



N° d'ordre:
N° de série:

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE D'EL-OUED
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière: Science biologique

Spécialité: Biochimie

THEME

Etude de l'effet hypoglycémiant et antioxydant
de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* chez
les lapins

Dirigé par:

DEROUICHE Samir

Présentées par:

AZZI Manel

HAMIDA Abir

HAMIDA Nada

MESSAK Ferial

Année universitaire: 2013/2014

Remerciements

*Tout d'abord, nous remercions le **Dieu**, notre créateur de nos avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.*

*Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur Mr. **DEROUICHE SAMIR** qui a proposé le thème de ce mémoire, Nous lui remercions pour son enseignement, son support, ils nous ont toujours bien accueilli malgré les obligations et préoccupations administratives mais avoir accepté de diriger du début à la fin et de suivre ce travail avec ses précieux conseils, sagesse et bienveillance. Nous vous remercions infiniment à votre intéressant de la recherche et le développement de la biologie à notre université. Un grand Merci pour votre confiance et l'encouragement !*

Nos vifs remerciements s'adressent à l'ingénieur de laboratoire de la faculté des sciences de la nature et de la vie, université d'EL-OUED, pour l'attention qu'elle a porté à ce travail, son support et ses encouragements .

*Nous voudrions aussi remercier Mr. **TLIBA ALI** ingénieur de laboratoire de la recherche (VTRS) et toutes personnes ayant contribuées à la réalisation de ce mémoire.*

Un grand merci à toute l'équipe de laboratoire de l'Hôpital Ben Amor Djilani pour ses aides et ses confiances a fin d'obtenir des bons résultats.

*Nos remerciements s'adressent aussi aux notre maîtres Mr. **HAMAD BRAHIM**, Mr. **CHAMSA KHALIFA**, Mlle. **KEHILI IMANE** pour ses aides au cours de la réalisation de ce mémoire. Sans oublier Mr. **SEGUENI BELGASSEM** pour ses encouragements.*

Finalement, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à tout ce qui participe à la réalisation de ce mémoire. Ainsi que l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre formation.

ABIR

FERIAL

MANEL

NADA

SOMMAIRE

Introduction	
PREMIERE PARTI: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	
Chapitre: Diabète et stress oxydatif	
I. Diabète.....	02
I.1.Définition et épidémiologie.....	02
I.2.type de diabète	02
I.2.1. Diabète de Type 1	02
I.2.1.1.Symptômes.....	02
I.2.1.2.Pathogénie.....	02
I.2.2.Diabète de Type 2.....	03
I.2.2.1.Physiopathologie.....	03
I.2.2.2.Symptômes du diabète de type 2.....	04
I.2.3.Diabète gestationnel	04
I.2.4.Diabètes secondaires	04
I.3.Facteurs de risque.....	04
I.4.Complications	04
I.5.Traitement	05
I.6.Pancréas.....	05
I.6.1.définition.....	05
I.6.2.Anatomie.....	05
I.6.3.Fonction.....	06
I.6.3.1.Pancréas exocrine.....	06
I.6.3.2.Pancréas endocrine.....	06
I.7. Insuline.....	07
I.7.1. mécanisme de l'insulinosécrétion.....	07
I.7.2. Mécanisme d'action.....	08
II. Stress Oxydatif.....	08
II.1.définition	08
II.2.les radicaux libres.....	08
II.3.conséquence du stress oxydatif.....	09
II.3.1. Oxydation des lipides.....	09
II.3.2. Oxydation des ADN.....	10

II.3.3.Oxydation des protéines.....	11
II.4.Les antioxydant.....	12
II.4.1- Système antioxydant enzymatique.....	12
II.4.1.1- Superoxydes dismutases (SOD)	12
II.4.1.2.Catalase.....	12
II.4.1.3Glutathion peroxydase (GPx).....	13
II.4.1.4.Glutathionne-S-transférase (GST).....	13
II.4.2- Système antioxydant non enzymatique.....	14
II.4.2-1.Vitamine C.....	14
II.4.2.2.Vitamine E.....	14
II.4.2.3.: Glutathion réduit (GSH).....	14
II-5-Diabète et stress oxydatif.....	15
Chapitre II: <i>phragmites australis</i>	
I. plantes médicinales	18
I.1. Médecine traditionnelle	18
I.2. Phytothérapie	18
I.3. les plantes médicinales.....	18
I.3.1. Les plantes médicinales antidiabétique.....	19
I.3.2. Phytochimie des plantes médicinales	19
I.3.2.1.Flavonoïdes.....	20
I.3.2.2.Tanins.....	20
I.3.2.3.Saponosides	20
I.3.2.4.Alcaloïdes	21
II. <i>Phragmites australis</i>	21
II. 1.Définition.....	21
II.2.Classification.....	22
II.3.Description botanique	22
II.3.1.Description aérienne.....	22
II.3.2.Description souterraine.....	23
II.4.Habitat	23
II.4.Constituant chimique et minérale de <i>phragmites australis</i>	23
II.5.Domaine d'utilisation.....	24

DEUXIEME PARTIE: PARTIE PRATIQUE

Chapitre I: Matériels et Méthodes

I. Matériels.....	25
I.1. Matériel végétale.....	25
I.1.1. <i>Phragmites australis</i>	25
I.1.2.Préparation de l'extrait aqueux.....	25
I.2. Matériel animal.....	25
I.2.1. Entretien des animaux.....	25
I.2.2. Elevage et mesure du poids.....	25
I.2.3. Traitement des animaux.....	26
I.2.4.Préparation des échantillons	26
I.2.4.1. Prélèvement de sang	26
I.2.4.2.Préparation de la fraction cytosolique des tissus.....	26
I.3. Réactifs.....	27
I.4. Matériel de laboratoire	27
II. Méthodes.....	29
II.1. Méthode de dosage des paramètres biochimiques.....	29
II.1.1. Méthode de dosage de la glycémie	29
II.1.1.1. Principe.....	29
II.1.1.2. Réactifs.....	30
II.1.1.3. Mode opératoire.....	30
II.1.1.4. Calcule.....	30
II.1.2. Méthode de dosage des Triglycérides	30
II.1.2.1.Principe.....	30
II.1.2.2. Réactifs.....	31
II.1.2.3.Echantillons	31
II.1.2.4. Mode opératoire.....	31
II.1.1.5. Calcule.....	32
II.1.3. Méthode de dosage du cholestérol	32
II.1.3.1.Principe.....	32
II.1.3.2. Réactifs.....	32
II.1.3.3.Préparation et stabilité	33
II.1.3.4.Echantillons	33
II.1.3.5. Mode opératoires.....	33

II.1.3.6. Calcule.....	33
II.1.4. Méthode de dosage de l'urée	33
II.1.4.1.Principe.....	33
II.1.4.2.Réactifs.....	34
II.1.4.3.Echantillons.....	34
II.1.4.4. Mode d'opérateur.....	34
II.1.4.5.Calcule	35
II.1.5. Méthode de dosage de la Créatinine	36
II.1.5.1. Principe.....	35
II.1.5.2. Réactifs.....	35
II.1.5.3. Échantillon.....	35
II.1.5.4. Mode opératoire.....	35
II.1.5.5. Calcule.....	36
II.1.6. Mesure de l'activité de l'alanine aminotransférase	36
II.1.6.1. Glutamate Pyruvate Transaminase.....	36
II.1.6.1.1. Principe.....	36
II.1.6.1.2. Réactifs.....	36
II.1.6.1.3.Echantillon	36
II.1.6.1.4. Mode opératoire.....	36
II.1.6.1.5. Calcule.....	37
II.1.6.2. Glutamate Oxaloacétique Transaminase.....	37
II.1.6.2.1. Principe.....	37
II.1.6.2.2. Réactifs.....	37
II.1.6.2.3.Echantillon.....	38
II.1.6.2.4. Mode opératoire.....	38
II.1.6.2.5. Calcule	38
II.2. Méthode de dosage des paramètres de stress oxydatifs.....	38
II.2.1.Méthode de dosage du malondialdéhyde (MDA).....	38
II.2.1.1. Principe.....	38
II.2.1.2.Méthode de dosage.....	38
II.2.2. Méthode de dosage de glutathion réduit (GSH) hépatique.....	39
II.2.2.1. Principe.....	39
II.2.2.2.Echantillon.....	39
II.2.2.3. Réactifs.....	39

II.2.2.4. Mode opératoire.....	39
II.2.2.5. Calcule.....	39
II.2.3. Mesure de l'activité du glutathion peroxydase (GPx) hépatique.....	40
II.2.3.1. Principe.....	40
II.2.3.2. Mode opératoire.....	40
II.2.3.3. Calcule.....	40
II.3. Test phytochimique de <i>Phragmite australis</i>	41
II.3. 1. test des flavonoïdes.....	41
II.3. 2. test des alcaloïdes	41
II.3. 3. test des tanins.....	41
II.3. 4. test des sponosides.....	41
III. Méthode d'analyse statistique.....	41
Chapitre II: Résultats et Discussion	
I. Résultats.....	43
I.1. Effet de l'extrait aqueux de <i>Phragmite australis</i> sur l'évolution du poids corporel (g) chez les lapins.....	43
I.2. Effet de l'extrait aqueux de <i>Phragmite australis</i> sur le métabolisme des lapins.....	44
I.2.1. Métabolisme de glucose.....	44
I.2.2. Métabolisme des lipides.....	46
I.2.3. Métabolisme des acides aminés et créatine.....	48
I.3. Effet de l'extrait aqueux de <i>Phragmite australis</i> sur le stress oxydant chez les lapins...	52
I.3.1. la concentration de molonydialdéhyde (MDA).....	52
I.3.2. concentration de glutathion réduit GSH.....	54
I.3.3. Activité de Glutathion peroxydase.....	56
I.4. Tests phytochimiques de la plante.....	57
II. Discussion	58
Conclusion.....	62
Résumé.....	64
Références bibliographiques.....	65

LISTE DES FIGURES

Numéro	Titre	Page
1	Rapports anatomiques du pancréas in situ	07
2	Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie	10
3	Peroxydation des (AGPI)	11
4	sites d'oxydation l'ADN	12
5	Oxydation des protéines formant le radical carbonyle	12
6	Mécanisme d'action du GPx et GR	16
7	voie des polyols induite par l'hyperglycémie	16
8	Sites de production de ROS au niveau de la chaîne respiratoire	18
9	<i>Phragmite australis</i>	22
10	les stolons de propagation de <i>P.australis</i>	23
11	les rhizomes de <i>P.australis</i>	23
12	Prélèvement du foie	28
13	Prélèvement du cœur	28
14	Bain-marie de type MEMMERT	28
15	Spectrophotométrie à transmission moléculaire de type UV- VIS - 1240	29
16	PH- mètre de type WTW	29
17	Etuve de type MEMMERT	29

Liste des figures

18	Rotavapeur de type BUCHI	30
19	Effet de l'administration de l'extrait aqueux de Phragmite australis sur l'évolution du poids corporel chez les lapins	44
20	Effet de l'administration de l'extrait aqueux de Phragmite australis sur la glycémie pendant 3 heures après le traitement chez les lapins	45
21	Effet de l'administration de l'extrait aqueux de Phragmite australis sur la glycémie pendant 8 jours de traitement chez les lapins	45
22	Effet de l'administration de l'extrait aqueux de Phragmite australis sur la concentration des triglycérides chez les lapins	47
23	Effet de l'administration de l'extrait aqueux de Phragmite australis sur la concentration de cholestérol (g/l) chez les lapins	48
24	Effet de l'administration de l'extrait aqueux de Phragmite australis sur la concentration de l'urée chez les lapins	49
25	Effet de l'administration de l'extrait aqueux de Phragmite australis sur la concentration de créatinine chez les lapins	50
26	Effet de l'administration de l'extrait aqueux de Phragmite australis sur l'activité de TGO chez les lapins	51
27	Effet de l'administration de l'extrait aqueux de Phragmite australis sur l'activité de TGP chez les lapins	52
28	Effet de l'administration de l'extrait aqueux de Phragmite australis sur la concentration de MDA hépatique chez les lapins	53
29	Effet de l'administration de l'extrait aqueux de Phragmite australis sur la concentration de MDA cardiaque chez les lapins	54
30	Effet de l'administration de l'extrait aqueux de Phragmite australis sur la concentration de GSH hépatique chez les lapins	55
31	Effet de l'extrait sur la concentration de GSH musculaire (nM/mg protéine) chez les lapins	56
32	Effet de l'administration de l'extrait aqueux de Phragmite australis sur l'activité de Glutathion Peroxydase hépatique chez les lapins	57

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
01	Composition chimique et minérale de <i>Phragmites australis</i>	24
02	Composition des aliments	26
03	Poids initiale (g) et l'évolution du poids corporel (g) chez des lapins témoins	44
04	Concentration de cholestérol (g/l) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2)	47
05	Concentration des triglycérides (g/l) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2)	48
06	Concentration d'urée (g/l) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2)	49
07	Concentration de créatinine (g/l) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2)	50
08	Activité de TGO (UI/l) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2)	51
09	Activité de TGP (UI/l) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2)	52
10	Concentration de MDA hépatique ($\mu\text{m/g}$ tissu) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2)	53
11	Concentration de MDA musculaire ($\mu\text{m/g}$ tissu) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2)	54
12	Concentration de GSH hépatique (nM/mg protéine) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2)	55
13	Concentration de GSH musculaire (nM/mg protéine) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2)	56
14	Activité de Glutathion peroxydase hépatique ($\mu\text{mol GSH/mg}$ protéine) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2)	57
15	Résultats des tests phytochimiques de <i>phragmites australis</i>	58

Liste des abréviations

ADN :	Acide désoxyribonucléique
AR :	L'aldose réductase
ATP :	Adenosine triphosphate
AGPI:	Acides gras polyinsaturés
CAT:	Catalases
DID:	Diabète Insulino-dépendent
DO:	Densité Optique
DTNB:	5-5'-dithiobis(2-nitrobenzoïque)
EDTA:	Acide éthylène diamine tétraacétique
ERA:	Espèces réactives d'azote
ERO:	Espèces réactives de l'oxygène
FeCl₃ :	Chlorure triferrique
Fig :	Figure
GAPDH :	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
γ-GCS :	γ-glutamyl cysteine synthetase
GLUT-4:	Glucose transporteur 4
GPx :	Glutathion peroxydase
GR :	Glutathion réductase
GSH :	Glutathion réduit
GSSG :	Glutathion oxide
H₂O₂ :	Peroxyde d'hydrogène
HPLC:	Chromatographie liquide de haute performance
4-HNE :	4-Hydroxynonanal
KCl :	Chlore de Potassium
HDL :	Lipoprotéines de haute densité
LDL:	Lipoprotéines de basse densité
MDA :	Malondialdéhyde
MDH :	Malate Dehydrogenase
NaCl :	Chlorure de Sodium
NAD :	Nicotinamide adénine dinucléotide

Liste des abréviations

NADP:	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
8-OHdG	8-hydroxydeoxyguanosine
PUFA :	Polyunsaturated fatty acids
RO•	Alkoxyde
SOD:	Superoxydes dismutases
TBA :	Thiobarbituric acid reactive substances
TBS :	Solution tampon
TCA :	Temps de céphaline activée
TGO :	Glutamate oxaloacétique Transaminase
TGP :	Glutamate Pyruvate Transaminase
Th1:	Cellule help de type 1
UVmini :	Ultra viole mini
VLDL:	Lipoprotéines de très basse densité

Introduction

Les plantes médicinales ont été employées pendant des siècles comme remèdes pour les maladies humaines parce qu'elles renferment une partie importante des composés qui interviennent dans l'ensemble des réactions enzymatiques ou biochimiques ayant valeurs thérapeutiques dans l'organisme. **(Hartmann T., 2007)**

Toutefois, malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages, n'oublions pas que de temps en temps, à l'exception de ces cents dernières années, les hommes n'ont eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse des maladies bénignes, rhum ou toux ou plus sérieuses tel que la tuberculose ou la malaria. **(Eddouks M et al., 2007).**

En Algérie, comme dans tous les pays du Maghreb et les pays en voie de développement, le recours à la médecine traditionnelle est largement répandu, et plusieurs remèdes à base de plantes utilisés individuellement ou en combinaison sont recommandés pour soigner le diabète sucré . **(Azzi R., 2012)**

Le diabète représente un groupe hétérogène de maladies métaboliques qui touche 284 millions de personnes, dans le monde , soit environ 6,6 % de la population mondiale. **(Thierry M, Harry D., 2010)**. Il se caractérise par une hyperglycémie résultant d'un défaut de sécrétion, d'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées. Il est responsable de 9% de la mortalité totale, tuant chaque année 4 millions de malades ce qui prend les proportions d'une véritable épidémie **(Ravi et al ., 2005)**.

Le diabète sucré chronique est associé à des complications sévères, tels que l'infarctus du myocarde, l'athérosclérose, la néphropathie et la neuropathie. Ces complications sont longtemps supposées liées à l'élévation chronique du glucose qui induit un stress oxydant par plusieurs mécanismes **(Sabu et Kuttan., 2002)**, L'équilibre glycémique joue donc un rôle très important dans la balance prooxydant/antioxydant **(Bonfont R D et al., 2000)**.

L'objectif de cette investigation est d'étudier l'effet hypoglycémiant et antioxydant de l'extrait aqueux de rhizomes de *P.australis* connus en Algérie sous le nom Gueseb une plante dans les régions de l'Afrique du nord et qui est mal utilisées en médecine traditionnelle en Algérie.

A cette fin on utilise des marqueurs biochimique (glycémie, cholestérol, triglycérides, urée et créatinine, les enzymes de transamination TGO et TGP) et des marqueurs de stress oxydant (glutathion réduit, glutathion peroxydase et malondialdéhyde) chez les lapins.

I-Diabète

I.1. Définition et épidémiologie:

Le diabète est une maladie métabolique responsable de graves problèmes de santé publique (Apema R. *et al.*, 2011) . Aussi bien dans le monde qu'en Algérie, les diabètes sucrés touchent 284 millions de personnes en 2010, soit 6,6 % de la population mondiale selon les données de la fédération international du diabètes. (Thierry M., Harry D., 2010) chaque année, près de 4,6 millions de décès sont imputables au diabète (Jean C M., 2005).

Le diabète est une maladie chronique caractérisé par une hyperglycémie et des troubles métaboliques des glucides, des lipides et des protéines (Khaltaev N G.*et al.* ,1994), associé à produire suffisamment d'insuline ou lorsque les organes deviennent résistants à l'insuline. (Guimet P.*et al.*, 2012) le diagnostic du diabète dépend uniquement sur test de l'hyperglycémie. (Mahmoud H.*et al.* , 2007) Le diabète apparaît lorsque la concentration du sucre est supérieure à 1,4 gramme par litre. (Apema R. Mozouloua D. *et al.*, 2011)

I.2. Type de diabète:

I.2.1.Diabète de type 1(Insulino-dépendent):

Dans plus de 97 % des cas de diabète de type 1 sont apparus chez les enfants et les adolescents. (Dorchy H., 2005) Il est dû à un déficit de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta β des îlots de Langerhans du pancréas (Charles C., 2010) .lorsqu'il ne reste plus qu'environ 10 % des cellules bêta fonctionnelles (Claire L M., Anne F C. *et al.* 2007) à conséquence de la destruction auto-immune (Yong Z. *et al.*, 2012)

I.2.1.1.Symptômes:

Il se manifeste de manière très visible par une perte de poids importante et rapide, une fatigue, une faim, une soif et une augmentation du volume urinaire, des malaises, des douleurs du ventre, des troubles de la conscience, un coma et la mort en l'absence d'apport d'insuline en urgence(Guimet P.*et al.*, 2012).

I.2.1.2.Pathogénie:

Les îlots de Langerhans sont infiltrés par des cellules mononuclées (insulite). Dans ces infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes TCD8 dirigés contre des auto antigènes de la cellule β , avec les quels coexistent des lymphocytes T CD4, des lymphocytes B et des macrophages Le processus de destruction implique essentiellement l'immunité à médiation cellulaire (de type Th1) et pourrait passer entre autres par des mécanismes d'apoptose. Cependant, l'étude directe de l'immunité à médiation cellulaire chez les sujets diabétiques insulino-dépendants est impossible en pratique courante et reste du domaine de la

recherche. En revanche, la détection d'anticorps dirigés contre la cellule β , témoins plutôt qu'acteurs de la destruction, est à la base de l'affirmation du caractère auto-immun d'un diabète.

Le déroulement de la maladie est classiquement représenté en trois phases successives: une phase de latence, caractérisée par une prédisposition génétique, une phase préclinique, silencieuse, caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les cellules des îlots (insulite) et par la destruction progressive des cellules β et une phase clinique, hyperglycémique, survenant lorsque ne subsiste qu'un faible pourcentage(entre 10et50%) de cellules β fonctionnelles. (**Bouhours N ., Coutant R.,2005**)

I.2.2.Diabète de Type 2(diabète non insulino-dépendant) :

Il représente plus de 90% de tous les diabètes dans le monde. (**Jean C M.,2010**) .Il est considéré comme une maladie des adultes (**Dorchy H.,2005**) même en train d'apparaître comme une complication fréquente de l'obésité de l'enfant, surtout au U.S.A. (**Serge H.,2003**)

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive, caractérisé par un trouble de la sécrétion d'insuline et par une insulino-résistance. (**MOREL A. et al.,2012**)

I.2.2.1.Physiopathologie

Elle est complexe et associe :

- **Insulino-résistance:**

Le DT 2 comporte une insulino-résistance, définie comme la diminution de l'activité de l'insuline sur les tissus cibles : muscle, foie et tissu adipeux. (**Guillausseau P J., Laloï-Michelin M.,2003**)

Cette insulino-résistance est aggravée par l'hyperglycémie et l'excès d'acide gras libre circulants ou de triglycérides stockés en excès dans le muscle.(**Serge H.,2003**)

- **Insulinodéficience**

Au cours du diabète de type 2, le muscle et le tissu adipeux deviennent résistants à l'action biologique de l'insuline. Par ailleurs, l'adaptation compensatrice des cellules β visant à produire et à libérer chroniquement plus d'insuline dans la circulation n'est plus suffisante pour assurer la normoglycémie, en particulier en phase post-prandiale, ce qui se traduit par un épuisement fonctionnel des cellules β survivantes .(**Hamza N.,2011**)

I.2.2.2.Symptômes du diabète de type 2 :

La symptomatologie est modérée voire absente chez nombre de patients, le syndrome polyuro-polydypsique sans amaigrissement étant l'apanage des formes les plus hyperglycémiques. Lors de poussées hyperglycémiques, les symptômes évocateurs sont présents :

- prurit vulvaire, balanite,
- flou visuel,
- douleurs dans les membres inférieurs surtout au repos ou au coucher (**Serge H. , 2003**)

I.2.3.Diabète gestationnel

Les femmes peuvent parfois être atteintes du diabète au cours de leur grossesse. Il s'agit d'un diabète dit «gestationnel », car il ne dure normalement que le temps de la grossesse. (**Merck Sh., Dohme., 2007**)

I.2.4.Diabètes secondaires

sont liés à une destruction du pancréas, une anomalie génétique, ... etc (**Guimet P.et al., 2012**)

I.3.Facteurs de risque:

L'apparition de diabète chez les personnes à risque peut être évité ou retardé de manière significative et ce de manière économique et efficace. Ne pas investir dans des stratégies de prévention signifie que le nombre de personnes atteintes du diabète va continuer à augmenter à un rythme insoutenable.

Les principaux facteurs de risque modifiables pour le diabète sont l'inactivité physique, la mauvaise alimentation et l'obésité (**Hamza N., 2011**), ne sont pas seulement une question de choix personnel, les environnements aussi favorisent la sédentarité et une alimentation riche en énergie mais à faible valeur nutritive constituent des obstacles presque insurmontables à un mode de vie sain. Ce type d'environnement se retrouve dans tous les aspects de la vie moderne, au travail, au sein des communautés et dans les loisirs (**Jean C., 2010**).

I.4.Complications:

La gravité du diabète reste liée à ses complications (**OMS., 2007**), Les sujets diabétiques, de type 1 (anciennement DID) et surtout de type 2 (anciennement DNID) sont porteurs d'un risque des maladies macrovasculaires(cardiopathies) (**Stephen C. et al., 2007**), 75% de la mortalité, risque double de celui de la population générale chez l'homme et triple chez la femme diabétiques. Ceci est la conséquence des effets de l'hyperglycémie chronique souvent associée à l'hypertension artérielle et des dyslipidémies (**Serge H., 2000**), telles que les

neuropathies, les néphropathies sont l'insuffisance rénale chronique terminale, retinopathie troubles de la vision (la cécité) (**Laurent G.,2007**), et aussi le pied diabétique est considéré comme complication des complications (**Jean L S., 2013**).

I.5.Traitement :

Diabète de type 1 caractérisé par une insulinopénie (**Bertrand C., 2012**), son traitement repose sur l'insulinothérapie sous-cutanée qui est définitive et vitale. (**Duron F. et al., 2007**) Le patient doit s'injecter de l'insuline 2 à ≥ 4 fois par jour. (**Dorchy H. et al., 2008**)

Toujours les médecins préconisent une activité physique régulière, une alimentation équilibrée et surtout un contrôle de la glycémie dès l'âge de 45 ans pour repérer un éventuel pré-diabète (**Ziraoui L., 2010**).

I.6.Pancréas

I.6.1.Définition:

Le pancréas est un corps glanduleux (**Jacques B W ., 1766**) digestive accessoire (**Moore K L.,2001**), long et plat, de l'espace des glandes qu'on appelle Conglomerées ; placés sous l'estomac entre le Foie et la Rate. On le divise en deux Faces, une supérieure, et une inférieure ; en deux bords, l'un antérieure et l'autre postérieure (**Jacques B W., 1766**).

C'est la deuxième glande la plus grosse en volume après le foie. Il se forme à partir de l'endoblaste, il se développe par bourgeonnements (l'un ventral et l'autre dorsal) sur l'intestin primitif antérieur sous l'ébauche hépatique (**Julien P.2009**).

I.6.2.Anatomie:

Le pancréas a une forme allongée dont la longueur est environ 15 cm et le poids de 70g, il présente quatre parties :

- ❖ **La tête**, qui correspond à la partie la plus large, et est encadrée par le duodénum.
- ❖ **Le corps**, horizontal, qui est relié à la tête par une zone rétrécie. l'isthme pancréatique qui forme un crochet (dans lequel passent l'artère et la veine mésentérique supérieures) (**Bourouina R. et al ., 2008**)
- ❖ **Le col** du pancréas mesure de 1,5 à 2 cm de largeur et recouvre les vaisseaux mésentériques supérieurs. La face antérieure est recouverte de péritoine et est adjacente au pylore (**Moore K L., 2001**). Postérieurement, la veine mésentérique supérieure et la veine splénique s'unissent pour former la veine porte (**Pansky B., 2007**).
- ❖ **La queue** partie terminale la plus effilée qui est dirigée vers la gauche et située en arrière de l'estomac. Le pancréas est adhérent à la paroi abdominale postérieure, à la

hauteur de la 2^{ème} vertèbre lombaire. Le mésocôlon transverse parcourt la face antérieure de la tête et le bord inférieur du corps du pancréas (**Bourouina R. et al., 2008**).

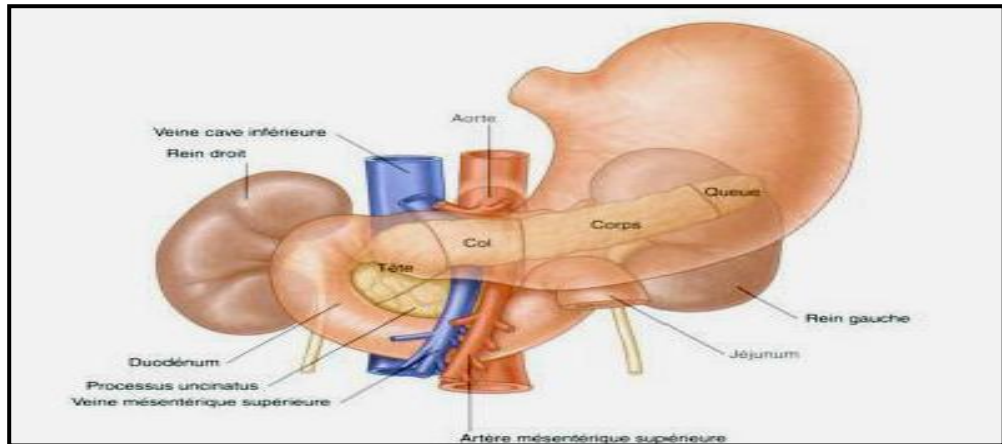


Fig. 01 : Rapports anatomiques du pancréas in situ. (**Delmas V. et al., 2008**)

I.6.3.Fonction:

C'est une glande mixte avec une double fonction: (**Liozon S., 2010**)

I.6.3.1.Le pancréas exocrine:

Le pancréas exocrine est responsable de la sécrétion d'enzymes digestives, des ions et de l'eau dans le duodénum du tractus gastro-intestinal. Les enzymes digestives. (**Stephen J., 2011**) nécessaire à la digestion des lipides(les lipase), des glucide(les amylases) et des protéines(les peptidases et les estérases) (**Karaa A., Labayle D., 2008**)

I.6.3.2.Le pancréas endocrine:

Le pancréas endocrine est représenté par les îlots de Langerhans, petites formations sphériques ou ovoïdes éparpillées au sein du parenchyme exocrine, Chez l'homme, le nombre des îlots est très variable suivant les individus, il peut osciller entre 200 000 et 1 800 000. (**Coujard R. et al., 1980**)

Le pancréas endocrine est le régulateur n chef de la glycémie . Il le fait au moyen de 3 hormones fabriquées par 3 types de cellules : (**Jean PL., 2010**)

- ✓ Les cellules alpha: qui fabriquent du glucagon, dont le rôle est d'augmenter le taux de sucre dans le sang en faisant sortir le sucre hors de son lieu de stockage, le foie.
- ✓ Les cellules bêta: qui fabriquent l'insuline

Dont le rôle abaisse la glycémie en favorisant le transport membranaire de glucose dans les cellules. (**Elaine N M., 1999**)

Les cellules delta: qui fabriquent la somatostatine dont le rôle est de contrôler les cellules béta et alpha (**Jean P L., 2010**).

I.7. Insuline:

En août 1921, Frederik banting avec des autres chercheurs de l'université de Toronto ont réussi à l'extraire de l'insuline (**Abderrahim D., 2013**). Cette dernière est la seule hormone hypoglycémiante, elle est sécrétée par le pancréas (**René C., 2010**). Elle est constituée de deux chaînes polypeptidiques: la chaîne A comporte 21 acides aminés (2,3 kDa) et la chaîne B en comporte 30 AA (3,3 kDa) (**Jean C., 2009**). Un pont disulfure intracaténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A (**Ktorza A., Magnan C., 2005**).

Elle agit comme une clé qui ouvre la porte des cellules pour laisser entrer le glucose, ce qui fournit au corps l'énergie nécessaire pour fonctionner. Elle contribue donc à contrôler le taux de glucose dans le sang (glycémie). Dans le cas d'une personne diabétique, l'insuline n'est pas sécrétée de façon suffisante par le pancréas ou elle ne remplit pas son rôle adéquatement (**Chantal C., 2011**).

En situation de glycémie élevée, la sécrétion d'insuline provoque l'inactivation de la phosphorylase et l'activation simultanée de la glycogène synthétase au niveau du foie et des muscles striés: le glucose est alors dirigé vers la synthèse de glycogène (**Callen J C., Perasso R., 2000**).

I.7.1. Mécanisme de l'insulinosécrétion:

En cas de l'augmentation de la glycémie, le glucose pénètre dans la cellule β d'îlots de Langerhans par l'intermédiaire d'un transporteur comme l'isoforme GLUT-2, à haute affinité pour le glucose. Il permet un transport rapide et une équilibration quasi instantanée avec la concentration extracellulaire de glucose. Le transport du glucose à l'intérieur de la cellule β n'est donc pas un site de contrôle de la vitesse d'utilisation de l'hexose. Une fois à l'intérieur de la cellule β , le glucose peut être phosphorylé en glucose-6-phosphate pour utiliser principalement par la voie de la glycolyse et la respiration oxydative. Le métabolisme du glucose dans la cellule β est à l'origine d'une production accrue de protons (H^+).

La génération d'ATP conduit à l'inactivation des canaux K^+ /ATP dépendants et donc à la cascade d'événements aboutissant finalement à l'augmentation massive de la concentration cytosolique de Ca^{2+} (**Ktorza A., Magnan C., 2005**) de concert avec d'autres seconds messagers (AMPC), stimule la libération d'insuline (**Pascal F., 2005**), en définitive, à la stimulation de l'exocytose des grains de sécrétion d'insuline (**Ktorza A., Magnan C., 2005**).

I.7.2. Mécanisme d'action:

L'insuline contrôle le taux de glucose en inhibant sa libération par le foie et en le dirigeant vers les muscles et le tissu adipeux via des récepteurs à insuline présents sur la membrane plasmique de la plupart des cellules (**Vivienne B G., 2001**)

Les récepteurs sont des glycoprotéines membranaires appartenant au groupe des récepteurs «Tyrosine kinase». Ils sont constitués de deux sous-unités α (à la surface de la membrane cellulaire) et deux sous-unités β (transmembranaires ont une activité enzymatique de protéine kinase).

L'insuline se fixe à la sous-unité α , la sous-unité β change alors de conformation, ce qui active une tyrosine kinase qui phosphoryle l'unité β et d'autres tyrosines intracellulaires. La régulation du nombre de récepteurs est sous la dépendance de l'insulinémie (**Valdigué P., 2000**).

II. Stress Oxydatif

II.1.Définition

Un stress oxydant se définira lorsqu'il y aura un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités anti-oxydantes d'un organisme (**Michel B., Jean C D., 2006**), Ce déséquilibre peut se produire quand le système de défense antioxydant est surmené par l'augmentation des oxydants ou lorsque les défenses sont affaiblies par une carence d'apport et/ou de production d'antioxydants(**Kirschvink N.et al.,2008**). Généralement, le stress oxydant sera la résultante de plusieurs facteurs et se produira dans un tissu et un type cellulaire bien précis, objet de la défaillance et non pas dans tout l'organisme (**Favier A., 2003**).

II.2. Radicaux libres:

Un radical est une molécule caractérisée par la présence d'un électron libre (célibataire) (**Gajewski M.et al., 2009**), sur leur couche externe et capables d'existence indépendante (**Halliwell B., 1989**). Ils sont paradoxalement indispensables au maintien de la vie cellulaire et jouent un rôle important dans la lutte contre les infections (**Tessier F., Marconnet P., 1995**), Dans certaines conditions pathologiques, ils sont produits de façon excessive (**Valéry A. et al.,2007**), peuvent être dérivés de l'oxygène (espèces réactives de l'oxygène ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (espèces réactives d'azote ERA) (**Delattre J., 2005**). L'oxygène est un radical libre peu réactif, présent le plus souvent sous forme de dioxygène dans les conditions physiologiques, 2% à 5% de l'oxygène utilisé par les mitochondries (**Kilmartin P.et al., 2001**).

Actuellement, on emploie le terme d'espèces réactives de l'oxygène ERO pour désigner un ensemble plus large de molécules (Favier A., 2003) :

- Des radicaux oxygénés caractérisés par un électron non apparié (l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$, les radicaux hydroxyles HO^{\bullet} , peroxyde ROO^{\bullet} , alkoxyde RO^{\bullet}).
- Des dérivés de l'oxygène non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , l'oxygène singulet 1O_2 et le nitroperoxyde (ONOOH) mais qui sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux libres.

La (figure 2) montre l'origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie.

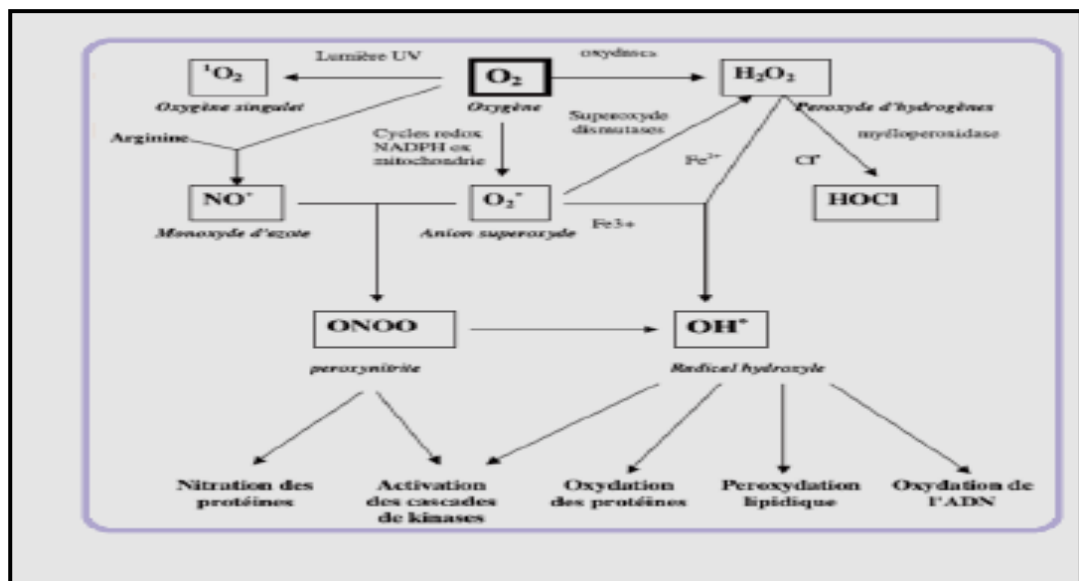


Fig.02: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie (Favier A., 2003) .

II.3. Conséquence du stress oxydatif:

II.3.1. Oxydation des lipides:

Les premières cibles des ROS sont les lipides, notamment ceux présents dans les membranes cellulaires et subcellulaires (Hulbert AJ, 2005). Les membranes riches en acides gras polyinsaturés (AGPI) sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degré élevé d'insaturation (Pamplona R. et al., 2000), cette réaction appelée peroxydation lipidique (Esterbauer H. et al., 1992). Il s'agit d'un enchaînement de réactions radicalaires organisées en trois phases successives : l'initiation, la propagation et la terminaison (Halliwell B., 1989).

Le malondialdéhyde (MDA) et l'hydroxynonéal sont bien connus pour leur toxicité et leurs propriétés carcinogènes (Dröge W., 2002).

Malondialdéhyde (MDA):

C'est un produit de décomposition oxydative des lipides insaturés médiées par les radicaux libres (Bouldjadj R., 2009). Il peut être également formé à partir de composés non lipidiques tels que l'acide ascorbique, les acides aminés, le désoxyribose ou le saccharose lorsqu'ils sont exposés à l'action des hydroxyles (Haj M D. *et al.*, 2012), il est libéré dans l'espace extracellulaire et enfin dans le sang. MDA a été utilisé comme un bio marqueur efficace oxydation des lipides pendant plus de 30 ans. (Leonardo L. *et al.*, 2013). peuvent être mesurés dans le sang, les tissus et l'urine (Lamprecht M. *et al.*, 2004). sur base des TBARS ou en combinaison avec une séparation par chromatographie liquide de haute performance (HPLC) et détection par fluorescence plus précise (Benítez S. *et al.*, 2002).

Les conséquences de peroxydation lipidique seront différentes : l'attaque des lipides circulants aboutissant à la formation de LDL (lipoprotéines de densité légère) oxydées (Favier A., 2003), la peroxydation de lipides induit une modification de la fluidité, de la perméabilité et de l'excitabilité des membranes (Hong J H. *et al.*, 2004). Elle fournit également une grande variété de produits qui peuvent réagir avec les protéines et l'ADN (Marnett L J., 1999).

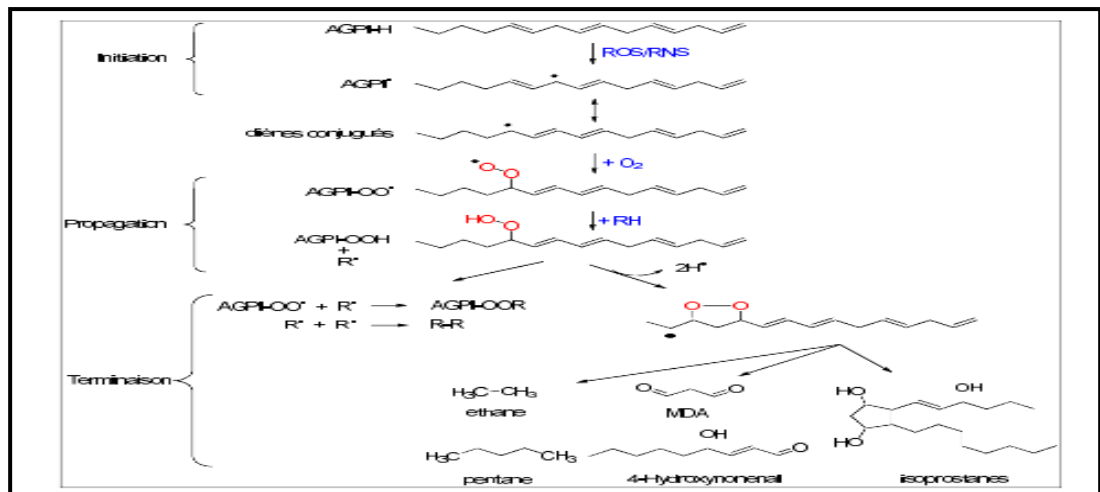


Fig 03 : Peroxydation des (AGPI) (Belkheiri N., 2010).

II.3.2. Oxydation des ADN:

Le stress oxydant étant principalement d'origine mitochondriale, ces organites sont les premières cibles des ROS (Richter C. *et al.*, 1988), cinq classes principales de dommages oxydatifs de l'ADN médiés par $\text{OH}\cdot$ (Favier A., 2003) peuvent être générées. Parmi elles,

les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténares, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines (Cadet J. *et al.*, 2002). Les guanines sont préférentiellement attaquées et le produit de leur dégradation peut être détecté par le dosage de la 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) dans le sang et dans l'urine (Bloomer RJ, Fisher-W K H. 2008) .

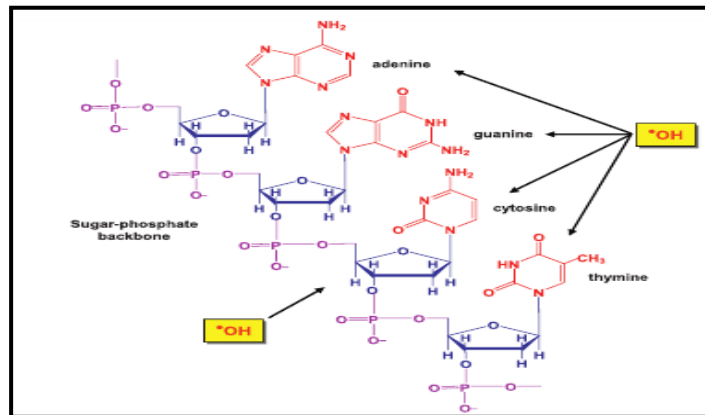


Fig 04: sites d'oxydation l'ADN (Dizdaroglu M ., 2012).

II.3.3.Oxydation des protéines:

De façon comparable à l'oxydation des lipides, les protéines sont aussi susceptibles d'être oxydées par les ROS (Levine RL., 2002).L'oxydation affecte la fonction des protéines qui peuvent se fragmenter ou former des agglomérats les rendant susceptibles à la protéolyse (Clarkson P., Thompson H., 2000). Cette oxydation provoque l'introduction d'un groupe carbonyle dans la protéine (Peng J. *et al.*, 2000).

Les protéines peuvent soit subir des réticulations par formation notamment de ponts bi-tyrosine détectables par leur fluorescence, soit subir des coupures en cas d'agression forte, soit des modifications de certains acides aminés en cas d'agressions modérées. Les protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologiques (Favier A ., 2003) .

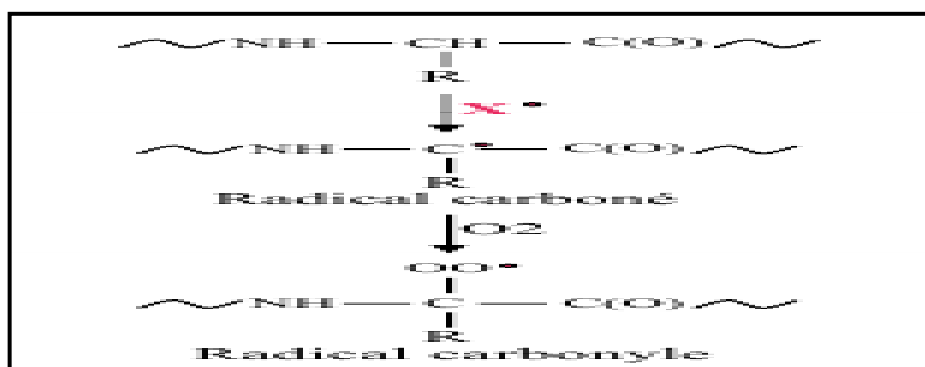


Fig05: Oxydation des protéines (Eleonore C., 2009).

II.4. Antioxydant:

Un antioxydant qui peut être défini comme toute substance qui lorsqu'elle est présente en concentrations faibles, comparées à celle du substrat oxydable, retarde ou prévient de façon significative ou empêche, l'oxydation de ce substrat (**Bauer W J.et al., 2010**). Les antioxydants sont des systèmes enzymatiques ou non-enzymatiques (**Powers SK ., Lennon SL., 1999**).

II.4.1- Système antioxydant enzymatique:

Des enzymes comme les superoxydes dismutases (SOD), les catalases (CAT) (**Sayre LM.et al.,2005**), les glutathions peroxydases (GPx), supportés par l'action des enzymes glutathions réductases (GR) et glucose-6-phosphate déshydrogénases (**Ninfali P.et al.,1996**).

II.4.1.1- Superoxydes dismutases (SOD):

Superoxydes dismutases (SOD) (EC :1.15.1.1) sont des métalloenzymes qui catalysent la dismutation des ions peroxydes en oxygènes moléculaires et peroxydes d'hydrogènes composés stables et moins toxiques (**Comhair S A., Erzurum SC., 2002**) selon la réaction suivante :



Une autre fonction de superoxyde dismutase est de protéger les déshydrogénases (acide dihydroxy déshydrogénase, aconitase, 6-phosphogluconate et la déshydrogénase fumarases A et B) contre l'inactivation par le radical libre superoxide (**José M.et al., 1999**).

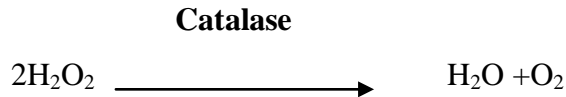
- 1- la superoxyde dismutase a un effet antioxydant; en son absence, les singulets d'oxygènes et les peroxydites augmentent, pendant que les réducteurs cellulaires (vitamine C, les GSH et le NADPH) diminuent (**Sayre LM.et al., 2005**).
- 2- Il existe trois formes de SOD. Le cuivre et le zinc SOD est situé dans le cytosol, le manganèse SOD est principalement un enzyme mitochondriale et SOD extracellulaire est généralement trouvé à l'extérieur de la membrane plasmique (**Folz R J.et al., 1997**).

II.4.1.2.Catalase:

Catalase (EC 1.11.1.6) (**José M.et al.,1999**). est une enzyme hémique (**Lindau S B, Shaffer J.,1993**), dépendante du Fe (**Edward J., Massaro., 1977**) capable de transformer le peroxyde d'hydrogène (généralement produit par les SOD) en eau et oxygène moléculaire.

Elle est présente surtout dans les peroxysomes (**Goudable J., Favier A., 1997**), mais aussi dans les mitochondries et le cytoplasme (pour les cellules qui ne possèdent cette organelle ex ; érythrocytes) (**Lindau S B., Shaffer J., 1993**).

La réaction catalysée par cette enzyme est une dismutation du peroxyde d'hydrogène :



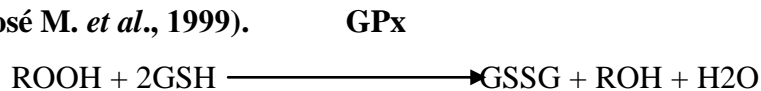
La catalase est surtout active lorsque le niveau de stress oxydatif est élevé ou que la quantité de glutathion peroxydase est limitée et elle joue un rôle significatif en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène (**Cantin PA., 1999**).

II.4-1-3- Glutathion peroxydase (GPx):

La glutathion peroxydase (Gpx) est une enzyme antioxydante du plasma, des fluides extracellulaires (**Kenneth K .et al., 1999**), du cytosol et mitochondries (**Young I S., Woodside J V., 2001**). présente dans les tissus de mammifères, elle a un site actif qui contient du sélénium

(**Huijun Yu. et al., 2005**) sous forme de sélénocystéine (**Goudable J., Favier A., 1997**)

Le GPx catalyse la réduction d'une variété d'hydro peroxydes (ROOH et H₂O₂) en utilisant du GSH (**José M. et al., 1999**).

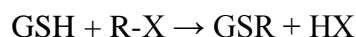


Le Gpx dépend du sélénium et dont l'action permet d'éliminer le H₂O₂ produit, La consommation du sélénium est souvent insuffisante dans les pays développés, ce qui induit une diminution de l'activité des enzymes se dépendants (**Maddipati K R., Marnett L J., 1987**). L'action des Gpx dépend aussi de la disponibilité en GSH, G Reductase et en NADPH, (**Sies H .et al., 1997**).

II.4-1-4-Glutathionne-S-transférase (GST):

Glutathion S-transférase (GST EC 2.5.1.18) est une famille des enzymes multifactorielles présentes chez tous les organismes (**Renuka et al. 2003**).

La glutathion-S-transférases (GST) est un système très important dans la protection de la cellule contre les espèces réactives de l'oxygène, par sa capacité de conjuguer le glutathion avec les composés électrophiles (**Hamadi N., 2010**). selon la réaction suivant:



Leur meilleur rôle connu est comme cellule ménage engagée dans la détoxification des xénobiotiques (**Laborde E., 2010**), et généralement localisée dans le cytoplasme (**Sharda P. et al., 2001**). Ces enzymes constituent une classe formée d'un très grand nombre d'isoenzymes. Les glutathions transférases possèdent aussi une activité peroxydasique

vis-à-vis des peroxydes organiques mais pas vis-à-vis du peroxyde d'hydrogène(**Fisher A B .et al., 1999**) et capables de conjuguant 4-HNE (**Mark R. et al., 2004**).

II.4.2- Système antioxydant non enzymatique:

II.4-2-1.Vitamine C:

L'acide ascorbique ou vitamine C est un monosaccharide (**Lobo V A., Patil N C., 2010**), considéré comme le plus important antioxydant dans les fluides extracellulaires (**John F L., Patrick T K W., 2010**) peut réagir avec superoxydes, des radicaux hydroxyles et pyroxyles, de l'hypochlorite, et de l'oxygène singulet(**Charlene A M ., 2010**).Le rôle antioxydant de la vitamine C est basé sur sa réaction avec les radicaux peroxyles aqueux, le produit formé étant le radical ascorbyle (**Peter A.et al., 1988**).

II.4-2.2.Vitamine E:

La vitamine E est un terme générique pour tous les tocophérols et les tocotriénols, desquels existent 8 dérivé actifs et dont l'alfa-tocophérol est le plus abondant (**Shils ME.et al.,2006**), elle est le plus important antioxydant en lipides. Il agit aussi par au moins deux mécanismes différents : directement piège ROS et régleme antioxydant enzymes telles sont GPX, CAT de foie, SOD, GST (**Silvia V.et al., 2004**).

II.4.2.3.: Glutathion réduit (GSH):

Principale source non protéiques de thiol, glutathion (GSH) est formé à base d'un tripeptide (Glu-Cys-Gly ou acide glutamique-cystéine-glycocolle) (**Li Y.et al., 2005**) . Le GSH a un rôle important dans la défense cellulaire contre des agressions oxydant, règlement des protéines thiols et maintenir leur homéostasie redox qui est critique pour le bon fonctionnement des processus cellulaires, y compris l'apoptose (**Magdalena L. et al ., 2008**) , le glutathion n'est que très faiblement retrouvé dans les fluides corporels. Au sein de la cellule, le glutathion joue un rôle dans la synthèse protéique, la synthèse d'ADN et, plus généralement, dans la détoxification cellulaire (**Gate L.et al., 1999**).

Au cours de son action antioxydant, Le glutathion (GSH) système redox est important pour réduire les stress oxydatif. Le GSH est convertie en glutathion oxydé (GSSG) à travers le glutathion peroxydase (GPx) (**Jeffrey K. et al ., 2006**). Puis, sous l'action de la glutathion réductase (GR) et aux dépens du NADPH, le glutathion disulfide est réduite en GSH comme indiqué dans la figure 06 (**Pillon N., 2010**). La glutathion réductase permet de restaurer le pool de glutathion réduit. En effet, l'accumulation de glutathion disulfide est toxique pour la cellule (**Deaton C M., Marlin D J., 2003**), selon la réaction suivante:

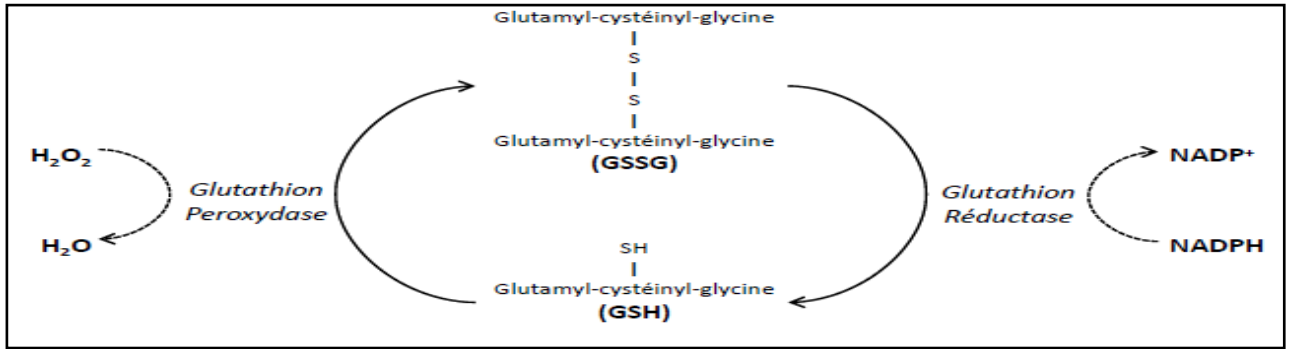


Fig. 06: Mécanisme d'action du GPx et GR (Pillon N., 2010).

II-5-Diabète et stress oxydatif:

La corrélation entre stress oxydant et diabète semble bien établie chez l'homme. En effet, il est admis que des concentrations élevées en glucose dans les milieux extra et intracellulaires induisent un stress oxydant (Gardes A.*et al.*, 2003), les sources des radicaux libres aux cours des états d'hyperglycémie sont :

1-Augmentation du flux de la voie des polyols:

Dans un état d'hyperglycémie, les deux voies du métabolisme de glucose – la voie de la glycolyse et la voie des pentose-phosphates – fonctionnent moins bien. Cette perturbation est due à la saturation de l'héxokinase qui permet la phosphorylation du glucose en vue son utilisation par ces deux voies, ce qui conduit à l'accumulation du glucose dans les tissus insulino-indépendants (reins, tissu rénal, microvaisseaux rétinien...etc.) et l'activation de la voie des polyols faisant intervenir une enzyme inductible : l'aldose réductase (AR) qui n'est active que pour des concentration élevées en glucose, et une autre enzyme qui est : la sorbitol déshydrogénase

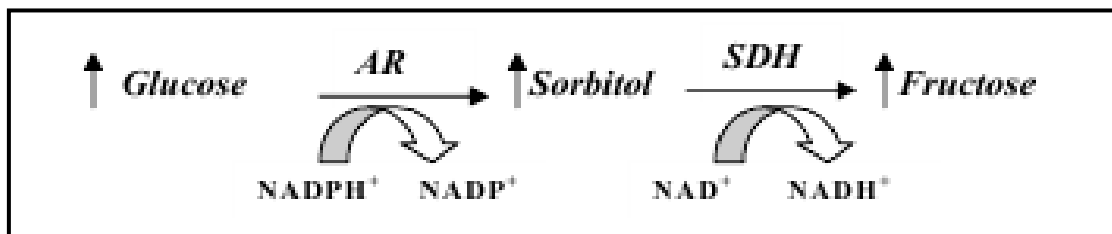


Fig.07:voie des polyols induite par l'hyperglycémie. (Delattre J .*et al.*,2005)

L'activation de la voie des polyols due à une hyperglycémie a de nombreuses conséquences physiologiques qui peuvent expliquer l'élévation d'espèces radicalaires. Elle conduit à l'accumulation de sorbitol donc un stress osmotique intracellulaire de

fructose et une altération du potentiel redox des cellules par diminution des rapports $\text{NADPH,H}^+/\text{NADP}^+$ et $\text{NAD}^+/\text{NADH,H}^+$ (**Bouldjadj R., 2009**).

2- Formation de protéines glyquées :

L'hyperglycémie est une cause essentielle de la glycosylation non enzymatique ou la glycation des protéines qui résulte de la formation d'une liaison covalente entre la fonction aldéhydique du glucose et les groupements amines libres des protéines. Cette liaison donne naissance à des produits dits d'Amadori possédant un groupement CétoI qui forme, en présence de métaux de transition, de l'anion superoxyde $\text{O}_2^{\circ-}$ (**Boumaza A., 2009**).

Parmi les conséquences de la glycation des protéines :

- ✓ Glycation des protéines extracellulaires comme le collagène qui abouti à une modification des propriétés élastiques de la matrice extracellulaire, et l'albumine en diminuant sa capacité d'épuration des radicaux libres et de chélation des métaux de transition (**Rees M D., 2008**).
- ✓ Glycation des lipoprotéines notamment les LDL et les VLDL, ce qui augmente leur durée de vie plasmatique et par conséquent leur susceptibilité à l'oxydation qui se traduit par de fortes concentrations en TBARS .
- ✓ Glycation des protéines intracellulaires notamment les enzymes ayant une activité antioxydante telles que la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la glutathion réductase (**Boumaza A., 2009**).

3-Production des radicaux libres par la mitochondrie:

La source principale des radicaux libres au cours des états d'hyperglycémie est bien la mitochondrie par l'intermédiaire de sa chaîne respiratoire. Le taux élevé du glucose favorise un gradient électrochimique (de protons) au niveau de la membrane interne mitochondriale suite à une activation des donneurs d'électrons du cycle des acides tricarboxyliques, ce qui induit une forte production de l'anion superoxyde (**Delattre J.et al., 2005**) . Elle produirait en effet 90 % des ROS cellulaires. Il existe deux sites de production de ROS : les complexes I et III (**Turrens J., 1997**).

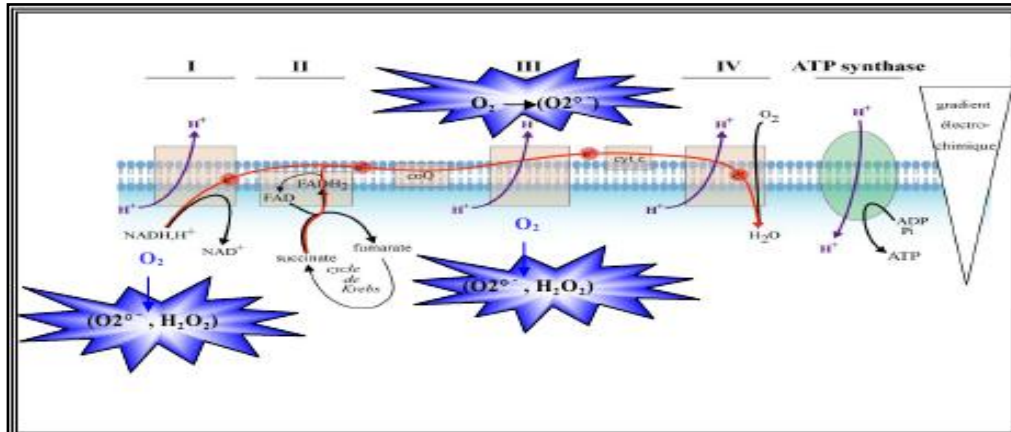


Fig.08 : Production de ROS au niveau de la chaîne respiratoire (**Boumaza A., 2009**).

L'accumulation de l'anion superoxyde inhibe partiellement une enzyme de la glycolyse, la GAPDH, détournant de fait les métabolites de la glycolyse en aval vers les différentes voies de conversion du glucose en excès (**Du X. et al., 2000**).

I. Plantes médicinales:

I.1. Médecine traditionnelle:

Pendant longtemps, les traitements naturels et surtout par les plantes médicinales furent le principal, voire l'unique recours de la médecine de nos grands parents, cependant, malgré le développement de l'industrie pharmaceutique qui a permis à la médecine moderne de traiter un grand nombre de maladies qui étaient souvent mortelles, les plantes médicinales et les remèdes qu'on pouvait en tirer ne furent jamais totalement abandonnés et les gens ne arrêterent jamais de faire appel à la médecine traditionnelle, ce qui a conduit à maintenir vivante une tradition thérapeutique connue depuis nos ancêtres (**MADR., 2005**). Selon l'OMS la médecine traditionnelle est l'ensemble des connaissances et pratiques explicables ou non utilisées pour diagnostiquer, prévenir ou éliminer un déséquilibre, physique, mental, ou social en se fondant exclusivement sur des connaissances acquises ou transmises de générations en génération, oralement ou par écrit (**OMS., 2000**), cette organisation encourage l'intensification de la recherche des pistes incluant également celles qui recourent aux traitements traditionnels à base des plantes médicinales (**OMS., 1995**).

I.2. Phytothérapie:

La phytothérapie est une thérapie médicale qui utilise les plantes pour élaborer des remèdes destinés à améliorer le bien-être général et à soigner. Nombre de plantes contiennent des principes actifs qui peuvent avoir les mêmes propriétés que des médicaments de synthèse. Au contraire de médecine classique qui utilise des principes actifs purs pour produire des médicaments, la phytothérapie utilise la plante ou ses extraits (**Hamza N., 2011**).

I.3. Plantes médicinales :

Pour se soigner, l'homme a longtemps eu recours à des remèdes traditionnels à base de plantes (tisanes, poudres, décoctions), administrées par inhalations, cataplasmes, massages ou encore par voie orale (**Azzi R., 2012**).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 65-80% de la population mondiale dans les pays en développement, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne, dépendent essentiellement des plantes médicinales traditionnelles pour leurs soins de santé primaire. Et malgré les remarquables progrès en chimie organique de synthèse du vingtième siècle, plus de 25% des médicaments prescrits dans les pays industrialisés tirent directement ou indirectement leurs origines des plantes (**Newman D J. et al., 2000**).

I.3.1. Plantes médicinales antidiabétiques:

La biodiversité végétale est caractérisée par la présence des plantes médicinales ayant un grand pouvoir thérapeutique contre plusieurs maladies telles que le diabète (Mohamed G. *et al.*, 2013), environ 1200 plantes, couvrant 725 genres différents et 183 familles de plantes dans le monde sont jugées bénéfiques pour les diabétiques et utilisées à travers le monde. La plupart d'entre elles auraient des propriétés hypoglycémiantes, mais la plupart du temps, ces affirmations sont isolées et peu d'entre elles ont fait l'objet d'une vérification scientifique (Bouxi H., 2012).

Les plantes médicinales ou leurs extraits utilisés dans le traitement du diabète peuvent agir par différents mécanismes (Azzi R., 2012):

- Stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules β et/ou induisent également leur régénération.
- Mimant l'action de l'insuline.
- Action par l'apport d'éléments nécessaires (Cu^{++} , Mg^{++} , Ca^{++}) au fonctionnement des cellules β , et également la revitalisation et/ou l'hyperplasie de ces cellules.
- Action sur l'homéostasie du glucose.
- Diminution de la sécrétion du glucagon en induisant une diminution de l'absorption intestinale du glucose et/ou une réduction de l'utilisation périphérique du glucose.
- Action sur les enzymes hépatiques en stimulant la glycogénogenèse et/ou l'inhibition de la glycogénolyse.
- Action inhibitrice sur les enzymes digestives tels que l' α -amylase et l' α -glucosidase ce qui réduit la dégradation de l'amidon et les oligosaccharides, par conséquent, elles agissent par une réduction de l'absorption du glucose au niveau intestinal.
- Inhibition des transporteurs du glucose au niveau de la barrière intestinale limitant ainsi l'absorption intestinale du glucose, ou par stimulation de la captation du glucose par les adipocytes ou les cellules musculaires
- Prévention du stress oxydatif, qui peut être impliqué dans le dysfonctionnement des cellules β (Hamza N., 2011).

I.3.2. Phytochimie des plantes médicinales:

L'action de la phytothérapie sur l'organisme dépend de la composition chimique des plantes. Depuis le XVIII^e siècle, au cours duquel des savants ont commencé à extraire et à isoler les

substances chimiques qu'elles contiennent, on considère les plantes et leurs effets en fonction de leurs principes actifs (**Paul I., 2001**) telles que :

I.3.2.1. Flavonoïdes:

Ils sont présents dans la plupart des plantes, sont des pigments polyphénoliques qui contribuent, entre autres, à colorer les fleurs et les fruits en jaune ou en blanc (**Ghedira K., 2005**), leur structures de l'hétérocycle centrale et son degré d'oxydation permettent de distinguer les différentes classes des flavonoïdes (**Jacques M. et al., 2005**). Les flavonoïdes sont retrouvés dans plusieurs plantes médicinales. Des remèdes à base de plantes renfermant des flavonoïdes sont utilisés en médecine traditionnelle. Ils sont antioxydants, notamment les isoflavones permettent de réduire le taux de mauvais cholestérol (**Belkheiri N., 2010**). Ils ont aussi des propriétés anti-inflammatoires et antivirales, et des effets protecteurs sur le foie (**Paul I., 2001**).

Les flavonoïdes sont substances accélèrent le bon fonctionnement de la machinerie enzymatique intracellulaire; responsable du captage du glucose extracellulaire et son stockage sous forme de glycogène ou son conversion en acides gras au niveau hépatique (**Palsamy., Subramanian., 2008**).

I.3.2.2. Tanins:

Les tanins sont un autre grand groupe de polyphénols dans notre alimentation, ils sont des substances d'origine organique que l'on trouve pratiquement dans tous les végétaux, et dans toutes leurs parties (écorces, racines, feuilles) (**Nacoulma O., 1996**), ils représentent un groupe hétérogène assez difficile à définir de façon rigoureuse et concise car il n'y a pas de structure chimique de base. Leurs structures chimiques sont en effet variées et rassemblées en famille en fonction d'activités communes.

De se fait, toute classification chimique des tanins est forcément arbitraire. Cependant, on se réfère souvent à une distinction entre tanins hydrolysables et tanins condensés (**Nkhili E., 2009**).

Certains tanins ont des propriétés antioxydants et bactériostatiques, anti diarrhéiques et anti inflammatoires, Ils sont utilisés de puis l'Antiquité par l'homme pour le traitement des peaux d'animaux (**Essodina S I., 2002**).

I.3.2.3. Saponosides:

Les saponosides constituent un vaste groupe d'hétérosides très fréquents chez les végétaux. Ils peuvent être classés en deux groupes selon la nature de leur génine: saponosides à génine stéroïdiques et saponosides à génine triterpéniques .

La plupart des saponosides présentent des propriétés hémolytiques, ils ont effet antidiabétique (Azzi R., 2012).

I.3.2.4. Alcaloïdes :

Ils sont des substances naturelles et organiques provenant essentiellement des plantes et qui contiennent au moins un atome d'azote dans leur structure chimique, avec un degré variable de caractère basique (Harborne J B., Herbert B., 1995). Les alcaloïdes constituent une classe de produits naturels présentant une grande diversité structurale. Leurs propriétés biologiques, aussi variées que leurs structures, continuent à être bénéfiques dans les traitements de différentes maladies ou des dysfonctionnements de l'organisme humain. Une plante peut contenir plus de cent alcaloïdes différents, mais en général leur concentration ne représente pas plus de 10% du poids sec. L'existence de plantes ne contenant pas d'alcaloïdes démontre que ces composés ne sont apparemment pas essentiels à leur reproduction. Pourtant, plusieurs alcaloïdes sont très toxiques et offrent, par conséquent, un arsenal chimique de défense des plantes contre l'attaque des herbivores et des micro-organismes (Mauro N M., 2000).

II. *Phragmites australis*:

II. 1. Définition:

Phragmites australis ou le roseau commun appelé communément Gueseb (Chehema AM., 2006), il y a deux sous-espèces sont des indigènes et des exotiques (Karyne B., 2005). *Phragmites australis* est la plante vasculaire la plus répandue dans le monde (Claude L., 2007), et généralement l'espèce dominante dans les zones qu'elle occupe, la nature agressive de *P. australis* est un reflet direct des fonctions adaptatives de son cycle de vie (Baran M. et al., 2000), dont sa période de végétation est floraison en Avril et Mai (Chehema A M., 2006). Lorsque le roseau s'installe dans un paysage, si les conditions sont favorables, il peut envahir très rapidement une vaste région (Mal T K., Narine L., 2004).



Fig. 09: *Phragmite australis* (photo original., 2013).

II.2. Classification: (Jean P C., 2013)

Embranchement: Angiospermes

Classe: Monocotylédones

Sous-classe: Commélinidées

Ordre: Cypéales

Famille: Poacées

Genre: Phragmites

Espèce: *Phragmites australis*

II.3. Description botanique:**II.3.1. Description aérienne:**

Le phragmite est une robuste herbe éternelle que peut atteindre plus de 6 mètre de haut (Lyn A., 2007). Il peut entraîner la propagation de plusieurs façons, la méthode la plus commune d'expansion, est par ses rhizomes souterrains. Pour se propager à travers les surfaces dénudées, Phragmites produit des stolons ou pousses que se propager horizontalement sur le sol (Ethan N., 2003).

Ses tiges droites et dures et ses feuilles glauques, à ligules courtes et ciliées, elles sont alternes et longuement acuminées.

L'inflorescence est brun jaunâtre, se composant de très nombreux épillets (Chehema A M., 2006).



Fig.10:les stolons de propagation de *P.australis* (Gary F.2002)



Fig.11:les rhizomes de *P.australis* (Gary F.2002)

II.3.2. Description souterraine:

Le *Phragmites australis* dispose d'un vaste système de rhizomes squameux et des stolons qui permettent aux plantes de se propager dans monotypique dense béquilles. Stolons ont été mesurés jusqu'à 18 m de long. Les rhizomes produire un tapis dense allant de 10 cm à 2,5 m au-dessous du sol (Tilley D., John L., 2012).

II.4. Habitat:

P. australis se trouve dans tous les continents (sauf en Antarctique), à l'exception de la toundra arctique et des forêts équatoriales pluvieuses, C'est une plante qui affectionne particulièrement les milieux humides non boisés, mais elle peut fort bien croître sur un sol sec (Claude L., 2007). En Algérie, on se trouve dans les endroits humides, dans les lits d'oued, les gueltas et les drains, à proximité des palmeraies (Chehma A M., 2006).

II.5. Constituants chimiques et minéraux de *Phragmites australis*:

Plusieurs substances bioactives ont été extraites à partir de *Phragmites australis* par l'utilisation de l'éthanol (Guo Ch., 2009).

Tableau 01: la composition chimique et minérale de *P.australis* (Baran M. et al., 2002).

Acides aminés		Composition chimique	
Thr (g·kg ⁻¹)	4.393	Matière sèche (%)	93,8
Val (g·kg ⁻¹)	3.604	N-substances (g·kg ⁻¹)	120.6
Ile (g·kg ⁻¹)	3.158	Matières grasses brutes (g·kg ⁻¹)	18.2
Leu (g·kg ⁻¹)	6.042	Cellulose brute (g · kg ⁻¹)	278.3
Tyr (g·kg ⁻¹)	4.962	Ash (g · kg ⁻¹)	67,3
Phe (g·kg ⁻¹)	4.995	Substances N-libres (g · kg ⁻¹)	453.4
His (g·kg ⁻¹)	2.200	La matière organique (g · kg ⁻¹)	870,5
Lys (g·kg ⁻¹)	5.082	Composition minérale	
Arg (g·kg ⁻¹)	7.247	Ca (g·kg ⁻¹)	2.660
Met (g·kg ⁻¹)	0.378	Mg (g·kg ⁻¹)	2.649
Asp (g·kg ⁻¹)	9.819	K (g·kg ⁻¹)	10.899
Ser (g·kg ⁻¹)	4.330	Na (g·kg ⁻¹)	0.534
Glu (g·kg ⁻¹)	9.376	P (g·kg ⁻¹)	1.575
Pro (g·kg ⁻¹)	7.081	Fe (mg·kg ⁻¹)	58.750
Gly (g·kg ⁻¹)	4.307	Mn (mg·kg ⁻¹)	96.964
Ala (g·kg ⁻¹)	6.981	Zn (mg·kg ⁻¹)	26.964
Cys (g·kg ⁻¹)	0.199	Cu (mg·kg ⁻¹)	8.452

II.6. Domaine d'utilisation:

Les racines de *Phragmites australis* en décoction, associées au Henné, sont utilisées pour faire pousser les cheveux. (Lahsissene H. *et al.*, 2009)

Elle est utilisée aussi à la fois traditionnelle, comme un diurétique doux. Ses rhizomes frais ou séchés sont utilisés en complications diabétiques (Maciej B. *et al.*, 2009) et il a longtemps été utilisé pour le traitement de l'hépatite dans la médecine traditionnelle chinoise (Song Ch. *et al.*, 2013)

Le *P. australis* est utilisé aussi dans le domaine d'épuration des eaux usées à base des plantes (Valérie G., Dirk E., 2007)

Cette plante possède de nombreux avantages (Anonyme., 2008) :

- Adaptation parfaite aux conditions hydriques d'exploitation des filtres plantés.
- Bon transfert de l'oxygène depuis les parties aériennes jusqu'aux rhizomes et aux racines, favorisant ainsi le développement des bactéries dans leur entourage.
- Adaptation facile aux altitudes (sauf la haute montagne) et aux climats très divers.

Les longues tiges de *P. australis* sont taillées et assemblées pour leur utilisation comme abris du soleil et comme instrument entrant dans la confection des tapis traditionnels. Elles sont aussi utilisées comme un bon pâturage pour les animaux d'élevage (Chehema A M., 2006).

I. Matériels

I.1. Matériel végétal

I.1.1. *Phragmites australis*

Phragmites australis est récoltée dans les forêts de palmier de la zone de Touggourt wilaya d'Ouargla. La récolte est réalisée à la fin du mois de décembre 2013. L'échantillon est ensuite lavé puis séché à l'air libre et à l'ombre pendant 30 jours. Devenue sèche, la partie sous terraine (les racines) de la plante est récupérée, stockée et placée dans un endroit à l'abri de la lumière et de la chaleur avant son utilisation.

I.1.2. Préparation de l'extrait aqueux

Après introduction de 50g de poudre de rhizomes de *phragmites australis* séchée dans un ballon. 500ml d'eau distillée sont ajoutés et le mélange laissé macérer pendant 3 jours. Le décocte obtenu est filtré, et le filtrat obtenu est séché par Rota vapeur pendant 12 heures à une température de 73 C°.

I.2. Matériel animal

I.2.1. Entretien des animaux

L'étude est réalisée sur treize (13) lapins (males), âgés de 6 à 8 mois et pesant entre 750g et 1865g au début de l'expérimentation, sont mis à l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie à l'université d'EL-OUED dans des cages métalliques, pendant la durée de l'expérimentation.

I.2.2. Elevage et mesure du poids

Les lapins sont logés dans des cages métalliques, chaque cage regroupe cinq lapins et la troisième cage regroupe trois lapins. Ces cages contiennent de sols. Elle est changée deux fois chaque semaine jusqu'à la fin de l'expérimentation. Le poids a été mesuré de façon régulière chaque jour pendant la durée de l'expérimentation. Les lapins soumis à un accès libre de l'eau et à la nourriture. le type d'aliment est synthétique selon la composition de Southon. *et al.*, 1984

Tableau02: Composition des aliments

Substance primaire	Source de	Quantité (g/Kg)
Maïs	Amidon	326
Saccharose	Glucose	326
Protéine	Acide aminée	168
Cellulose	Glucose	40

Huile de maïs	Lipides	80
Vitamine		20
Minéraux		40

I.2.3. Traitement des animaux

L'ensemble des lapins sont divisés en trois groups (lots), chacun est gardé dans des même conditions.

Lot témoin (3 lapins): traité par l'eau distillée.

Lot dose 01 (5 lapins) : traité par 50 mg/kg de l'extrait aqueux de *phragmites australis*.

Lot dose 02 (5 lapins) : traité par 100 mg/kg de l'extrait aqueux de *phragmites australis*.

I.2.4. Préparation des échantillons

I.2.4.1. Prélèvement de sang :

Le Prélèvement sanguin ce fait au moment de sacrifice des lapins, ces derniers sont mis à jeûne pendant 16 heures, le sang prélevé est récolté dans deux tubes : tube sec pour chaque lapin.

Après chaque prélèvement sanguin, le sang qui est mis dans des tubes secs est centrifugé à 3000 tours/minute pendant 15 minutes puis on récupère le sérum , qui est utilisé pour le dosage des paramètres biochimiques (glycémie, cholestérol, triglycéride, TGO, TGP, l'urée, créatine).

I.2.4.2. Préparation de la fraction cytosolique des tissus:

La fraction cytosolique est extraite selon la méthode décrite par (**Sanmugapriya et Venkataman 2006**). Après le sacrifice des rats, les foies sont immédiatement prélevés par dissection et perfusés avec une solution saline froide (0.9%) afin de drainer tout le sang restant dans le foie. En suite les tissus hépatiques sont coupés en petits morceaux, pesés et homogénéisés (homogénéisation avec tampon (EDTA 0.02 M ; PH 7.4). Le surnageant est centrifugé à 3000 rpm pendant 30 min et le surnageant obtenu est utilisé pour les dosages du taux de molonyldialdéhyde (MDA), la concentration de glutathion réduite (GSH), les protéines, l'activité de la Glutathion peroxydase (GPx) qui sont utilisées pour mesurer le dosage des paramètres biochimiques hépatiques (Malondialdéhyde, glutathion, glutathion peroxydase et glutathion-S-Transférase)

foie

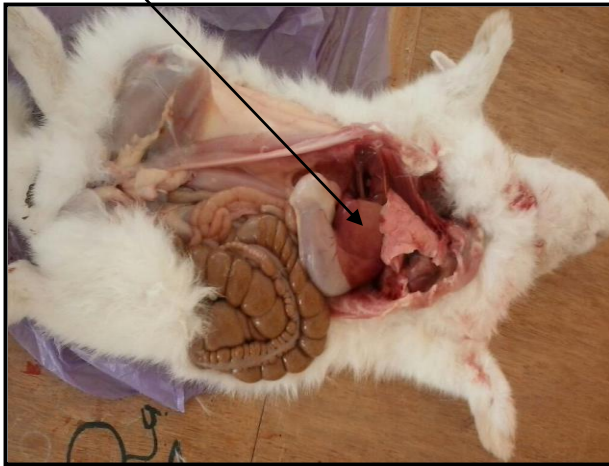


Fig.12: Prélèvement du foie
(Photo originale).

cœur

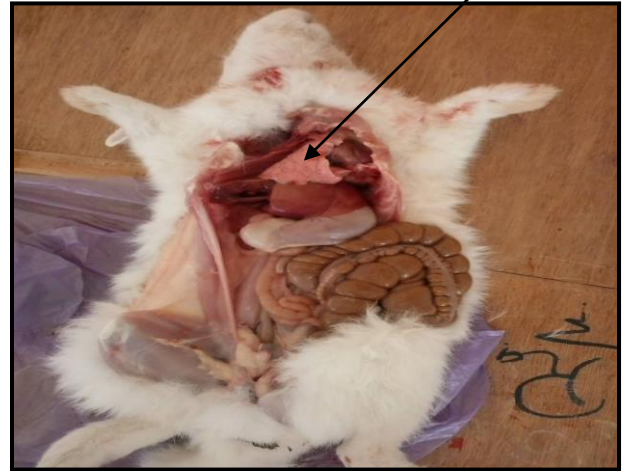


Fig.13: Prélèvement du cœur
(Photo originale).

I.3. Réactifs

EDTA, Tris , Ethanol, Acide salicylique, DTNB, trompons phosphate de potassium, peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), Acide phosphorique (H₃PO₄) , TCA, concentration de glutathion réduit (GSH), Glutathion peroxydase (GPx) et NaCl.

Le kit de réactif de Glucose, le kit de réactif de l'urée, le kit de réactif de créatine, le kit de réactif de cholestérol, le kit de réactif de triglycéride, le kit de réactif de TGP, le kit de réactif de TGO synthétisées par du BIOMAGHREB.

I.4. Matériel de laboratoire

File d'aliment électrique



Bain d'eau



Fig.14: Bain-marie de type MEMMERT (photo originale).

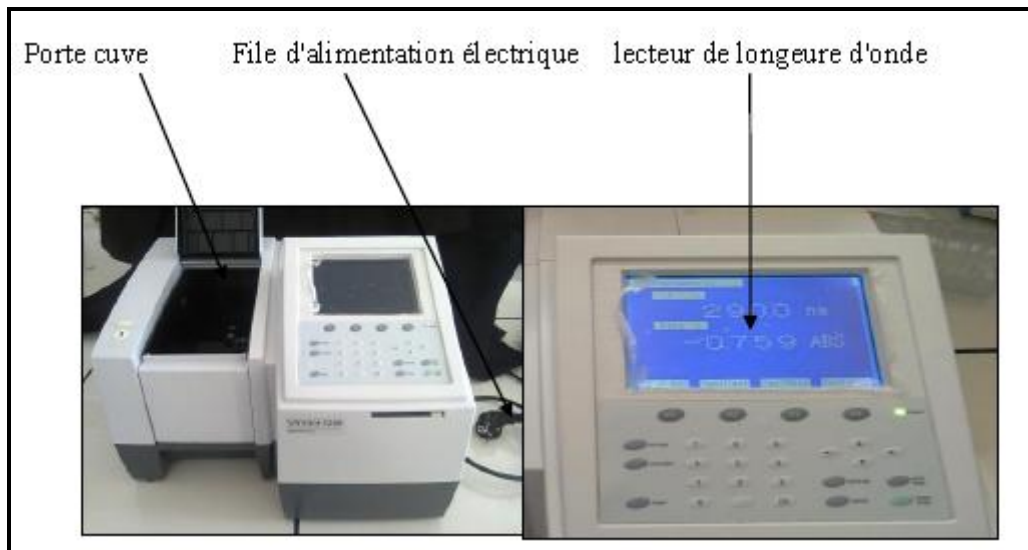


Fig.15: Spectrophotométrie à transmission moléculaire de type UV- VIS - 1240 (photo originale).

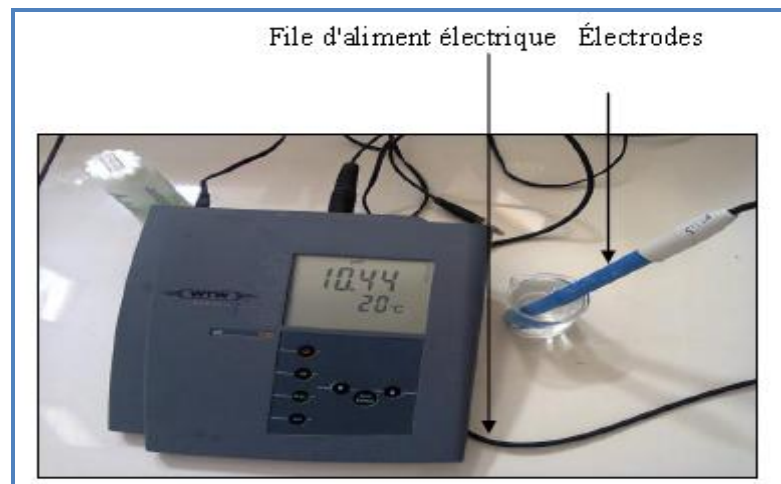


Fig.16: PH- mètre de type WTW (photo originale)

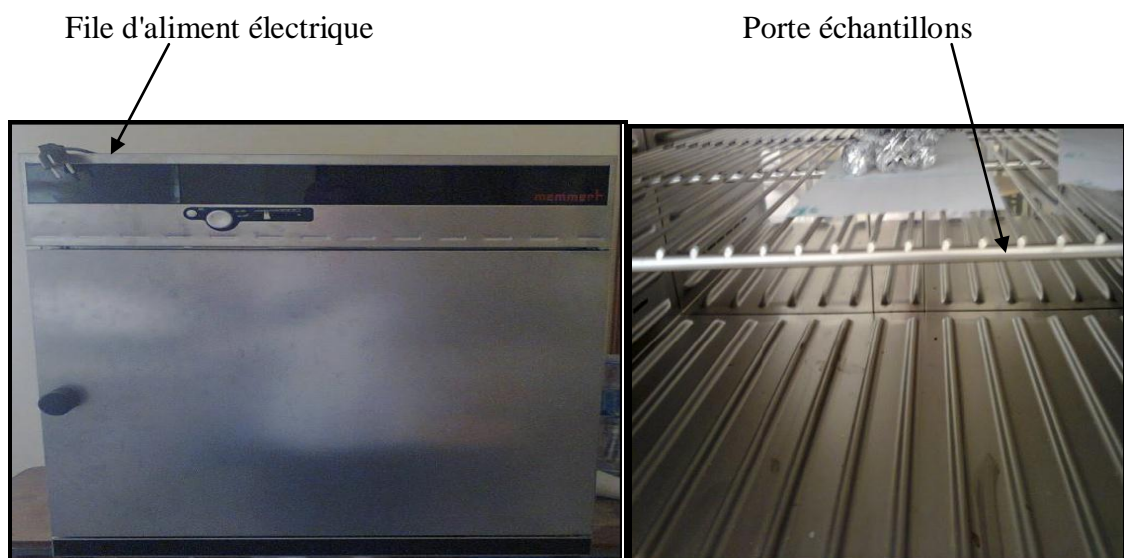


Fig.17: Etuve de type MEMMERT (photo originale).



Fig.18: Rotavapeur de type *BUCHI* (photo originale).

Autres matériels de laboratoire

- Balance
- Balance analytique.
- agitateur.
- Micropipette.
- pipette graduée.
- Hown.
- Ballon.

II. Méthodes

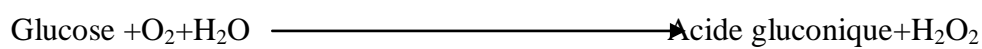
II.1. Méthode de dosage des paramètres biochimiques

II.1.1. Méthode de dosage de la glycémie

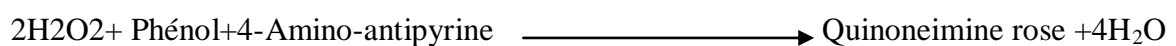
II.1.1.1. Principe

La glycémie est dosée selon la méthode de (**Trinder *Pet al.* 1969**) .la détermination enzymatique du glucose est selon les réactions suivantes:

Glucose oxydase



Peroxydase



II.1.1.2. Réactifs

Réactif 1	Tampon Tris pH=7	100 m mol/l
Solution tampon	phénol	0,3 m mol/l
Réactif 2	Glucose oxydase	10 000 U/ L
Enzymes	Péroxydase	1000 U/L
	Amino-4-antipyrine	2,6 m mol/l
Réactif 3	Glucose	100 mg/dl
Standard		1g/l
		5,56 mmol/l

II.1.1.3. Mode opératoire

- Longueur d'onde : 505 nm (490-550)
- Température : 37°C (20-25°C)
- Cuve : 1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Blanc	Standard	Echantillon
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml
Standard	--	10µl	--
Echantillon	--	--	10µl

Mélanger selon le tableau au dessus. à la suite, lire les DO après une incubation de 10 minutes à 37°C ou 30 mn à 20-25 °C la coloration est stable 30 minutes.

II.1.1.4. Calcule

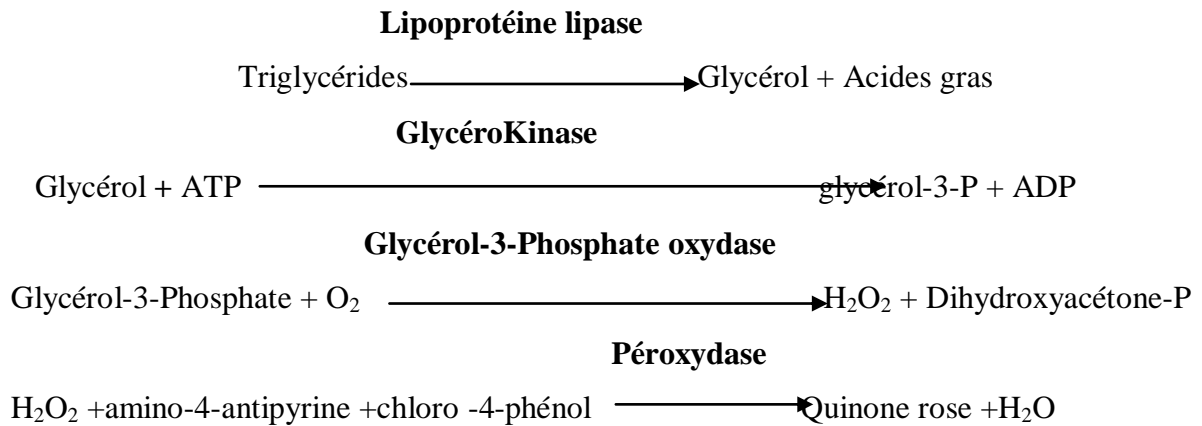
$$\text{Glucose} = \frac{\text{D. O Echantillon}}{\text{D. O Standard}} \times n$$

g/l n = 1

II.1.2. Méthode de dosage des Triglycérides

II.1.2.1. Principe

Les triglycérides sont déterminés selon la méthode de (Fossati P 1982) qui est basé sur les réactions suivantes :



II.1.2.2. Réactifs

Réactif 1	Tampon Pipes pH7.2	50 mmol/l
Solution tampon	Chloro-4-Phenol	2 mmol/l
Réactif 2	Lipoprotéine lipase	150000U/l
	Glycérokinase	800U/l
	Glycérol 3-P-Oxydase	4000U/l
	Amino-4-antipyrine	0.7 mmol/l
	ATP	0.3 mmol/l
Réactif 3	Standard glycérol	200 mg/dl
standard	(en trioléine)	2 g/l
		2.28 mmol/l

II.1.2.3. Echantillons

Sérum, plasma recueilli sur héparine

II.1.2.4. Mode opératoire

- Longueur d'onde505nm (490-510)
- Température.....37°C
- Cuve1cm d'épaisseur
- Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10µl	--
Echantillon	--	--	10 µl
Réactif de travail	1 ml	1 m	1ml

Mélanger et lire les densités optiques après une incubation de 5 min . à 37 °C ou de 10 min à 20-25°C . La coloration est stable 30 minutes .

II.1.2.5. Calcule

- Triglycérides = (D.O. Echantillon / D.O. Standard) × n
- Mg/dl: n=200
- g/l: n=2
- Mmol/l: n=2.28

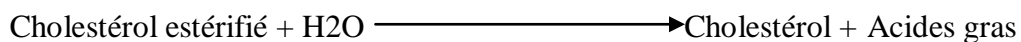
II.1.3. Méthode de dosage du cholestérol

II.1.3.1. Principe

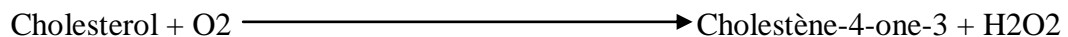
Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation selon la méthode de (**Fasce C F. 1982**) . L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxydase d'hydrogène et du amino 4 antipyrine en présence de phénol et de peroxydase .

Détermination enzymatique selon les réactions suivantes :

Cholestérol estérase



Cholesterol oxydase



Peroxydase



La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol.

II.1.3.2. Réactifs

Réactif 1	Pipes pH6.9	90 mmol/l
Solution tampon	Phénol	26 mmol/l
Réactif 2	Cholestérol oxydase	300U/l
	Peroxydase	1250U/l
	Cholestérol esterase	300U/l
	Amino-4-antipyrine	0.4 mmol/l
Réactif 3		200 mg/dl
standard		2 g/l
		5.17 mmol/l

II.1.3.3. Préparation et stabilité

Dissoudre le contenu d'un flacon de R2 avec un flacon de tampon R1.

Le réactif de travail est stable : 1 mois à 20-25°C et 4 mois à 2-8°C

II.1.3.4. Echantillons

Sérum plasma recueilli sur héparine

II.1.3.5. Mode opératoire

- Longueur d'onde505nm (490-510)
- Température.....37°C
- Cuve1cm d'épaisseur
- Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10µl	--
Echantillon	--	--	10 µl
Réactif de travail	1 ml	1 m	1ml

Mélanger et lire les densités optiques après une incubation de 5 min . à 37 °C.
La coloration est stable 30 minutes .

II.1.3.6. Calcule

- Cholestérol = (D.O. Echantillon / D.O. Standard) × n
- Mg/dl: n=200
- g/l: n=2
- Mmol/l: n=5.17

II.1.4. Méthode de dosage de l'urée**II.1.4.1.Principe**

L'urée est dosée en cinétique selon la méthode de (**Berthelot, 1859**) par la réaction suivante:



Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (Dicarboxylindophenol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée .

II.1.4.2. Réactifs

Réactif	Tampon	
Réactif 2	EDTA	2 mmol/l
	Salicylate de sodium	60 mmol/l
	Nitroprussiate de sodium	32 mmol/l
	Uréase	30000U/l
	Phosphate pH 6.7	60 mmol/l
Réactif 3	Etalon urée	0.50 g/l 8.325 mmol/l
Réactif 4	Hypochlorite de sodium	40 mmol/l
10 × []	Hydroxyde de sodium	150 mmol/l

II.1.4.3. Echantillons

Sérum, plasma recueilli sur héparine

II.1.4.4. Mode opératoire

- Longueur d'onde590nm (578 Hg)
- Température.....25-30-37°C
- Cuve1cm d'épaisseur
- Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10µl	--
Echantillon	--	--	10 µl
Réactif de travail A	1 ml	1 m	1ml
Mélanger , incuber 5 min . à 37 °C ou 10 min à 20-25°C . Ajouter ensuite.			
Réactif 4	1 ml	1 ml	1 ml
Mélanger , incuber 5 min . à 37 °C ou 10 min à 20-25°C . Lire contre le blanc . Stabilité de la coloration 2 heures à l'abri de la lumière			

II.1.4.5. Calcule

- Urée = (D.O. Echantillon / D.O. Etalon) × n
- g/l: n=0.50
- Mmol/l: n=8.325

II.1.5. Méthode de dosage de la Créatinine**II.1.5.1. Principe**

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique . la vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine selon la méthode de (**Larsen K ., Clin .1972**).

II.1.5.2. Réactifs

Réactif 1	Hydroxyde de sodium	1.6 mol/l
Réactif 2	Acide picrique	17.5 mmol/l
Réactif 3	Créatinine	2 mg/dl
Standard		20mg/l
		176.8 µmol/l

II.1.5.3. Echantillons

Sérum, plasma recueilli sur héparine

II.1.5.4. Mode opératoire

- Longueur d'onde492nm (490-510)
- Température.....25-30-37°C
- Cuve1cm d'épaisseur
- Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

	Standard	Echantillon
Standard	100 µl	--
Echantillon	--	100 µl
Réactif de travail	1ml	1ml

Mélanger et lire les densités optiques DO1 après 30 sec .
Lire ensuite DO2 exactement 1 minute après.

II.1.5.5. calcule

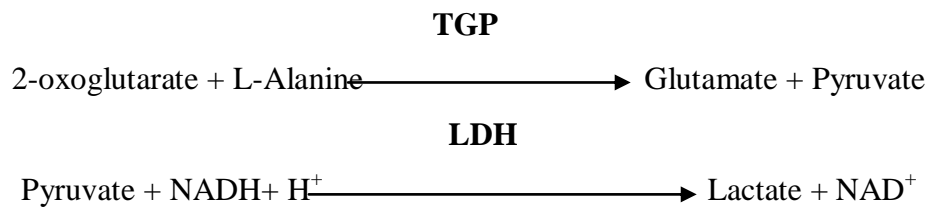
- Calculer $\Delta DO = DO2 - DO1$ pour le standard et les échantillons.
- Créatinine $= (\Delta DO \text{ Echantillon} / \Delta DO \text{ standard}) \times n$
- Mg/l: $n=20$

II.1.6. Mesure de l'activité de l'alanine aminotransférase

II.1.6.1. Glutamate Pyruvate Transaminase

II.1.6.1.1.Principe:

La mesure de l'activité de TGP est selon La méthode de **(Bergmeyer and Horder C . 1976)** la Détermination cinétique de l'activité Alanine amino transférase selon les réaction suivants :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité alanine transférase dans l'échantillon .

TGP: transaminase Glutamate pyruvate

LDH: lactate Déshydrogénase

II.1.6.1.2. Réactifs

Réactif1	Tampon Tris PH 7.5 à 30° C	100mmol/l
Solution Tampon	Alanine	500mmol/l
Réactif2	NAD	0.18mmol/l
substrat	LDH	1200U/l
	Oxoglutarate	15mmol/l

II.1.6.1.3. Echantillon

Sérum ou plasma héparine sans hémolyse.

II.1.6.1.4 Mode opératoire

- Longueur d'onde340nm
- Température.....25-30-37°C
- Cuve1cm d'épaisseur
- Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

Solution de travail	1ml	3ml
Pré incuber à la température choisie (25,30 ou 37°C)		
Echantillon	100 µl	300 µl
Mélanger et incuber 1 minute . Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.		

II.1.6.1.5. Calcule

$$A_{340 \text{ nm}} \quad \Delta \text{DO}/\text{min} \times 1750 = \text{UI/L}$$

II.1.6.2. Glutamate Oxaloacétique Transaminase

II.1.6. 2.1.Principe

Détermination cinétique de l'activité aspartate amino transférase .

La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est le suivant :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate aminotransférase dans l'échantillon.

GOT: transaminase glutamique oxaloacétique

MDH: Malate Dehydrogenase

II.1.6.2.2. Réactifs

Réactif1	Tampon Tris PH 7.8 à 30 °C	80mmol/l
Solution Tampon	L- Aspartate	200 mmol/l
Réactif2	NADH	0.18mmol/l
substrat	LDH	800U/l
	MDH	600U/l
	Oxoglutarate	12mmol/l

II.1.6. 2.3.Echantillon

Sérum ou plasma hépariné sans hémolyse.

II.1.6.2.4.Mode opératoire

- Longueur d'onde340nm
- Température.....25-30-37°C
- Cuve1cm d'épaisseur
- Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

Solution de travail	1ml	3ml
Pré incuber à la température choisie (25,30 ou 37°C)		
Echantillon	100 µl	300 µl
Mélanger et incuber 1 minute . Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.		

II.1.6.2.5.Calcule

$$A \text{ 340 nm} \quad \Delta DO/\text{min} \times 1750 = \text{UI/L}$$

II.2. Méthode de dosage des paramètres de stress oxydatifs :

II.2.1.Méthode de dosage du malondialdéhyde (MDA) (Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K 1979).

II.2.1.1.Principe**II.2.1.2Méthode de dosage**

Le MDA est l'un des produits terminaux formés lors de la décomposition des acides gras polyinsaturés (PUFA) médiés par les radicaux libres.

Dans notre étude, les taux du MDA hépatique ont été évalués selon la méthode d'**Ohkawa et al., 1979**. Le dosage repose sur la formation en milieu acide et chaud (100°C) entre le MDA et deux thiobarbituriques (TBA) d'un pigment coloré absorbant à 530nm, extractible par les solvants organiques comme le butanol.

A 0.5ml de la fraction cytosolique 10% (KCl 1,15M) du foie nous avons additionné 0.5 ml d'acide trichloracétique (TCA) 20% et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0.67%. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 15 minutes, refroidi puis additionné de 4 ml de *n*-butanol. Après centrifugation de 15 minutes à 3000 tours/min, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre (UVmini-1240) à 530 nm. La quantité du MDA dans l'échantillon est exprimée en nm/gramme de tissu (foie). Elle est obtenue grâce à une courbe standard réalisée avec du 1,1,3,3 tetraetoxypropane dans les mêmes conditions.

II.2.2. Méthode de dosage de glutathion réduit (GSH) hépatique

II.2.2.1. Principe

Le dosage de la concentration de glutathion est spectrophotométrique par la méthode de **Weak., Cory J.G., 1988** la mesure de la densité optique résulte de la formation de l'acide 2-nitro-5 mercocapturique à partir de la réduction de l'acide dithio-bis2-nitrobenzoïque ce qu'on appelle réactif de d'Ellman avec les groupements SH existant dans le GSH.

II.2.2.2. L'échantillon: Le foie, le cœur

II.2.2.3. Les Réactifs

❖ **Solution1** : Solution tampon de tris (0.4 mol) + EDTA (0.02 mol).

Dissoudre 12.114g de tris et 1.8612 d'EDTA dans 250 ml de l'eau distillé (ph=9.6).

❖ **Solution2** : Solution acide salicylique (0.25%).

Dissoudre 0.25g de poudre d'acide salicylique dans 100ml d'eau distillé

❖ **Solution3** : Solution DTNB (0.01mol).

Dissoudre 79 mg de poudre dans 20ml de méthanol.

II.2.2.4. Mode opératoire

✓ Peser 250mg de tissus hépatique.

✓ Broyer le tissu avec 10 ml d'EDTA à (0.02mol) jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.

✓ Prendre 0.8 ml de solution homogène et 0.2ml de l'acide salicylique (0.25%) solution2.

✓ Mélanger avec l'agitateur et laisser 15 minute dans le réfrigérateur puis centrifuger à 1000 t/min pendant 5 minutes et le surnagent utilisé pour le dosage de glutathion comme suite.

Mélanger:

- 0.5 ml de surnagent.
- 1ml de solution tampon tris avec 0.02 EDTA solution 1.
- 0.025 ml de DTNB (0.01mol) méthanol solution 3.
- Laisser le mélange 5min de température de chambre puis lire l'absorbance avec spectrophotomètre d'absorption moléculaire à 412 nm contre le blanc (eau distillé).

II.2.2.5. Calcule :

$$(\text{GSH})(\text{nM}/\text{mg de prot}) = \frac{D \times 13133 \times 0.8 \times 0.5 \times \text{mg de protéine}}{13133 \times 0.8 \times 0.5 \times \text{mg de protéine}}$$

13133: constante d'absorption des groupes SH à 412 nm.

DO: la lecture d'absorbance par le spectrophotomètre.

1.525ml: volume total de mélange.

0.5ml: volume de solution surnageant.

1: volume de mélange de protéine.

0.8ml: volume de solution homogène sans protéine existe dans 1ml.

(GSH): concentration de glutathion.

II.2.3. Mesure de l'activité du glutathion peroxydase (GPx) hépatique

II.2.3.1. Principe

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de Flohe (**Gunzler ., 1984**). Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de la GPx selon la réaction suivante :



II.2.3.2. Mode opératoire

- ✓ Prélever 0.2 ml de l'homogénat (surnageant).
- ✓ Ajouter 0.4 ml de GSH (0.1 mM).
- ✓ Ajouter 0.2 ml de la solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4).
- ✓ Incuber au bain marie à 25°C, pendant 5 min.
- ✓ Ajouter 0.2ml de H₂O₂ (1.3 mM) pour initier la réaction, laisser agir pendant 10 minutes.
- ✓ Ajouter 1 ml de TCA (1%) pour arrêter la réaction.
- ✓ Mettre le mélange dans la glace pendant 30 minutes.
- ✓ Centrifuger durant 10 minutes à 3000 tours /minutes.
- ✓ Prélever 0.48 ml du surnageant.
- ✓ Ajouter 2.2 ml de la solution tampon TBS.
- ✓ Ajouter 0.32 ml de DTNB (1.0 mM).
- ✓ Mélanger et après 5 minutes lire les densités optiques à 412 nm

II.2.3.3. Calcule

La détermination de l'activité enzymatique de la GPx se fait à l'aide de la formule suivante:

$$\text{GPx } (\mu\text{mol GSH/mg protéine}) = \frac{\text{DO échantillon} \times \text{DO}_{\text{étalon}} \times 0.04}{\text{DO}_{\text{étalon}}}$$

DO échantillon: Densité optique de l'échantillon.

DO étalon: Densité optique de l'étalon.

0.04: Concentration de substrat (GSH).

II.3. Tests phytochimique de *Phragmites australis*:

II.3. 1. Test des flavonoïdes

La réaction de détection des flavonoïdes consiste à traiter 5 ml de l'extrait éthanolique avec 1 ml d'HCl concentré et 0,5 g de tournures de magnésium. La présence des flavonoïdes est affirmé si une couleur rose ou rouge se développe après 3 minutes (**Debrayb et al., 1971 ; Paris et al, 1969**).

II.3. 2. Test des alcaloïdes

Les alcaloïdes sont testés selon la méthode de (**Paris. et al., 1969**). Nous avons procédé à une macération sous agitation pendant 24 h de 10 g de la poudre végétale dans 50 ml de H₂SO₄ dilué au 1/10 à la température ambiante du laboratoire. Après filtration sur un papier lavé à l'eau distillée et de manière à obtenir environ 50 ml de filtrat, 1 ml du macéré est introduit dans deux tubes à essai puis 5 gouttes de réactif de Mayer ont été ajoutées dans le premier tube et 5 gouttes de réactif de Wagner ont été ajoutées dans le deuxième. La présence d'une turbidité ou d'un précipité, après 15 minutes indique la présence d'alcaloïdes..

II.3. 3. Test des tanins:

Les tanins sont testés selon la méthode de (**Trease et Evans, 1987**). La présence des tanins est mise en évidence en ajoutant, 1 ml de l'extrait aqueux, 1ml d'eau et 1 à 2 gouttes de solution de FeCl₃ diluée. L'apparition d'une coloration vert foncée ou bleu-vert indique la présence des tanins

II.3. 4. Test des sponosides:

Les saponosides sont testés selon la méthodes de(**Trease et Evans, 1987**). La détection des saponosides est réalisée en ajoutant un peu d'eau à 2 ml de l'extrait aqueux, puis la solution est fortement agitée. Ensuite, le mélange est laissé pendant 20 minutes et la teneur en saponosides est évaluée :

- Pas de mousse = test négatif
- Mousse moins de 1 cm = test faiblement positif
- Mousse de 1-2 cm = test positif
- Mousse plus de 2 cm = test très positif

II.4. Méthode d'analyse statistique

L'évaluation statistique est effectuée par le test T de student. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes et écart-types (ES) pour 13 lapins répartie en trois groupes, groupe témoin (T) traité par l'eau distillé, groupe dose 1 (D1) traité par 50 mg/kg de l'extrait aqueux

de *phragmites australis* et groupe dose 2 (D2) traité par 100 mg/kg de l'extrait aqueux de *phragmites australis*, n=5.

Alors, on utilise des logiciels **MINITAB** et **EXCEL** qui nous aident pour faire les tests.

NS : Différence non significative $p > 0.05$.

* : Différence significative $p < \alpha = 0.05$.

** : Différence hautement significative $p < \alpha = 0.01$.

***: Différence très hautement significative $p < \alpha = 0.001$.

I- Résultats

I.1. Effet de l'extrait aqueux de *Phragmite australis* sur l'évolution du poids corporel (g) chez les lapins:

Tableau 03 : Poids initiale (g) et l'évolution du poids corporel (g) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2).

Paramètre	Témoïn	D1	D2
	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es
Poids initial	1229±226	1363±128	1490± 93.5
évolution du poids	34±7.06	25±11 ^{NS}	21±13.1 ^{NS}

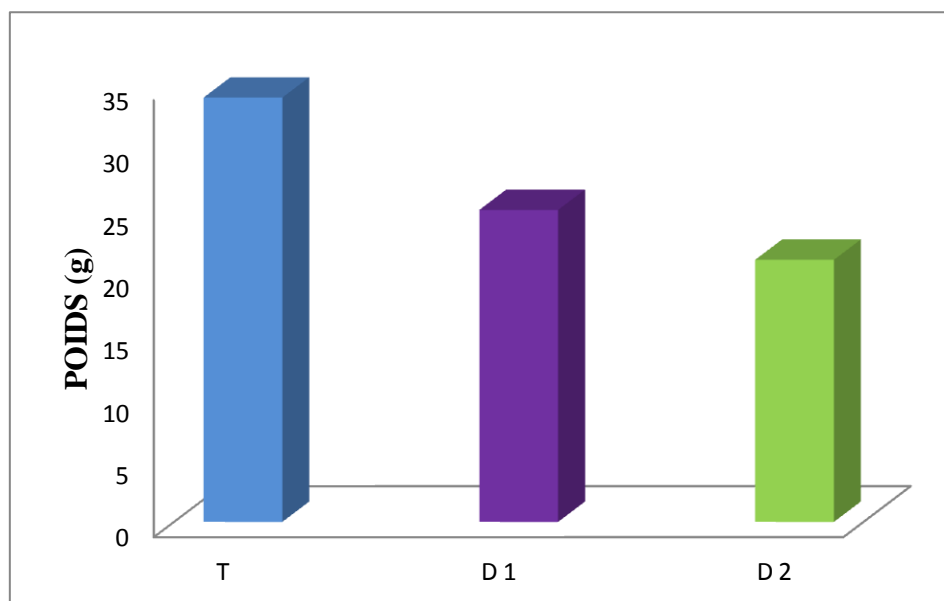


Fig. 19 : effet de l'administration de l'extrait aqueux de *Phragmite australis* sur l'évolution du poids corporel chez les lapins.

D'après notre résultats représentés dans (Tableau 03 et figure 19) Chez le groupe des lapins traité, l'administration par voie orale de l'extrait aqueux de *Phragmite australis* à la dose quotidienne de 50 mg/kg et 100mg/kg pendant une semaine ne provoque aucune changement significative du poids corporel par rapport au groupe témoin.

I.2. Effet de l'extrait aqueux de *Phragmite australis* sur le métabolisme des lapins.

I.2.1. Métabolisme de glucose:

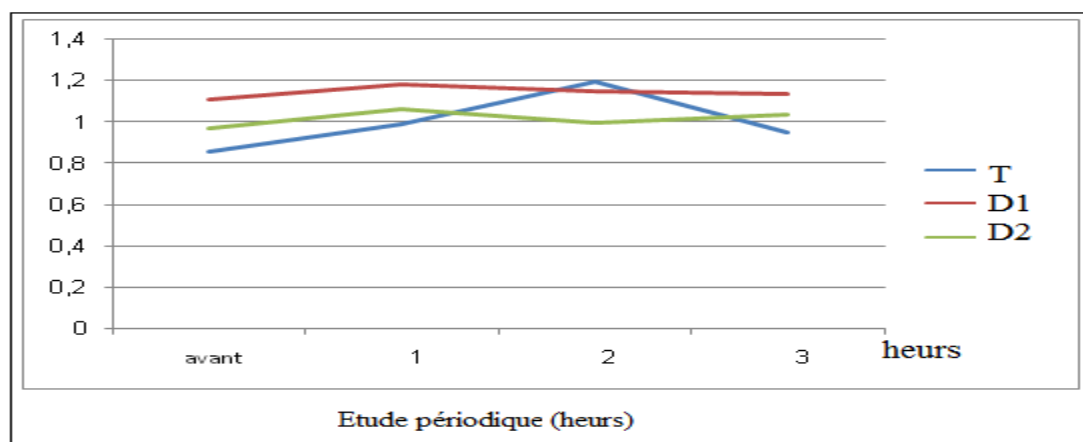


Fig.20: effet de l'administration de l'extrait aqueux de *Phragmite australis* sur la glycémie pendant 3 heures après le traitement chez les lapins

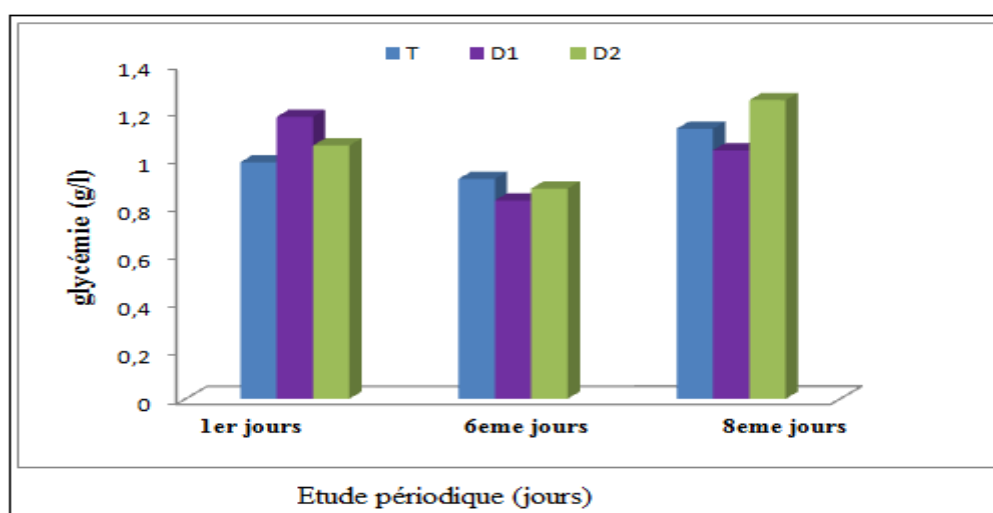


Fig.21: effet de l'administration de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* sur la glycémie pendant 8 jours de traitement chez les lapins

Dans notre étude, les résultats obtenus représentés dans la figure 20 montrent que l'administration par voie orale de l'extrait aqueux de *Phragmite australis* provoque après deux heures de traitement une baisse de la glycémie de **4.2%** pour la dose de 50mg/kg et de **16.80%** pour la dose 100mg/kg par contre pas de diminution de la glycémie de l'extrait après 3 heures.

En outre la figure 21 montre que l'administration par voie orale de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* pour la dose 50mg/kg pendant 8 jours provoque une baisse de la

glycémie de **9.78%** après 6 jours et de **8.84%** après 8 jours chez le groupe de lapins par rapport au groupe témoin. Par contre le traitement par l'extrait aqueux de *Phragmite australis* pour la dose 100mg/kg pendant 8 jours a provoquée une baisse de la glycémie de **3.34%** après 6 jours et une légère augmentation de la glycémie de **10.61%** après 8 jours par rapport au groupe témoin.

I.2.2.Métabolisme des lipides :

Tableau 04: La concentration de cholestérol (g/l) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2).

Paramètre	Témoin	D1	D2
	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es
Concentration de Cholestérol	0,903 ± 0,277	0,854 ± 0,188 ^{NS}	0,806 ± 0,133 ^{NS}

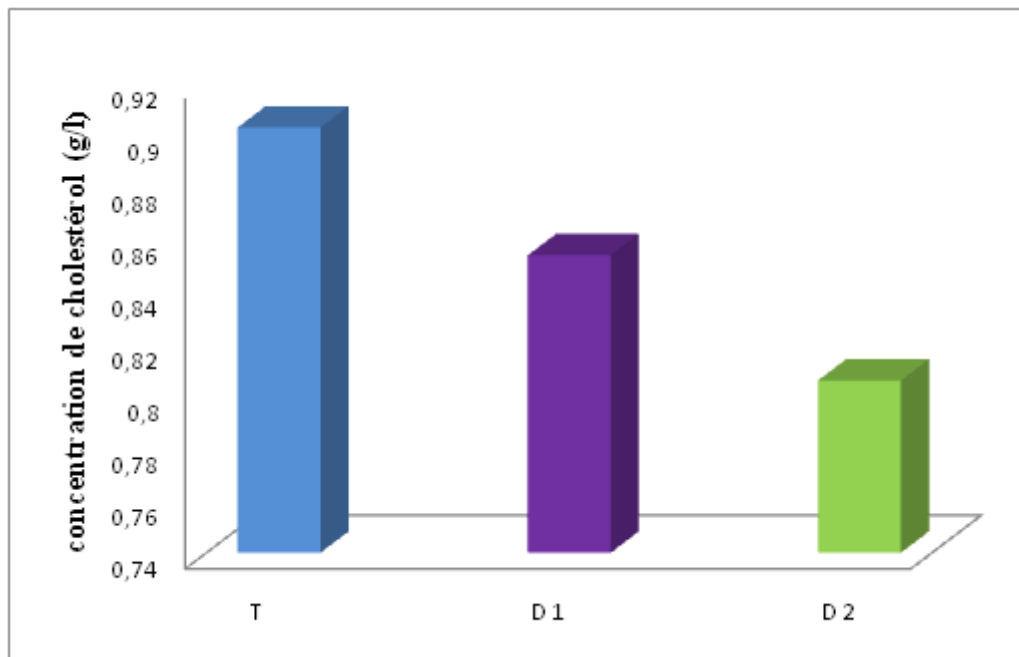


Fig22 : Effet de l'administration de l'extrait aqueux de *Phragmite australis* sur la concentration de cholestérol (g/l) chez les lapins.

Notre résultats (Tableau 04 et figure 22) ne aucune variation significative ($p > 0.05$) de la concentration de cholestérol chez les lapins traités par l'extrait dose 1 et 2 par rapport aux lapins témoin.

Tableau 05: La concentration de des triglycérides (g/l) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2).

Paramètre	Témoin	D1	D2
	Moy±Es	Moy±Es	Moy±Es
Concentration des Triglycérides	1,38 ± 0,45	1,52 ± 0,35 ^{NS}	1,19 ± 0,35 ^{NS}

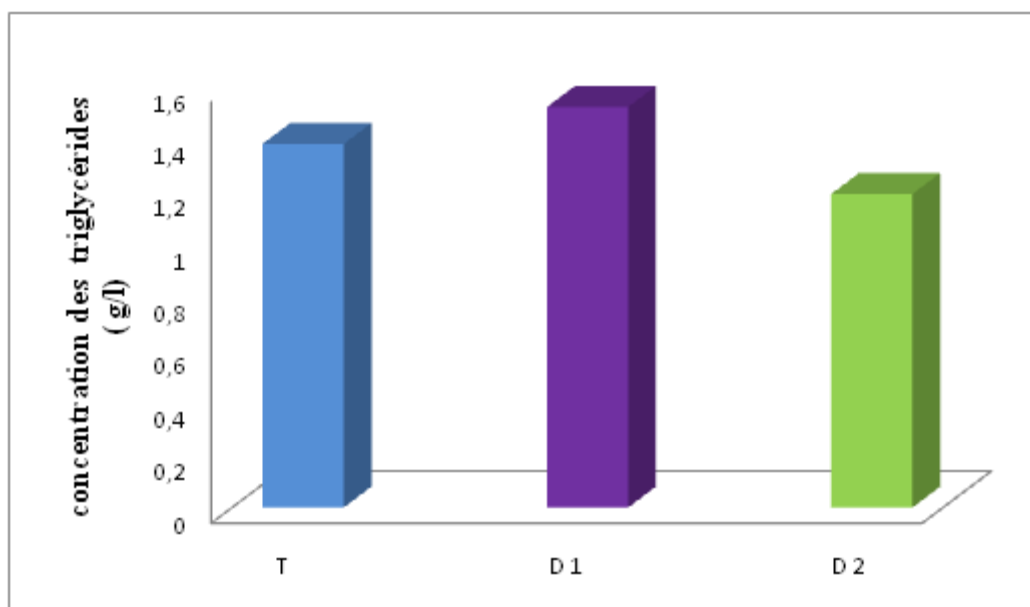


Fig.23 : Effet de l'administration de l'extrait aqueux de *Phragmite australis* sur la concentration des triglycérides chez les lapins

L'analyse statistique des résultats présentés dans (Tableau 05 et figure 23) présente que l'utilisation de l'extrait aqueux de *Phragmite australis* par voie orale ne provoque aucune variation significative ($p > 0.05$) de la concentration des Triglycérides chez les lapins.

I.2.3.Métabolisme des acides aminés et créatine:

Tableau 06: La concentration d'urée (g/l) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2).

Paramètre	Témoin	D1	D2
	Moy± Es	Moy± Es	Moyenne± Es
Urée	0,500	0,470 ± 0,15 ^{NS}	0,390 ^{NS}

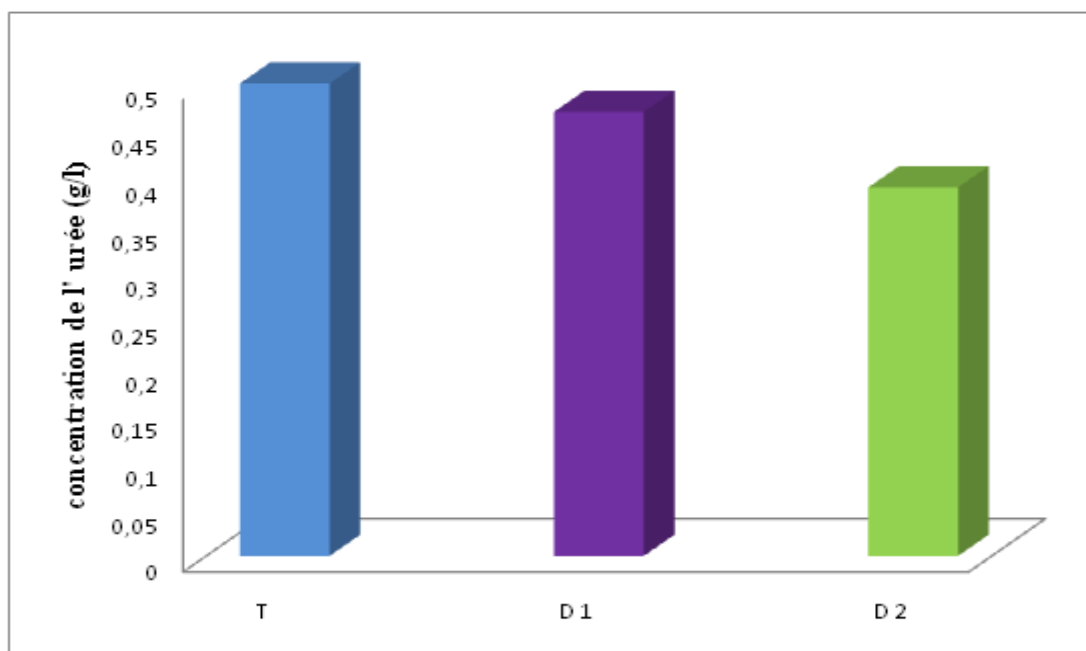


Fig.24 : Effet de l'administration de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* sur la concentration de l'urée chez les lapins.

Nos résultats (Tableau 06 et figure 24) ne montrent aucune modification significative ($p > 0.05$) de la concentration de l'urée chez les deux groupes (dose 1 et dose 2) par rapport aux lapins témoin.

Tableau 07: La concentration de créatinine (g/l) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2).

Paramètre	Témoin	D1	D2
	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es
Concentration de Créatinine	17,200	12,65 ± 3,65 ^{NS}	13,25 ± 2,25 ^{NS}

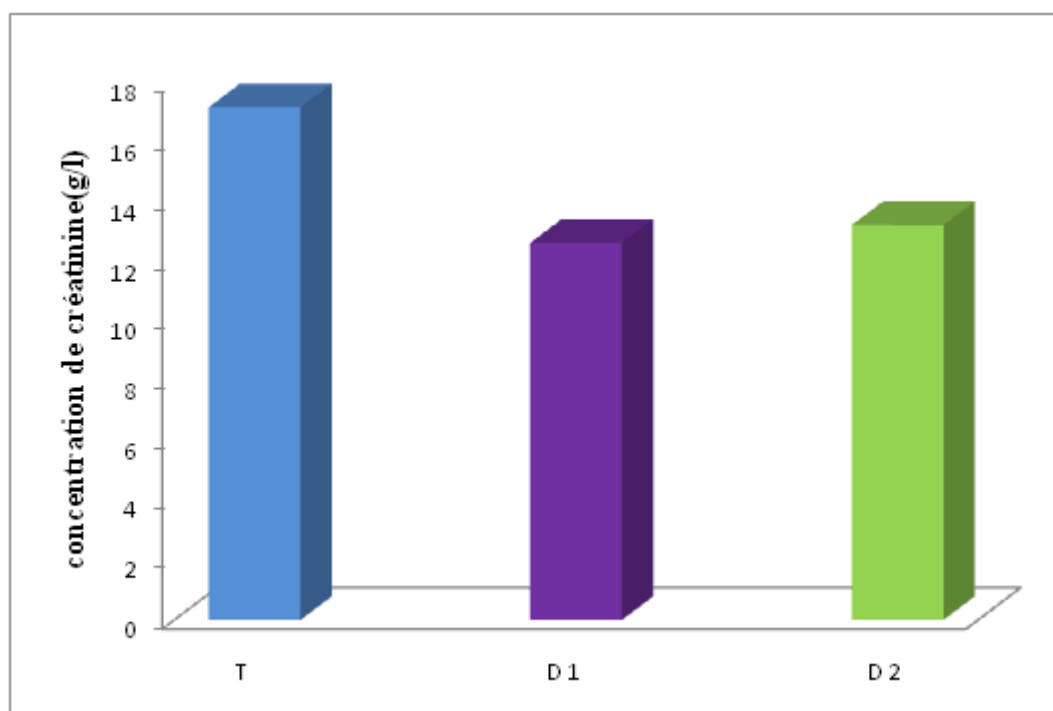


Fig.25 : Effet de l'administration de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* sur la concentration de créatinine chez les lapins

Nos résultats présentés dans le (Tableau 07 et figure 25) ne montrent aucune modification significative ($p > 0.05$) de la concentration de l'urée chez les groupes traités par 50mg/kg et 100mg/kg de l'extrait aqueux de *Phragmite australis* partie sous terrain par rapport aux lapins témoin.

Tableau 08: L'activité de TGO (UI/l) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2).

Paramètre	Témoin	D1	D2
	Moy±Es	Moy±Es	Moy±Es
Activité de TGO	98,1 ± 44,4	43,77 ± 8,45 ^{**}	117,3 ± 38,9 ^{NS}

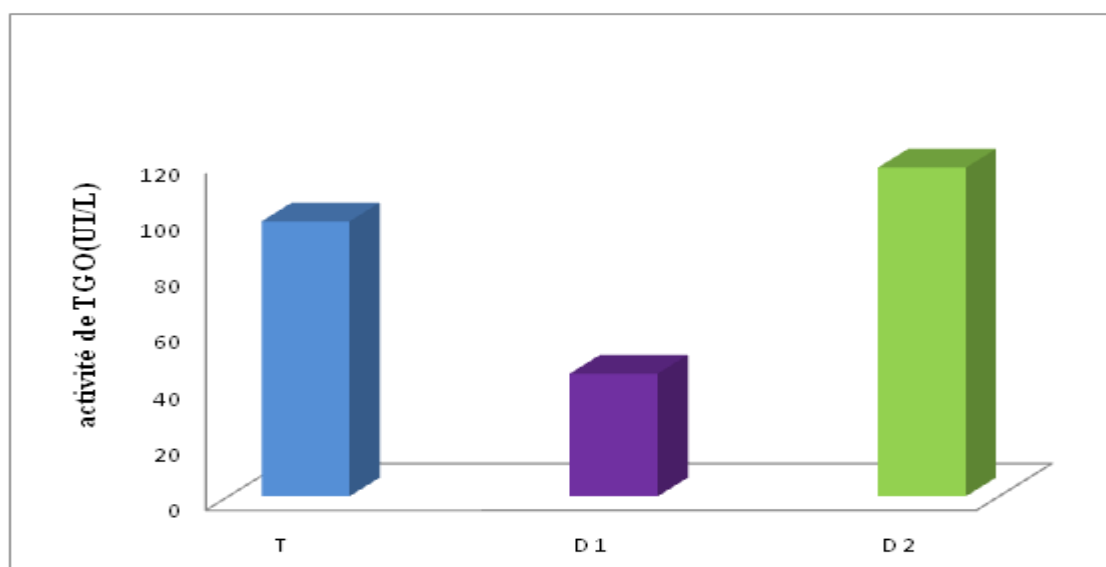


Fig.26 : Effet de l'administration de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* sur l'activité de TGO chez les lapins

Les résultats (Tableau 08 et figure 26) illustrent que l'activité de TGO est diminuée de façon hautement significative ($p < 0.01$) chez les lapins traités par l'extrait dose 1 et pas de variation significative chez les lapins traités par l'extrait dose 02 par rapport aux lapins témoins.

Tableau 09: L'activité de TGP (UI/l) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2).

Paramètre	Témoin	D1	D2
	Moy±Es	Moy±Es	Moy±Es
Activité de TGP	65,46 ± 3,38	39,16 ± 6,92 *	139,1 ± 37,7 ^{NS}

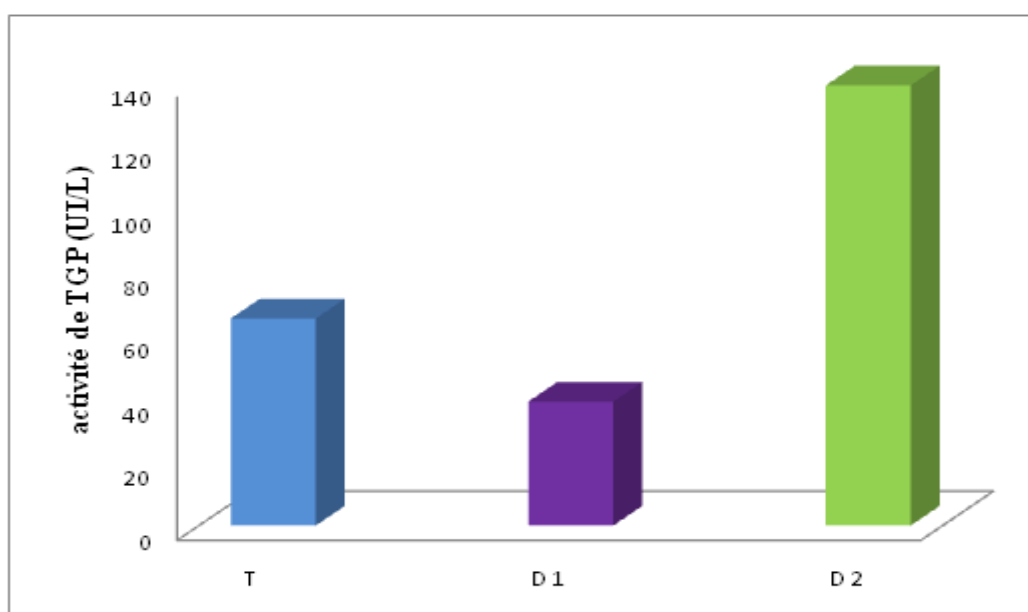


Fig.27 : Effet de l'administration de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* sur l'activité de TGP chez les lapins.

Nos résultats (Tableau 09 et figure 27) présentent une diminution significative ($p < 0,05$) de l'activité de TGP chez les lapins groupe dose 01 et pas de variation significative ($p > 0,05$) chez les lapins de groupe dose 02 par rapport aux lapins témoins.

I.3. Effet de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* sur le stress oxydant chez les lapins

I.3.1. la concentration de molonydialdéhyde (MDA):

Tableau 10 : La concentration de MDA hépatique ($\mu\text{m/g}$ tissu) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2).

Paramètre	Témoin	D1	D2
	Moy \pm Es	Moy \pm Es	Moy \pm Es
Concentration de MDA hépatique	0.70 \pm 0.08	0.46 \pm 0.03**	0.60 \pm 0.08 ^{NS}

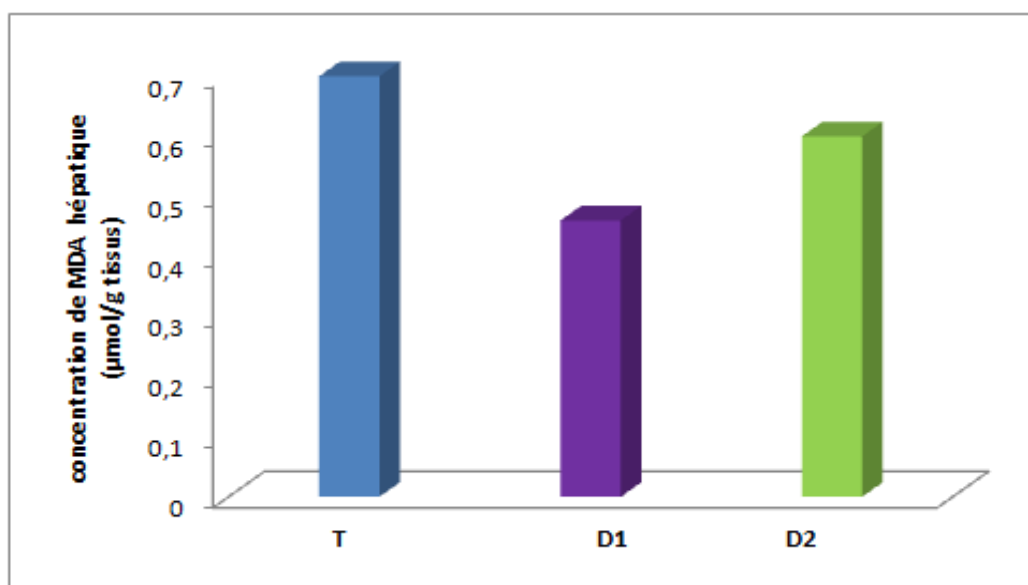


Fig 18 : Effet de l'administration de l'extrait aqueux de *Phragmite australis* sur la concentration de MDA hépatique chez les lapins.

D'après les résultats de (Tableau 10 et figure 28), on note une diminution hautement significative ($p < 0,005$) de la concentration de MDA hépatique chez les lapins traités par l'extrait aqueux dose 1 par rapport au groupe témoin.

Tableau 11 : La concentration de MDA myocytaire ($\mu\text{m/g}$ tissu) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2).

Paramètre	Témoïn	D1	D2
	Moy \pm Es	Moy \pm Es	Moy \pm Es
Concentration de MDA cardiaque	0.48 \pm 0.06	0.49 \pm 0.07 ^{NS}	0.46 \pm 0.10 ^{NS}

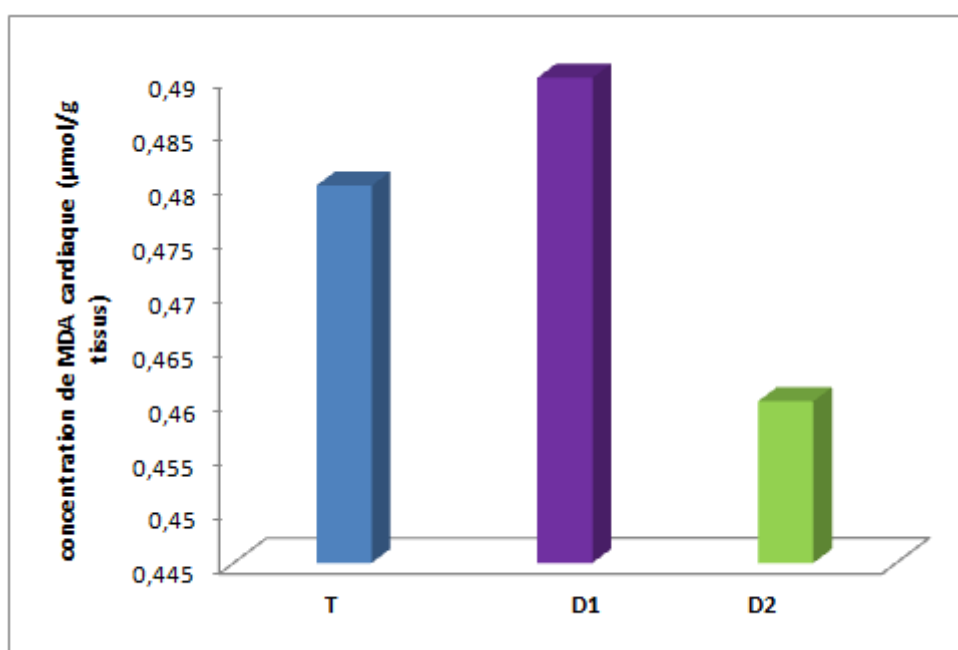


Fig.29 : Effet de l'administration de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* sur la concentration de MDA cardiaque chez les lapins.

On a signalé d'après nos résultats (Tableau 11 et figure 29) aucune variation significative ($p < 0.05$) de MDA cardiaque chez les deux groupes traités par rapport au groupe témoin.

I.3.2. concentration de glutathion réduit GSH:

Tableau 12: La concentration de GSH hépatique (nM/mg protéine) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2).

Paramètre	Témoin	D1	D2
	Moy±Es	Moy±Es	Moy±Es
Concentration de GSH hépatique (10^{-4})	4,19 ± 0,13	5,24 ± 0,32*	4,43 ± 0,21 ^{NS}

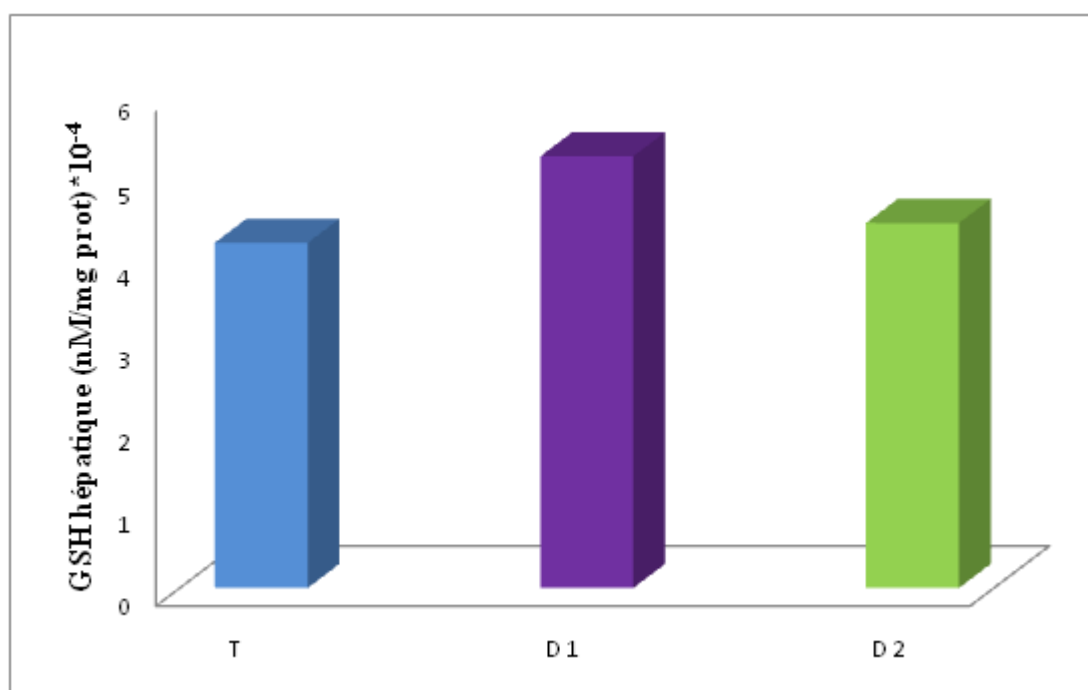


Fig.30: Effet de l'administration de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* sur la concentration de GSH hépatique chez les lapins.

D'après Notre résultats (Tableau 12et figure 30) des concentrations des GSH hépatiques (nM/mg protéine), on a montré une augmentation significative ($p < 0.05$) de la concentration de GSH chez les lapins traités par l'extrait dose 01 et pas de variation significative chez lapins traité par dose 2 par rapport aux lapins témoins.

Tableau 13: La concentration de GSH musculaire (nM/mg protéine) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2).

Paramètre	Témoin	D1	D2
	Moy±Es	Moy±Es	Moy±Es
Concentration de GSH cardiaque (10^{-4})	2,30± 0,23	2,47± 0,28 ^{NS}	2,57 ± 0,21 ^{NS}

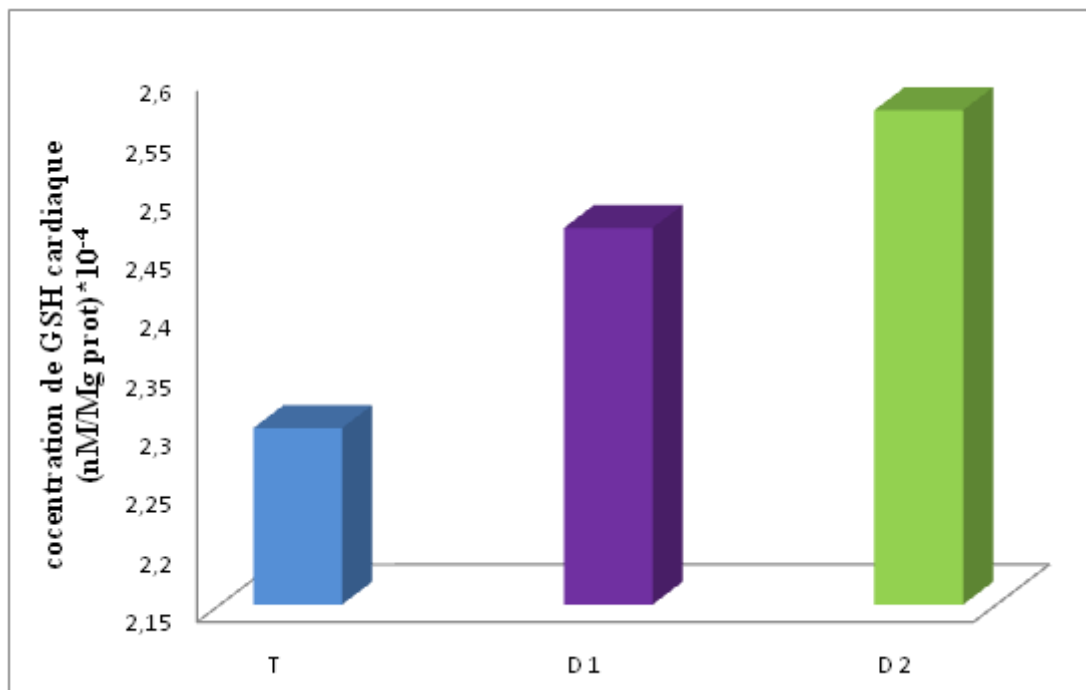


Fig.31 : Effet de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* sur la concentration de GSH cardiaque (nM/mg protéine) chez les lapins.

Notre résultats (Tableau 13 et figure 31) montrent que la concentration de GSH cardiaque est augmentée mais statistiquement non significative dans les groupe traité par dose 1 et 2 par rapport aux groupe témoin.

I.3.3. Activité de Glutathion peroxydase:

Tableau 14 : L'activité de Glutathion peroxydase hépatique ($\mu\text{mol GSH}/\text{mg protéine}$) chez des lapins témoins, lapins traités par dose 1 (D1) et lapins traités par doses 2 (D2).

Paramètre	Témoin	D1	D2
	Moy \pm Es	Moy \pm Es	Moy \pm Es
Activité de GPx hépatique (10^{-1})	0,09 \pm 0,026	0,84 \pm 0,25*	0,53 \pm 0,18 ^{NS}

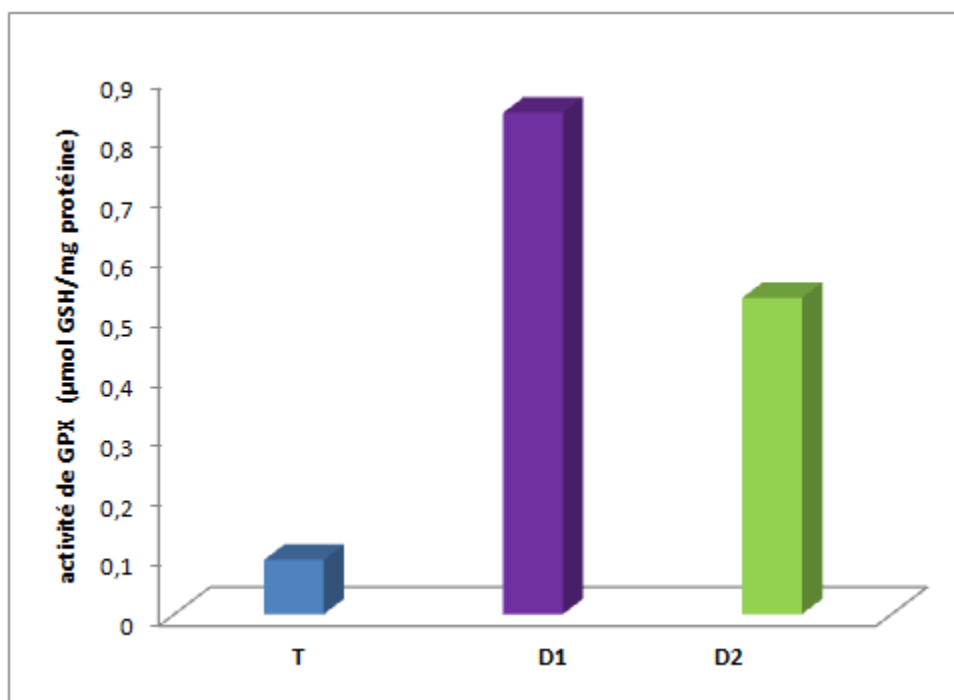


Fig.32: Effet de l'administration de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* sur l'activité de Glutathion Peroxydase hépatique chez les lapins.

Les résultats (Tableau 14 et figure 32) de l'activité de GPx hépatique ($\mu\text{mol GSH}/\text{mg protéine}$), montrent une augmentation significative ($p < 0.05$) chez les lapins traités par l'extrait aqueux dose 01 et non significative de groupe dose 2 par rapport aux groupe témoins.

I.4. Tests phytochimiques de la plante :

Les tests phytochimiques réalisés sur l'extrait aqueux de *phragmite australis* montrent que la plante est très riche en flavonoïdes mais pauvre en alcaloïdes, tanins et saponosides (tableau 14).

Tableau 15 : Résultats des tests phytochimiques de *phragmites australis*

Composés	Résultats obtenus
Flavonoïdes	(+)
Alcaloïdes	(-)
Tanins	(-)
saponosides	(-)

(+) présence. (-) absence

II. Discussion:

L'utilisation des plantes médicinales est aujourd'hui la forme de médecine la plus répandue à travers le monde. Le recours au traitement par les plantes ainsi que la recherche de nouvelles substances à activité biologique constituent une des plus grandes préoccupations scientifiques. (Medjdoub H., 2005)

De ce fait , plusieurs travaux ont été réalisées pour l'évaluation des secrets des plantes médicinales dont la présente étude qui est consacrée à la recherche d'éventuels effets hypoglycémiant et contre stress oxydatif à partir de l'extrait aqueux de la partie sous terrain de *phragmite australis* . Dans cette étude, le choix de la plante, la voie d'administration ainsi que les paramètres suivis sont des point essentiels à discutés.

Cette plante n'est pas officiellement classé parmi les plantes médicinales où il ya un grand manque d'information à ce sujet d'un point de vue médical, sauf certains usages traditionnels, qui était la base de notre choix pour cette plante où elle est utilisée comme un traitement antidiabétique dans la région de(Touggourt). Le but de ce travail, nous voulons essayer de donner le cadre scientifique de l'effet thérapeutique de *phragmite australis* à travers l'étude du métabolisme énergétique et stress oxydatif comme modèle d'évaluation. La voie d'administration choisie est la voie orale pour de multiples raisons. D'une part, c'est la voie d'utilisation de cette plante dans la médecine traditionnelle. D'autre part, c'est une voie d'administration physiologique, elle offre certain nombre de critères, d'efficacité et de commodité, et pour éviter les risques éventuels d'intoxication .De plus cette voie ne nécessite aucun matériel particulier. De point de vue pharmacologique, la voie per os est la plus couramment utilisée, cette voie est généralement, bien acceptée par les patients. (Bourine M et Jolliete P., 1999)

Dans notre étude, après un huit jours de traitement journalière par l'extrait aqueux de la partie sous terrain de *phragmite australis*, on note aucun variation de poids corporel chez les lapins, ceci peut être due à l'absence de l'effet de cette plante sur d'évolution des taux des triglycérides sanguins qui considèrent comme des facteurs importants influant sur la variation du poids corporel (Bernet C et all 2011), et aussi probablement due à l'absence de l'effet de la plante sur l'appétit de l'animal qui pouvait jouer un rôle important dans la régulation du poids corporel . (David S et al.,2011)

Les résultats obtenues dans la présente étude de suivre de la glycémie pendant 3 heures, montre une réponse positive chez les deux groupes remarquable après la deuxième heure de traitement par rapport aux témoins ce qui bien illustrer l'effet hypoglycémiant de l'extrait aqueux de *phragmite australis* ceci probablement due à la présence des molécules bioactives

dans l'extrait donnée provoquent une stimulation des cellules β de pancréas peut être activer l'enzyme *SIRTUINE 1*, une enzyme stimulatrice de la chaîne de signalisation de la sécrétion de l'insuline, ainsi cette enzyme joue un rôle très important dans la sensibilité des cellules périphérique vis à vis à l'insuline (**Kilic et al.,1998**)

L'activité hypoglycémiant transitoire du *phragmite australis* est probablement due à l'enrichissement de cette plante en flavonoïdes, substances accélèrent le bon fonctionnement de la machinerie enzymatique intracellulaire; responsable du captage du glucose extracellulaire et son stockage sous forme de glycogène ou son conversion en acides gras au niveau hépatique (**Palsamy et Subramanian., 2008**), Mais après de huit jours de traitement, on n'observe pas un effet directe de plante sur la glycémie chez les lapins probablement à cause de ces dernières sont sains et ayants un système de contrôle hormonale et allostérique actif ce qui empêche l'apparition d'une perturbation de métabolisme de glucose et donc l'effet hypoglycémiant de la plante à moyen terme.

En ce qui concerne le métabolisme des lipides (cholestérol et triglycérides), l'effet de l'extrait aqueux de *phragmite australis* était masqué et n'observe aucun dérèglement de ces paramètres, et d'après le test phytochimique, on trouve que cette plante riche en flavonoïdes qui présentent des effets hypotriglycéridémiant (**Ghedira K., 2005**). En outre, des études épidémiologiques récentes montrent qu'une alimentation riche en produits végétaux est corrélée à un faible risque de développer des maladies cardiovasculaires et des cancers, ce qui suggère une activité antioxydant in vivo des flavonoïdes. (**Guillaume F., 2000**) Donc on peut dire cette plante ne montre aucun risque sur la physiologie cardiovasculaire, qui sont sensibles à l'excès des paramètres lipidiques. (**Schéi V., 2011**)

L'urée et la créatinine sont des produits finals du catabolisme des protéines dans le foie et les muscles, filtrées par les reins et ensuite sont éliminées par les urines, donc ils sont considérés comme des indicateurs de l'insuffisance rénale (**Boumaaza A.,2008**), pour la présente étude, on note que l'administration journalière de l'extrait aqueux de *Phragmite australis* pendant huit jours ne provoque aucune variation significative de la concentration de l'urée et de créatinine chez les lapins.

L'oxydation des protéines affecte les fonctions qui peuvent se fragmenter ou former des agglomérats les rendant susceptibles à la protéolyse (**Clarkson PM et Thompson HS., 2000**) hypothétiquement, elle fournit un nombre élevée des acides aminés accompagne de hyperactivité éventuelle des enzymes de transamination (TGO, TGP) qui sont des enzymes ayants une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules hépatiques. Leur rôle est de transférer un groupe amine lors de nombreux processus chimiques qui se déroulent au

niveau hépatique, leur augmentation reflète une lésion cellulaire, en particulier au niveau hépatique, cardiaque, rénal ou musculaire (**Badid N., 2012**)

Notre travail montre que l'administration journalière de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* pendant huit jours provoque une diminution significative de l'activité de Glutamate Pyruvate Transaminase et Glutamate Oxaloacétate Transaminase ceux-ci peut être due à une diminution d'apport des acides aminés en conséquence d'amélioration le système de défense contre la protéolyse, ou par une diminution du coenzyme de ces enzymes (Vitamine B6).

On peut expliquer aussi par la réduction de processus de la néoglucogénèse qu'une étape essentielle nécessite l'intervention de TGO et TGP (**Derouiche S., Zine K., 2013**) ce qui confirme l'effet hypoglycémiant de phragmites.

L'hypoactivité des enzymes de transamination, et l'absence des alcaloïdes, d'après le test phytochimique; qui connus par leur toxicité à forte dose (**Boumaaza A., 2009**), on permet dire que le *Phragmite australis* ne présente aucun risque d'intoxication.

Le stress oxydant est augmenté dans les différents tissus à la fois dans le cas de diabète expérimentale ou pour les patients diabétiques, l'hyperglycémie induit une production prolongée des espèces réactives de l'oxygène intracellulaire et ceux-ci prolongent le gradient électrochimique des protons généré dans la chaîne respiratoire de la mitochondrie (**Hamadi N. 2010**) qui est la source productrice intracellulaire majeure de radicaux qui peuvent endommager l'ADN, des protéines et des lipides, la peroxydation de ces derniers provoque la génèscence de malondialdéhyde (**Carreras M., 2004**)

L'effet de l'extrait aqueux de *Phragmite australis* sur le stress oxydant montre une baisse de façon hautement significative de la concentration de MDA hépatique, cette diminution probablement expliquer par la présence des substances bioactives dans l'extrait aqueux ce qui améliore le système de défense antioxydant contre les radicaux libres à travers les substances bioactives existent dans l'extrait aqueux.

D'après les résultats de la présente investigation, on a observé aussi une augmentation de la concentration hépatique du glutathion réduit (GSH) et de l'activité de glutathion peroxydase (GPx) hépatiques chez les lapins traité par l'extrait aqueux de *phragmite australis* par rapport aux lapins témoins, Le système glutathion joue un rôle coopératif très important dans l'inhibition du phénomène de peroxydation lipidique (**Vertuani et al., 2004**), et la détoxification des métabolites toxique au niveau cellulaire. (**Derouiche S, Kechrid Z., 2013**), l'élévation de l'activité de système glutathion peut se traduit par la capacité du *phragmite australis* d'induire l'activation d'un facteur cytosolique de transcription le Nrf2

,lui-même chargé d'activer la transcription du γ -glutamyl cysteine synthetase (γ -GCS), l'enzyme clé de la synthèse du glutathion (**Kensler et al.2007**).

Notre travail est basé sur l'utilisation de deux doses différentes de l'extrait aqueux de *phragmite australis* 50mg/kg et 100mg/kg pour bien déterminer la meilleure dose aboutissant à l'effet thérapeutique de la plante. D'après nos résultats on a remarqué que la dose (50mg/kg) c'est la dose la plus efficace contre l'hyperglycémie et le stress oxydatif contre la dose (100 mg/kg) qui n'a aucun effet sur les phénomènes étudiés. On peut expliquer cette différence d'efficacité entre les deux doses par la concentration de flavonoïdes.

Par définition les antioxydants sont toutes les substances qui retardent, empêchent ou suppriment les dommages oxydatifs des molécules cibles où ses rôles physiologiques sont piégeage direct des radicaux oxygènes, régénération de la vitamine E, antioxydant membranaire endogène (**Guillaume F., 2000**). Les flavonoïdes sont connus par leurs propriétés antioxydantes mais peuvent agir, dans certaines circonstances, comme des prooxydants, ils sont capables de causer des dommages oxydatifs par réaction avec diverses biomolécules telles que les lipides, les protéines et l'ADN, leur activité pro-oxydante est directement proportionnelle à la somme totale de groupes hydroxyles dans une molécule de flavonoïde qui peut générer des radicaux superoxydes et des produits de la peroxydation lipidique comme le MDA (**Prochazkova D. et al., 2011**).

Ceci explique probablement l'absence d'une variation significative des paramètres de stress oxydatif chez les lapins du deuxième groupe lorsque on utilise l'extrait aqueux de *phragmite australis* avec forte dose mais peut-être la courte durée d'utilisation de cette dose empêche l'apparition de l'effet prooxydant.

Conclusion

La phytothérapie en Algérie reste fondamentalement populaire. Les agents et les acteurs sont des thérapeutes non académiques et non institutionnels, alors que la phytothérapie clinique n'est pas d'un usage courant.

L'objectif de ce travail est d'étudier les activités hypoglycémiantes et anti-oxydantes d'extraits aqueux du rhizome de *Phragmites australis*. Les résultats obtenus dans la présente étude montrent que l'administration par voie orale de l'extrait aqueux de *P. australis* à la dose quotidienne de 50 mg/kg et 100mg/kg pendant une semaine ne provoque aucun changement significatif du poids corporel chez les lapins traités, accompagnée de l'absence de l'effet de cette plante sur l'évolution des taux de cholestérol et de triglycérides sanguins ce qui nous permet de montrer que l'utilisation de *Phragmites australis* est un traitement inapproprié pour prévenir contre l'obésité et le surpoids. Aussi d'un autre côté les gens souffrants d'une maladie cardiovasculaire peuvent utiliser cette plante sans risque de complication de ces maladies.

Dans la première partie, nous avons confirmé l'effet hypoglycémiant de l'extrait aqueux de *phragmites australis*. Nos résultats indiquent que l'extrait (50 mg/Kg) présente une importante baisse de la glycémie après 6^{ème} et 8^{ème} jours de traitement chez les lapins.

De plus, nous observons aussi d'après notre résultat que l'extrait n'a entraîné aucune augmentation des marqueurs de l'insuffisance rénale et la fonction hépatique à savoir l'urée et la créatinine, ce qui nous permet de dire que l'utilisation thérapeutique de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* ne pose aucun risque de toxicité des tissus rénaux et hépatiques.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons évalué l'activité antioxydante de l'extrait aqueux de *phragmites australis* au cours de traitement, en effet la diminution de la concentration de MDA hépatique, l'accroissement du taux de glutathion réduit (GSH) et l'augmentation de l'activité de glutathion peroxydase (GPx) hépatique montrent clairement les propriétés antioxydantes de l'extrait aqueux de *phragmites australis* chez les lapins.

À la lumière de cette étude figurée dans ce mémoire, nos résultats laissent un grand espoir pour l'avenir avec le rôle protecteur que peuvent conférer le *phragmites australis* dans la prévention et la limitation des effets toxiques des radicaux libres au cours du diabète.

Résumé

Les plantes médicinales sont d'usage fréquent en Algérie, en particulier pour le traitement du diabète. *Phragmites Australis* appelée communément " Gueseb " est la plante de famille des Poacées, elle est probablement la plante vasculaire la plus répandue dans le monde. On la trouve dans tous les continents, particulièrement dans les milieux humides. L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet hypoglycémiant et antioxydants de l'extrait aqueux des rhizomes de *P.australis* administré par voie orale aux treize lapins sains âgés plus de 6 mois ont été divisés en trois groupes, deux groupes traités par d'une dose 50mg/Kg et 100mg/Kg, et le troisième groupe est témoin. Le rapport de poids corporel de tous les lapins a été enregistré régulièrement pendant 8 jours. Après cette période, nous avons dosé quelques paramètres biochimiques sériques et tissulaires des lapins. Les résultats obtenus dans la présente étude montrent qu'aucune variation de la prise de poids corporels et montrent aussi qu'une diminution de la glycémie (4.2%) après deux heures d'administration de l'extrait aqueux de *P.australis* de dose 50mg/kg. Les résultats obtenus ne présentent pas aucune variation des concentrations sériques des paramètres lipidique, l'urée et créatinine, par contre une diminution significative de l'activité sérique des enzymes de transamination TGO et TGP chez les lapins traités par dose 50mg/Kg. D'autre part, la *Phragmites australis* a également entraîné une augmentation de l'activité de glutathion peroxydase ($P < 0,05$) et glutathion réduit ($p < 0.05$) avec une baisse de la concentration de MDA ($P > 0.05$). En conclusion, la présente étude démontre que le *Phragmites australis* a un effet bénéfique sur le métabolisme général, en particulier à un effet hypoglycémiant, et aussi un effet bienfaisant sur le système antioxydant. Toutefois, des nouvelles études sur cette plante sont nécessaires pour confirmer l'effet antidiabétique, préciser les substances responsables de l'effet biologique et pharmacologique et leur mécanisme d'action.

Mots clés: Plantes médicinales, *Phragmites australis*, antidiabétique, antioxydants.

ملخص

ان استعمال النباتات الطبية متداول بشكل كبير في الجزائر لعلاج الكثير من الأمراض خاصة مرض السكري. في اطار هذا العمل قمنا بدراسة *Pragmites australis* المعروفة باسم القصب التي تعتبر النبتة الاكثر انتشارا في المناطق الرطبة في العالم لهدف معرفة تأثير المستخلص المائي لجذورها على تخفيض نسبة السكر في الدم من جهة , ومن جهة أخرى تأثيرها على نشاط الاجهاد التأكسدي عند 31 ارنب سليم مقسمين الى ثلاث مجموعات، مجموعتين معالجة يوميا بالمستخلص المائي تركيز ملغ|كلغ و 311 ملغ|كلغ على الترتيب والمجموعة الثالثة شاهدة.حيث تم متابعة أوزانهم بانتظام طيلة مدة التجربة (8 أيام) وتم قياس بعض المعايير البيوكيميائية في المصل ونشاط النظام المضاد للأكسدة لخلايا الكبد , ومن النتائج المتحصل عليها في دراستنا هذه يتبين ان نبتة *phragmites australis* تسبب انخفاض نسبة الجلوكوز في الدم بنسبة % 2,4 بعد ساعتين من تناوله كما أدى إلى إنخفاض انزيمات TGO و TGP وزيادة في نشاطية الجلوتاثيون بيروكسيداز ($P < 0,05$) وفي تركيز الجلوتاثيون المختزل ($p < 0.05$) وايضا انخفاض تركيز مالونالدهيد ($P > 0.05$) وفي الختام يستلزم القيام بدراسات جديدة على النبتة لمعرفة الجزيئات المسؤولة عن التأثير الحيوي والعلاجي وآليات عملها في العضوية.

الكلمات المفتاحية: النباتات الطبية، *Phragmites australis*، مضاد السكري ، مضاد الاجهاد التأكسدي.

Références bibliographiques

1. **Anonyme. (2008).** Bilan de fonctionnement des procédés de traitement des eaux usées pour les stations d'épuration de petite capacité du bassin Loire-Bretagne. Recommandations pour l'exploitation des filtres plantés de roseaux à écoulement vertical et Synthèse bibliographique. CNIDE – CNFME. Limoges. 105 p.
2. **Apema R., et al . (2011).** les plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète par les tradipraticiens à. université de bangui et unité de recherche en sciences appliquées au développement (ursad), Bangui. 1-7.
3. **Azzi R. (2012).** Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien. enquête ethnopharmacologique. Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar. Thèse de Doctorat: Biologie . Université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen.179p
4. **Baran M., Váradyová Z et al. (2002) .** The common reed (*phragmites australis*) as a source of roughage in ruminant nutrition. ACTA VET. BRNO .vol (71): 445–449.
5. **Bauer W J., Badoud R., Löliger J., Eturnaud A. (2010).** Science et technologie des aliments: Principes de chimie des constituants et de technologie des procédés ,Ed 1ère, Presses polytechniques et universitaires romandes, Lausanne. 212 p
6. **Belkheiri N. (2010).** Derives Phenoliques à Activites Antiatherogenes. Thèse Doctorat: Chimie-Biologie-Santé. Toulouse: UTIII.244 p.
7. **Benítez S., Sánchez Q. et al. (2002).** Changes in low-density lipoprotein electronegativity and oxidizability after aerobic exercise are related to the increase in associated non-esterified fatty acids Atherosclerosis. 160(1):223-32.
8. **Bergmeyer H., Bower ., Cols .(1976).** Chim Acta 70. Cité par Biomaghreb
9. **Bergmeyer., Horder. (1976).** Clin .Chem .Acta 105 147 Fsiter par Biomaghreb
10. **Bernet C. (2011).** Alimentation et hypercholestérolémie. Savoir plus – manger mieux. Société Suisse de Nutrition SSN No 833, 1-6.
11. **Berthelot. (1859).** Cité par Biomaghreb
12. **Bertrand C. (2012).** La transplantation de tissu adipeux brun guérit le diabète de type 1 chez la souris. D iabetes 61 : 674-682
13. **Bloomer R J., Fisher W K H. (2008).** Blood oxidative stress biomarkers: Influence of sex, exercise training status and dietary intake. Gend Med. ;(5) , 218–228

14. **Bonnefont R D., Bastard J P., Jaudon M C., Delattre J. (2000).** Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes and Metabolism (Paris)*. 26 : 163-176.
15. **Bouhours N., Coutant R . (2005).** Diagnosis and characteristics of childhood type1diabetes, .elsevier, France, EMC-Pédiatrie vol 2 , 220–242
16. **Bouldjadj R. (2009).** Etude l'effet antidiabetique et antioxydant de l'extrait aqueux lyophilise d'artemesia herba alba asso chez des rats sains et des rats rendues antidiabetique par streptozotocine.,thèse de magistère en Biologie Cellulaire et Moléculaire.Constantine. 111 p
17. **Boumaza A. (2009).** Effet de l'extrait méthanoïque de *Zygophyllum cornutum*coss contre le stress oxydant associé au diabète sucré et les organes en relation. Thèse magister: Toxicologie Cellulaire et Moléculaire. Constantine. 125p.
18. **Bourine M ., Jolliete P. (1999).** pharmacologie général et pratique., Ed ellipse., Paris. 142 p.
19. **Bourouina R., Nguyen S H.(2008).** Manuel d'anatomie et de physiologie.,4ème édition Lamarre France. 49 p
20. **Bouhid Hanae. (2012).** Les plantes médicinales et diabète De type 2 doctorat : médecine, université Sidi Mohammed Ben Abdellah .Faculté de médecine et de pharmacie, Fes 106p.
21. **Cadet J. et al. (2002).** Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repairglycosylases, *Biol. Chem*, 383(6) : 93 - 100.
22. **Cantin P A . (1999).** Oxidant and antioxidants in lung injury. In: Lam and Other Diseases Characterized by Smooth Muscle Proliferation, Moss J. New York: Dekker, 519 – 531. Cité par Bouldjadj Redouane .(2009) .
23. **Carreras M. (2004).** Etat pro/antioxydant en relation avec le metabolisme lipidique dans les plaquettes sanguines lors du diabete. Thèse de l'Ecole Pratique des Hautes Etude. INSA de Lyon. 41p.
24. **Chantal C . (2011).** Que faut-il savoir sur l'insuline ? ,Centre régional du diabète de Laval , Québec ,Montréal. 31 p
25. **Charlene A M. (2010) .** Comprehensive toxicology. United Kongdom.. Ed 2eme Elsevier Ltd. 302 p.
26. **Charles C. (2010) .** diabète de type 1- recommandation et pratique. Endocrinologie. Ed VIDAL. 162 p

27. **Chehma A M. (2006)** . Catalogue des plantes spontanées du Sahara septentrional algérien. Ed, P.E.Z.A.S. Algérie. 140p
28. **Claire L M., Anne F C et al. (2007)** .Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. Ed Institut de veille sanitaire INVS. FRANCE REPRO, Paris. 233 p.
29. **Clarkson P M., Thompson H S. (2000)** .Antioxydants: what role do they play in physical activity and health? . Clin Nutr (72):637–646
30. **Claude L. (2007)**. Le roseau commun au Québec : enquête sur une invasion. Le naturaliste Canadien.vol.132(2):5-9.
31. **Comhair S A A., Erzurum S C . (2002)**. Antioxydant responses to oxidant-mediated lung diseases. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.(283): 246 - 255.
32. **Coujard R ., Poiriere J. et al . (1980)** . Precis d'histologie humaine . Masson, Paris. 547 p
33. **David Sunter. (2011)**. La leptine, votre cerveau, l'appétit et l'obésité. British Society for Neuroendocrinology et Société de Neuroendocrinologie pour la traduction française, Université Henri Poincaré. Nancy,1-2.
34. **Deaton C M., Marlin DJ. (2003)**. Exercise-associated oxidative stress, Clinical Techniques in Equine Practice, Vol. 2, N°3, 278 – 291
35. **Debray M., Jacquemin H ., Razafindrambo R. (1971)**. Travaux et documents de l'Orstom. Paris.Cité par Kanoun KH
36. **Delattre J., Beaudoux J L., Bonnefont R . (2005)**. Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Ed Lavoisier, médicales internationales Paris, 1 - 405. Cité par Bouldjadj R. (2009).
37. **Delmas V., Brémond D G .et al. (2008)**. Anatomie générale. PCEM 1. Ed Elsevier Masson SAS. Paris. 204 p
38. **Derouiche S., Kechrid Z. (2013)**. Influence of calcium supplements on zinc status. carbohydrate metabolism and the liver activity of detoxifying glutathione enzymatic system in alloxan-induced diabetic rats Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences. V 1(6) ISSN .(2320 – 8694): 425-429.
39. **Derraji A R . (2013)**. Sanofi diabète : un continuum permanent d'innovation et de succès, , frankfurt . allemagne 10 p
40. **Dizdaroglu M., (2012)**. Oxidatively induced DNA damage: Mechanisms, repair and disease. Cancer Letters., Volume 327, Issues 1–2. 26–47.

41. **Dorchy H. (2005)** . La prise en charge des enfants et des adolescents diabétiques : expérience personnelle. Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles. 254 p
42. **Dorchy H., Negoita L., Roggemans M P. (2008)** .Chez les jeunes diabétiques, la douleur ressentie lors de l'injection d'insuline est influencée par l'hémoglobine glyquée, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles: 5-9
43. **Du X L ., Diane E., Luciano R., Ivan G .et al .(2000)**. Hyperglycemia-induced mitochondrial the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. Proc. Natl Acad. Sci. USA.vol (97) : 12222 - 12226.
44. **Duron F. et al. (2007)**. clinique et traitement des diabète, Endocrinologie, Epidémiologie. Ed Faculté :Pierre et Marie Curie. Paris. 311 p
45. **Eddouks M., Ouahidi M L., Farid O., Moufid A., Khalidi A., Lemhadri A. (2007)**. L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc. Phytothérapie, 5 : 194 - 203.
46. **Edward J., Massaro., (1977)**. Handbook of Human Toxicology. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data.Sarah Fortener. America. 276 p
47. **Elaine N M. (1998)**. Anatomie et physiologie humaines. de Boeck Université . Ed The Benjamin/commings Publishing company. Addison Wesley Longman. 4ème. Paris. 616 p
48. **Eleonore C. (2009)**.Caractérisation fonctionnelle de la glutathion peroxydase 5 murine. Thèse de Doctorat: physiologie et génétiques moléculaires. Université Blaise Pascal. 60 p.
49. **Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. (1992)**. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL, Free Rad.Biol. Med. 341 p.
50. **Ethan N. (2003)**. Habitats Formed by Human Activity. Gulf of Maine Marine Habitat Primer.8p.
51. **Fasce C F. (1982)**. Cité par Biomaghreb
52. **Favier A. (2003)**. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité Chimique, 108 - 115.
53. **Fédération Internationale du Diabète : 1-18**

54. Fisher AB., Dodia C., Manevich Y., Chen JW., Feinstein SI. (1999). Phospholipid Hydroperoxides Are Substrates for Non-selenium Glutathione Peroxidase. *The journal of biological chemistry*, (274) : 21329 - 21334 .
55. Folz R J., Guan J,et al. (1997). Mouse extracellular superoxide dismutase: primary structure, tissue-specific gene expression, chromosomal localization, and lung in situ hybridization. *Am J Respir Cell Mol Biol* (17): 393– 403
56. Fossati P ., Prencipe I. . (1982). *Clin. Chem.* .28-2077. Cité par Biomaghreb
57. Gajewski M., Katarzyna K., Bajer M. (2009). The influence of postharvest storage on quality characteristics of fruit of eggplant cultivars; *Not. Bot. Hort. Agrobot. Cluj*, 37 (2):200-205.
58. Gardes A M., Bonnefont R D., Abedinzadeh Z., Jore D. (2003). Espèces réactives de l'oxygène. Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? *L'actualité chimique*: 91-96
59. Gary F. (2002). Cofrin Center for Biodiversity. University of Wisconsin-Green Bay.
60. Gate L., Paul J. et al. (1999). Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomed and Pharmacother.*, (53), 169 – 180.
61. Ghedira K. (2005). Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique ,*Pharmacognosie, Phytothérapie*, Springer. vol.(4): 162-169.
62. Goudable J., Favier A.(1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants , *Nutrition Clinique et Métabolisme*; France 11:115-20
63. Guillaume F. (2000). Étude des mécanismes d'oxydation de flavonoides en relation avec leur activité antioxydante. effets anti- et pro-oxydants dans l'inhibition de la peroxydation lipidique par les flavonoides., Thèse: Doctorat., Sciences biologiques fondamentales et appliquées. Université Lyon, 1- 234 .
64. Guillausseau P J., Laloï M M. (2003). *La revue de médecine interne* , Physiopathologie du diabète de type 2 . elsevier ,France. 730-737
65. Guimet P., Pasquier E. (2012). Le diabète et les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Ed Collection Document Cadre Handicap International, Lyon. 106p
66. Guo Ch. (2009). Enhancing effect of *Phragmites australis* bioactive substances on the growth of *Chlorella pyrenoidosa*. *China Environmental Science* .Vol. 29(11): 1186-1189.
67. Haj M D., Ezzaher A., Neffati F., W. Douki, Gaha L., Najjar M F. (2012). Étude d'un marqueur du stress oxydant chez les fumeurs : le malondialdéhyde . Elsevier Masson SAS, *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (27): 153-158

68. **Halliwell B. (1989).** Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp Pathol.* (70) : 737 - 757.
69. **Hamadi N. (2010).** Effet du resveratrol sur les défenses antioxydantes chez les rats rendus diabétiques par l'injection de la streptozotocine. Thèse magistère: Toxicologie Cellulaire. Constantine: 64 p
70. **Hamza N. (2011)** . Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « high fat » chez la souris C57BL/6J, thèse du doctorat: science alimentaire, Constantine. 154 p
71. **Harborne J B., Herbert B. (1995).** *Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds from Plants.* Bristol: Taylor & Francis: 15-22.
72. **Hartmann T . (2007)** . From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*; 68: 2831-2846.
73. **Hong J H., Kim M J., Park M R., Kwag O G., Lee I S., Byun B H., Lee S C, Lee K B ., Rhee S J.(2004).** Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin induced diabetic rats. *Clin Chim Acta* 340, 107-115.
74. **Huijun Yu.,Junqiu L., Xiaoman L., Tianzhu Z., Guimin L., Jiacong Sh .(2005).** Kinetic studies on the glutathione peroxidase activity of selenium-containing glutathione transferase , *Biochemistry and Molecular Biology*, Volume 141: (3), July 2005, 382–389.
75. **Hulbert A J. (2005).** The importance of fatty acid composition of membranes for aging *J Theor. Biol* 234: 277-288.
76. **Jacques M., Annie F., Christian J. (2005).** les composés phénoliques des végétaux, Un exemple de métabolites secondaires d'importance.collection biologie allemand.192p.
77. **Jaques B W. (1766).** *Exposition anatomique de la structure du corps humain., TOME 3.* Amesterdam. 321 p
78. **Jean C C.(2009).** *Biologie cellulaire en 30 fiches .* Ed Dunod, Paris. 163 p
79. **Jean C Callen ., la collaboration de Roland Perasso Paris. (2005)** *biologie cellulaire des molécules aux organismes ,*Ed Dunod . 184 p
80. **Jean C M . (2010)** . un appel l'action dans la lutte contre le diabète, *Fédération Internationale du Diabète .* 18 p

81. **Jean C M . (2010)** . un appel l'action dans la lutte contre le diabete
82. **Jean L S. (2013)**. Complications du diabète de type 2, Faculté de médecine Strasbourg, France. Elsevier Masson SAS. 2013; tome 42: n°5; 839 – 848
83. **Jeffrey K Y., Sherry L ., Ravinder R.(2006)**. Altered glutathione redox state in schizophrenia. *Disease Markers* . 22 (1-2): 83–9.
84. **John F., Patrick T K W. (2010)**. Fish diseases and disorders, volume 2 Non-infectious Disorders. CABI Head Office. Fiona Harrison. 2nd Ed. North America. 214 p
85. **José M., Matés ., Francisca S J.(1999)** . Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Frontiers in Bioscienc.* (4): 339-345.
86. **Julien P. (2009)**. Bases moléculaires des défauts sécrétoires des cellules β -pancréatiques lors de la glucotoxicité. Thèse de doctorat: Biologie cellulaire et Physiopathologie. Université Bordeaux. 204 p.
87. **Kanoun K H. (2011)**. Contribution à l'étude phytochimique et activité antioxydante des extraits de *Myrtus communis* L. (Rayhane) de la région de Tlemcen (Honaine). Thèse Magister : Substances Naturelles, Activités Biologiques et Synthèse. Tlemcen: UABT. 118p.
88. **Karaa A., Labayle D. (2008)**. Pathologies digestives et soins infirmiers. 5^{ème} Ed. Wolters Kluwer. France. 147 p
89. **Karyne B. (2005)** .Une espèce exotique envahissante: Le Roseau commun ou *Phragmites australis*. OBV des fleurs. Saint Jean .25 p.
90. **Kenneth K ., John C W ., Nataliya M S., Harvey J C. (1999)**. Increase in Extracellular Glutathione Peroxidase in Plasma and Lungs of Mice Exposed to Hyperoxia . *National Institutes of Health DK33231.* (46): 715–715.
91. **Kensler T., Wakabayashi W., Biswal N S. (2007)**. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* Vol 47. Cité par Hamadi N. (2010)
92. **Khaltaev N.G et al . (1994)**, la prévention du la diabète sucré , Organisation mondiale de la santé OMS, Genève , Suisse . 113 p
93. **Kilic N., Malhatun E., Elmali E., Altan N.(1998)**. An investigation into the effect of sulfonylurea glyburide on glutathione Peroxidase activity in streptozotocininduced diabetic rat muscle tissue. *Gen Pharmacol.* Vol 30(3):399-401. Cité par Hamadi N.(2010)

94. **Kilmartin P., Zou H., Waterhouse A . (2001).** Cyclic voltammetry method suitable for characterizing antioxidant properties of wine and wine phenolics J. Agric. Food Chem., 49:1957-1965.
95. **Kirschvink N. et al. (2008).** The oxidant/antioxidant equilibrium in horses. The Veterinary Journal. (177):178–191
96. **Ktorza A., Magnan C. (2005).** Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. Laboratoire de Physiopathologie de la Nutrition, Université Paris , IDRS, France . 264 p
97. **Laborde E .(2010).** Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death. Cell Death Differ. (9): 1373–80
98. **Lahsissene H., Kahouadji A., Tijane M., Hseini S. (2009).** catalogue des plantes médicinales utilisées dans la région de zaër (maroc occidental). Revue de botanique.vol (186): 1-30.
99. **Lamprecht M., Greilberger J., Oettl K. (2004).** Analytical aspects of oxidatively modified substances in sports and exercises. Nutrition. 20(7-8): 728-730.
100. **Larsen K . (1972).** Clin . chim. Acta 66,209 Cité par Biomaghreb)
101. **Laurent G . (2007) .** Synthèse diabete. France . 25 p
102. **Leonardo L., María M M. et al.(2013).** Sustained high serum malondialdehyde levels are associated with severity and mortality in septic patients. Critical Care (6),1-11.
103. **Levine R L. (2002).** Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. Free Radic Biol Med (32), 790-796.
104. **Li Y., Cao Z., Zhu H et Michael T A. (2005).** Differential roles of 3H-1,2-dithiole-3-thione-induced glutathione, glutathione s-transferase and aldose reductase in protecting against 4-hydroxy-2-nonenal toxicity in cultured cardiomyocytes . Archives of Biochemistry and Biophysics. Vol. 439(1): 80-90
105. **Lindau S B., Shaffer J. (1993).** Expression of human catalase in acatalasemic murine SVB2 cells confers protection from oxidative damage. Free Rad Biol Med, 15 : 581 - 8.Cité par Bouldjadj Redouane.(2009).
106. **Liozon S .(2010).** Pathologies. Ed Porphyre Wolter kluwer .France. 81 p
107. **Lobo V., Patil A., (2010).**Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health.4 (8):118-128.
108. **Lyn A., Gettys., William. et al. (2009).** Biology and Control of Aquatic Plants: A Best Management Practices Handbook. Aquatic Ecosystem Restoration Foundation.

- Clemson University. published in the United States of America. Marietta. Georgia. 200p.
- 109. Maciej B., Izabela R. et al. (2009).** Antioxidant activity and total phenolic compounds in extracts of selected grasses (Poaceae). National Centre for Plant Genetic Resources .Vol. 55: (3).215-223
- 110. Maddipati KR., Marnett LJ. (1987).** Characterization of the major hydroperoxide-reducing activity of human plasma. Purification and properties of a selenium-dependent glutathione peroxidase. The Journal of Biological Chemistry. 262:17398-17403.
- 111. MADR. (2005).** Description et utilisation des Plantes médicinales de la Wilaya de Batna A.N.N , U.I.C.N ,U. C.D.B. Algérie. 6p.
- 112. Magdalena L., Circu ., Tak Y A.(2008).** Glutathione and apoptosis. Free radical recherche.42(8):689-706.
- 113. Mahmoud H. et al .(2007).** June lipid profile related to oxidative stress and antioxidants in diabetic patient. Journal of Kerbala University. College Of Medicine, Biochemistry Dept. Irqa.vol 5:(2). 1-10
- 114. Mal T K ., Narine L.(2004).** The biology of Canadian weeds. 129. Phragmites australis (Cav.) Trin. ex Steud. Canadian Journal of Plant Science.vol(84) : 365-396.
- 115. Mark R., Engle., Sharda P., Singh. et al. (2004).** Physiological role of mGSTA4-4, a glutathione S-transferase metabolizing4-hydroxynonenal: generation and analysis of mGsta4 null mouse. Toxicology and Applied Pharmacology. 194: 296-308.
- 116. Marnett L J. (1999).** Lipid peroxidation DNA damage by malondialdehyde. Mutat Res 424, 83-95.
- 117. Mauro N M. (2006) .** synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs : la (+)-anatoxine-a et la (±)-camptothécine. thèse doctorat: chimie. université Joseph Fourier – Grenoble I .186p
- 118. Medjdoub H. (2005).** Etude photochimique et Activité biologique de *Zygophyllum gslini* Coss., Thèse: Magister., Université de Telemcen., p 62.
- 119. Merck S ., Dohme.(2007).** Guide d'auto administration des soins destiné aux personnes atteintes du diabète, Federation du Diabètes de Ireland, Ed Human Health. Ireland . 16 p
- 120. Michel B., Jean C D.(2006).** Stress oxydant et vieillissement., Ed EDK SRMS. Volume 22, (3): 266-272.

121. **Mohamed Ghourri et al. (2013) .** Usage des plantes médicinales dans le traitement du Diabète Au Sahara marocain (Tan-Tan), *Journal of Animal & Plant Sciences*. Vol(17): 2388-2411.
122. **Moore K L., Dalley., Arthur F. (2001).** Anatomie Médicale , aspects fondamentaux et applications clinique. 4 éme éd. de Boeck Université. Paris. 259 p
123. **Morel A. et al . (2012) .** Evaluation de la prise en charge du diabète ,inspection général des affaires sociales. 249 p
124. **Nacoulma O. (1996).** Plantes médicinales et pratiques médicales traditionnelles au Burkina Faso, cas du plateau central, Tome I et II . Thèse de Doctorat. Université de Ouagadougou. Cité par DJOUADI A. (2012)
125. **Newman D J., Cragg G M., Snader K M. (2000).**The influence of natural products upon drug discovery. *Natural Product Report* .vol(17): 215-234.
126. **Ninfali P., Cuppini C., Marinoni S. (1996)** . Glucose-6-phosphate dehydrogenase and glutathione reductase support antioxidant enzymes in nerves and muscles of rats during nerve regeneration. *Restor Neurol Neurosci.* (2):69-75
127. **Nkhili E .(2009).** Polyphénols de l'Alimentation : Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant these Doctorat: Sciences des Aliments , Marrakech. 281p
128. **Ohkahawa H., Ohishi N.,Yagi K. (1979).** Assay of lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochemie.* (95): 351–358.
129. **OMS. (1995).** Centrafrique, coup d'œil sur la santé. Profil pays, Bangui. RCA. p 1-7
130. **OMS. (2007).** Prévention et contrôle du diabète :Une stratégie pour la région africaine de l'oms . Comité régional de l'afrique, Brazzaville, Congo . 43 p
131. **Palsamy P., Subramanian S. (2008).** Resveratrol. a natural phytoalexin., normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats.*Biomed and pharmacothe.* Vol 62. Cité par Hamadi N. (2010)
132. **Palsamy., Subramanian. (2008).** Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats. *Biomed and pharmacothe.* Vol (62): 598-605. Cité par Hamadi N. (2010).
133. **Pamplona R., Portero O M., Ruiz C., Gredilla R., Herrero A ., Barja G .(2000).** Double bond content of phospholipids and lipid peroxidation negatively correlate with maximum longevity in the heart of mammals. *Mech Ageing Dev* (112); 169-183.
134. **Pansky B. (1990).** Anatomy of the pancreas: emphasis on blood supply and lymphatic drainage. *Int J Pancreatol*; 7: 101-8

135. **Paris R. Moyse H. (1969).** Précis de matière médicale. Paris .Masso .Cité par Kanoun KH
136. **Pascal F .(2005).** Action et sécrétion de l'insuline, double jeu pour les canaux Potassiques, Centre de Recherches Biomedicales des Cordeliers. n° 8-9, vol. 21, p 694- 696
137. **Paul I. (2001).** Larousse encyclopédie des plantes médicinales. Hong Kong. 335p
138. **Peng J., Jones G L ., Watson K. (2000) .** Stress proteins as biomarkers of oxidative stress: effects of antioxidant supplements. *Free Radic Biol Med* (28), 1598-1606.
139. **Peter A., Irwin F .et al.(1988).** Oxy-radicals in molecular biology and pathology. New York : A.R. Liss. 485 p.
140. **Pillon N. (2010).** Rôle des hydroxy-alkénals, dérivés de peroxydation lipidique, dans la physiopathologie de l'insulino-résistance, Effets du 4-hydroxy-2-hexéнал et du 4-hydroxy-2-nonéнал sur les voies de signalisation et la fonction biologique de l'insuline. Thèse Doctorat: Biochimie. Lyon: ISAL. 133p.
141. **Pinto R E., Bartley W. (1969).** The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase and on an aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates. *Biochemie J.* vol.112(11): 109-115.
142. **Powers S K ., Lennon S L .(1999) .**Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc* (58): 1025-1033
143. **Procházkova D., Boušová I., Wilhelmova N. (2011).** Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia.ELSEVIER.* vol 82(4): 513–523.
144. **Ravi K., Rajasekaran S., Subramanian S. (2005).** Antihyperlipidemic effect of *Eugenia jambolana* seed kernel on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 43 : 1433 – 1439
145. **Rees M D., Kennett E C., Whitelock J M ., Davies M J. (2008).** Free radical biology & Medicine (44): 1973-2001
146. **René C.(2010).** 250 examens de laboratoire, Prescription et interprétation; 11^{eme} éd, Elsevier Masson SAS,France, 381 p
147. **Renuka B., Rajurkar Z H.,Govind T G.(2003).** Studies on levels of glutathione S-transferase, its isolation and purification from *Helicoverpa armigera*. *Current Science.*Vol (85): 1355-1360.
148. **Richter C., Park J W., Ames B N .(1988) .** Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci U S A* (85), 6465-6467

149. **Sanmugapriya E., Venkataraman S. (2006).** Studies of hepatoprotective and antioxidant actions of *Strychnos potatorum* Linn. Seeds on CCl₄ induced acute hepatic injury in experimental rats. *Journal of ethnopharmacology* 105: 154-160.
150. **Sayre L M., Moreira P I., Smith M A., Perry G. (2005).** Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease. *Ann Ist Super Sanità.* 41(2):143-164.
151. **Schéi V. (2011).** Le Diabète plusieurs besoins. Bayer Health Care. Association luxembourgeoise du diabète, 72p.
152. **Serge H. (2000).** Dyslipidémies des diabètes et des états d'insulino-résistance .Service d'endocrinologie – nutrition, CHU de Grenoble ; Laboratoire CardioStress et pathologies associées, Université Joseph Fourier, Grenoble, *Néphrologie* Vol. 21 n° 7, 345-346
153. **Serge H . (2003) .** Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) . *Corpus Médical ,France.* 1-12
154. **Sharda P., Singh., Andrzej J. et al. (2001).** Membrane association of glutathione s-transferase mgsta4-4, an enzyme that metabolizes lipid peroxidation products. *The journal of biological chemistry.* (6)4239–4232 .
155. **Shils M E., Shike M. et al .(2006).** *Modern nutrition in health and disease.* Ed Tenth. Lippincott Williams and Wilkins. 397 p.
156. **Sies H., Sharov VS., Klotz LO., Briviba K. (1997).** Glutathione peroxidase protects against peroxynitrite-mediated oxidations. A new function for selenoproteins as peroxynitrite reductase. *The Journal of Biological Chemistry.* (272): 27812-27817
157. **Silvia V., Angela A ., Stefano M. (2004).** The antioxidants and pro-antioxidants Network. *Current Pharmaceutical* Vol (10). 1677-1694.
158. **Song Ch., Minli J .et al .(2013) .** Hepatoprotective and Antioxidant Activities of the Aqueous Extract from the Rhizome of *Phragmites australis* . *Z Naturforsch C.vol.* 68 (11-12):439-44.
159. **Southon S., Gee J ., Johnson I T. (1984).** Hexose transport and mucosal morphology in the small intestine of the zinc-deficient rat. *Brit J Nutr.* Vol. 52(5): 371.
160. **Stephen C. et al.(2007).** directive pour la gestion de la glycémie post-prandiale, Fédération Internationale du Diabète (FID). Belgique . 31 p

161. **Stephen J. (2011).** The Exocrine Pancreas., Colloquim series in integrated system physiologie:from molecule to function, Ed: daneil granger and joey granger.morgan and claypool life sciences. University of Mississippi. 2 p
162. **Tessier F., Marconnet P. (1995).** Radicaux libres et systèmes antioxydants et exercice, revue Science & Sports Elsevier, Paris (10): 1-13
163. **Thierry M., Harry D . (2010).**Pré-diabète de type 2 et MODY l'avenir de la diabétologie pédiatrique. Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles, 113 p.
164. **Tilley D., John L S. (2012).** common reed phragmites australis (cav.) trin. ex steud . plant guide for common reed (phragmites australis).USDA-natural resources conservation service, Aberdeen, ID plant materials center. 58 p.
165. **Trease E., Evans W C .(1987).** Pharmacognosie. Billiaire Tindall.. Nigeria . 61-62.
166. **Trinder P. (1969).** Ann.Clin.Biochem.6, 24.Cité par Biomaghreb
167. **Turrens J F. (1997).** Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. Biosci. Rep. (17): 3-8.
168. **Valdigué P. (2000).** biochimie clinique , Ed 2ème, l'université Paul-Sabatier de Toulouse, Edition Médicales internationales, 340 p
169. **Valérie G., Dirk E. (2007).** The reed bed filters for runoff treatment : Efficiency notion. NOVATECH. France. vol.4(2):869-876.
170. **Valéry A., Romuald C., Dragoslav M., Pascal C., Lomri A. (2007).** Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases :rôle dans les maladies rhumatismales, Revue du Rhumatisme, france.elsevier,(74) 636– 643
171. **Vertuani S., Angusti A., Manfredini S. (2004).** The antioxidants and pro-oxidants network., an overview. Curr Pharm Des. Vol 10. Cité par Hamadi N. (2010)
172. **Vivienne B G . (2001).** L'insuline : protéine du 20ème siècle , 1-3
173. **Yong Z. et al.(2 0 1 2) .** Reversal of type 1 diabetes via islet β cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. University of Illinois at Chicago. Bio Med Central Ltd, USA . 11 p
174. **Young I S., Woodside J V. (2001).**Antioxidants in health and disease. J Clin Pathol (3).176-186.
175. **Ziraoui L. (2010) .** Au fait. Journal Quotidien d'Information Générale- Maroc - (851):3-15