالتهابات ومضاد التحصن من المستخلصات المختلفة المحضرة من جذور وبذور وثمار *Zizyphus lotus* تُظهر دراسة نشاط مضادات الأكسدة بواسطة طريقة DPPH أن مستخلص n-بيوتانول من الجذر له قوة تنظيف جذرية جيدة (IC_{50} من 0.211 ملجم / مل) تمت دراسة التأثير المضاد للالتهابات في الجسم الحي في الفئران من سلالة Wistar عن طريق قياس مسار الوذمة الأخصمية التي يسببها الكاراجينان والصددمات التجريبية. أظهر زيت حبوب *Zizyphus lotus* فعالية كبيرة تعتمد على الجرعة تثبيطا (85.61% و 82.11%). فيما يتعلق بالنشاط المضاد للتحصي، فإن استخدام المستخلصات المائية والإيثانولية المائية سمح بإذابة حصى أوكسالو الكالسيوم والسيسيتين بنسبة 20 إلى 30%.

الكلمة المفتاحية: نشاط مضاد للأكسدة، جذور DPPH، زيزيفوس لوتس، مضاد للالتهابات، نشاط مضاد لتحصي.

Résumés

Les extraits de plante contiennent une variété de composés phénoliques auxquels sont attribuées diverses activités biologiques. Dans la présente étude on a tenté d'évaluer de l'activité antioxydant, anti inflammatoire et anti lithiasique des différent extraits préparé à partir les racines, les grains et les fruits du *Zizyphus lotus*. L'étude de l'activité antioxydant par la méthode du DPPH montre que l'extrait n-butanol de la racine possède un bon pouvoir de piégeage des radicaux (IC_{50} de 0.211mg/ml). L'effet anti-inflammatoire a été étudié *in vivo* sur des rats de souche Wistar en mesurant l'évolution de l'œdème plantaire induit par la carragénine et par le traumatisme expérimental. L'huile de grain de *Zizyphus lotus* a montré une activité dose dépendante très significative (inhibition de 85,61% et 82,11%). Concernant l'activité anti lithiasique, l'utilisation des extraits aqueux et hydro-éthanolique a permis la dissolution des calculs oxalo-calcique et des cystines de 20 à 30%.

Mot clé : Activité antioxydants, Radicale DPPH, *Zizyphus lotus*, l'activité anti-inflammatoire, anti lithiasique.

Abstract

Plant extracts contain a variety of phenolic compound to which various biological activities are attributed. In the present study an attempt was made to assess the antioxidant, anti-inflammatory and anti-lithiasis activity of various extracts prepared from the roots, seeds and fruits of *Zizyphus lotus*. The study of antioxidant activity by the DPPH method shows that the n-butanol extract from the root has good radical scavenging power (IC_{50} of 0.211 mg / ml). The anti-inflammatory effect was studied *in vivo* in rats of the Wistar strain by measuring the course of plantar edema induced by carrageenan and by experimental trauma. *Zizyphus lotus* grain oil showed very significant dose dependent activity (85.61% and 82.11% inhibition). Regarding the anti-lithiasis activity, the use of aqueous and hydro-ethanolic extracts allowed the dissolution of oxalo-calcium stones and cystines by 20 to 30%.

Key word: Antioxidant activity, DPPH radical, *Zizyphus lotus*, anti-inflammatory, anti lithiasis activity.