

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA – Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département De Biologie Physico-Chimique
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie appliquée



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER En Biochimie appliquée

Thème

**Les activités biologiques et composition
chimique de *Clematis flammula***

Présenté par : **MESSAOUDENE Karima et MEZHOU SARA**

Devant le jury composé de :

Mme. CHAHER BAZIZI Nassima	MCA	Présidente
Melle. BENLOUKIL Malika	MAA	Promotrice
Mme. REMILA Saliha	MCB	Examinatrice

Année universitaire : 2019 / 2020

Dédicace

Je dédie ce mémoire

A mes chers parents ma mère et mon père

Pour leur patience, leur amour, leurs soutiens et leurs encouragements

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et Source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour ma réussite, que dieu te garde, à moi

A ma très chère sœur Amina

A mes très chers frères Hakim et Zidane

A mes amies et mes camarades

A ma poupée Karima

Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur

MEZHOUD Sara

Dédicace

Je dédie ce mémoire

A toi ma regrettée mère

Menana Laroui, malgré ton affection incomparable, le monde a été jaloux de toi ma mère, tu as semé ce que tu ne devais pas récolter alors que tu m'encourager que j'aille plus loin que possible dans mes études mais de qui le sort m'a séparé prématurément avant même mon premier couronnement universitaire et enfin tu as disparue de ce monde ingrat d'amour.

A mon cher papa, pour son amour et son soutien

A mes chères sœurs, Nabila et Souad et Samia pour leurs amours

A mes chers frères

Sans oublier ma beauté Sara

MESSAOUDENE Karima

Remerciements

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères et les plus profonds tout d'abord au bon dieu le tout puissant de nous avoir accordé santé, courage volonté et surtout patience pour accomplir ce modeste travail.

A M^{lle} Benloukil, qui a accepté de nous encadrer, on vous remercie pour tous vos conseils et remarques qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

Nous tenons à remercier les membres du jury, M^{me} Chaher-Bazizi.N pour avoir accepté de présider le jury et évaluer notre travail. On remercie vivement M^{me} Remila Saliha pour avoir accepté d'examiner notre travail. Nous tenons à remercier également toute l'équipe de laboratoire de biochimie appliquée. On tient à exprimer nos reconnaissances à tous les enseignants qui nous ont accompagnés durant tout le cursus universitaire. Tous ceux qui ont contribués de près ou de loin à nos familles pour la réalisation de notre travail



Liste des tableaux

Tableau I: Classification taxonomique de <i>Clematis flammula</i> (Areej, 2007)	5
Tableau II: Principaux noms vernaculaires de <i>Clematis flammula</i>	6
Tableau III: Classification et structure des polyphénols	12
Tableau IV: Principales classes et ressource alimentaires des flavonoïdes	15
Tableau V: Les composants de la crème d'anémone	34

Liste des figures

Figure 1: Plante de famille Renonculacée	4
Figure 2 : Photographies de quelques espèces de <i>Clematis</i>	5
Figure 3 : Photographie de quelques espèces de <i>Clematis flammula</i> (photos originales)	
Figure 4: Les formules générales des : a) Dérivés de l'acide benzoïque b) Dérivés de l'acide cinnamique	13
Figure 5: Structure de base d'un flavonoïde (Squelette benzo- γ -pyrone).....	14
Figure 6 : Structure chimique de flavonoïdes	14
Figure 7 : Structure chimique des tannins hydrolysables.....	16
Figure 8: Exemple de structure des tannins condensés	17
Figure 9 : La structure d'alcaloïde	20
Figure 10 : Biosynthèse des terpènes	22
Figure 11: Systèmes de défenses antioxydants	25
Figure 12: Observation macroscopique de la muqueuse gastrique dans différents groupes....	30
Figure 13: coupe histologique de la muqueuse gastrique dans les modèles de stress, indométacine, HCL/éthanol, et éthanol (Coloration H&E ; grossissement 400 \times)	31
Figure 14 : Photographies des blessures de différents groupes pendant le processus de guérison	35

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
CF	<i>Clematis flammula</i>
EtOAc	Acétate d'éthyle
MeOH	Méthanol
MeOH/eau	Méthanol/eau
ORAC	Oxygene Radical Absorbance Capacity Dosage de la capacité d'absorption des radicaux oxygène
HCl	Chlorure d'hydrogène
PUD	L'ulcère gastroduodéal
MPO	Myéloperoxydase gastrique
MTT	Méthyl thiazoliltetrazolium
DPPH	2,2- diphenyl-1-picrylhydrazyl
MDA	Malondialdéhyde peroxydase
GPx	Glutathion peroxydase
CAT	Catalase
ABTS	Acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)



Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : Généralité sur <i>Clematis flammula</i>.....	2
I-1 Présentation de la famille des Ranunculaceae	3
I-1-1 Généralités.....	3
I-1-2 Appareil végétatif	3
I-2- Présentation du genre <i>Clematis</i>	3
I-3-Présentation de l'espèce <i>Clematis flammula</i> :.....	4
I-3-1-Taxonomie et classification phylogénétique de <i>Clematis</i>	5
I-4- Répartition géographique	6
I-5- Usage médicinal traditionnel.....	6
Chapitre II : Composition chimique de <i>Clematis flammula</i>	10
II-1 Composés phénoliques	11
II-2 Biosynthèse des polyphénols	11
II-1-2 Classification et structure des polyphénols.....	12
II -1-2-1 Acides phénoliques.....	13
II-1-2-2 Flavonoïdes.....	14
II-1-2-3 Tannins	15
II-1-3 Activités biologiques des composés phénoliques	18
II-2 Saponines	18
II-2-1 Classification des saponines.....	18
II-2-2 Activités biologiques des saponines	19
II-3 Alcaloïdes.....	19
II-3-1 Classification et structures des alcaloïdes.....	20
II-3-2 Activités biologiques des alcaloïdes	20
II-4 Terpènes	21
II-4-1 Biosynthèse des terpènes	21
II-4-2 Classification et structure des terpènes	22
II-4-3 Activités biologiques des terpènes.....	23
Chapitre III : Activités biologiques de <i>Clematis flammula</i>	24
III-1 Activité antioxydant.....	25
III-1-1 Définition d'un antioxydant.....	25
III-1-2 Activité antioxydante de <i>C.flammula</i>	25
III-2 Activité antifongique.....	27

III-3	Activité molluscicide et larvicide des extraits d'anémone	28
III-4	Activité anti-ulcère gastrique	29
III-5	Activité anti inflammatoire	32
III-5-1	Définition de l'inflammation	32
III-5-2	Activité anti-inflammatoire de <i>C. flammula</i>	32
III-6	Activité anti-cancéreuse	33
Conclusion		37



Introduction

Introduction

Depuis longtemps l'utilisation des plantes médicinales est connue pour améliorer et guérir la santé de l'Homme, aujourd'hui elles sont exploitées à tous les niveaux, notamment au niveau thérapeutique. Au cours des dernières décennies, les recherches scientifiques n'ont fait que confirmer le bien-fondé des vertus thérapeutiques de la plupart des plantes médicinales utilisées de façon empirique depuis des millénaires (**Benkhigne, 2011**).

De nos jours, malgré le développement de la chimie de synthèse, l'utilisation des plantes médicinales a conservé une large place du fait de leur efficacité dans diverses procédures thérapeutiques. Elles constituent un groupe numérique vaste et contiennent des composants actifs utilisés dans le traitement de diverses maladies. Outre leur utilisation comme remède direct, on les emploie aussi dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique (**Lazli, 2019**).

L'utilisation des plantes médicinales occupe une place primordiale dans la vie des riverains, beaucoup plus que dans celle citadins. En effet, les connaissances ancestrales sont transmises de générations en générations, permettant ainsi la conservation de ce savoir, que beaucoup gardent précieusement surtout les personnes les plus âgées. Ce savoir traditionnel ancestral est devenu de nos jours une mine d'informations précieuses pour tout chercheur de l'industrie pharmaceutique (**Lazli, 2019**).

Notre choix est porté sur *C. flammula* (Azenzou en kabyle et Nard barda ou Yasmine bari en arabe), une plante médicinale, très répandue en Algérie et présente une large utilisation dans la médecine traditionnelle. Des études scientifiques ont rapporté que cette plante possède de nombreuses activités biologiques telles que : l'activité anti-oxydante (**Atmani et al., 2011**), anti-inflammatoire, anti-ulcéreuse (**Yous et al., 2018**), anti-fongique (**Ourabah et al., 2020**) et anti-cancéreuse (**Saidi et al., 2018**).

Toutefois, le nombre d'études menées sur cette plante jusqu'à l'heure actuelle, restent insuffisants pour justifier son utilisation traditionnelle, comprendre et expliquer le potentiel thérapeutique de ses molécules bioactives dans le traitement de différentes maladies.

Ce travail consiste à rapporter toutes les informations actuellement disponibles sur *C. flammula* : sa description, son utilisation traditionnelle et ses activités biologiques.



Chapitre I

I-1 Présentation de la famille des Ranunculaceae**I-1-1 Généralités**

La famille des Ranunculacées renferme environ 1800 espèces que l'on retrouve dans les deux hémisphères. La majorité croit dans les régions tempérées et froides de l'hémisphère nord mais certaines vivent en Amérique du sud et en Australie (**Dupont et al.,2007**)

I-1-2 Appareil végétatif

Les Renonculacées sont des plantes herbacées rarement des arbrisseaux. Les racines sont toutes fibreuses, ces fibres sont palmées divisées en pattes aplaties, cylindriques et tuberculeuses. Les tiges ou les branches sont cylindriques pleines ou fistuleuses. Les feuilles sont alternées ou opposées, toujours simples, tantôt entières, toujours dépourvues de stipules (Figure 1), elles sont fréquemment élargies à leur base en forme de gaine (**Dupont et al. 2007**).

Feuilles simples ou composées, généralement pétiolées, ex stipulées, rarement stipulées ; limbes cordés, parfois tronqués ou cunéiformes a la base, diversement divisés, parfois non divisés (**Tamura, 1993**).



Figure 1 : Plante de famille Renonculacée (**Walton, 1941**)

I-2- Présentation du genre Clematis

Le mot *Clematis* ou clématites provient du latin *Clématites*, du grec *Klemm*, qui signifie branche. Le genre *Clematis* est l'un des plus grands genres de la famille des

Ranunculaceae. Il est largement distribué, allant de régions tropicales aux zones glaciales, et du niveau de la mer aux altitudes (Ae- Ra Moon *et al.* 2013).

Les clématites comportent environ 300 espèces. Il s'agit de lianes herbacées ou ligneuses, grimpeuses dont la grande majorité d'entre eux sont très robustes. La forme des fleurs varie d'une espèce à l'autre, on peut les trouver en forme de cruche, de cloche ou d'étoile, elles sont généralement d'une couleur blanche. Certaines espèces peuvent avoir des fleurs rouges ou violettes (Figure 02). Leurs fruits sont des akènes, ces derniers ont des pointes sous forme de queue, longue et couverte de poils blancs (Rindels, 2013).



a) *Clematis flammula*



b) *Clematis vitifolia*



c) *Clematis armandi*



d) *Clematis vitiflora*

Figure 2 : Photographies de quelques espèces de Clematis (Springel, 1971)

I-3-Présentation de l'espèce *Clematis flammula* :

Clematis flammula ou clématite brulante (Figure 03) est une plante méditerranéenne, qui croit depuis le Portugal jusqu'en Perse. Elle est très abondante en Algérie, surtout en Kabylie (Atmani *et al.*, 2011).

C'est une plante grimpante avec des branches demies herbacées. Ces branches s'allongent parfois jusqu'à 5 m (Rameau *et al.*, 2008). Ses feuilles s'accrochent en s'enroulant autour du moindre support qu'elles frôlent. Les feuilles de la clématite

flammette sont composées de 3 à 7 folioles étroites, portés par de longs pétioles. Elles sont de formes ovales ou lancéolées, d'une couleur blanche et d'odeur suave, sa floraison se fait en été (juin, aout) suivi d'une fructification plumeuse à aigrettes qui permet à ses graines d'être transportées par le vent (**Tela botanique, 2011**).

Les fleurs sont très nombreuses, disposées en panicules lâches. La fleur, de 3 cm, est composée de 4 à 5 sépales pétaloïdes blancs, et hérissée de nombreuses étamines blanches. La plante est hermaphrodite, de juin à août, ses fleurs odorantes forment des bouquets et plusieurs pistils évoluent en un fruit sec : akène (**Beloued, 1998**).

Le nom d'espèce de cette clématite, *flammula*, signifie flamme, fait référence à la sensation piquante que procurent les feuilles lorsqu'on les goûte. C'est d'ailleurs un bon critère pour Différencier cette espèce (**Beloued, 1998**).

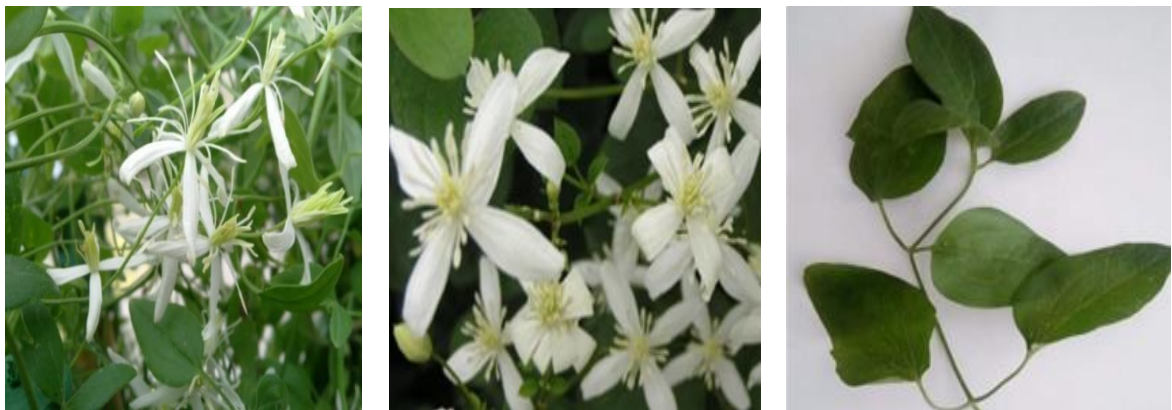


Figure 3 : Photographie de quelques espèces de *Clematis flammula* (Photos originales)

I-3-1-Taxonomie et classification phylogénétique de Clematis

Une classification taxonomique de *Clematis flammula* a été récapitulée comme indiquée dans le tableau ci-dessous :

Tableau I: Classification taxonomique de *Clematis flammula* (**Areej, 2007**)

Règne	Planta
Embranchement	Spermatophyte
Sous embranchement	Angiosperme
Classe	Dicotylédone
Sous classe	Polypétale
Ordre	Ranunculales
Famille	Renonculacée

Genre	<i>Clematis</i>
Espèce	<i>Clematis flammula</i>

I-3-2- Noms vernaculaires

Les noms vernaculaires en différentes langues sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau II: Principaux noms vernaculaires de *Clematis flammula*.

Langue	Nom(s)
Arabe	Noardbarda; jasmine Bari; sebenq (Beloued, 1998)
Berbère	Azenzu ; zen zou ; azrou
Français	Clématite brulante, clématite odorante (Beloued, 1998)
Anglais	Fragrant virgin'sbower (Beloued, 1998)
Espagnol	Jaz min de monte (Areg, 2007)

I-4- Répartition géographique

Clematis flammula est une espèce qui se trouve dans les régions méditerranéennes, elle est très répandue en Algérie (Kabylie) et en Turquie (**Atmani et al., 2011**).

D'autres espèces de *Clematis* sont répertoriées en Chine, d'autres telles que *Clematis terni flora* se trouvent en Asie orientale et du sud-ouest, l'Europe et l'Afrique du nord (**Yesilada et al., 2007**).

Ce genre est distribué mondialement est cultivé dans la région moyenne des deux hémisphères, certaines espèces étant diffusées dans les régions tropicales. Diverses clématites sont tempérées et régions subtropicales de l'hémisphère Nord, en particulier en Asie. Certaines sont préoccupantes pour l'agriculture, par exemple, *Clematis montana*, *Clematis patens* et *Clematis viorna*. Il existe dans tout le midi de la France et tout autour du bassin de la méditerranée. On trouve les clématites en Grèce, en Espagne, dans la majeure partie de l'Italie, elles occupent aussi le Caucase et l'Asie mineur. D'autres variétés ont été trouvées au Canada, sur le bord des rivières (**Baccouche, 2019**).

I-5- Usage médicinal traditionnel

Le genre *Clematis* comprend vingt-six espèces dotées d'activités biologiques, considérées comme une source importante de nouvelles molécules bioactives pour

diverses activités biologiques : anti-inflammatoire, anti tumorale, anti bactérienne et anti cancéreuse (**Chawla et al., 2012**).

En médecine traditionnelle, les parties aériennes de différentes espèces de clématites sont particulièrement utilisées pour traiter les troubles nerveux, la syphilis, la goutte, le paludisme, la dysenterie, les rhumatisme, l'asthme et comme analgésique, anti inflammatoire, diurétique anti tumoral, anti bactérien et anti cancéreuse (**Chawla et al., 2012**).

Elles sont aussi utilisées comme un cataplasme pour le traitement des cloques et les plaies purulentes. C'est également un remède contre la douleur et la fièvre, les infections oculaires, les symptômes blennorragiques, et la varicosité (**Yesilada et Kupeli, 2007**). Les parties fraîches de clématites sont largement utilisées par les Chinois pour traiter le rhumatisme (**Ben Hmed, 2019**).

Les racines de *Clematis terniflora* et *Clematis chinensis* sont utilisées comme analgésique, antitumorale et dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et d'autre inflammation comme laryngite (**Xu et al., 1996**).

En Ethiopiennes, les feuilles de deux espèces : *Clematis longicauda* et *Clematis burgensis*, sont utilisées pour traiter les troubles de l'oreille et l'eczéma. Le criblage photochimique de ces deux espèces de clématites a montré des activités antioxydant et antibactérienne (**Baccouche, 2019**).

Plusieurs études ont rapporté que les extraits obtenus à partir des parties aériennes séchées des espèces clématites sont utilisées pour réduire la fièvre (**Yesilada et Kupeli, 2006**).

Les études réalisées par **Chawla et ces collaborateurs (2012)** ont indiqué que :

- ✓ Les feuilles de différentes espèces de genre *Clematis* sont utilisées pour traiter les maux de tête, toux, trouble intestinale.
- ✓ La décoction des feuilles, tige, racines sont utilisés séparément pour soulager le paludisme, les infections de sinus froid et l'asthme.
- ✓ L'infusion des feuilles et l'écorce de la tige est utilisée dans le traitement de la Schistosomiase.

Clematis flammula est largement utilisée en médecine traditionnelle Dans la plupart des régions du monde. Ses feuilles sont employées pour soulager des douleurs communes,

ces parties sont appliquées à l'état frais et moulues sur le site de l'inflammation pendant environ 15-30 minutes (**Yesilada et Kupeli, 2007**).

En Algérie, les infusions de feuilles de *Clematis flammula* sont largement employées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des brûleurs et des plaies superficielles. De plus, les feuilles entières sont utilisées comme insectifuge contre la détérioration du blé stocké (**Kumar et al., 2008 ; Atmani et al., 2011**).

Dans la région de Kabylie, les feuilles de CF sont utilisées comme anti-inflammatoire et révulsif d'insectes (**Chawla et al., 2012 ; Saidi et al., 2017**), comme antiseptique bucco-dentaire et dans le traitement des pathologies gastro-intestinales (**Meddour et al., 2010**).

En médecine traditionnelle Marocaine, les feuilles et fleurs de cette plante sont utilisées pour le traitement des éruptions cutanées, la sciatique, les affections du foie et de la rate, et des ulcères phagédéniques (**Bellakhdar, 1997**).

En Tunisie, elle est préconisée dans le traitement des affections cutanées, notamment, les infections fongiques (**Saidi et al., 2018**). Dans la région de Zannouch-Gafsa, elle est connue sous le nom de "Nar Berda" elle est utilisée comme un anti-inflammatoire.

Les feuilles sèches sont prises en infusion tous les jours après un repas, ou utilisées comme ingrédient dans de nombreux plats tunisiens traditionnels pour sa saveur et ses qualités analgésiques, surtout pour les femmes qui viennent d'accoucher (**Chawla et al., 2012**).

Dans la Rome antique, les mendiants frottaient leurs mains avec le jus de *Clematis flammula* pour provoquer des cloques qui se forment sur leurs mains afin d'évoquer plus de compassion quand ils allaient demander de l'argent (**Al-Taweel, 2007**).

Les Américains utilisent de petites quantités de clématite pour les maux de tête et les troubles nerveux. Elle a été aussi utilisée comme traitement pour les infections cutanées (**Baccouche, 2019**).

1-6 La phytochimie de *Clematis flammula*

L'anémone, la protoanémone, la ranunculine et la Clematine font partie des molécules toxiques présentes dans CF (**Kostova et Lossifova ; 2007**). La protoanémone est irritante pour la peau, c'est un fait bien connu que pendant le séchage

de la matière végétale, la protoanémonine (une lactone insaturée) se dimérise rapidement avec elle-même pour former une monine (un composé inoffensif), qui est ensuite hydrolysé en acide carboxylique non toxique (**Chawla et al., 2012**).

La majorité d'autres composantes dont les flavonoïdes, les lignanes, les coumarines, les alcaloïdes, les huiles volatiles, les stéroïdes, les acides organiques, les composés macrocycliques, les polyphénols, les ranunculines et ses dérivés se retrouvent dans le genre *Clematis* et ils sont utilisés pour soigner plusieurs pathologies (**Chawla et al., 2012**).

Les saponines, triterpénoides, les flavonoïdes et les lignanes sont les composants principaux du genre *Clematis* (**Zhongguo et al., 2009**). Les feuilles de cette plante sont riches en composés phénoliques, flavonoïdes et tannins (**Atmani et al., 2009 ; Atmani et al., 2011 ; Yous et al., 2018**)

Ces molécules biologiquement actives sont douées d'activités pharmacologiques remarquables et des effets significatifs sur la santé humaine (**Okuda, 2005**).



Chapitre II

Chapitre II : Composition chimique de Clematis flammula

Les métabolites sont les produits intermédiaires du métabolisme. Le terme métabolite est généralement par définition, limité à de petites molécules. Chez les plantes, les métabolites secondaires sont importants à la survie et à la propagation de l'espèce. Il joue chez celles-ci différents rôles, comme des phéromones ou des signaux chimiques permettant à la plante de s'adapter à l'environnement (**Bruneton, 1999**).

On distingue classiquement quatre grandes catégories de métabolites secondaires chez les végétaux : les composés phénoliques, les saponines, les alcaloïdes et les composés terpéniques.

II-1 Composés phénoliques

Les composés phénoliques constituent le groupe de métabolites le plus large et le plus répandu du règne végétal. Ce sont des métabolismes secondaires caractérisés par la présence d'un cycle aromatique portant des groupements hydroxyles libres ou engagés avec des glucides. Ils sont présents dans toutes les parties des végétaux (racines, tiges, feuilles, fleurs, pollens, fruits, grains et bois) (**Fleuriet, 2005**).

Le rôle des polyphénols est maintenant reconnu dans différents aspects de la vie de la plante et dans l'utilisation que fait l'homme des végétaux. Dans la protection de l'homme vis-à-vis de certaines maladies en raison de leur interaction possible avec de nombreuses enzymes et de leurs propriétés antioxydantes (**Macheix at al., 2005**).

II-2 Biosynthèse des polyphénols

Les composés phénoliques des végétaux sont issus de deux grandes voies de biosynthèse :

- ✓ **La voie shikimate (l'acide shikimique)** : La première réaction est la condensation du phosphoénol-pyruvate (PEP) avec l'érythrose-4-phosphate pour former un composé en C7, qui conduit aux acides aminés aromatiques et à leurs très nombreux dérivés (acidebenzoïque, acétophénones, lignines et lignanes, coumarines...etc.) (**Hopkins, 2003**).
- ✓ **La voie de l'acétate** : qui conduit à des poly β -cétate esters (polyacétates) qui engendrent, par cyclisation de différentes formes de composés phénoliques (**Bruneton, 1999**).

Les différences structurales des composés phénoliques due à cette double origine est encore accrue par la possibilité, très fréquente, d'une participation simultanée du

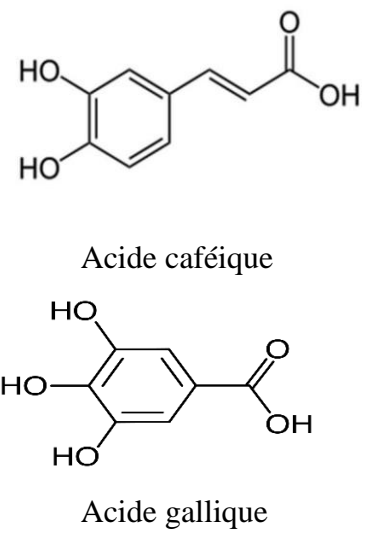
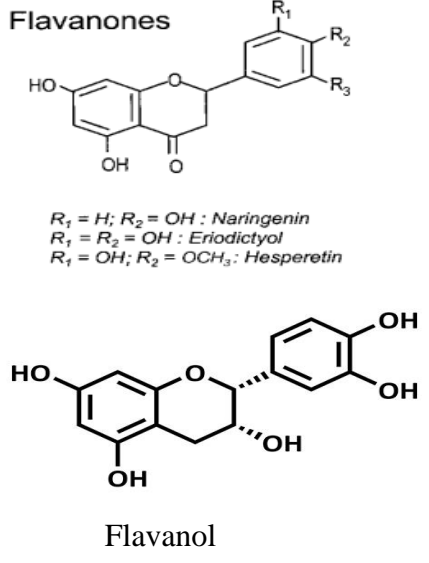
Chapitre II : Composition chimique de Clematis flammula

shikimate et de l'acétate à l'élaboration de composés d'origines mixtes des deux voie (Bruneton, 1999)

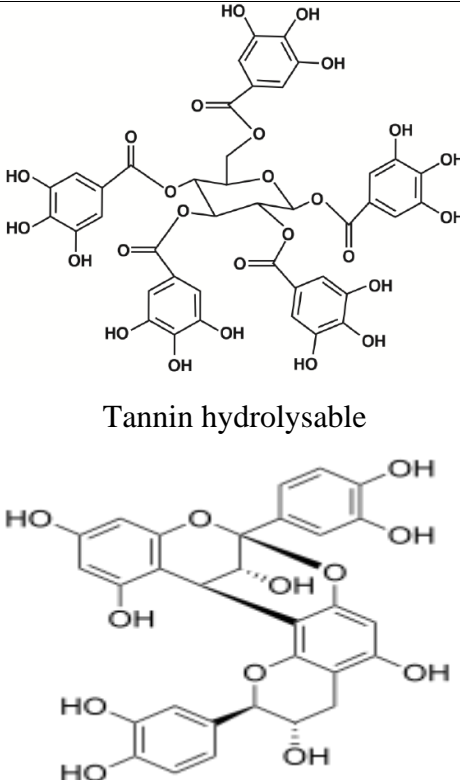
II-1-2 Classification et structure des polyphénols

Les premiers critères de distinction entre les classes concernent le nombre d'atomes de carbone constitutifs et la structure de base de squelette carbone (Tableau III). Les principales classes sont : les acides phénoliques et dérivés ; les flavonoïdes et les tannins (Macheix., 2013).

Tableau III: Classification et structure des polyphénols

Polyphénols	Structure	Propriétés
<p>Acides phénoliques : Englobent d'une part les acides benzoïques en C7 (acide gallique), et d'autres part les acides cinnamiques en C9 (acide caféique) (Rebereau Gayon, 1968)</p>	 <p>Acide caféique</p> <p>Acide gallique</p>	<p>Composés trouvés sous forme d'ester, ils sont soit solubles et s'accumulent dans les vacuoles, ou bien insolubles comme des composants de la membrane cellulaire (Ribereau Gayon, 1968)</p>
<p>Les flavonoïdes : Substance générale colorée, très répandue chez les végétaux (Judd et al., 2002). Ils constituent un groupe important de composés phénoliques, plus de 5000 composés ont été décrits (Yang et al., 2001)</p>	<p>Flavanones</p>  <p>$R_1 = H; R_2 = OH$: Naringenin $R_1 = R_2 = OH$: Eriodictyol $R_1 = OH; R_2 = OCH_3$: Hesperetin</p> <p>Flavanol</p>	<p>Proviennent de l'addition de 3 groupements en C2 au p-hydroxycinnamate (ou au caféate) avec formation de deux noyaux benzéniques désigné par A et B, que réunit une chaîne de trois atomes de carbones (Guignard, 2000)</p>

Chapitre II : Composition chimique de Clematis flammula

<p>Tannins : Composés naturels de végétaux, ayant des poids moléculaires élevés, et une capacité de se complexer fortement avec hydrocarbures et les protéines (Guignard ; 2000). Ils sont classés en deux groupes majeurs : les tannins hydrolysables, et les tannins condensés (Delaveau, 1988)</p>	 <p>Tannin hydrolysable</p> <p>Tannin condensé</p>	<p>Tannins hydrolysables, liés par des liaisons ester entre un groupement phénolique et un groupement hydroxyle des glucides (Hannebelle et al., 2004)</p> <p>Tannins condensés : Polymères d'unités flavanique. Liés par des liaisons C4-C8 (Bruneton, 1999)</p>
--	--	---

II -1-2-1 : Acides phénoliques

On distingue deux principales classes d'acide phénolique ; les dérivés de l'acide benzoïque (figure4) et les dérivés de l'acide cinnamique (Figure 4). La concentration de l'acide hydroxy-benzoïque est généralement très faible chez les végétaux comestibles. Ces dérivés sont assez rares dans l'alimentation humaine par contre ceux d'acides hydroxy cinnamiques sont très présents (**Fleuriet et al.,2005**)

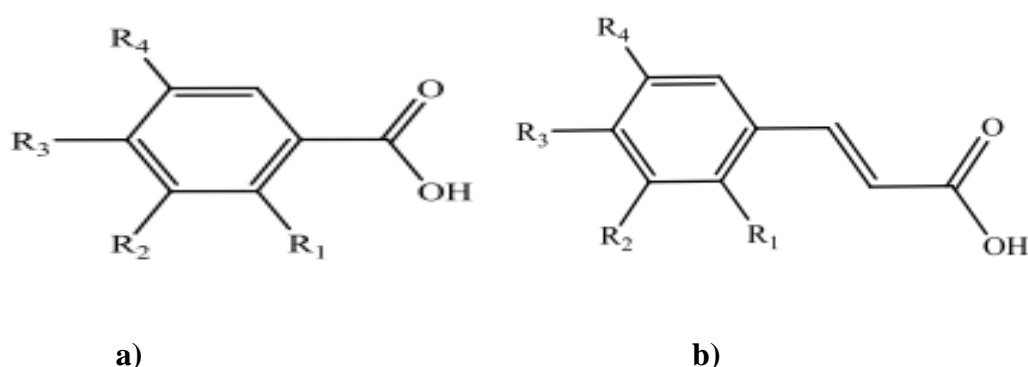


Figure 4 : Les formules générales des : a) Dérivés de l'acide benzoïque b) Dérivés de l'acide cinnamique (**Macheix et al., 2005**)

Chapitre II : Composition chimique de *Clematis flammula*

II-1-2-2 flavonoïdes

Les flavonoïdes (du latin flavus, jaune) sont des substances généralement colorées et répandues chez les végétaux (D'Archivio et al., 2007). Les flavonoïdes constituent un groupe de plus de 8 000 composés naturels, qui sont quasiment universels chez les plantes vasculaires. Ils constituent les pigments responsables des colorations jaune, orange et rouge de différents organes végétaux (Ghedira, 2005).

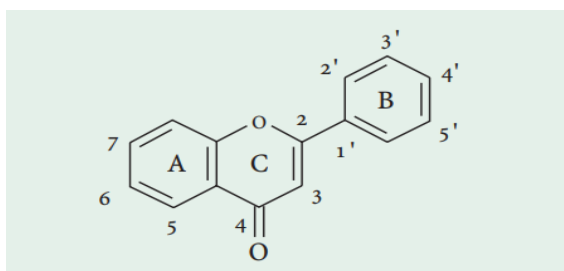


Figure 5 : Structure de base d'un flavonoïde (Squelette benzo- γ -pyrone) (Ghedira.K, 2005)

A l'état naturel, on trouve très souvent les flavonoïdes sous forme de glycosides, une ou plusieurs de leurs fonctions sont alors glycosylés (Havsteen, 2002).

La structure de l'hétérocycle central <<C>> et son degré d'oxydation, ainsi que les positions des groupements hydroxyles sur les noyaux <<A>> et <>, permettent de distinguer les différentes classes de flavonoïdes (Pietta, 2000 ; Macheix et al., 2005).

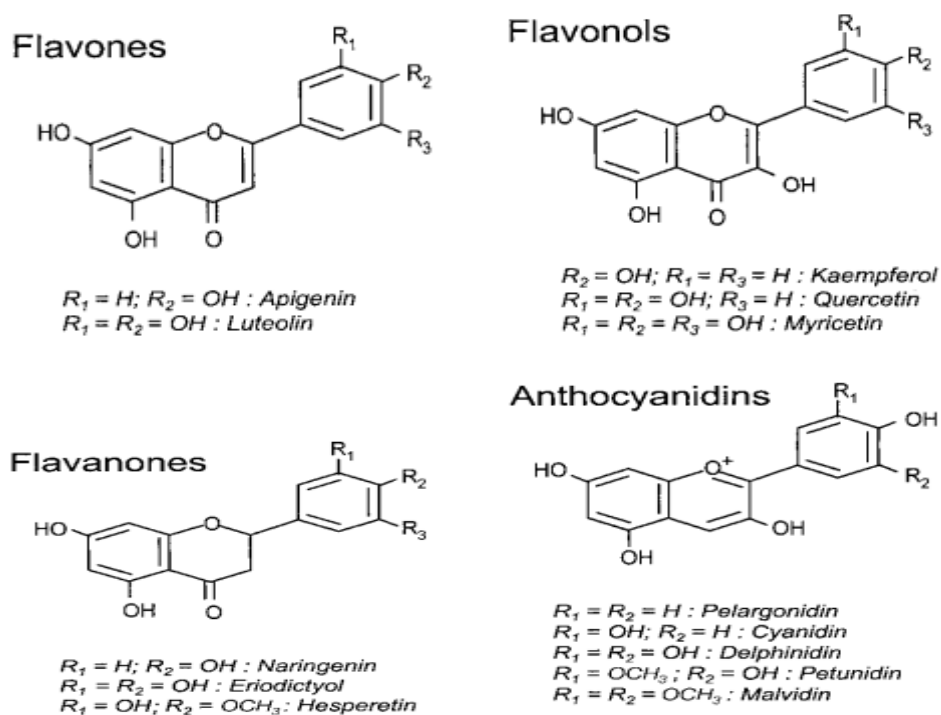


Figure 6 : Structure chimique de flavonoïdes (Manach, 2004)

Chapitre II : Composition chimique de Clematis flammula

Tous les flavonoïdes dérivent de l'enchaînement benzo- γ pyrone et peuvent être classés selon la nature des différents substituants présents sur les cycles de la molécule et du degré de saturation du squelette benzo- γ -pyrone (**Ghedira.K, 2005**). Le tableau suivant regroupe les différentes classes des flavonoïdes

Tableau IV: Principales classes et sources alimentaires des flavonoïdes

Classes	Membre de la Famille	Les sources Alimentaires
Flavanones	Naringénine, hesperetine, eriodictyole	Agrumes, tomates
Flavonols	Quercetine, myricetine, isorhamnetine, kaempferole, Pachypodole, rhamnazine	Oignons, pommes, brocoli, canneberges, Baies, raisins, le persil, épinards
Flavones	Apigénine, nobiletine, Tangeritine, luteoline	Céleri, la laitue, le persil, agrumes, betteraves, cloche poivrons, les épinards, Choux de Bruxelles, le thym
Flavan-3-ols	Catéchine, Epigallocatechine gallate, épicatechine, épicatechine gallate	Thé, le vin rouge, le cacao, raisins, prunes, fruits, légumineuses
Anthocyanidines	Cyanidine, Delphinidine	Vin rouge, canneberges

II-1-2-3 Tannins

Le nom « tannin » est dérivé du français « tannin » (tannant substance) utilisé pour une gamme de polyphénols naturels, Le terme tanin dérive de la capacité de tannage de la peau animale en transformant en cuir (**Khanbabaee et Van Ree, 2001**).

Les tannins sont des substances d'origine organique que l'on trouve dans pratiquement tous les végétaux, et dans toutes leurs parties (écorces, racines, feuilles, graine, fruits, etc.) (**Khanbabaee et Van Ree, 2001**). Leur structure complexe est formée d'unités répétitives monomériques qui varient par leur centre asymétrique ainsi que leur degré d'oxydation (**Bruneton, 2008**).

Chapitre II : Composition chimique de *Clematis flammula*

Les tannins sont un groupe des polyphénols du poids moléculaire moyenne ou élevé. Ils sont des molécules fortement hydroxylées et peuvent former des complexes insolubles lorsqu'ils sont associés aux glucides, aux protéines et aux enzymes digestives, réduisant ainsi la digestibilité des aliments. Ils peuvent être liés à la cellulose et aux nombreux éléments minéraux (Refat et al., 2008).

Les tannins sont classés en deux groupes selon leur structures chimiques (Khanbabae et van Ree, 2001) :

a) Tanins hydrolysables

Sont formés par liaison de plusieurs acides galliques (Figure 08) à un carbohydate (généralement le glucose). On parle de gallotannins. Aussi des unités galloyles peuvent être ajoutées par liaisons esters, généralement en position C3 de l'acide gallique. Et les unités d'acide gallique voisines s'accouplent formant les esters d'acide hexa-hydroxy diphénique, dits ellagitannins. Ces composés peuvent être dégradés en fragments simples (acides phénols et sucres) (Seigler, 1998).

L'acide gallique provient de la β -oxydation des composés C6-C3, comme l'acide coumarique ou les acides oxygénés correspondants. Mais, l'acide shikimique est considéré comme le meilleur précurseur (Seigler, 1998). Voici un exemple de tannin hydrolysable :

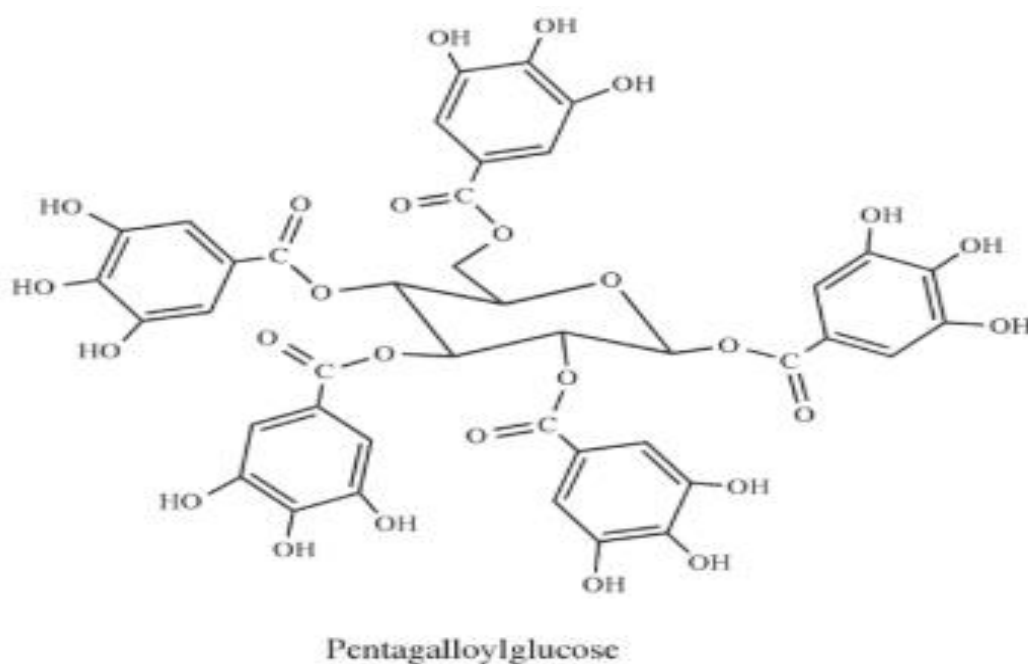


Figure 7 : Structure chimique de tannin hydrolysable (Macheix et al., 2005)

Chapitre II : Composition chimique de *Clematis flammula*

b) Tanins condensés

Ce sont des proanthocyanidines, composés phénoliques hétérogènes (Figure 8) : dimères, oligomères ou polymères du flavanes, flavan-3-ols, 5-flavanols, 5-deoxy-3-flavanols et flavan-3,4-diols (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006).

Les deux groupes majeurs des proanthocyanidines sont les procyanidines et les prodelphinidines. Les monomères constitutifs des procyanidines sont la catéchine et l'épicatéchine qui peuvent être substituées par l'acide gallique ou des sucres, généralement en position 3 ou plus rarement en position 7. Ces monomères de prodelphinidines sont lagallocatéchine et l'épigallocatéchine, mais on distingue également des monomères de quercétine et de myricétine (Andersen et Markham, 2006).

En s'hydrolysant, les tanins condensés ne donnent pas de composés simples comme le glucose ou les acides phénols, mais plutôt des anthocyanidines (Andersen et Markham, 2006).

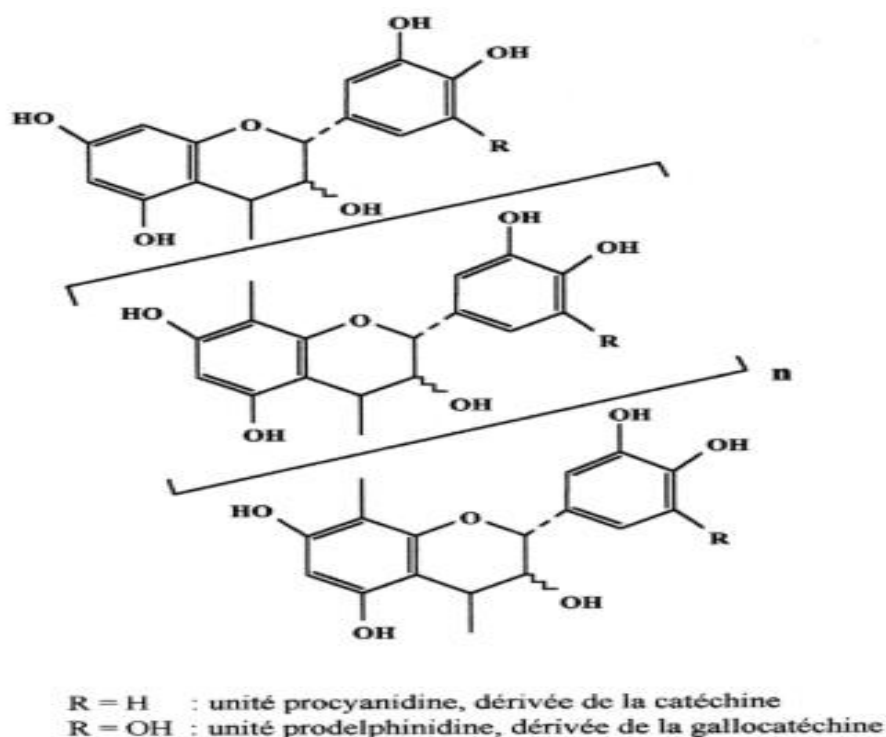


Figure 8 : Exemple de structure des tannins condensés (Macheix et al., 2005)

II-1-3 Activités biologiques des composés phénoliques

Ils sont caractérisés par une large gamme d'effets biochimiques et pharmacologiques compris les propriétés antioxydant et anti-inflammatoire (**Yang et al., 2001**), de plus, quelques composés tels que les flavonoïdes et les tannins ont montré des activités gastro-protective et anti-ulcérate et ils ont un effet protecteur contre le développement de diverses pathologies associées au stress oxydant. C'est le cas des maladies cardiovasculaires, les maladies neuro dégénératives, diabète et divers cancers (**Arts et Hollman 2005 ; Graf et al., 2005 ; Scalbert et al., 2005**).

Les propriétés biologiques des polyphénols sont principalement liées à leur structure moléculaire (**Ghedira, 2005**).

Les polyphénols, notamment les tannins et les flavonoïdes, préviennent efficacement la peroxydation lipidique, puisqu'ils peuvent réagir avec la plupart des radicaux libre susceptibles d'arracher un hydrogène sur le groupement CH₂ situé entre les deux doubles liaisons des acides gras poly insaturés, générant ainsi, des espèces radicalaires intermédiaires peu réactives et plus stables (**Frutos et al., 2004 ; Mladenka et al., 2011**).

Les tanins jouent aussi un rôle dans la prévention contre les deux formes de mort cellulaire connues, apoptose et nécrose, diminuant ainsi les dommages causés dans l'ADN lors de ces deux dernières. L'action cytoprotectrice des proanthocyanidines est supérieure à celle des vitamines C, B et bêta carotène (**Ray et al., 2000**).

II-2 Saponines

Le nom saponine dérive du mot latin « sapo », qui signifie savon, car ces composés moussent une fois agités avec de l'eau. Ils se composent d'aglycones non polaires liés à un ou plusieurs sucres. Cette combinaison d'éléments structuraux polaires et non polaires explique leur comportement moussant en solution aqueuse. Comme définition, on dirait qu'une saponine est un glycoside de stéroïde ou de triterpène (**Manach et al., 2004**).

II-2-1 Classification des saponines

Fondamentalement, on distingue deux groupes selon la nature de leur génine, les saponines stéroïques et les saponines triterpéniques, dérivant tous deux biosynthétiquement de l'oxydode squalène (**Manach et al., 2004**).

Chapitre II : Composition chimique de *Clematis flammula*

- ✓ **Saponines à génines stéroïdiques** : Ils sont presque exclusivement présents chez les angiospermes monocotylédones et possèdent un squelette de 27 atomes de carbone qui comporte habituellement six cycles.
- ✓ **Saponines à génines triterpènes** : Ils constituent la majorité des saponogénines des dicotylédones et possèdent un squelette de 30 atomes de carbone qui comporte habituellement cinq cycles

La répartition des alcaloïdes dans les plantes, ce fait différemment suivant les espèces ; par exemple : racine (Ipéca), feuille (Coca), fruit (Pavot), écorce (Quinquinas), graine (Colchique)...etc. (**Paris et Hurabielle, 1981**). Les alcaloïdes se rencontrent surtout au niveau des épidermes, des laticifères et de façon générale dans tous les tissus en voie de croissance et ils s'accumulent surtout dans les vacuoles. Concernant leur synthèse, celle-ci se fait au niveau du réticulum endoplasmique (**Guignard et al., 1985**).

II-2-2 Activités biologiques des saponines

Les saponines sont des glycosides naturels de triterpènes ou de stéroïdes qui présentent des activités biologiques et pharmacologiques variés, principalement dans les domaines de l'immunologie, la cancérologie et la microbiologie (**Lacaille-Dubois et Wagner, 2000**)

Les saponines sont connues pour leur activités anti-tumorales (**Lacaille-Dubois, 2005 ; Sautour et al., 2007 ; Podolak et al., 2010**), anti-inflammatoires (**Adao et al., 2011**), immuno stimulants et immuno adjuvants (**Lacaille-Dubois, 1999**), molluscicides (**Lemmich et al., 1995 ; Chen et al., 2012 ; Diab et al., 2012**), anti-microbiennes (**Vermeersch et al., 2009**)

Ces activités biologiques s'expliquent par leurs caractéristiques physico-chimiques, et notamment par leurs structures.

II-3 Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances naturelles et organiques provenant essentiellement des plantes et qui contiennent au moins un atome d'azote dans leur structure chimique, (**Baxter et al., 1998**). Plus de dix mille des alcaloïdes ont été isolés des plantes (**Hesse, 2002**).

Les alcaloïdes sont produits de différentes voies biosynthétiques (**Baxter et al., 1998**), la plupart du temps à partir des acides aminés (**Dewick, 2002**).

Chapitre II : Composition chimique de *Clematis flammula*

du métabolisme azoté ; les alcaloïdes jouant chez les plantes le rôle de l'urée ou de l'acide urique chez les animaux et pourraient servir de réserves d'azote (**Merghem, 2009**). Ils trouvent cependant plusieurs applications pharmaceutiques chez l'homme, anti tumoraux (taxol), spasmolytiques (papaverine), antalgiques (morphine), vasodilatateurs (vincamine), émétiques (émétine) et anti arythmiques (quinidine) (**Kone, 2009**). Les alcaloïdes sont des substances particulièrement intéressantes pour leurs activités pharmacologiques qui s'exercent notamment :

- ✓ Au niveau du système nerveux central, qu'ils soient dépresseurs (morphine, scopolamine) ou stimulants (strychnine, caféine).
- ✓ Au niveau du système nerveux autonome : sympathomimétiques (éphédrine) ou sympatholytiques (yohimbine, certains alcaloïdes de l'ergot de seigle), parasympathomimétiques (pilocarpine), anticholinergiques (atropine, hyoscyamine), ganglioplégiques (spartéine, nicotine). On notera aussi l'existence de curarisants, d'anesthésiques locaux (cocaïne) et d'antifibrillants (Quinine) (**Bruneton, 1999**).

II-4 Terpènes

Les terpènes représentent l'un des plus grandes catégories de métabolites secondaires (**Leonard et al., 2010**). Ils constituent la famille de produits naturels la plus diverse structurellement, stéréo chimiquement et fonctionnellement avec plus de 55 000 molécules identifiées à ce jour dans toutes les formes de vie (**Christianson, 2008**)

Les terpènes ont une masse moléculaire relativement faible, ce qui leur confère un caractère volatil et est à la base de leurs propriétés olfactives (**Jean, 2009**).

Chez les végétaux, les terpénoïdes sont produits par tous les tissus végétatifs dont les racines mais aussi par les diverses pièces florales (**Dudareva et al., 2004**).

II-4-1 Biosynthèse des terpènes

Tous les terpènes proviennent des précurseurs simples à 5 atomes de carbone, l'isopentényl-diphosphate (IPP) et son isomère le diméthylallyl diphosphate assemblés et modifiés de milliers de façons (Figure 10). Ils résultent de la fusion de plusieurs unités en C5 appelée isoprène d'où leur autre appellation les isoprénoïdes (**Christianson, 2007**).

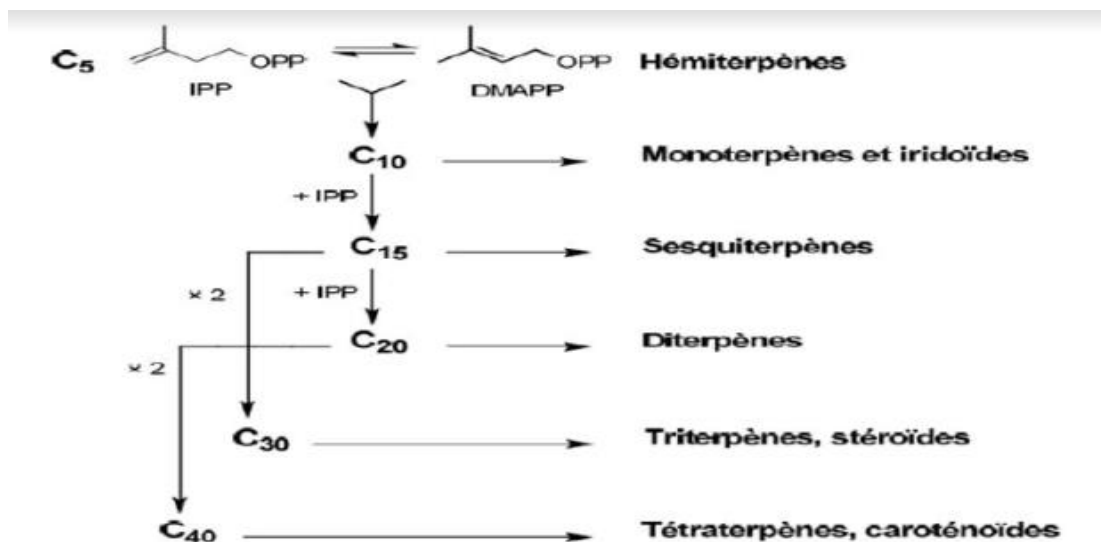


Figure 10 : Biosynthèse des terpènes (Christianson, 2007)

II-4-2 Classification et structure des terpènes

En raison de leurs nombreuses structures, les terpènes constituent un groupe hétérogène de molécules avec différentes propriétés physiques et chimiques. Ils peuvent être saturés et insaturés, volatiles, semi-volatiles ou non-volatiles, à chaîne droite, à chaîne ramifiée, cycliques ou acycliques, chiraux ou achiraux, portant éventuellement divers groupes fonctionnels oxygénés (ex. alcools, aldéhydes, cétones, esters et éthers) ou contenant d'azote ou du soufre et solubles ou insolubles dans l'eau (Bohlmann et Keeling, 2008 ; Schwab et al., 2008).

La classification des terpènes est fonction du nombre d'unité isoprène et du mode de leur fusion. Ainsi on distingue (Schwab et al., 2008) :

- ✓ **Les Hémiterpènes (C₅)** : une seule unité d'isoprène.
- ✓ **Les Monoterpènes (C₁₀)** : deux unités isoprène. Ce sont des constituants des huiles essentielles. Ex. : limonène, pinène...
- ✓ **Les Sesquiterpènes (C₁₅)** : constituant des huiles essentielles formées de trois unités isoprène. Ex. phytoalexines : antibiotique et antiappétant.
- ✓ **Les Diterpènes (C₂₀)** : on y trouve les gibberilines : hormones végétales, les résines acides des conifères...
- ✓ **Les Triterpènes (C₃₀)** : incluent les stéroïdes.
- ✓ **Les Tétraterpènes (C₄₀)** : incluent les caroténoïdes : pigments accessoires de la photosynthèse.

Chapitre II : Composition chimique de Clematis flammula

II-4-3 Activités biologiques des terpènes

Les terpènes ont des fonctions biologiques importantes chez les plantes. De nombreux terpènes sont essentiels pour la croissance des plantes, le développement et le métabolisme général (**Bohlmann et Keeling, 2008**). Et représentent des outils importants dans interactions des plantes avec l'environnement (**Tholl, 2006**).



Chapitre III

Chapitre III : Activités biologiques de *Clematis flammula*

Plusieurs études scientifiques ont rapporté que *C. flammula* est dotée de plusieurs activités biologiques, on peut citer l'activité antioxydante, l'activité antifongique, l'activité molluscicide et larvicide, l'activité anti-Ulcérative, l'activité anti-inflammatoire et ainsi l'activité anti-cancéreuse.

III-1 Activité antioxydant

III-1-1 Définition d'un antioxydant

L'oxygène, molécule indispensable pour la vie, peut entraîner des dommages cellulaires importants par formation de dérivés oxygénés actifs (ex : les radicaux libres) qui peuvent développer de nombreux processus pathologiques comme l'athérosclérose et la cancérogenèse (Pincemail et al., 2002). Un stress oxydant survient lorsqu'il y a un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène (EROs) et les capacités de défense antioxydante de l'organisme (Baudin, 2020). Une mauvaise alimentation pauvre en antioxydants contribuera également à l'apparition d'un stress oxydant (Pincemail et al., 2002).

Pour se protéger des effets toxiques de l'oxygène, l'organisme a développé des systèmes de défense antioxydants composés d'enzymes (glutathion peroxydase, catalase CAT et la superoxyde dismutase SOD), de molécules antioxydantes de petites tailles (vitamine A, C et E, glutathion, acide urique, ubiquinone...), d'oligoéléments (ex : le Sélénium), de protéines (la ferritine, la transferrine...) qui ont la capacité de réguler parfaitement la production des ERO (Figure 11) (Pincemail et al., 2002).

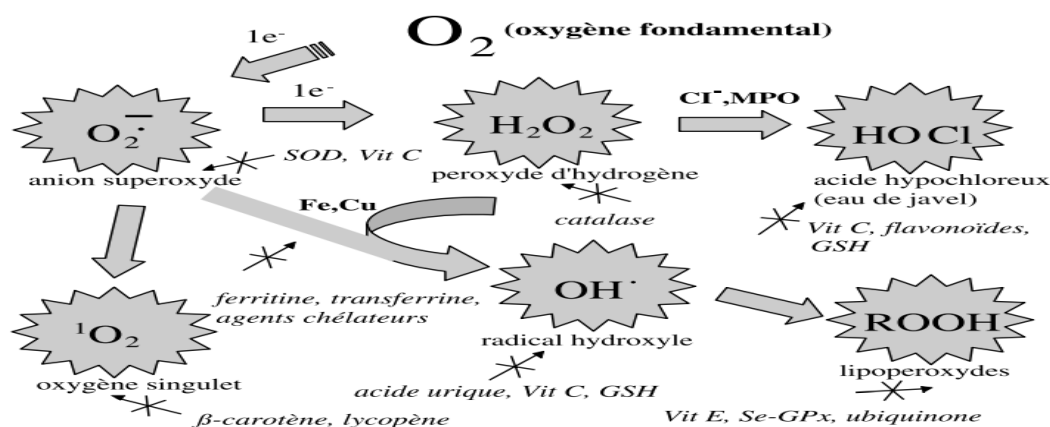


Figure 11 : Systèmes de défenses antioxydants (Pincemail et al., 2002)

III-1-2 Activité antioxydante de *C. flammula*

Le potentiel antioxydant des extraits de feuilles de *C. flammula* a été démontré par des travaux de Atmani et ses collaborateurs (2009). L'activité antioxydante a été

Chapitre III : Activités biologiques de Clematis flammula

évaluée *in vitro* par différents tests antioxydants : Le test de DPPH, le test de piégeage du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le pouvoir réducteur et le test de la peroxydation lipidique. Dans cette étude plusieurs extraits de *C.flammula* ont été utilisés (extraits aqueux et extraits organiques).

L'activité de piégeage des extraits de *C.flammula* contre le radical stable DPPH a été évaluée à une concentration de 100ug/ml. L'extrait de *C.flammula* a montré une activité du DPPH élevée (90%), équivalente à celle du standard (BHA) qui est de 89%, à l'exception de la fraction aqueuse de chloroforme qui a montré une activité de piégeage de 89.9% et la fraction aqueuse d'hexane de 69.26%

La fraction aqueuse issue de l'extrait chloroforme et l'extrait éthanolique de *C. flammula* ont exhibé à 50ug/ml une activité de piégeage des radicaux libres H_2O_2 , qui est de 67% comparés à l'acide ascorbique à la concentration de 12.5ug/ml celle de témoin, l'hydroxytoluène butyle (BHT) qui est de 50% aux mêmes concentrations

Les travaux de **Atmani et ses collaborateurs (2010)** ont montré une capacité antioxydante plus forte, pour les deux phases aqueuses obtenues à partir d'acétate d'éthyle et de chloroforme. Pour le test ABTS, le résultat obtenu a été de 7,9 et 10,5 mmolesTrolox eq / g d'extrait végétal, respectivement. Le test de l'ORAC le résultat a été de 487 et 387 mmolesTrolox eq / g de plante extrait, respectivement et l'activité de piégeage des radicaux hydroxyles ($IC_{50} = 56,5$ et $48,4 \mu g / ml$, respectivement), par rapport aux extraits organiques qui ont montré une inhibition de la peroxydation des lipides microsomaux efficacement ($IC_{50} = 390,7$ et $523,5 \mu g / ml$, respectivement).

L'activité antioxydante des extraits éthanolique, méthanolique de feuilles et de fleurs de *C. flammula*, ainsi que trois composés isolés des extraits de feuilles, été évaluée *in vitro* par **Saidi et ses collaborateurs (2019)**. Pour cela le dosage du pouvoir antioxydant ferrique réducteur, capacité antioxydante totale, dosage de piégeage des radicaux DPPH a été réalisé sur tous les extraits.

La capacité antioxydante de la vitamine E a été utilisée comme étalon de référence, tous les extraits ont révélé une activité anti radicalaire considérable, l'extrait le plus actif était le résidu de feuilles de méthanol/eau (8/2, v/v) avec $IC_{50}=90$ ug/ml ainsi que le composé 1 qui est doté de l'activité la plus élevée comparable à celle de la vitamine E, suivi par l'extrait méthanolique des feuille ($IC_{50}= 120$ ug/ml), puis l'extrait d'éthanolique ($IC_{50}=220$ ug/ml).

Chapitre III : Activités biologiques de *Clematis flammula*

Une étude des oxydants (superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathion réduit (GSH) et malondialdéhyde (MDA)) des extraits éthanoliques des feuilles de *C. flammula*, a été réalisée par **Yous et ses collaborateurs (2018)**. L'évaluation de l'activité oxydante a été réalisée *in vivo* sur des modèles d'ulcère gastrique induit chez la souris avec différents ulcérogènes.

Le prétraitement par l'extrait éthanolique des feuilles (100 mg / kg) et l'oméprazole (30 mg / kg) a rétabli tous les paramètres antioxydants à niveaux normaux. En effet, l'extrait a exhibé des activités pour SOD et CAT de $20,78 \pm 2,37$ U/mg prot et $44,01 \pm 5,43$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ /mg prot/min, respectivement, une reconstitution le taux glutathion dans les tissus gastrique ($0,28 \pm 0,02$ $\mu\text{mol} / \text{mg}$ de prot, et augmentation de la MDA ($357,58 \pm 33,17$ nmol / g de tissu gastrique, pb 0,05) des niveaux ont été observés dans l'ulcère estomacs par rapport aux groupes témoins normaux.).

III-2 Activité antifongique

L'activité antifongique de l'extrait éthanolique de feuilles a été évaluée *in vitro* par **Ourabah et ses collaborateurs (2019)**, sur le biofilm de *Candida albicans* et la virulence associée à des facteurs tel que l'hydrophobicité de la surface cellulaire et l'élongation des hyphes.

L'activité antifongique a été déterminée par plusieurs tests : test de sensibilité aux antifongiques, test d'inhibition du biofilm *in vitro*, test d'hydrophobicité de surface cellulaire (CSH) et l'essai d'élongation du tube de germe. Il a été démontré que l'extrait des feuilles a une activité antifongique contre *C. albicans*, avec moins d'efficacité que l'antifongique de référence utilisé : le fluconazole, puisque les valeurs des concentrations minimales inhibitrices (CMI) variaient de 20 à 200 fois supérieur à celles du fluonazole

Les résultats de cette étude ont montré une activité antifongique et anti-biofilm prometteuse de l'extrait des feuilles contre *C. albicans*. Cet extrait a pu empêcher à la fois la formation et le développement de biofilm en empêchant l'adhésion et la croissance germinatif et l'allongement des hyphes.

D'une autre part, l'activité antifongique des extraits de feuilles et de fleurs de *C. flammula* a été démontrée par les travaux de **Saidi et ses collaborateurs (2017)**, en utilisant la gélose de diffusion et les méthodes de dilution, en bouillon contre quatre souches de champignons :

Chapitre III : Activités biologiques de *Clematis flammula*

Aspergillus niger, *Pythium catenulatum*, *Rhizoctoniasolani* et *Fusarium phyllophilum*.

- ✓ L'évaluation de l'activité antifongique des extraits a été réalisée par le test de sensibilité avec les 4 souches fongiques qu'on a cité auparavant.
- ✓ L'activité antifongique s'est manifestée par l'apparition de surface inhibitrice de la croissance des champignons autour des puits contenant les extraits de *Clematis flammula*. Ainsi, les résultats ont été évalués en mesurant les diamètres des zones d'inhibition.
- ✓ Tous les échantillons ont réagi positivement avec le *Pythium catenulatum* avec des diamètres de zones d'inhibition entre 12 et 19mm, cependant, *Aspergillus*. Et *Fusarium phyllophilum* ont montré une résistance similaire à la concentration de 50mg/ml.
- ✓ De plus les différents extraits ont montré un effet antifongique en induisant une inhibition remarquable de la croissance de la *Rhizoctoniasolani* avec une concentration inhibitrice minimale de 1.56 mg/ml pour l'extrait de l'hexane, et 0.7 mg/ml pour les extraits d'acétate d'éthyle.

Les travaux de **Saidi et ses collaborateurs (2017)** ont démontré non seulement l'activité antifongique, mais aussi les activités molluscicide et larvicide des extraits d'anémone, molécule toxique isolée à partir de *C. flammula*.

III-3 Activité molluscicide et larvicide des extraits d'anémone

Les activités molluscicides des extraits d'anémone de *C. flammula* ont été évaluées en testant six groupes d'escargots dans 250ml d'extraits et des solutions aqueuses déchlorées avec différentes concentrations (allant de 2.5 à 20mg/l) pendant 48h.

Les différents tests menés sont les suivants :

Isolement et caractérisation des composés d'anémone, test molluscicide, tests antiparasitaires,

- ✓ L'analyse GC-MS de l'huile essentiel de fleurs de *C.flammula* a montré que le principal composé était la protoanémone avec un rendement de 86.74%, l'anémone été le résultat d'une dimérisation spontanée de la protoanémone en anémone.

Les extraits hexane et acétate d'éthyle des fleurs ont montré une activité molluscicide avec des valeurs médianes de concentration létale CL 50 de 11,87 et 11,65

Chapitre III : Activités biologiques de Clematis flammula

mg / L, alors que la valeur CL 50 de l'anémone était de 9,64 mg / L après 48 h exposition.

Les extraits de fleurs ont montré un effet larvicide avec un taux de détérioration excédant 35,39%, tandis que l'extrait acétate d'éthyle des fleurs a donné un taux de détérioration de cercaires près de 97%. Les extraits méthanolique des feuilles et des fleurs avaient exhibé l'action fongicide la plus importante avec une CMI de 1,56 et 3,12 mg / ml associées à une CMI de 3,12 et 6,25 mg / ml respectivement. Seuls les extraits de fleurs étaient actifs contre *Rhizoctoniasolani* avec des concentrations minimales inhibitrices variant entre 0,70 et 1,56 mg / mL et 6,25 mg / mL de concentration fongistatique minimale.

L'activité antifongique peut être attribuée à la présence des flavonoïdes et saponines dans les extraits méthanoliques alors que l'effet molluscicide pourrait être dus aux richesses en extraits hexane et acétate d'éthyle sur stérols et triterpénoïdes (**Saidi et al., 2018**).

III-4 Activité anti-ulcère gastrique

L'ulcère gastroduodénale affecte 4 millions de personnes chaque année, il est résulté d'un déséquilibre entre l'acide gastrique-pepsine et les barrières de défense muqueuses (**Chung et Shelat, 2017**).

Le potentiel anti-ulcératif des extraits éthanoliques de feuilles de *C. flammula* a été démontré par les travaux de **Yous et ses collaborateurs (2018)**.

L'évaluation de l'activité anti-ulcération a été réalisée *in vivo* dans quatre modèles d'ulcère chez la souris :

- ✓ Ulcère induit par stress par immersion de la souris dans l'eau ;
- ✓ Ulcère gastrique induit par l'indométacine ;
- ✓ Ulcère gastrique induit par HCl/éthanol ;
- ✓ Ulcère induit par l'éthanol.

Au cours de cette étude, l'effet gastro-protecteur a été évalué par des analyses macroscopiques et microscopiques dans les différents modèles d'ulcération chez les souris :

Chapitre III : Activités biologiques de Clematis flammula

Les observations macroscopiques, ont montré une réduction significative des ulcérations gastriques pour les quatre modèles d'ulcérations induites, après prétraitement avec l'extrait des feuilles comparativement aux témoins non traités (Figure12). Les groupes traités présentaient une muqueuse aplatie, en particulier à la concentration de 100 mg/kg. A cette dose l'extrait présentait des pourcentages d'inhibition remarquables dans les quatre modèles d'ulcération (stress, indométacine, HCL/éthanol et éthanol), évalué à 92, 98, 61, 81% respectivement.

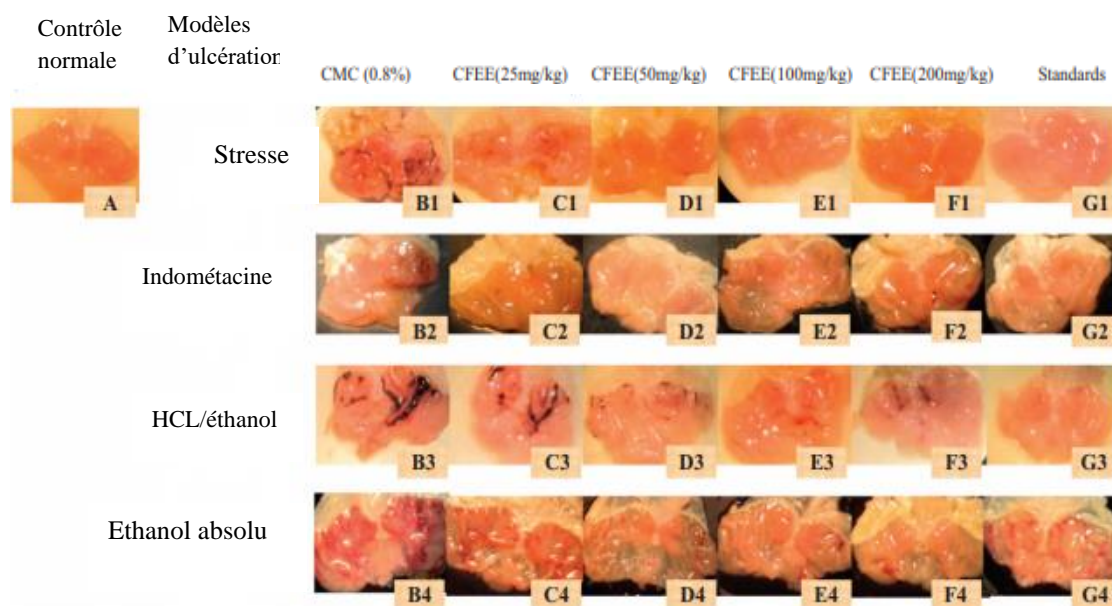


Figure12 : Observation macroscopique de la muqueuse gastrique dans différents groupes (Yous et al., 2018)

Les observations **microscopiques** chez les souris prétraitantes, ont montrées que :

Le traitement au Pantoprazole a conduit à une réduction très significative de l'activité de la MPO, avec des valeurs respectives de $16,06 \pm 4,13$, $6,92 \pm 0,68$, $6,13 \pm 0,74$, $7,15 \pm 1,10$ et $6,54 \pm 9,67$ U / g de tissu

Ainsi que l'évaluation de l'effet de l'extrait des feuilles sur le mucus de la paroi gastrique, à démontrée que l'indométacine induisait une diminution significative de la quantité de mucus de la paroi gastrique ($4.03 \pm 0,28$ μ g AB / g estomac), par rapport au contrôle normal ($8,32 \pm 0,55$ μ g AB / g estomac). Cependant, un prétraitement avec l'extrait des feuilles aux doses de 50, 100 et 200 mg / kg a réhabilité de manière significative, la capacité de production de mucus de la paroi gastrique jusqu'à des valeurs

Chapitre III : Activités biologiques de *Clematis flammula*

normales : $6,67 \pm 0,71$, $6,77 \pm 0,46$, $6,53 \pm 0,44$ $\mu\text{g AB} / \text{g}$ d'estomac, respectivement. Ces résultats obtenus étaient légèrement meilleurs que celle de groupe traité au Misoprostol ($5,48 \pm 0,38$ $\mu\text{g AB} / \text{g}$ estomac).

L'extrait des feuilles de *C.flammula* a provoqué une inhibition de l'hydrolyse de l'ATP par ATPase gastrique, cela a indiqué qu'elle a inhibé l'activité H^+/K^+ ATPase (activité anti sécrétoire).

La figure ci-dessous montre tous ces observations microscopiques

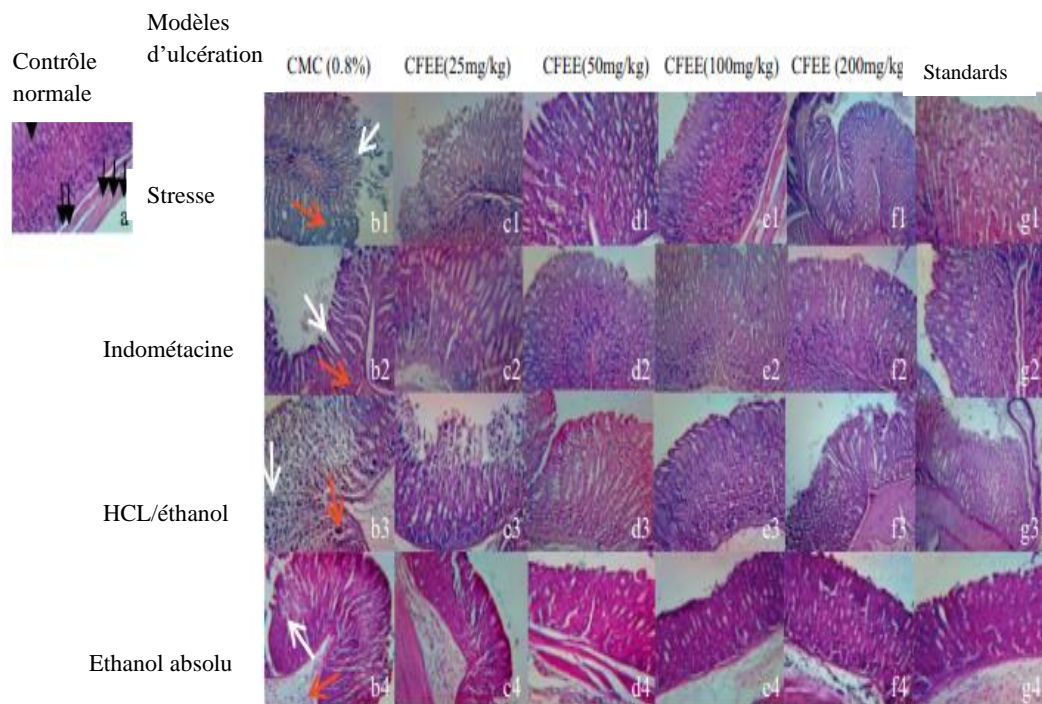


Figure 13 : coupe histologique de la muqueuse gastrique dans les modèles de stress, indométacine, HCL/éthanol, et éthanol (Coloration H&E ; grossissement 400 \times) (Yous et al., 2018)

Contrôle normal (a) ; épithélium gastrique intact

(\downarrow : muqueuse, $\downarrow\downarrow$: sous-muqueuse, $\downarrow\downarrow\downarrow$: musculaire). Modèles induits par l'ulcère (b1–4) ; ulcère induit par le stress (b1), ulcère induit par l'indométacine (b2), ulcère induit par HCL/ éthanol (b3), ulcère absolu induit par l'éthanol (b4). Les flèches blanches indiquent un épithélium muqueux endommagé avec une structure glandulaire perturbée. Les flèches rouges représentent un œdème étendu et une infiltration de leucocytes dans la sous-muqueuse.

III-5 Activité anti inflammatoire

III-5-1 Définition de l'inflammation

L'inflammation est un mécanisme de défense utilisé par les organismes vivants en réponse à une agression étrangère, tel que des agents pathogènes ou des lésions tissulaires. Ce mécanisme de défense a pour but de maintenir l'intégrité des tissus agressés (**Russo-Marie et al., 1998**). L'inflammation est connue depuis très longtemps, dès l'époque des égyptiens ! Le docteur romain, Comelius Celsius, l'avait définie il ya 2000 ans par les signes cardinaux suivants : rougeur, œdème, chaleur et douleur (**Lawrence et al., 2002**).

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Cependant, l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, de la durée de l'inflammation, par anomalie des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation (**Rousselet et al., 2005**).

De nombreuses pathologies peuvent être liées à une inflammation chronique ; notamment, l'asthme, la maladie d'Alzheimer, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et le cancer (**Ferguson, 2010 ; Roifman et al., 2011**). Pour cela, il est impératif de contrôler et traiter la réaction inflammatoire.

III-5-2 Activité anti-inflammatoire de *C. flammula*

Les propriétés anti-inflammatoires des composés phénoliques peuvent être dues à leur capacité d'inhiber des enzymes impliquées dans les processus inflammatoires (**SKerget et al., 2005**) et leur activité antioxydant. C'est le cas, par exemple de la matricaire, appelée également la camomille allemande ou camomille commune, une plante médicinale employée pour ses propriétés anti-spasmodique et anti-inflammatoire (**Brasseur, 1989**). Par le passé. Il a déjà été démontré que l'activité de la xanthine oxydoréductase augmente sensiblement en réponse à la stimulation par les cytokines inflammatoires, comme le TNF- α , l'IL-1 β et l'IFN- γ (**page et al., 1998**).

In vitro, plusieurs flavonoïdes sont capables de modifier de l'acide arachidonique plaquettaire (**Delporte et al., 2005**). C'est ainsi que la myricétine et la quercétine bloquent l'action des cyclo-oxygénases et lipoxygénases à des concentrations relativement élevées. A faibles concentrations, c'est lipoxygénases qui est inhibée préférentiellement. Aussi, certaines études suggèrent que les flavonoïdes posséderaient une bonne activité

Chapitre III : Activités biologiques de Clematis flammula

anti- inflammatoire sans les effets indésirables de type ulcérogène (**Cruz et al., 1998 ; Asongalem et al., 2004 ; Yongmoon, 2005**). En effet, l'hypolaetine-8-glucose, flavonoïde présent dans diverses espèces végétales, a démontré une activité anti-ucérogène significative (**Varma et Kinoshita, 1976**). La naringine et la quercétine exercent également une activité anti- ulcérogène mise en évidence chez le rat dont l'ulcère a été induit par l'éthanol. Il a été suggéré que la quercétine exerce ses effets cyto protecteurs grâce à un complexe impliquant la stimulation de la prostaglandine et l'inhibition de la production de leucotriène via la production de mucus et ses propriétés antioxydants (**Matsuda et al., 2002**). L'héspéridine (flavonoïde présent dans les espèces du genre Citrus), administrée par voie sous cutanée, présente une activité anti-inflammatoire significative chez le rat dont l'oedème a été induit par la carragénine ou le dextran.

La myéloperoxydase, agent cytotoxique et inflammatoire est une peroxydase hémique présente principalement dans les granules primaires et à plus faible concentration dans les monocytes et les macrophages. Ces différentes cellules colonisent en grand nombre les tissus lors des phénomènes inflammatoires intestinaux. Cette enzyme catalyse l'oxydation de l'ion chlorure par le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ pour former l'acide hypochloreux (HOCL), favorisant la peroxydation lipidique qui induit des lésions gastrique et l'amplification de la réaction inflammatoire (**Serteyn et al., 2003**).

III-6 Activité anti-cancéreuse

Le potentiel anti-cancéreux a été démontré par **Saidi et ses collaborateurs (2018)**. Cette étude été faite *in vivo* sur un groupe de 15 rats blessés, en utilisant un modèle de plaie par excision (surface de plaie environ 500 mm²), ces derniers sont regroupés en 3 groupes.

- ✓ Groupe I : rats non traités ;
- ✓ Groupe II : rats traités avec la crème d'anémone ;
- ✓ Groupe III : rats traités avec CytolCentella comme référence.

Le travail réalisé visait à déterminer si l'application d'anémone réduirait le temps de guérison de la plaie et améliorerait la douleur locale associée à cette pathologie (cancer), ainsi que l'étude de tous les effets indésirables aux réactions liée à son application.

Chapitre III : Activités biologiques de *Clematis flammula*

L'activité anti-cancéreuse a été évaluée par différents tests :

- ✓ Evaluation de la cytotoxicité sur les Kératinocytes,
- ✓ Analyses biochimiques : pour la détermination de la guérison en termes de caractérisation biochimiques, (mesurer la teneur en MDA, GPx et l'activité de la CAT)
- ✓ Etudes histopathologiques,
- ✓ Evaluation du potentiel irritant de la crème d'anémone.

La composition chimique de l'huile essentielle, extraite de la partie aérienne de *C. flammula* été identifiée par GC-MS.

Le protoanémone, précurseur de l'anémone, est le principal composé de l'huile essentielle extraite de *C. flammula*. L'anémone s'est révélé toxique à une concentration supérieure à la 25ug/ml, car elle n'a pas diminué la prolifération des Kératinocytes en comparant avec des cellules non traitées.

La crème d'anémone a été préparé comme décrit dans le **tableau V**, afin de déterminer l'effet curatif de cette plante

Tableau V: Les composants de la crème d'anémone

Phase	Composants
A : aqueux	Eaux Glycérine Propylène glycol Benzoate de sodium Polyacrylamide C13-14 Isoparaffine Laurethe-7
B : huileux	Huile de tournesol Huile de sésame Myristate d'isopropyle
Composé actif	Anémone (0.012%)

La cytotoxicité sur les kératinocytes a été analysée à l'aide d'un test MTT.

Chapitre III : Activités biologiques de *Clematis flammula*

Les résultats ont montré que l'anémone est devenue toxique à concentrations supérieures à 25ug/ml, par-contre la concentration d'anémone (25ug/ml) n'a pas diminué la prolifération des kératinocytes en comparaison aux cellules non traitées.

Les plaies traitées avec la crème d'anémone présentaient des ponctuations moins blanchâtres que celle des autres groupes, cette crème serait responsable de l'importante diminution de la surface de la plaie, en comparaison à celle de CytolCentella (**figure 14**), ce résultat pourrait s'expliquer par le potentiel de la crème, grâce aux propriétés antibactériennes et aux activités antivirales de l'anémone.

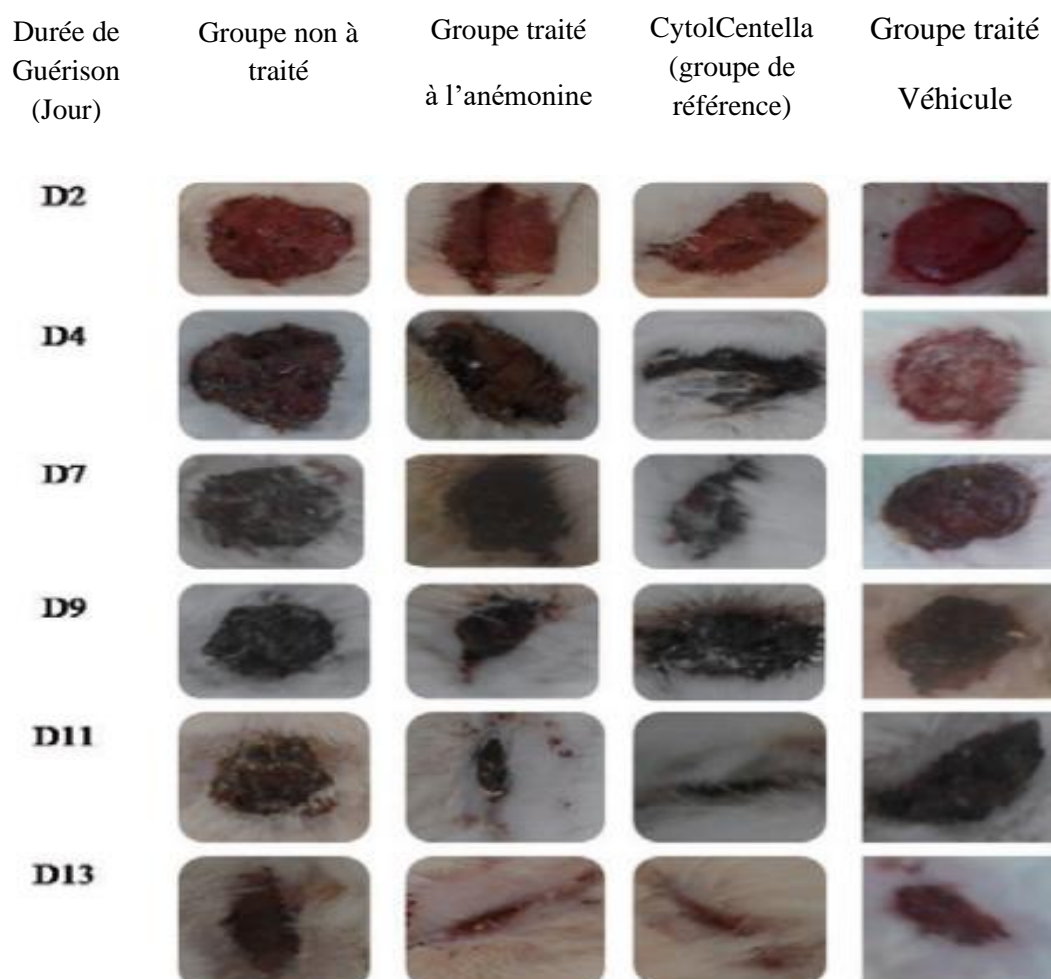


Figure 14 : Photographies des blessures de différents groupes pendant le processus de guérison (**Saidi et al., 2018**)

La présence d'un grand bulbe d'inflammation a été observé à partir du 4ème jours, dans les groupes témoins avec ponctuation blanchâtres, tandis que la surface de la plaie observée chez les rats traitées par l'anémone et CytolCentella est plus petite



Conclusion

Conclusion

En raison de multiples facteurs encore mal connus jusqu'à nos jours, plusieurs pathologies digestives ont pris de l'ampleur pendant ces dernières décennies. Notre travail fait ressortir des informations sur la composition chimique de *C.flammula* qui est une source naturelle de composés phénoliques, flavonoïdes, tannins, saponines, alcaloïdes, terpenoïdes, et sur l'efficacité de l'utilisation de *C.flammula* dans le traitement de diverses pathologies. L'isolement et l'identification de la structure des phytoconstitués responsables des activités pharmacologiques observées dans cette étude est nécessaire pour explorer les vertus médicinales de cette plante dans l'industrie pharmacologique.

Ce travail nous a permis de déterminer les activités biologiques des extraits de cette plante qui est dotée d'un grand intérêt thérapeutique, il serait donc intéressant d'approfondir cette étude en vue de caractériser les structures des substances actives responsables de cet effet.

Les plantes médicinales algériennes dont *C.flammula* n'ont pas été valorisées malgré leur utilisation, parfois excessive et généralement anarchique, par les populations locales. Nous espérons que cette étude va contribuer, au moins partiellement, à l'utilisation scientifique de la médecine traditionnelle dans notre pays.



**Références
bibliographiques**

Références bibliographiques

A

Adao., C.R., D.A., Silva., B.P., parente., J.P, a new steroidal saponin from *Allium ampeloprasum* Var. *Porrum* with anti-inflammatory and gastroprotective effects. *Phytochemistry letters*; 2011, 4:10-306.

Ae-ra.M, Jeong-E., byoung-yoonlee,, jeong-mipark-and chang-gee jang, an unrecorded species of genus *Clematis* (Ranunculaceae) from Korea. *Journal of Asia-Pacific biodiversity*; 2013, (6)4: 415-418.

Al-Taweel., A., M, Phytochemical and Biological Studies of Some *Clematis* Species Growing in Saudi Arabia (Doctoral dissertation). *King Saud University*; 2007: 6-7.

Andersen. YM and Markham KR, Flavonoids: chemistry, biochemistry, and application. Ed. CRC Taylor & Francis, Boca Raton, FL; 2006: 553-616.

Areej.A., phytochemical and biological studies of some *Clematis* species growing in Saudi Arabia, submitted in partial fulfillment of the requirement for the doctor of philosophy degree in the department of pharmacognosy at the college of pharmacy. *King Saud University*; 2007: 7-20.

Arts., I., Hollman.P, polyphénols et risque de maladie dans les maladies épidémiologiques. *Journal américain de la nutrition clinique* ; 2005, 81(1) : 317-325.

Asongalem EA., Foyet HS., Ngogang J, analgesic and anti-inflammatory activities of *Eriofon floribundus*. *J Ethnopharmacol*; 2004, 91(2-3) : 301-8.

Atmani., D., Chaher.N., Berboucha. M., Ayouni. K., Lounis.H., Boudaoud. H., Debbache. N et Atmani. D, Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food chemistry*; 2009, 112: 303-309.

Atmani., D., M., Begoña Ruiz-Larrea, José Ignacio Ruiz-Sanz., Leandro J. Lizcano, Fadil Bakkali and Djebbar Atmani, antioxidant potential, cytotoxic activity and phenolic content of *Clematis flammula* leaf extracts; 2011, 5(4):589-598.

Atmani.D., Meriem berboucha, karima Ayouni, Dina Atmani and Mustapha benboubetra, kinetic study on the inhibition of xanthine oxidase by extracts from two selected Algerian plants traditionally used for the treatment of inflammatory diseases. *Journal of medicinal food*; 2010, 13(4): 896-904.

Références bibliographiques

B

Baccouch.N., Saidi.R., Chawech.R., Mezghani. R, study toward antioxidant activity of *Clematis flammula* extracts: purification and identification of two flavonoids – glucosid and trisaccharide. *Journal of botany*; 2019, 123: 208-213.

Baudin. B, stress oxydant et protections antioxydantes oxidative stress and antioxidant protections. *Revue francophone des laboratoires*; 2020, volume2020 (522) :22-30.

Baxter., H, Phytochemical dictionary: a handbook of bioactive compounds from plants, CRC press;1998.

Beloued.A, plantes médicinales d'Algérie. *Office des publications universitaire* ; 1998, 2^{ème} Edition : 162.

Bellakhdar, J, la pharmacopée marocaine traditionnelle : médecine arab ancienne et savoirs populaires; 1997 :764.

Ben hmed.M., Guesmi.F,Prasad.S., Tyagi.A., Landoulsi.A, pathogénèse in vivo du carcinoma du colon et sa suppression par les fraction hydrophiles de *clematis flammula* via l'activation de l'expression de la machinerie de mort TRAIL. *Biomédecine et pharmacothérapie*; 2019, 109: 2182-2191.

Benkhnigue. O., Zidane. I, étude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de mechraà bel ksiri (region du gharb du Maroc); 2011, 53 : 191-216.

Bohlmann, J., and C. I. Keeling," Terpenoid biomaterials." *The plant journal* ; 2008, 54(4) : 656-669.

Brasseur T, proprietes anti- inflammatoires de flavonoides. *Journal de pharmacologie* ; 1989, 44(3) :235-241.

Bruneton; J, photochimie plante medicinal pharmacognosie, Edition Lavoisier. Paris ; 1999 : 310-343.

Bruneton. J, pharmacognosie-Phytochimie, plantes médicinales. 4^{ème} édition. Paris : Edition Tec & Doc. *Edition médicales internationales* ; 2009 : 1292.

Bruneton. J, pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales. 3^{ème} édition ; 2008 : 2-7430.

Références bibliographiques

C

Chawla.R., KumarS., Sharma.A,the genus clematis (Ranunculacea) chemical and pharmacological perspectives. India. *Journal of ethnopharmacology*; 2012: 116-150.

Chen., J., Chiou, W. F., Chen, C. C. and Chen, C. F., J, Urol,effect of the plant extractosthole on the relaxation of rabbit corpus cavernosum tissue in vitro; 2012.

Chung.K.T., Shelat.V.G, perforated pepticulcer-anupdate. *World journal of gastro intestinal surgery*; 2017, 9(1): 1-12.

Christianson, D. W,"roots of biosynthetic diversity." *Science*; 2007, 316(5821): 60-61.

Christianson, D. W, "unearthing the roots of the terpenome." *Current opinion in chemical biology*; 2008, 12(2): 141-150.

Chintapakorn.Y., Hamill J, antisense-mediated reduction in ADC activity causes minor alterations in the alkaloid profile of cultured hairy roots and regenerated transgenic plants of nicotiana tabacum. *Phytochemistry*; 2007, 68: 2465-2479.

Cow. C et al, antiviral activity of arylnaphthalene and aryldihyd ronaphthaalene. *NRC Research*; 2000, 78 :553-561.

Cruz T., Galvez J., Ocete MA, oral administration of rutoside can amelioratee inflammatory bowel disease in rats. *Life sciences*; 1998, 62(7): 687-95.

D

D'archivio, M., Filesi, C., Benedetto, R., Gargiulo, R. and Roberta, M, polyphenols, dietary sources and bioavailabilty. *Ann Ist Super Sanità*; 2007, 43: 348-361.

Dewick P.M, medicinal natural products: A biosynthetic Approach; Ed 2: JOHN WILEY ET SONS; 2002: 291-398.

Delaveau. P., A. M. Vidal-Tessier, constituants secondaires à activité biologique du bois de quelques espèces tropicales. *Bulletin de la société botanique de France. Actualités botanique*; 1988: 25-36.

Delporte C., Backhouse N., Eraso S, analgesic anti-inflammatory properties of proustiapyrifolia. *Journal of ethnopharmacology*; 2005, 99(1): 119-124.

Références bibliographiques

Diab. y., Haslinger., E., Emam, A., Vagias, C., Roussis,V, desmettianosides A and B, bisdesmosi dicfurostanol saponins with molluscicidal activity from yucca desmettiana. *Steroids*; 2012, 77: 686-690.

Dudareva. N., pichersky.E., Gershenzon.J,"biochemistry of plant volatiles." *Plant physiology*; 2004, 135(4): 1893-1902.

Dupont.F., Guignard. L, eudicots basales botanique (14^e édition révisée renonculacée généralites) ; 2007 : 129-141.

F

Ferguson, L. R. Chronic inflammation and mutagenesis. *Mutation Research / Fundamental and molecular mechanism of mutagenesis*; 2010, 690(1):3-11.

Fleuriet.A., Macheix.J., Christian.J, Composés phénoliques des végétaux un exemple des métabolites secondaires d'importance économique. *Presses polytechniques et universitaire romandes* ; 2005 : 121-126.

G

Ghedira. K, les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapie ; 2005, (4) : 162-169.

Ghedira.K, les flavonoides : Structures, propriétés biologiques, rôles prophylactique et emplois en thérapeuthique ; 2005, (4) :162-169.

Graf., BA., Milbury PE and Blumberg JB, flavonols, flavones, flavanones, and human health: Epidemiological evidence. *J. Med. Food*; 2005, 8(3): 281-90.

Guignard,J.L, biochimievégétal 2^eme edition Dunod; 2000:188.

H

Havsteen., B., H, the biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology and Therapeutics*; 2002, (96): 97-202.

Hennebelle.T., Sahpez S. Baillieur.F, polyphénols végétaux, sources, utilisation et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif phytothérapie ; 2004, 1 :3-6.

Hesse., M, Alkaloids: nature's curse or blessing, John Wiley & Sons;2002.

Références bibliographiques

Hopkins,W.G, physiologie végétale. Deboeck et Larcier (eds), Bruxelles, Belgique ; 2003 :514.

J

James pringle, taxonomie et distribution de la clématite, sect.Atragéne (ranunculaces) en Amérique du nord; 1971, 23(4): 361-393.

Jean., B, pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.), Lavoisier ; 2009.

K

Khanbabae.K, Van Ree.T, tannins: classification. *Nat prod Rep*; 2001, 18(6): 641-9.

Kone.D, enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes-extraction, identification d'alcaloïdes- caractérisation, quantification de polyphénols : études de leur activité anti oxydante. *Thèse de docteur en chimie organique, université paulverlaine de Metz* ; 2009 :178.

Kostova.I., Lossifova.T, chemical components of fraxinus species; 2007, 78(2): 85-106

Kumar. P., Kumar., S. et Kaur. J, cytomixis induced meiotic abnormalities in Pollen Mother Cells of *Clematis flammula* L. (Ranunculaceae). *Cytologia*; 2008, 73(4): 381–385.

L

Lacaille- Dubois, M.-A, saponins as immunostimulants and immunoadjuvant in: immunomodulatory agent from plants, H. Wagner, Basel, Boston, Berlin (Eds). *Brirkhauserverlag AG*; 1999: 243-72.

Lacaille-Dubois, M.-A., Wagner, H, bioactive saponins from plants: an update in: studies in natural products chemistry series, Atta- Ur- Rahman (Eds). *Elsevier science*; 2000, vol21: 633-87.

Lacaille-Dubois,M,-A, bioactive saponins with cancer related and immunomodulatory activity : recent developments in : Studies in natural products chemistry series, atta – Ur- Rahman (Eds). *Elsevier science, Amsterdam, the Netherlands*; 2005, vol. 32: 209-46.

Références bibliographiques

Lake, B. G, food and Chemical Toxicology, Coumarin Metabolism, Toxicity and Carcinogenicity: Relevance for Human Risk Assessment; 1999, 37-423.

Lazli.M., Beldi.M., Ghouri.N, étude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales dans la région de bougous. *Bulletin de la société royale des sciences de liège*; 2019, 88: 22-43.

Lawrence.T., Willoughby.D., William.D, médiateurs lipidiques anti- inflammatoires et informations sur la résolution de l'inflammation. *Avis sur la nature Immunologie* ; 2002, 2(10) : 787-95.

Leonard.,E, "Combining metabolic and protein engineering of a terpenoid biosynthetic pathway for overproduction and selectivity control." *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 107(31): 13654-13659.

Lemmich,E.,Cornett, C.,Furu , P., Jorstian, C. L., Knudsen , A.D., Olsen, C.E., Salih, A., Thilborg,S. T, molluscicidal saponins from catunare gamnilotica. *Phytochemistry*; 1995, 39: 63-68.

M

Macheix. J., Fleuriet. A. and Jay-Allemand, les composés phénoliques des végétaux. *Presses Polytechniques et Universitaires Romandes* ; 2005 :192.

Manach.C., Scalbert.A, polyphenols : Food sources and bioavailability. *American journal of clinical nutrition* ; 2004, (79) :727-747.

Mastuda H., Morikaya T, Udeka K., Ando S., Togushida I and Yokishawa M, structural requirements of flavonoids for inhibition of antigen- Induced degranulation, TNF and IL-4 production from RBL- 2H3 cells. *Bio organics and medicinal chemistry*; 2002, 10(10): 3123-8.

Merghem R, élément de biochimie végétale, 1ère édition. *Edition Bahaeddine*; 2009 :149-158.

Meddour.S., Meddour.R., Chabane.S., Challale.N., Derridj A, analyse ethnobotanique des plantes vasculaires médicinales dans la region kabyle (dairas de makouda et ouaguenoun, wilaya de tizi ouzou, algérie) : 12.

Références bibliographiques

Mladenka.P., Macakova.K., Filipsky.T., Zatloukalova L., Jahodar.L., Bovicelli. P.et Saso,in vitro analysis of iron chelating activity of flavonoids. *Journal of inorganicbiochemistry* ; 2011,105(5) : 693-701.

O

Okuda,T, systematics and health effects of chemically distinct tannins in medicinal plants. *Phytochemistry*; 2005: 2012-2031.

Ourabah. A., Atmani_kilani,anti-candida albicans biofilm activity of extracts from two selected indigenous Algerian plants: *Clematis flammula* and *fraxinus angustifolia*. *Journal pré_proof* ; 2019, (19) : 1-26.

Ourabah.A., Giovanna., Atmani. D, activité biofilm anti-candida albicans d'extrait de deux plantes andigènes algériennes sélectionnées : *Clematis flammula* et *fraxinus angustifolia*. *Journal of herbal medicine*; 2020, 20: 100-319.

P

Page S., Powell D., Benboubetra M., Stevens C., Blake D., Selase F., Wolstenholme A.J. and Harrison R, xanthine oxido reductase in human mammary epithelial cells. Activation in response to inflammatory cytokines. *Biochimica and biophysica acta*; 1998, 1381(2): 191-202.

Paris.M., et Hurabielle.M, plante à huile essentielle in abrégé de matière médicale, (pharmacognosie, Tome1. *Paris New York barcelone Milan mexico rio de janeiro*: 335.

P.Fructos., Gonzalo.H., Javier.F., Mantecon.A, review, tannins and ruminant nutrition *.Spanish journal of agricultural research*; 2004, 2(2): 22-73.

PiettaP.G, flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products*; 2000, (63): 1035-1042.

Pincemail.J., Bonjean.K., Defraigne, Mecanismes physiologique de la défense antioxydante physiological action of antioxydant defences. *Nutrition clinique et métabolisme* ; 2002, (16) : 233-239.

Références bibliographiques

R

Ray.S., D., Wong.V., Rinkovsky.A., Bagchi.M., Raj.R.R.andbagchi.D ,unique organo protective properties of a novel IH636 grape seed pro-anthocyanidin extract on cadmium chloride – induced nephrotoxicity, dimethylnitrosamine (DMN) – induced splenotoxicityand mocap- induced neurotoxicity in mice. *Res. commun. mol. pathol. pharmacol*; 2000, 107:105-128.

Refat., A. A.,Hamed R. Takuri ., Heba Al-Sayyed, tannin contents of selected plants used in Jordan. *Jordan journal of agricultural sciences* ; 2008, 4(3) :265-274.

Rindels.S, *Clematis* in Iowa State University: extension and outreach; 2013:1.

Ribéreau-Gayon.P, les composés phénoliques des végétaux. *Dunod Ed paris* ; 1968.

Rousselet, M.C., Vignaud J.M., Hofman, P., Chatelet, F.P, inflammation et pathologie inflammatoire. *Paris Maloine edition*; 2005: 320-331.

Roifma I, Beck P. L, Anderson T.J, Eisenberg M.J, Genest J, chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. *Can J cardiol*; 2011, 27: 174-182.

Russo- Marie F., Pelletier A., Plla B. S, l'inflammation. Ed. *John Libbey, Eurotext, (paris)*; 1998: 133-141.

S

Saidi.R, antifungal molluscicidal and larviscidal assessment of anemonin and *Clematis flammula*L, extracts against molluse *Galba truncatula*, intermediate host of *Fasciolahepatica* in Tunisia. *Asian pacific journal of tropical medecine*; 2017, 10(10): 967-973.

Saidi.R., Chawech. R., Baccouch. N., Jarraya.R, Study toward antioxidant activity of *Clematis flammula* extracts: purification and ifentification of two flavonoids-glucoside and trisaccharide. *South African journal of botany.*, 2019, (123): 208-213.

Saidi R., Chawech. R., Baccouch. N., Jarraya.R, evaluation anti fongique, molluscicide et larvicide de l'anémone et *clematis flammula* extraits de L. contre mollusque *Galba truncatula*, hote intermédiaire de *fasciolahepatica* en tunisie. *Journal de medecine tropicale asie – pacifique* ; 2017, 10(10) : 967-973.

Références bibliographiques

Saidi R., Chawech. R., Baccouch. N., Jarraya. R., l'huile essentielle d'unisian *Clematis flammula* améliore woundhealing: analyse GC-MS, biochimique et évaluation histologique. *Journal of oleo science* ; 2018, 67(11) : 1483-1499.

Sarni-manchado P and cheynier V, les polyphénols en agroalimentaire. *Ed Tec et Doc, paris* ; 2006 : 2-10.

Sautour, M., Miyamoto, T., Lacaille-dubois, M.-A, steroidal saponins from *Asparagus acutifolius*. *Phytochemistry*; 2007a,68: 2554-62.

Schwab., W, "biosynthesis of plant-derived flavor compounds." *The plant journal*; 2008, 54(4): 712-732.

Scalbert.A., Johnson.L., Saltmarsh. M, polyphénols : antioxydants et au – delà. *Journal of clinical nutrition* ; 2005, 81(1) : 215-217.

Seigler DS, plant secondary metabolism. Ed. *Kluwer Academic, Boston* ; 1998 :193-205

Serteyn D., Grulke S., Frunch T., Mouithys-mickalad A., Deby-dupont G, La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Ann-mèd* ; 2003, 147 : 79-93

Skerget M., Kotnik P., Hadolin M., Hras A.R., simonic M and Knez Z, phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Journal of food chemistry*; 2005, 89: 191-198.

T

Tamura.M, plantes à fleurs dicotylédones. *Fait partie de la série de livres the families and genera of vascular plants* ; 1993, 2 : 563-583.

Tela botanique, *Clematis flammula*: <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-86188synthese>; 2011.

Tholl, D,"terpene synthases and the regulation, diversity and biological roles of terpene metabolism." *Current opinion in plant biology* ; 2006, 9(3): 297-304.

V

Références bibliographiques

Varma D. and Kinoshita J.H, inhibition of lens aldose reductase by flavonoids- Their possible role in the prevention of diabetic cataacts. *Biochemical Pharmacology*; 1976, 25(22): 2505-13.

Vermeersch, M., Foubert, K., Daluz, R. I., puyvelde,L.V., Pieters, L., Cos, P., Maes, L, selective antileishmania activity of 13, 28- epoxy- oleanane and related triterpene saponins from the plant families myrsinaceae, primulaceae, Aceraceae and icacinaceae, *phytotherapy research*; 2009, 23: 1404-10.

Vigan, M, "essential oils: renewal of interest and toxicity." *European Journal of Dermatology*; 2010, (6): 20- 685.

W

Walton c Gregory, études phylogénétique et cytologique chez les ranunculaceae juss. *Transactions de l'american philosophical society* ; 1941, 31(5) : 443-521.

White. T, tannins- leur occurrence et leur signification. *Journal de la science de l'alimentation et de l'agriculture* ; 1957, 8(7) : 10-1002.

X

Xu., R., Zhao., W., Xu., J., Shao., B.,et Qin., G, studies on bioactive saponins from Chinese medicinal plants. *Advances in Experimental Medicine and Biology*; 1996, (404): 371-82.

Y

Yang, HP, Tanikawa, AY, Kondrashov, AS, nature moléculaire de mutations spontanées de novo chez drosophila melanogaster. *Génétique*; 2001, 157(3): 1285-1292.

Yesilada, E., Esrak, U.clematis-vitalba, aerial part exhibits potent anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects .*Journal of ethnopharmacology*; 2007, (110): 504-515.

Yesilada E, Esrak. U, la partie aérienne de *Clematis vitabla L*, presente de puissant effets anti inflammatoire. *Journal of ethnopharmacologie*; 2006, 110(3) : 504-515.

Références bibliographiques

Yous D.F., Atmani.D., Atmani- Kilani, anti'ulcerogenic and proton pump (H^+ , K^+ , ATPase) inhibitory activity of *Clematis flammula*. Extrait. *South African journal of botany*; 2018, 119: 390-399.

You, L., An, R., Wang, X. and Li, Y., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, discovery of novel osthole derivatives as potential anti-breast cancer treatment; 2010, 20-7426.

Yongmoon H, ginkgo terpene component has an anti-inflammatory effect on candida albicans caused arthritic inflammation. *International Immunopharmacology*; 2005,5(6):104956.

Z

Zhang, Q., Qin, L. and He, W., *Planta Medica*, Coumarins from *Cnidium monnieri* and their anti-osteoporotic activity, 73, 2007, 13.

Résumé

Clematis flammula appartient au plus grand genre de Ranunculaceae, qui contient environ 355 espèces, elle est largement utilisée par la population locale pour le traitement de diverses maladies à plusieurs caractères. *Clematis flammula* est largement répartie dans les régions tempérées d'Europe et d'Asie ainsi qu'en Chine, Australie, Nouvelle-Zélande, en Amérique du Nord, en Amérique du Sud, en Afrique du Nord et en Japon. *Clematis flammula*, une plante riche en métabolites secondaires comme les saponines, les alcaloïdes, les lignanes, les stéroïdes, les coumarines et les terpénoïdes, elle est connue depuis longtemps pour ses vertus thérapeutiques ; plusieurs travaux de recherches ont été menés sur les activités biologiques de cette dernière. En médecine traditionnelle, les parties aériennes de différentes espèces de clématites sont particulièrement utilisées pour traiter les troubles nerveux, la syphilis, la goutte, le paludisme, la dysenterie, le rhumatisme, l'asthme et comme analgésique, anti-inflammatoire, anti-tumorale, diurétique, anti bactérien et anti-cancéreux

Mots clés : *Clematis flammula*, métabolites secondaires, anti-inflammatoire, anti-tumorale, anti-bactérien

Abstract

Clematis flammula belongs to the larger genus of buttercups, which contains about 355 species, it is used by the local population for the treatment of various diseases with several characters. *Clematis flammula* species is widely distributed in temperate regions of Europe and Asia as well as in China, Australia, New Zealand, North America, South America, North Africa and Japan. *Clematis flammula*, a plant rich in secondary metabolites such as saponins, alkaloids, lignans, steroids, coumarins and terpenoids, it has long been known for its therapeutic virtues; several research works have been carried out on the biological activities of the latter. In traditional medicine, the aerial parts of different species of *Clematis* are particularly used to treat nervous disorders, syphilis, gout, malaria, dysentery, rheumatism, asthma and as analgesic, anti-inflammatory, anti-tumor diuretic, anti-bacterial and anti-cancerous

Keywords: *Clematis flammula*, secondary metabolites, anti-inflammatory, anti-tumor diuretic, anti-bacterial

ملخص

تتنتمي ياسمين بري إلى الصنف الأكبر من رانكولاسيا، يحتوي على حوالي 355 نوعاً، يستخدم على نطاق واسع من قبل السكان المحليين لعلاج أمراض مختلفة من العديد من المسممات، يتم توزيع ياسمين فلامولا على نطاق واسع في مناطق معتدلة في أوروبا وآسيا، وكذلك في الصين وأستراليا ونيوزيلندا وأمريكا الجنوبية وشمال إفريقيا واليابان. ياسمين فلامولا نبات غني بالمستقبلات الثانوية مثل السابونين والقلويدات والقشور والمنشطات والكومارين و التربينويدات، وقد اشتهر منذ فترة طويلة بفضائله العلاجية. تم إجراء العديد من الأبحاث حول الأنشطة البيولوجية لهذا الأخير في الطب التقليدي. تستخدم الأجزاء الهوائية لعلاج الاضطرابات العصبية والزهرية والنقرس والملاريا وعسر الهضم والروماتيزم والربو، وكمسكن ومضاد للالتهابات، للاورام ومدر للبول ومضاد للبكتيريا ومضاد للسرطان.

الكلمات المفتاحية : ياسمين بري، مستقبلات ثانوية، مضاد للالتهابات، مضاد للاورام، مضاد للبكتيريا.