



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

N° d'ordre : ...

N° de série : ...

Ministère d'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الشهيد حمزة لخضر الوادي

Université Echahid Hamma Lakhdar El Oued

كلية علوم الطبيعة والحياة

Faculté des sciences de la nature et de la vie

قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques

Spécialité: Biochimie Appliquée

THÈME

**Contribution à l'étude phytochimique et les
activités biologiques "*in vitro et in vivo*" de l'extrait
aqueux de *Pituranthos chloranthus* (Ghezzeb)**

Présenté Par:

M^{elle} GHEMAM HAMED Zineb

M^{elle} BEN MANSOUR Khouloud

M^{elle} SOUADKIA Chaima

M^{elle} SAYAD Ferial

Devant le jury composé de:

Président: AOUIMEUR Meriem

M.A.A, Université d'El Oued

Examineur: TLILI Mohammed Laid

M.C.A, Université d'El Oued

Promoteur: MEKHADMI Nour Elhouda

M.C.B, Université d'El Oued

Année Universitaire: 2022-2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

**“ Le savoir que l’on ne complète pas chaque
jour diminue tous les jours “**



Remerciement



Nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force et la patience d'aboutir à ce travail fructueux.

La concrétisation de ce travail n'est rendue possible que grâce au soutien et à la bonne volonté de certaines personnes à qui nous jugeons nécessaire de témoigner notre gratitude.

*Pour les joyaux de ma vie "mes parents" sont la source de ma réussite, je souhaite qu'ils trouvent à travers ce mémoire le faible témoignage de leurs efforts et sacrifices. Ce travail a été réalisé sous la direction de Madame **MEKHADMI Nour Elhouda**, en faculté sciences de la nature et de la vie à l'université Echahid Hamma Lakhdar, nous sommes très heureux d'exprimer notre profonde gratitude pour notre honneur en nous guidant dans la poursuite de ce travail. Sur l'attention que j'ai portée à cette mémoire, pour ses conseils et sa rigueur en action. Nous avons l'honneur de nous appuyer sur ses connaissances et son expérience, qui, par ses qualités humaines, resteront notre modèle.*

*Nous exprimons nos remerciements et notre gratitude à Mme **BEN AMOR Safia** pour leurs conseils et leurs orientations.*

Nos remerciements s'adressent également à tous les enseignants et tous les responsables de la faculté de sciences de la nature et la vie de l'université Echahid Hamma Lakhdar

El Oued et de hopital de Guemar et laboratoire d'analyses médicales El Medjed.

Une grande pensée pour tous mes amis (es) qui m'ont soutenue au cours de ces années.

Enfin, je remercie toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.



Dédicace

A mes chers parents

*Vous m'avez apporté le meilleur , Vous m'avez donné la vie
et l'envie de vivre.*

*Sans vous, chers parents, je ne suis qu'un corps sans âme.
Vous avez su me guider et me conseiller tout au long de mon parcours.*

Vous avez toujours su donner et donner sans compter.

*Vous avez soutenu chacun de mes choix
Que ce travail soit le témoin de votre réussite*

A tout les membres de ma famille

*Ma grande sœur Imane , mes frères Amdjad, Ayman et ma sœur et mon
jumeau Noudjoud , ma chère petite sœur Aridj.*

*A ma famille maternelle , A ma famille paternelle
Petits et grands .Que ALLAH vous bénisse et vous garde en bonne
santé.*

A mes amis et mes collègues de la promotion

*Merci pour l'aide , les échanges de connaissances et les moments
Inoubliables passés ensemble.*

Puisse ALLAH renforcer les liens d'amitié qui nous unissent

Khouloud

Dédicace

Je dédie ce travail qui été fait avec amour

*A mon très chère père l'homme, qui toujours garni mes chemins avec force
et lumière*

*A ma tendre mère la plus belle perle du monde, qui ma dirigé vers la
gloire*

A mes frères

Source de joie, avec mes souhaite de bonheur et de réussite dans la vie

A tout les gens m'aiment et m'aide dans ce travail

je vous dit merci

Zineb





Dédicace

Je tiens à dédier ce travail

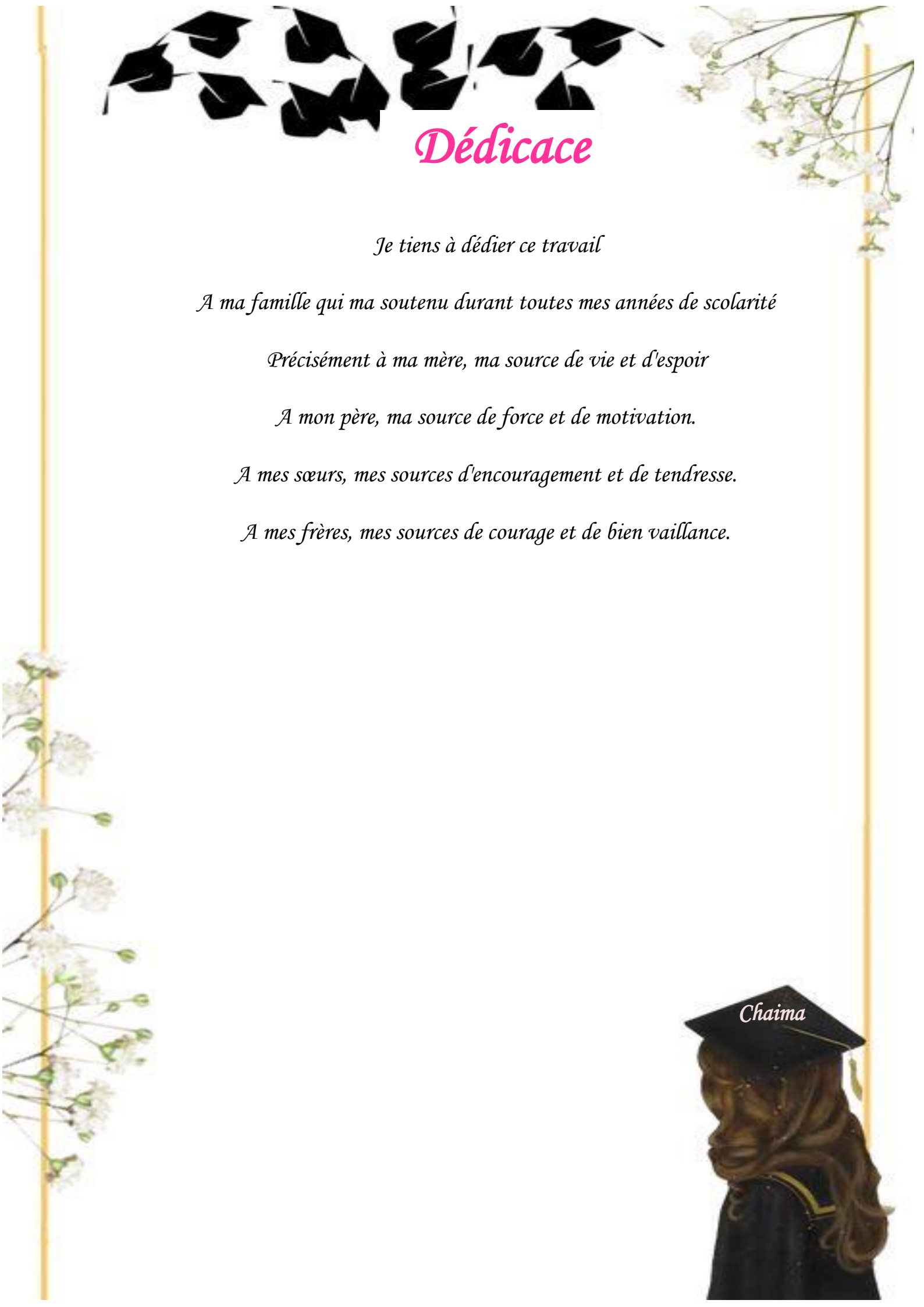
A ma famille qui ma soutenu durant toutes mes années de scolarité

Précisément à ma mère, ma source de vie et d'espoir

A mon père, ma source de force et de motivation.

A mes sœurs, mes sources d'encouragement et de tendresse.

A mes frères, mes sources de courage et de bien vaillance.



Chaima



Dédicace



Avant tout le monde ,je remercie Dieu Tout-Puissant,

et avec grand joie je dédie cet humble travail

à mon père ,

le comagnon de ma réussite et la source de ma force , et

à ma mère ,

le joyau de mon espérance et

à mes chers frères et à ma chère sœur ,

*merci d'être à mes côtés ,et à mes chers amis ,merci de m'avoir
encouragé à tout moment ,et à tous ceux qui m'ont aidé avec même un
petit sourire ou un mot d'encouragement. un petit sourire ou un mot
d'encouragement .*



Ferial

Resumé

Resumé

De nombreuses plantes sont réputées pour leur utilisation en médecine traditionnelle pour traiter de nombreuses maladies, notamment les maladies qui forment l'inflammation et le stress oxydatif, qui peuvent provoquer des maladies graves, notamment le diabète, l'une des maladies métaboliques les plus courantes au monde. sucre résultant de défauts de sécrétion ou d'action de l'insuline ou les deux, les remèdes à base de plantes commercialisés auprès des diabétiques ont fait leur chemin, presque toutes les pharmacies proposant des remèdes à base de plantes.

Afin d'étudier l'effet contre ces maladies précédemment citées, les activités biologiques d'un extrait de *P.chloranthus* ont été réalisées *in vitro* et *in vivo* au niveau des rats femelles wistar. Les résultats obtenus ont montré dans l'étude d'expériences d'évaluation d'antioxydants *in vitro* à l'aide de tests DPPH et FRAP, le résultat du DPPH IC₅₀ : $0,156 \pm 0,23$ mg/ml d'extrait par rapport à $0,0037 \pm 0,505$ mg/ml d'acide ascorbique et pour le FRAP $0,718 \pm 0.09$ mg/ml d'extrait par rapport à 0.064 ± 0.08 mg/ml d'acide ascorbique.

Dans l'étude de l'activité antidiabétique menée *in vivo* sur des rats après une période de traitement de 21 jours avec l'extrait aqueux de *P.chloranthus* à différentes doses, des résultats ont été obtenus en réalisant des dosages biochimiques sur le sang de rats, où l'on constate une similitude dans les résultats des différents critères entre le lot témoin sain et le lot traité à la dose de 500 mg/kg, qui a donné de meilleurs résultats que celui traité à la concentration de 250mg/kg. Par la suite, cet effet a été mis en évidence par une étude histologique.

Comme obtenu dans l'étude de l'activité anti-inflammatoire *in vitro*, le taux d'inhibition de l'extrait aqueux était de 82,32 % et le taux d'inhibition de l'acide salicylique (aspirine) était de 89,64 %. Concernant l'activité anti-inflammatoire *in vivo*, elle a été évaluée en mesurant le pourcentage d'inhibition de l'œdème des pattes des rats enflammés due à la carraghénine, et ce processus s'est déroulé pendant 5 heures. Nos résultats sont apparus: Le pourcentage d'inhibition de l'œdème à une dose de 250 mg/kg A (78,48%) et à la dose de 500 mg/kg a (82,88%) par rapport aux AINS de référence diclofénac (84,93%) et aspirine (89,93%).

Enfin, on peut dire que l'extrait aqueux de cette plante a une importance biologique et efficace pour le traitement de plusieurs maladies et peut être utilisé dans les remèdes à base de plantes.

Mots clés : *P. Chloranthus*, DPPH, FRAP, Stress oxydatif, Inflammation, Diabète .

تشتهر العديد من النباتات باستخدامها في الطب التقليدي لعلاج العديد من الأمراض بما في ذلك الأمراض المكونة للالتهاب والإجهاد التأكسدي الذي يمكن أن يسبب أمراض خطيرة منها مرض السكري من أكثر الأمراض شيوعا في العالم , يتميز هذا بارتفاع سكر الدم الناتج عن عيوب في إفراز الأنسولين أو عمل الأنسولين وقد اكتسبت العلاجات العشبية التي يتم تسويقها لمرضى السكر .حيث تقدم جميع الصيدليات تقريبا العلاجات الشعبية .

من أجل دراسة التأثير ضد هذه الأمراض المذكورة أعلاه ، أجريت الأنشطة البيولوجية لمستخلص من *P. chloranthus* في المختبر وفي الجسم الحي على مستوى إناث فئران ويستار. في دراسة تجارب تقييم مضادات الأكسدة في المختبر باستخدام اختبارات DPPH و FRAP ، أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها:

في DPPH نتيجة $IC_{50}: 0.156 \pm 0.23$ مجم / مل من المستخلص مقارنة بـ 0.0037 ± 0.505 مغ/ مل من حمض الأسكوربيك و في FRAP 0.718 ± 0.09 مجم/ مل من المستخلص مقارنة بـ 0.064 ± 0.08 مجم / مل من حمض الأسكوربيك.

في دراسة النشاط المضاد لمرض السكر الذي تم إجراؤه في الجسم الحي على الفئران بعد فترة علاج مدتها 21 يومًا بالمستخلص المائي *P. chloranthus* لوحظ في نتائج المعايير المختلفة بين دفعة الشاهد الصحية والدفعة المعالجة بجرعة 500 مغ / كغ مما أعطى نتائج أفضل من تلك المعاملة بتركيز 250 مغ / كغ .بعد ذلك ، تم إبراز هذا التأثير من خلال دراسة نسيجية.

كما أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في دراسة نشاطية المضادة للالتهاب *in vitro* : معدل تثبيط المستخلص المائي 82,32% نسبة ومعدل تثبيط حمض الساليسيليك (الأسبرين) 89,64% . فيما يتعلق بالنشاط المضاد للالتهاب *in vivo* ، فقد تم تقييمه عن طريق قياس نسبة تثبيط الودمة في أقدام الفئران الملتهبة بسبب مادة الكاراجينان ، وتمت هذه العملية لمدة 5 ساعات. ظهرت نتائجنا: النسبة المئوية لتثبيط الودمة بجرعة 250 مجم/ كج من المستخلص (78,48%) و بجرعة 500 مغ / كغ (82,88%) مقارنة بمضادات الالتهاب المرجعية ديكلوفيناك (84,93%) والأسبرين (89,93%) .

أخيرًا ، يمكن القول أن المستخلص المائي للنبات له أهمية بيولوجية وفعال في علاج العديد من الأمراض ويمكن استخدامه في العلاجات العشبية.

الكلمات الرئيسية : *P. Chloranthus* ، DPPH ، FRAP ، الإجهاد التأكسدي، الالتهاب، السكري.

Abstract

Abstract

Many plants are famous for their use in traditional medicine to treat many diseases, including diseases that form inflammation and oxidative stress, which can cause serious diseases, including diabetes, one of the most common metabolic diseases in the world. sugar resulting from defects in insulin secretion or action Or both, herbal remedies marketed to diabetics have caught on, with almost every pharmacy offering herbal remedies.

In order to study the effect against these aforementioned diseases, the biological activities of an extract from *P. chloranthus* were conducted *in vitro* and *in vivo* at the level of female Wistar rats. The obtained results showed in the study of *in vitro* antioxidant evaluation experiments using DPPH and FRAP tests, the result of DPPH IC₅₀: 0.156 ± 0.23 mg/ ml of extract relative to 0.0037 ± 0.505 mg/ml of ascorbic acid and for FRAP 0.718 ± 0.09 mg/ml of extract relative to 0.064 ± 0.08 mg/ml of ascorbic acid.

In the study of the antidiabetic activity carried *in vivo* on mice after a treatment period of 21 days with the aqueous extract of *P. chloranthus* in different doses, the results were obtained by carrying biochemical assays on the blood of mice, where similarity was observed in the results of the different parameters between the healthy control batch and the batch treated with a dose of 500 mg / kg, which gave better results than those treated with a concentration of 250 mg / kg. Subsequently, this effect was demonstrated by a histological study.

As obtained in the *in vitro* anti-inflammatory activity study, the inhibition rate of the aqueous extract was 82.32% and the inhibition rate of salicylic acid (aspirin) was 89.64%. Regarding the anti-inflammatory activity *in vivo*, it was evaluated by measuring the percentage of inhibition of edema in the inflamed feet of mice due to carragénine, and this process took place for 5 hours. Our results showed: Percentage inhibition of edema at a dose of 250 mg/kg A (78.48%) and at a dose of 500 mg/kg A (82.88%) compared to the reference for diclofenac (84.93%) and aspirin (89.93%).

Finally, it can be said that the aqueous extract of this plant has biological importance and is effective in the treatment of several diseases and can be used in herbal remedies.

Keywords: *P. Chloranthus*, DPPH, FRAP, Oxidative stress, Inflammation, Diabetes.

Liste des abréviations

Liste des abréviations

Abs: Absorbance
AC: Absorbance du contrôle
AG: Acide Gallique
ACTH: Adrenocorticotropie Hormone
ADN: Acide Désoxyribo Nucléique
AE: Absorbance de l'extrait
AINS: Antiinflammatoires Non Stéroïdiens
AIS: Anti-Inflammatoires Stéroïdiens
Alat: Alanine Aminotransférase
AlCl₃: Chlorure D'aluminium
ASAT: AspartateAminotransférase
ATP: Adénosyne- triphosphate
BHA: Butyl Hydroxy Anisole
BHT: Butyl Hydroxy Toluène
CLO: Ion hypochlorite
DAP: Dihydroxiacétone Phosphate
DID: Diabète Insulinodépendant
DNID : Non insulino-dependantoudiabète
DPPH : Di PhenylPicrylHydrazyl
ERA: Espèces Réactives de L'azote
ERO: Espèces Réactives de L'oxygène
FeCl₃: Trichloride de Fer
FID: La Fédération Internationale du Diabète
FRAP: FerricIon Reducing Antioxidant Power
FV: Flavonoïdes
G/L: Gramme par Litre
M mol/L: Milli mole par Litre
GJ : Glycémie a Jeun
GK: Glycérol-Kinase
GOD: Glucose Oxydase
GOT: Glutamate Transaminase
GPO :Glycérol Phosphate Oxydase
GR : Glucocorticoïdes

Liste des abréviations

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

H₂SO₄: Acidesulfurique

H₃PW₁₂O₄₀ : Acides phosphotungstique

HLA: HumanLeukocyteAntigen

HO^{*} : Radical Hydroxyle

HO₂^{*} : Radical perhydroxyle

HTA: Hypertension artérielle

I% : Pourcentage d'inhibition

IA-2: Islandantigen 2

IC₅₀: Pourcentage D'inhibition De 50%

IL-2 : Interleukine -2

K₃[Fe(CN)₆ : Ferricyanure de potassium

Kg : Kilogramme

L : Litre

LDH : Lactate déshydrogéné

LPL : Lipoprotéines lipases

MDH: Malate Déshydrogénase

Mg: Magnésium

Na₂CO₃ : Bicarbonatedesodium

NADPH: Nicotinamide AdenineDiphosphate Réduit

nm: Nanomètre

¹O₂ : Oxygène singulet

O₂^{*-} : Anion superoxyde

OH : Hydroxyde

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ONOO: Peroxynitrite

ONOOH :Nitreperoxyde

P. chloranthus : *Pituranthos chloranthus*

PEB: Poids de l'Extrait Brut

PG12: Prostacycline

PGE2: Prostaglandine E2

PMV: Poids de matière végétale

POD : Peroxydase

PPT: Polyphénols totaux

Liste des abréviations

R: Rendement

RLO: Radicaux Libres d'oxygène

RO^{*}: Radical alkoxy

ROO^{*}: Radical peroxy

ROS: Reactive Oxygen Species

TCA: Acide trichloracétique

TG: Triglycerides

TGO: Glutamate Oxalocetate Transaminase

TGP: Glutamate Pyruvate Transaminase

µl: Microlitre

UV: Ultra-violet

W₈O₂₃: oxyde bleu de tungstène

%: Pourcentag

Liste des figure

Liste des figure

Figure 01: Distribue des plantes de la famille des Apiacées dans le monde (Esside, 2018)	7
Figure 02: <i>Pituranthos chloranthus</i> dans les régions sahariennes (Ferhi <i>et al.</i> , 2014).....	8
Figure 3: Structure du noyau phénolique (Cheynier, 2005).	11
Figure 4 : Structure de base des flavonoïdes (Azzi, 2016).	12
Figure 5: Structure de quelques classes des flavonoïdes (Benzaoui et Houari, 2016)	12
Figure 6: Classification des tannins selon leur structure chimique (Wilfred et Ralph, 2006)	14
Figure 7: La structure de tannins hydrolysables (Azzi, 2016).	15
Figure 8 : Structure chimique de quelques tannins hydrolysables (Crestini et Lange, 2015).	15
Figure 9: La structure de tannins condensés (Azzi, 2016).	15
Figure 10: La balance d'équilibre entre les systèmes pro oxydants et antioxydants.....	19
(Favier, 2006).....	19
Figure 11 : physiopathologique du diabète de type 1(Kharroubi et Darwish, 2015).....	25
Figure 12 : physiopathologique du diabète de type 2(Kharroubi et Darwish, 2015).....	27
Figure 13: Plante <i>Pituranthos chloranthus</i> (Mekhadmi, 2021).....	37
Figure 14: Carte géographique de l'Algérie montrant la zone de récolte de plante étudiée El Menia ¹	37
Figure 15: Phase d'adaptation et suivi des rattes (Originale, 2023).....	38
Figure 16 : Protocole de préparation de l'extrait aqueux de la <i>Pituranthos chloranthus</i>	41
Figure 17: Différentes étapes du dosage des polyphénols totaux (PPT) d'extrait aqueux	45
Figure 18: Différentes étapes du dosage des flavonoïdes (FV) d'extrait aqueux.....	46
Figure 19: Administration de extrait aqueux par voie orale à l'aide d'une seringue de gavage (Originale, 2023).....	47
Figure 20: Réaction de test DPPH (2,2 Diphenyl 1 picryl hydrazyl) (Yacooba <i>et al.</i> , 2018)	48
Figure 21: Réduction d'un complexe tripyridyltriazine ferrique [(Fe(III)-TPTZ) ₂] en un complexe tripyridyltriazine ferreux [(Fe(II)-TPTZ) ₂] par un antioxydant (AH) (Anh-Dao <i>et al.</i> , 2022)	50
Figure 22: Injection intra péritonéale d'alloxane pour induction du diabète (Originale, 2023)	51
Figure 23: Schéma récapitulatif du protocole expérimental	53
Figure 24: Mesure du diamètre de gonflement de la patte à l'aide d'un pied de micromètre digital (Originale, 2023).....	64
Figure 25 : Schéma récapitulatif les étapes de l'activité anti-inflammatoire in vivo de l'extrait aqueux	65
Figure 26: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des phénols totaux	70

Liste des figure

Figure 27: Courbe d'étalonnage de quercétine pour le dosage des flavonoïdes.....	70
Figure 28: Évolution du poids (g) des rattes lors d'une étude et suivi toxicité de l'extrait de <i>Pituranthos chloranthus</i>	72
Figure 29: IC50 d' extrait de <i>Pituranthos chloranthus</i> et de standard	74
Figure 30: Résultats de l'absorbance 0.5 de l' acide ascorbique et de l'extrait aqueux par le test du pouvoir réducteur FRAP	76
Figure 31: Évolution du poids corporel (g) pour tous les lots des rattes durant l'expérimentation ..	78
Figure 32: Évolution de la glycémie (g/l) pour tous les lots des rattes durant l'expérimentation.....	80
Figure 33: Variation des poids relatifs des organes internes des souris femelles après sacrifice	82
Figure 34: Cercle des corrélations, projection des variables sur le plan (1x2)	84
Figure 35: analyse combinaison entre ACP et ANOVA des paramètres biochimiques des groupes étudiées.....	85
Figure 36: Étude histologiques du foie pour tous les lots	89
Figure 37: Étude histologiques des reins pour tous les lots	90
.....	92
Figure 38: Étude histologiques du cœur pour tous les lots	92
Figure 39: Étude histologiques du rate pour tous les lots	92
Figure 40: Histogrammes représentant le pourcentage de l'inhibition de l'œdème induit par la carraghénine des différents extraits (250 mg/kg, 500mg/kg) et des standards.	96

Liste de tableau

Liste de tableau

Tableau 1: Classification botanique de <i>Pituranthos chloranthus</i>	8
Tableau 02: Exemples des espèces radicalaires de l'oxygène (Foyer et Noctor,2005)	20
Tableau 03 : Exemple des espèces non radicalaires oxygénées (Foyer et Noctor,2005).....	20
Tableau 04: Matériel utilisés lors des expérimentation	39
Tableau 05: Produits chimique utilisés lors de l'expérimentation.....	40
Tableau 06: Réactifs et indicateurs du métabolites secondaires (Harchaoui, 2019)	44
Tableau 07: Caractéristiques de l'extrait végétal et son rendement	67
Tableau 08: Test phytochimique d'extrait aqueux de <i>Pituranthos Chluranthus</i>	68
Tableau 09: Résultats de la teneur totale en phénols et flavonoïdes	70
Tableau 10: Résultats de l'absorbance 0.5 de l' acide ascorbique et de l'extrait aqueux par le test du FRAP	75
Tableau 11: Évolution du poids corporel (g) des rattes diabétiques traités et témoin durant l'expérimentation.....	78
Tableau 12: Évolution de la glycémie (g/l) chez rattes traités et témoin durant l'expérimentation .	80
Tableau 13: Variation du poids relatif des organes (Foie, rein, Cœur et Rate)	81
Tableau 14: Dosage des paramètres biochimiques	83
Tableau 15: Concentration et dénaturation (%) de l'albumine d'œuf de l'extrait aqueux et d'acide acétylsalicylique	93
Tableau 16: Effet des extraits et des anti-inflammatoires de référence utilisés dans la présente étude sur l'œdème plantaire induit par la carraghénine chez les rats.	95

Sommaire

Remerciement	
Dédicace	
Dédicace	
Resumé	
Liste des abréviations	I
Liste des figure.....	IV
Liste de tableau	VI
Sommaire	VII
INTRODUCTION	1

Première partie Synthèse bibliographique

Chapitre I Présentation de la plant étudiier

I. Plantes médicinales	6
II. Généralités sur la famille des Apiacées	6
III. Genre Pituranthos	7
IV. Plante Pituranthos chloranthus.....	7
IV.1. Morphologie et description botanique	7
IV.2. Position systématique de Pituranthos chloranthus	8
IV.3. Habitat et répartition géographique	9
IV.4. Médecine traditionnelle et connaissance locale	9
IV.5. Métabolites secondaires	10
IV.5.1. Polyphénols.....	10
IV.5.1.1. Définition de polyphénols	10
IV.5.1.2. Classification des polyphénols	11
IV.5.1.2.1. Flavonoïdes.....	11
IV.5.1.2.1.1. Définition.....	11
IV.5.1.2.1.2. Structure chimique et classification	12
IV.5.1.2.1.3. Intérêts et effets biologiques des flavonoïdes	13

Sommaire

IV.5.1.2.2. Tannins	13
IV.5.1.2.2.1. Définition.....	13
IV.5.1.2.2.2. Classification des tannins.....	14

Chapitre II Activités biologiques

I. Activité biologique.....	18
I.1. Définition d'activité biologique.....	18
I.2. Activités antioxydants.....	18
I.2.1. Définition du stress oxydatif.....	18
I.2.2. Radicaux libres.....	19
I.2.2.2. Différentes types des radicaux libres	19
I.2.2.2.1. ERO radicalaires	19
I.2.2.2.2. ERO non radicalaires :	20
I.2.2.3. Origine des radicaux libres	20
I.2.2.4. Conséquences du stress oxydant et radicaux libres:	21
I.2.3. Système de défenses d'antioxydants.....	21
I.2.3.1. Définition	21
I.2.3.2. Types d'antioxydants	21
I.2.3.2.1. Antioxydants naturels.....	21
I.2.3.2.2. Antioxydants synthétiques:	22
I.3. Activité antidiabétique.....	22
I.3.1. Définition du diabète.....	22
I.3.2. Critères de diagnostics.....	23
I.3.3. Epidémiologie.....	23
I.3.3.1. Diabète dans le monde.....	23
I.3.3.2. Diabète en Algérie.....	23
I.3.4. Classification.....	24
I.3.4.1. Diabète de type1 (le diabète insulino-dépendant DID).....	24
I.3.4.1.1. Définition.....	24
I.3.4.1.2. Physiopathologie.....	24
I.3.4.2. Diabète de type 2 (non insulino-dépendantou diabète del'adulte).....	25
I.3.4.2.1. Définition.....	25

Sommaire

I.3.4.2.2. Physiopathologie.....	26
I.3.4.3. Diabète gestationnel.....	27
I.3.4.4. Autres types spécifiques de diabète (diabète secondaire).....	28
I.3.5. Facteurs de risqué.....	28
I.3.6. Complication du diabète.....	28
I.3.6.1. Complications métaboliques aiguës.....	28
I.3.6.2. Complications chroniques (dégénératives).....	29
I.3.7. Traitement.....	29
I.3.7.1. Mesures hygiéno-diététiques.....	29
I.3.7.1.1. Équilibre alimentaire.....	29
I.3.7.2. Traitement médicamenteux.....	29
I.3.7.2.1. Médicaments oraux.....	29
I.3.7.2.2. Insulinothérapie.....	30
I.3.7.3. Traitement traditionnel par les plantes médicinales antidiabétiques.....	30
I.3.8. Méthode Induction de diabète expérimental.....	30
I.4. Activité anti-inflammatoire.....	31
I.4.1. Inflammation.....	31
I.4.1.1. Définition.....	31
I.4.2. Anti-inflammatoires.....	32
I.4.2.1. Définition.....	32
I.4.2.2. Types Anti-inflammatoire.....	32
I.4.2.2.1. Anti-inflammatoire non stéroïdiens.....	32
I.4.2.2.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens:.....	33

Deuxième Partie Expérimentale

Chapitre I Matériel et Méthode

I. Matériel d'étude.....	36
I.1. Matériels biologiques.....	36
I.1.1. Matériel végétal.....	36
I.1.1.1. Récolte, Séchage et broyage Pituranthos chloranthus.....	36
I.1.1.2. Répartition géographique de la zone de récolte de Pituranthos chloranthus.....	37
I.1.2. Matériel animale.....	38
I.1.2.1. Élevage.....	38

Sommaire

I.1.2.2. Régime alimentaire	38
I.2. Matériel de Laboratoire	39
I.2.1. Appareil et équipements	39
II. Méthode d'étude	40
II.1. Préparation de l'extrait aqueux par macération.....	40
II.2. Calcul du rendements de Pituranthos chloranthus en extrait sec	42
II.3. Test pytochimique.....	42
II.3.1. Test des polyphénole.....	42
II.3.2. Test des flavonoïdes.....	42
II.3.4. Test des sucres réducteurs	43
II.3.5. Test des alcaloïdes	43
II.3.6. Test des saponosides	43
II.3.7. Test des Terpénoïdes (Test de Slakowski)	43
II.4. Analyse quantitative des composés phénoliques.....	44
II.4.1. Dosage des polyphénols totaux	44
II.4.1.1. Principe:	44
II.4.1.2. Mode opératoire.....	44
II.4.2. Dosage des flavonoïdes	45
II.4.2.1. Principe	45
II.4.2.2. Mode opératoire.....	45
II.5. Étude de la toxicité d'extrait aqueux de Pituranthos chloranthus	46
II.5.1. Les animaux de tests de toxicité.....	46
II.5.2. Observation	46
II.6. Étude des l'effet biologiques de l'extrait d'aqueux de Pituranthos chloranthus.....	47
II.6.1. Evaluation de l'activité antioxydante in vitro.....	47
II.6.1.1. Test du piégeage du radical libre (DPPH)	47
II.6.1.1.1. Principe du test	47
II.6.1.1.2. Mode opératoire	48
II.6.1.1.3. Pourcentage d'inhibition.....	48
II.6.1.1.4. Calcul de la concentration inhibitrice de 50% (IC ₅₀)	49

Sommaire

II.6.1.2. Test de la réduction du fer FRAP (Ferric Reducing-Antioxidant Power).....	49
II.6.1.2.1. Principe	49
II.6.1.2.2. Mode opératoire	50
II.6.2. Evaluation des l'activités antidiabétique de <i>Pituranthos chloranthus</i> in vivo.....	51
II.6.2.1. Induction du diabète expérimental	51
II.6.2.2. Traitement des animaux	52
II.6.2.3. Paramètres suivis durant le traitement	54
II.6.2.3.1. Poids corporel	54
II.6.2.3.2. Glycémie	54
II.6.2.4. Sacrifice et prélèvement de sang et des organes	54
II.6.2.5. Méthode de dosage des paramètres biochimique	54
II.6.2.5.1. Dosage du glucose.....	55
II.6.2.5.2. Méthode de dosage des paramètres de métabolisme des carbohydrates et lipides	55
II.6.2.5.2.1. Dosage des triglycérides	55
II.6.2.5.2.2. Dosage du cholestérol total.....	56
II.6.2.5.3. Méthode de dosage des paramètres de métabolisme protéique	57
II.6.2.5.3.1. Dosage de l'urée sérique.....	57
II.6.2.5.3.2. Dosage de la créatinine	58
II.6.2.5.4. Méthode de dosage des paramètres de l'activité enzymatique	58
II.6.2.5.4.1. Dosage de l'activité de l'aspartate aminotransférase (ASAT).....	58
II.6.2.5.4.2. Dosage de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT)	59
II.6.2.6. Préparation des échantillons des coupes histologiques	59
II.6.2.6.1. La fixation.....	59
II.6.2.6.2. Déshydratation.....	60
II.6.2.6.3. Eclaircissement, Imprégnation et Inclusion (Enrobage)	60
II.6.2.6.4. Réalisation des coupes	60
II.6.2.6.5. Déparaffinage	60
II.6.2.6.6. Réhydratation	60
II.6.2.6.7. Coloration :	61
II.6.2.6.8. Observation au microscope	61

Sommaire

II.6.2.7. Analyses statistiques.....	61
II.6.3. Evaluation des l'activités anti- inflammatoire de Pituranthos chloranthus	62
II.6.3.1. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire in vitro.....	62
II.6.3.2. Evaluation de l'activité anti inflammatoire in vivo	62
II.6.3.2.1. Principe	63
II.6.3.2.2. Protocole expérimental.....	63
II.6.3.2.3. Mesure de l'œdème	64

Chapitre II Résultats et Discussion

III. Résultats	67
III.1. Rendement de l'extraction.....	67
III.2. Analyses qualitative de la plante.....	67
III.2.1. Résultats de l'étude phytochimique	67
III.3. Détermination des teneurs des composés bioactifs.....	69
III.3.1. Dosage des polyphénols et des flavonoïdes.....	69
III.4. Résultats test de toxicité de Pituranthos chloranthus	72
III.5. Evaluation de l'activité antioxydante de Pituranthos Chluranthus	73
III.5.1. Résultats Test Piégeage du radical libre DPPH*	73
III.5.2. Résultats Test du FRAP.....	75
III.6. Évaluation des l'activités antidiabétique de Pituranthos chloranthus in vivo	77
III.6.1. Résultats de l'induction du diabète chez les rattes	77
III.6.2.1. Évaluation du poids corporel	78
III.6.2.2. Évolution de la glycémie.....	79
III.6.3. Paramètres après sacrifice	81
III.6.3.1. Variations du poids relatif des organes	81
III.6.3.2.1. Dosage de glucose sérique	85
III.6.3.2.2. Dosage des paramètres de métabolisme des carbohydrates et lipides	86
III.6.3.2.2.1. Dosage de cholestérol.....	86
III.6.3.2.2.2. Dosage des triglycérides	86
III.6.3.2.3. Dosage des paramètres de métabolisme protéique	87
III.6.3.2.3.1. Dosage de l'urée	87

Sommaire

III.6.3.2.3.2. Dosage de créatinine	87
III.6.3.2.4. Dosage des paramètres de l'activité enzymatique.....	88
III.6.3.2.4.1. Dosage de transmirases TGO.....	88
III.6.3.2.4.2. Dosage de transmirases TGP	88
III.6.3.3. Étude histologiques	88
III.6.3.3.1. Étude histologiques du foie	88
III.6.3.3.2. Étude histologiques des rein.....	90
III.6.3.3.4. Étude histologiques de rate	92
III.7. Évaluation des l'activités anti-inflammatoire de Pituranthos chloranthus	93
III.7.1. Étude des l'activités anti-inflammatoire in vitro	93
III.7.2. Étude des l'activités anti-inflammatoire in vivo.....	94
CONCLUSION	97
BIBLIOGRAPHIE.....	100
ANNEXES	125

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Historiquement, les plantes ne sont pas seulement une source de nutriments mais ont également été largement utilisées dans les remèdes traditionnels pour les problèmes de santé, et cela a été mentionné dans les littératures anciennes, Arabe, Chinoise, Egyptienne, Hindoue, Grecque et Romaine (Kamatou *et al.*, 2017) et entre 70 et 95% de la population vivant dans les pays en voie de développement recourt aux plantes médicinales pour les traitements primaires faute d'accès aux médicaments prescrits. Ces effets thérapeutiques sont dus à la présence de divers composés chimiques à activités Biologiques, notamment des métabolites secondaires tels que les alcaloïdes, les flavonoïdes, les polyphénols, les polyterpènes, les saponosides, les stérols et les tanins... et qui sont utilisés dans les traitements comme inhibiteurs d'enzymes, antioxydants, antidiabétiques, antibactériens, anticancéreux, antifongiques, diurétiques etc ... (Hartman, 2007; Koffi *et al.*, 2009; Khacheba *et al.*, 2014; León-González *et al.*, 2018).

La médecine traditionnelle basée sur l'utilisation des plantes médicinales pour le traitement de nombreuses maladies, dont le diabète sucré, Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par un trouble au niveau de la régulation du métabolisme des glucides entraînant une hyperglycémie (ADA, 2010). Les résultats statistiques de 2017 montrent que 451 millions de personnes vivaient avec le diabète dans le monde, ce chiffre passera à 693 millions d'ici 2045 (Cho *et al.*, 2018). En Afrique, les estimations sont évaluées à 7 millions de diabétiques (Bouchenak *et al.*, 2018). Par ailleurs, Le diabète sucré est caractérisé aussi par une hyperglycémie et une insuffisance de sécrétion ou d'action d'insuline endogène (Derouiche *et al.*, 2017). Le diabète est généralement accompagné par une augmentation de la production des radicaux libres ou des défenses antioxydantes altérées (Ceriello *et al.*, 2000) ce qui induit un état de stress oxydatif (Kumar et Pandey, 2013).

D'un autre côté, les métabolites secondaires agissent également comme anti-inflammatoires. L'inflammation est définie comme la réponse défensive du corps à diverses attaques, qui peuvent être d'origine physique, chimique ou biologique (réponse immunitaire) ou infectieuse (Dièye *et al.*, 2006). L'inflammation peut parfois être nocive en raison de l'agressivité de l'agent pathogène, sa persistance et le site de l'inflammation, par des anomalies dans la régulation du processus inflammatoire, soit par des anomalies quantitatives ou qualitatives des cellules impliquées dans l'inflammation (Johanna, 2013).

Parmi les plantes médicinales les plus utilisées et qui ont un grand intérêt antidiabétique et hypoglycémiant pour l'Algérie et les pays voisins (Tunisie et Maroc), on trouve *Pituranthos* *Chloranthus* qui appartient à une famille des *Apiacées* et connu localement sous le nom de «

INTRODUCTION

Guezzah » . Cette dernière est recommandée pour le traitement de plusieurs maladies (Mostepha *et al.*, 2007; Yangui *et al.*, 2009).

L'objectif essentiel de notre travail est évaluée l'activité antidiabétique et antioxydant et anti-inflammatoire *in vivo* et *in vitro* de l'extrait aqueux de *Pituranthos Chloranthus* .

Ce travail qui est subdivisé en deux parties essentielles :

- ❖ La partie théorique: est consacré à une synthèse bibliographique, qui constitué de deux chapitres
 - La première chapitre : présentation de la plante étudiée «*Pituranthos Chloranthus* ».
 - La deuxième chapitre: les activités biologiques (le diabète ,le stress oxydant , l'inflammation).
- ❖ La partie pratique : concerne la partie expérimentale, qui comporte deux chapitres ; l'un sur les matériels et les méthodes de travail; Le deuxième chapitre: la discussion des résultats obtenus suivi par conclusion.

Première partie

Synthèse bibliographique





Chapitre I

Présentation de la plante à étudiée

I. Plantes médicinales

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plante médicinale désigne toute plante qui contient un ou de nombreuses substances (principe actif) pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont précurseurs dans la synthèse de médicaments utiles (Adoumou *et al.*, 2012; Radjah, 2020). Par conséquent, ces plantes sont des médicaments botaniques qui ont des propriétés médicinales et peuvent également avoir aliments, épices ou utilisations pour la santé (Haraj, 2018).

II. Généralités sur la famille des *Apiacées*

Les *Apiacées* (*Apiaceae*) précédemment appelées Ombellifères, regroupent environ 3000 espèces réparties en 469 genres répartis dans toutes les zones tempérées mais surtout dans l'hémisphère nord et est distribué sur tous les continents du monde (figure 1) et en particulier sur le continent asiatique (Boitineau, 2010). En Algérie, 55 genres de 117 espèces sont inclus, dont 24 endémiques. Les *Apiacées* du désert diffèrent les unes des autres et leur dessin ne présente pas de grandes difficultés si ce n'est pour distinguer les espèces du genre *Pituranthos*. Pour toute identification, il est très important de récolter des spécimens portant des fruits mûrs (Haloui et Driouech, 2019). les plantes de cette famille ont les caractéristiques suivantes:

- **Appareil végétatif** : Ce sont principalement des herbes annuelles par exemple les cerfeuil, des bisannuelles tel que les carottes ou moins souvent des vivaces (Bolineau, 2010; Filliat, 2012).
- **L'inflorescence ou ombelle** : elle définit la famille, l'ombelle est composée des pédoncules floraux ou rayons, s'écartant fortement du même point, et ses fleurs fleurissent au même niveau (Dridi, 2017)
- **La tige** : patte contenant les phalanges est creuse à l'exception des nœuds, qui sont souvent ailés (Kadouri et Tabaa, 2019).
- **la feuille** : les feuilles sont le plus souvent composées plumeuses avec des folioles plumeuses également placées en alternance sur la tige, Ils sont souvent pétiolés et avec bases de gaine larges et ont souvent des parfums distinctifs car elles contiennent des huiles volatiles de composition variable (Zidi, 2012).
- **Des canaux sécrétoires**: sont présents dans les feuilles, les tiges, les racines et les fruits, mais ils sont plus fréquents dans le parenchyme cortex et moelle des tiges et dans l'écorce secondaire de la racine (Dahia, 2009).

- **Les fruits** : sont souvent cannelés et contiennent des substances oléagineuse et Odorantes, constituées par diakène et se décomposant en ses 2 parties (méricarpe) (Boussouf et Menaâ, 2020).

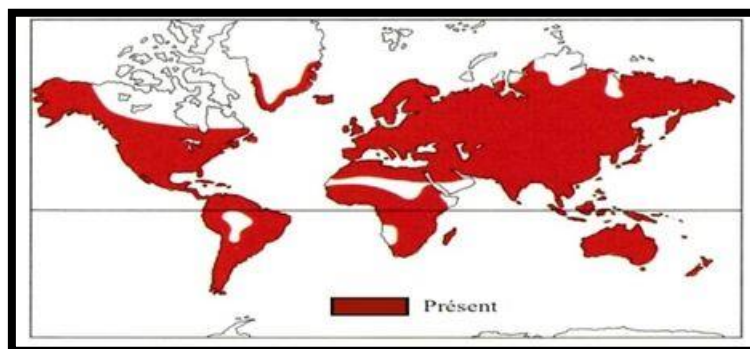


Figure 01: Distribue des plantes de la famille des Apiacées dans le monde (Esside, 2018)

III.Genre *Pituranthos*

Cette plante a été mentionnée pour la première fois par Abu al-Khair al-Ishbili dans son livre publié en 1990 et l'a appelé "Aljân", tandis qu'Ibn Al-Bitar l'a appelé "Guzzah" et a indiqué qu'il a été trouvé dans Tunisie et Egypte (Kadouri et Tabaa ,2019) .

Le genre *Pituranthos* contient plus de 20 espèces, dont certaines sont spécifiques à l'Afrique du Nord, et souvent trouvées dans régions arides ou désertiques (Dahia, 2009), dont le potentiel floral algérien de ce genre quatre espèces endémiques (Lograda *et al.*, 2013; Mosbah, 2013):

1. *Pituranthos reboudii* (Coss. et Dur) Benth. et Hook.
2. *Pituranthos scoparius* (Coss. et Dur) Benth. et Hook.
3. *Pituranthos battandieri* Maire.
4. *Pituranthos chloranthus* Benth. et Hook .

IV.Plante *Pituranthos chloranthus*

IV.1.Morphologie et description botanique

Pituranthos chloranthus est une plante vivace annuelle qui se présente sous la forme d'un bouquet qui se ramifie à partir de la base (figure 2) et dont l'odeur se rapproche de celle Basbasse, c'est pourquoi on l'appelle Basbasse el Berry, sa longueur atteignant 80 cm, mais avec une taille moyenne de 50 centimètres .Ses feuilles sont petites, plumeuses le long de la tige, tombant rapidement, c'est donc une plante sans feuilles.Ses fleurs sont très petites, réunies en une inflorescence complexe sur les bords, qui a une couleur blanc verdâtre, hermaphrodite régulière. Il

contient 5 sépales verts et 5 pétales verdâtres séparés portant des veines larges et duveteuses, des stigmates vert jaunâtre et cinq étamines incurvées vers l'intérieur. Quant aux fruits, ils sont couverts de poils fins de forme ovale qui contiennent deux graines aromatiques. Il fleurit en premier ressort, entre mars et avril (Quézel & Santa, 1963; IUCN., 2005; Dahia, 2009; Touil, 2009; Ferhi *et al.*, 2014)



Figure 02: *Pituranthos chloranthus* dans les régions sahariennes (Ferhi *et al.*, 2014)

IV.2. Position systématique de *Pituranthos chloranthus*

Le mot *Pituranthos* dérive de 2 mots grecs, anthus = fleur et Pituron = son de blé, *Chloranthus* : vert-fleuri. Arabe: Gouzah (Guezzah). Berbère : Tattayt (SBF, 2011). L'espèce *P. chloranthus* est classée d'après (Dupont et Guignard, 2007; Touil, 2009) comme suit dans le Tableau 1:

Tableau 1: Classification botanique de *Pituranthos chloranthus*.

Règne	Plantae (Eucaryote)
Sous-règne	Tracheobionta (Cormophytes)
Embranchement	Spermatophytes (plantes à graine)
Sous-embranchement	Angiospermes
Division	Magnoliophyta
Classe	Eudicots
Sous-classe	Austéridées
Ordre	Apiales
Famille	Apiaceae (L)
Genre	<i>Pituranthos</i>
Espèce	<i>Pituranthos chloranthus</i> (Coss. & Dur.) Benth. et Hook
Noms vernaculaires	Qessou , zaza , qaza , guezzah, Fenouil sauvage...

IV.3.Habitat et répartition géographique

L'espèce *Pituranthos chloranthus* est une plante endémique du Sahara septentrional et central de nord-africaine (Chehma, 2005; Aloui *et al* ,2015) (Algérie, Tunisie, Maroc et Egypte). On le trouve au Sahara central (Tassili des Ajers et Hoggar) et occidental jusqu'à EL Golea et au Tademaït au sud.

L'espèce *Pituranthos chloranthus* est souvent poussée spontanément dans des habitats sec ou désertiques avec des précipitations ne dépassant pas 120 mm par an. La plante prospère dans des sols pierreux, des oueds non salins, parcours de lits d'oueds (Oued Metlili), Parcours de hamadas (Lakhdari,2022). Plantes vivaces pâturées par les chameaux dans le sud-ouest algérien(plante occasionnellement appréciée) (Bouallala *et al.*, 2011).

IV.4. Médecine traditionnelle et connaissance locale

En la médecine traditionnelle algérienne, *Pituranthos chloranthus* est utilisée pour traiter de nombreuses maladies telles que la fièvre, l'hépatite, l'asthme, le diabète, les difficultés digestives et les infections des vois urinaires (Mighri *et al* ,2015; Boussoufe et Menaa 2020) et également utilisée dans le traitement des piqure de scorpion, comme elle a le potentiel d'affaiblir le croissance des cellules cancéreuses de la peau humaine, elle peut également être utilisé en medecine vétérinaire traiter l'infection cutanée des moutons (Boussouf et Menaa, 2020).

Les Tawaraqs mangent ses jeunes tiges et racines après les avoir épluchées, et les rameaux fleuris sont trempés dans l'eau pour obtenir une solution sucrée, qu'ils utilisent comme tonique (Antolovich *et al* ., 2002).

En Tunisie, les tiges de *Pituranthos chloranthus* sont utilisées en culture comme paille pour le séchage des figues, soit telles que insecticide, soit pour la désinfection des sols (Sabouni, 2015; Mighri *et al.*, 2015; Ben Nasr *et al.*, 2020).

Au Maroc, les Berbères mangeant crus les jeunes pousses et l'intérieur des racines, ils mélangent les parties aériennes de cette plante avec de la cendre pour savourer les viandes rôties et les tourtes (Lakhdari, 2022). Elle a aussi utilisée comme un conservateur alimentaire, et il a un rôle important dans l'antiseptique en limitant la prolifération des micro-organismes pathogènes (Dahia *et al* , 2007).

- Ces effets thérapeutiques sont dus à la présence de divers composés chimiques à activités biologiques, notamment des métabolites secondaires comme les alcaloïdes, les flavonoïdes, les polyphénols, les polyterpènes, les saponosides, les stérols, les tanins... (Guessan *et al.*, 2009)

IV.5. Métabolites secondaires

Les métabolites secondaires ont une distribution limitée dans les différentes espèces végétales. Ils ont des fonctions très importantes pour la survie et la propagation des plantes qui les produisent, en tant que signaux chimiques, pour défendre leur producteur contre les herbivores et les agents pathogènes. Ils participent aux réponses allopathiques (compétition entre les plantes pour la germination et la croissance) (Larbi et Amrous, 2018).

D'une extraordinaire diversité structurale mais produites en faible quantité, ces molécules déterminent le mode d'origine d'une espèce, d'une famille ou d'un genre d'une plante et permettent parfois d'établir une taxonomie chimique (Boussouf et Menaa, 2020) .

Composés phénoliques, terpènes et alcaloïdes. Chacune de ces classes contient un groupe très diversifié de composés qui ont une très large gamme d'activité en biologie humaine et sont des « exemples de métabolites secondaires » (Larbi et Amrous, 2018; Boussouf et Menaa, 2020) .

IV.5.1. Polyphénols

IV.5.1.1. Définition de polyphénols

Les polyphénols sont des molécules que les plantes fabriquent au cours de leur métabolisme secondaire pour se défendre contre les agressions environnementales. Les composés phénoliques jouent également un rôle important dans la santé humaine en raison de leurs diverses activités pharmacologiques telles qu'antivirales, anti-inflammatoires, anticancéreuses, antiallergiques, antimicrobiennes, cardioprotectrices.

De plus, ils peuvent empêcher la modification oxydative en neutralisant et en éliminant les radicaux libres, ou réduire les métaux grâce à leurs activités antioxydantes (Ladoh *et al.*, 2015). Ils sont localisés dans différentes parties des plantes (racines, tiges, feuilles, fleurs, pollen, fruits, graines et bois) selon le type de plante et le groupe polyphénolique considéré (Hadri, 2015). Ces composés comprennent de nombreuses molécules et représentent l'un des groupes les plus importants du règne végétal.

Comme définition, les polyphénols sont des composés phénoliques hydrosolubles, de poids moléculaire compris entre 500 et 3000 Dalton, ils résultent bio génétiquement de deux voies synthétiques principales, la voie de shikimate et d'acétate .L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'un cycle aromatique (benzoïque) portant au moins un groupement hydroxyles libres ou engagés (figure 3) dans une autre fonction chimique (éther, méthylique, ester, sucre...) .La structure de ces composés varie, des molécules simples (acides phénoliques simples) aux molécules hautement polymérisées (tanins condensés) (Gobbi et Khebbaz ,2014).

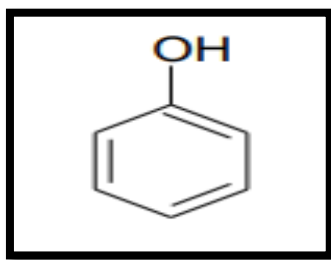


Figure 3: Structure du noyau phénolique (Cheynier, 2005).

IV.5.1.2. Classification des polyphénols

On peut distinguer les différentes classes des polyphénols en se basant d'une part, sur le nombre d'atomes constitutifs et d'autre part, sur la structure de squelette de base (Behih et Ben Amrouvhe ,2017).

Deux principales classes sont largement répandues :

- ✓ Les flavonoïdes.
- ✓ Les tanins.

IV.5.1.2.1. Flavonoïdes

IV.5.1.2.1.1. Définition

Le terme flavonoïde est connu, et il est dérivé du mot grec Flavius, qui signifie couleur jaune (Zaatir,2006) . Ce sont des composés d'origine phénolique très répandus dans le règne végétal (Bouakaz, 2006) ,Plus de 6000 flavonoïdes naturels ont été extraits (Alaoui,2015). Ce sont des pigments végétaux répartis sur toutes les parties de la plante, et plus dans la partie aérienne de celle-ci (Lghroun, 2016), qui sont généralement responsables des couleurs des fleurs, des fruits et parfois des feuilles (Yezza et Bouchama, 2014; Elalaoui, 2015) , On le trouve dans la plupart des variétés de plantes, en particulier les plus haut de gamme , et quasi inexistante dans les algues, Ces

composés peuvent se trouver sous leur forme libre (aglycones) ou sous forme de sucre lié (glycosides) (Erlund, 2004; Zerrouki, 2009).

IV.5.1.2.1.2. Structure chimique et classification

Tous les flavonoïdes ont une structure à 15 carbones avec un arrangement C6-C3-C6. Il se compose de deux unités aromatiques, l'une connue sous le nom de cycle A et l'autre sous le nom de cycle B, liées par une chaîne latérale. Il est composé de 3 carbones qui peuvent être ouverts et peuvent être cycliques pour former le cycle C (figure 4), qui représente le cycle Chromane (cycle pyrane central) et donne la structure de base aux flavonoïdes dont dérive l'unité de base appelée 2-phénylchromane (Azri, 2013; Ghayaba, 2015).

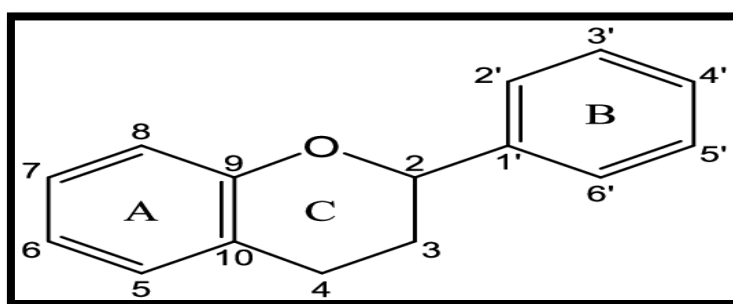


Figure 4 : Structure de base des flavonoïdes (Azzi, 2016).

Ce groupe de composés a été divisé en différentes catégories selon : le nombre, la position et la nature des substituants, qui sont le plus souvent des groupes hydroxyle ou méthoxyle, ou alors le niveau d'oxydation du cycle hétérocyclique (figure 5) (Tamma, 2018; Alaoui, 2015).

Elles se divisent généralement en cinq classes : flavonols, flavones, anthocyanidines, flavonones et chalcones (Guerrah, 2015).

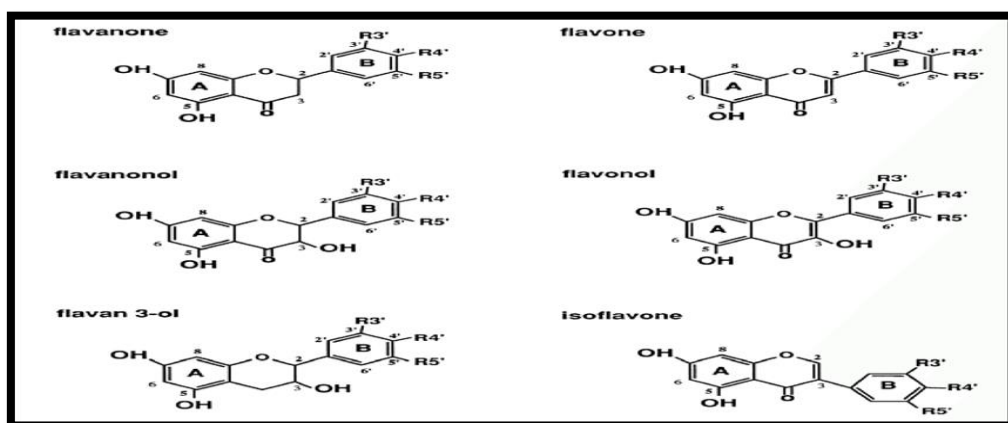


Figure 5: Structure de quelques classes des flavonoïdes (Benzaoui et Houari, 2016)

IV.5.1.2.1.3. Intérêts et effets biologiques des flavonoïdes

Les flavonoïdes ont la capacité de moduler l'activité des enzymes et de modifier le comportement de nombreux systèmes cellulaires, suggérant qu'ils pourraient exercer une multitude d'activités biologiques, notamment des propriétés antis hépatotoxiques, vasculoprotectrices, antiallerques, anti inflammatoire, anti antiulcéreuses et même antimorales significative (Athamena, 2009; Bougandoura, 2011) .

Ces composés peuvent empêchés les dommages oxydatifs pardifférentes mécanismes d'actions: soit par capture des radicaux hydroxyles, superoxydes, alkoxyles et peroxydes; soit par chélation des métaux (le fer et le cuivre) qui sont d'importance majeure dans l'initiation des réactions radicalaires; soit l'inhibition des enzymes responsables de la génération des radicaux libres (Gori, 2014; Ngene *et al.*, 2015).

Les flavonoïdes protègent également les tissus végétaux en absorbant les rayons ultraviolets et en protégeant ainsi les matériaux essentiels (protéines et acides nucléiques) des effets toxiques de ces rayonnements, et contribue également à réduire du phénomène de transpiration dans les zones sèche (Mohammedi, 2013).

A noter également que les flavonoïdes, en repoussant certains insectes par leur goût irritant, peuvent jouer un rôle dans la protection des plantes. Les flavonoïdes présentent d'autres propriétés intéressantes où impliqués dans la photosensibilisation, la morphogenèse, la détermination sexuelle, la photosynthèse et la régulation des hormones de croissance des plantes (Berdjough *et al.* ,2022).

IV.5.1.2.2. Tannins

IV.5.1.2.2.1. Définition

Les tannins sont un composé constitué de groupes polyhydroxyphénols, solubles dans l'eau, les alcools, l'acétone et légèrement solubles dans l'éther. Il a une structure variée, avec de grands poids moléculaires entre 3000 et 500 Daltons (Abaydi *et al.*, 2020; Smaili, 2014). Il a été découvert par des méthodes analytiques modernes que le poids moléculaire de tanins atteint 20000 (Hawa, 2013). Où ayant en commun la propriété de tanner la peau, c'est-à-dire de la rendre résistante aux moisissures et à faible perméabilité, on l'appelle donc tanins (tannins). Avec un goût désagréable, avec un effet astringent, ces substances ont la propriété de se combiner avec des protéines, ce qui explique leur capacité à acquérir un bronzage. Très commun dans le règne végétal, on le trouve dans différents organes, mais on remarque plus d'accumulation surtout dans les tissus anciens ou

malades. Ils sont situés dans des vacuoles, se combinant parfois avec des protéines et des alcaloïdes (Roux et Catier, 2007; Smaili, 2014) .

IV.5.1.2.2. Classification des tannins

Trois groupes de tannins sont généralement distingués chez les végétaux supérieurs Ils se différencient par leur structure ainsi que par leur origine biologique : les tannins Tanins hydrolysables et non hydrolysables (condensés) et tannins complexes (Bruneton , 1999) comme le montre la figure 6.

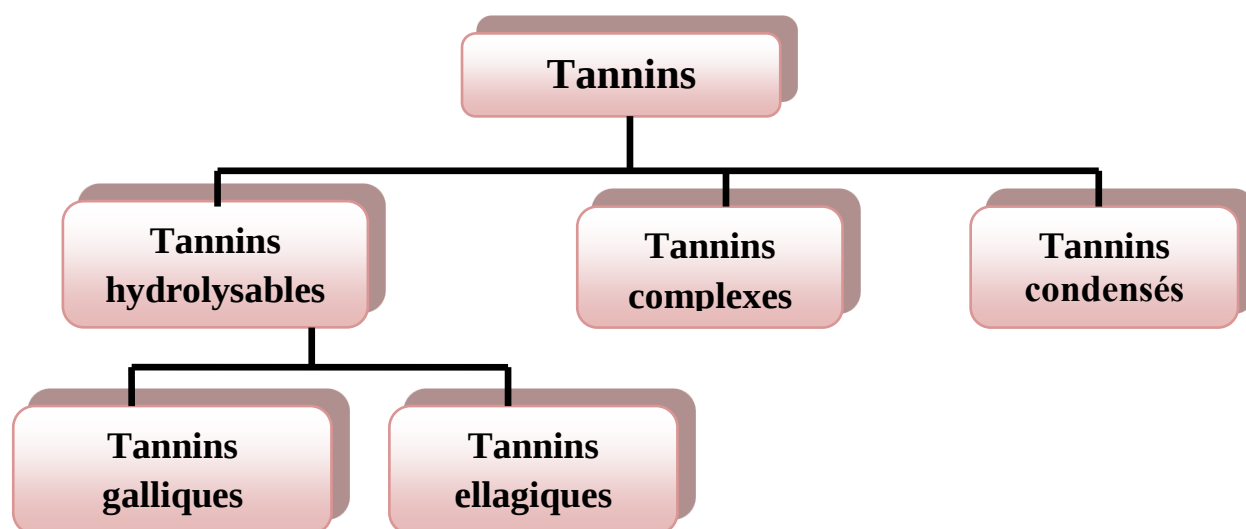


Figure 6: Classification des tannins selon leur structure chimique (Wilfred et Ralph, 2006)

❖ *Tannins hydrolysables*

Ils sont des esters d'un sucre (très souvent le glucose mais dans certains cas des polysaccharides) et d'un nombre variable de molécules d'acide phénol (figure7) . Ce groupe de tannins est caractéristique des Dicotylédones (Hmid, 2014). Comme leur nom l'indique, se caractérisent par leur capacité une hydrolyse acide et basique, et s'hydrolysent sous l'action d'enzymes et eau chaude (Djenidi,2012).

Selon la nature des tannins hydrolysables on distingue :

- ➡ Tannins galliques : qui sont les esters d'oses (glucose) et d'acides galliques
- ➡ Tannins ellagiques : sont scindés par les enzymes en oses et en acides ellagiques (figure 8) (Asres *et al.*, 2005)

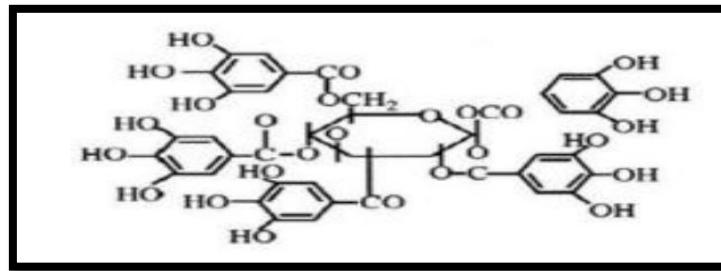
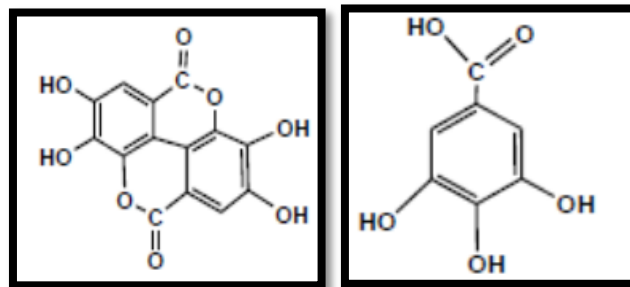


Figure 7: La structure de tannins hydrolysables (Azzi, 2016).



Acide élagallique

Acide gallique

Figure 8 : Structure chimique de quelques tannins hydrolysables (Crestini et Lange, 2015).

❖ *Tannins condensés*

Les tannins condensés, proanthocyanidine, sont des polyphénols appartenant à la famille des flavonoïdes sont largement répandus dans l'alimentation humaine. Sont chimiquement définis comme étant sont des oligomères ou polymères de flavan-3-ols (figure 9) qui ont la propriété de libérer des anthocyanes en milieu acide à chaud par rupture de la liaison inter monomérique (Gori, 2014).

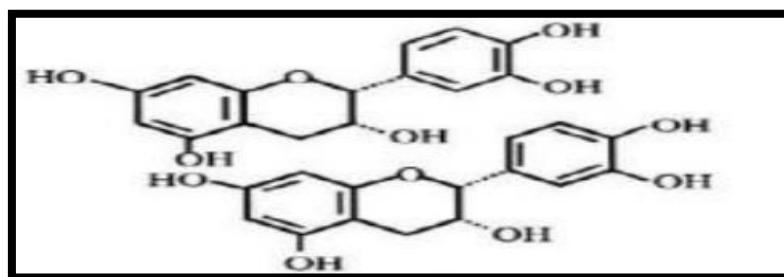


Figure 9: La structure de tannins condensés (Azzi, 2016).

❖ *Tannins complexes*

Les deux sont des tanins hydrolysés et des tannins condensés. Dans ce cas le tanin hydrolysable qui peut être gallique ou ellagique est lié à une ou plusieurs unités Flavon-3-ol qui sont caractéristiques de tannins condensés (Bruneton, 2009).

IV.5.1.2.2.3. Activité biologique et intérêt pharmacologiques des tannins

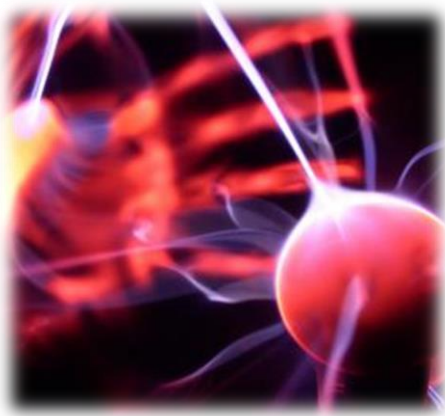
- ☞ La consommation de ces particules réduit considérablement l'absorption du fer dans l'organisme les souris, qui, grâce à cette propriété, protègent les animaux sujets à l'hemosidérose. Grâce à leur affinité, les tanins sont utilisés comme antidotes aux alcaloïdes, glycosides et ions de métaux lourds (Bougandoura, 2010).
- ☞ Grâce à leur astringence, les tanins sont utilisés comme antidiarrhéiques, vasoconstricteurs et hémostatiques, Mais surtout en tant que protecteurs veineux dans le traitement des varices et hémorroïdes . Ils sont largement utilisé dans l'industrie du cuir en particulier dans celle des vernis et peintures (Sarker *et al.*,2005) .
- ☞ Ils sont utilisé pour traiter les maladies liées au système maladies digestives et cutanées (Smaili,2014).

V. Toxicité de la plante *Pituranthos chloranthus*

La référence a été faite dans de nombreuses sources pour mettre en garde contre la plante de guezzah, car les Bédouins savent que les plantes du genre *Pituranthos* provoque allergiques chez les animaux pendant la période de floraison, et le pollen de *P.chloranthus*. Infecte les animaux (chameaux en particulier) de maladies visuelles graves (ophtalmie) pendant plusieurs jours et peut atteindre jusqu'à La cécité, donc les bergers l'évitent au moment de la floraison, et en cas d'infection, le traitement se fait traditionnellement en mettant une dose de sel sous ses paupières (Kadouri et Tabaa ,2019).

Chapitre II

Activités biologiques



I. Activités biologiques

I.1. Définition d'activité biologique

Un certain nombre de plantes médicinales ont été consacrées à divers traitements maladies chez l'homme et l'animal, dues à la présence de molécules bioactives (Burgo *et al.*, 2016). L'intérêt ces dernières années s'est porté sur l'activité des antioxydants en raison du rôle qu'ils jouent dans la prévention des maladies chroniques telles que les maladies cardiaques, cancer, Diabète, hypertension et maladie d'Alzheimer en luttant contre le stress oxydatif (Cole *et al.*., 2005; Liu 2003; Riboli et Nourat 2003). Certaines études l'ont également montré les antioxydants peuvent souvent retarder la progression de la maladie d'Alzheimer qui observé chez les personnes âgées (Howes *et al.*, 2003).

Pituranthos chloranthus est une plante médicinale utilisée dans le traitement de nombreuses maladies telles que les maladies inflammatoires telles que :Rhumatismes, allergies et arthrite (Boussouf et Menaa , 2020).

I.2. Activités antioxydants

Certains composants d'extraits de plantes et d'huiles essentielles ont un pouvoir antioxydant très marqué. L'activité antioxydant se manifeste par diverses actions, telles que le transfert d'hydrogène, la chélation des métaux de transition et l'inhibition enzymes oxydantes ou détoxification enzymatique des ROS (Lakhdari, 2022).

I.2.1. Définition du stress oxydatif

Le stress oxydatif peut être défini comme un déséquilibre dans l'équilibre entre les antioxydant et les pro-oxydants en faveur des antioxydants. Il s'agit d'une interaction complexe entre les oxydants et les antioxydants comme les espèces réactives de l'oxygène, qui module la génération du stress oxydatif (Derouiche *et al.*, 2018) . Production excessive de radicaux libres il provoque dommages oxydatifs aux biomolécules (lipides, protéines et ADN) et à l'oxygène hautement réactif espèces (ROS) sont capables d'endommager différentes structures et voies fonctionnelles dans cellules (Hadding *et al.*., 2020). En fin de compte, il provoque de nombreuses maladies graves et chroniques telles que le cancer , le diabète, les maladies cardiovasculaires et les infections chroniques (Derouiche *et al.*, 2020) .

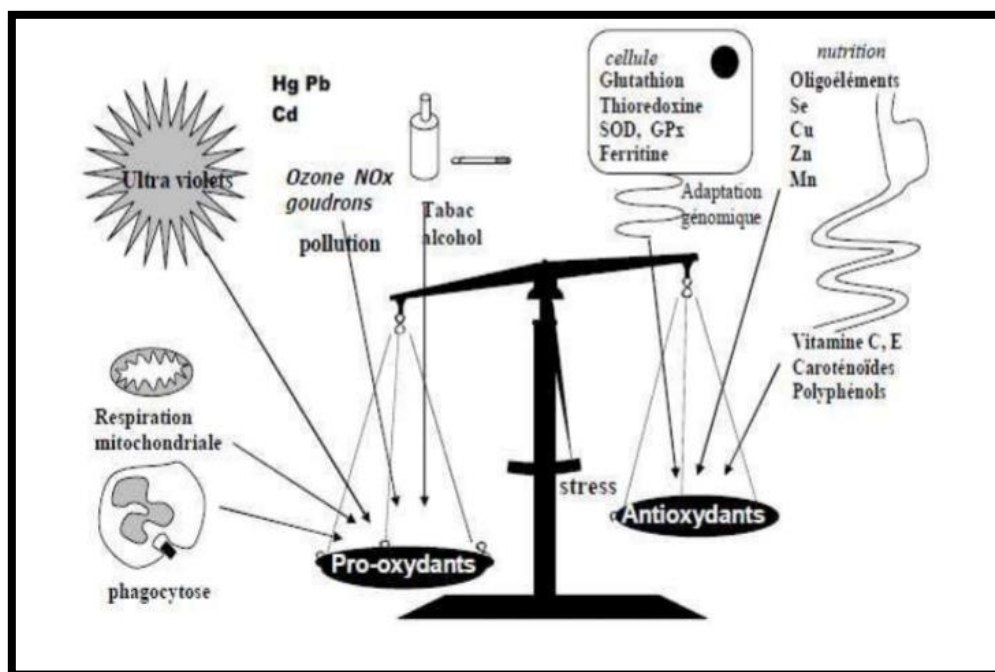


Figure 10: La balance d'équilibre entre les systèmes pro oxydants et antioxydants
(Favier, 2006)

I.2.2. Radicaux libres

I.2.2.1. Définition

Représentent l'ensemble des espèces oxygénées activées (radicaux libres) et les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (ERA). ce sont des molécules chimiques, ou entités, simple atome dont un ou plusieurs électrons célibataires. En effet, un radical libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable, donc, se réduire en oxydant un autre (Halliwell, 2006).

I.2.2.2. Différentes types des radicaux libres

I.2.2.2.1. ERO radicalaires

Les espèces radicalaires ou radicaux libres d'oxygène (RLO) possèdent un électron non apparié. Il existe également des espèces radicalaires dérivées de l'azote mais elles appartiennent à la classe des espèces réactives de l'oxygène (tableau 02) (Foyer et Noctor, 2005).

Tableau 02: Exemples des espèces radicalaires de l'oxygène (Foyer et Noctor,2005)

Dénomination	Formule chimique
Anion superoxyde	O_2^{*-}
Radical Hydroxyle	HO^*
Radical perhydroxyle	HO_2^*
Radical peroxyde	ROO^*
Radical alkoxyde	RO^*

I.2.2.2.2. ERO non radicalaires :

Les dérivés non radicalaires ne contiennent pas un seul électron, ce sont des espèces actives dérivées de l'oxygène, de l'azote ou du chlore. Ils réagissent avec les métaux (tableau 03) (Foyer et Noctor, 2005).

Tableau 03 : Exemple des espèces non radicalaires oxygénées (Foyer et Noctor,2005).

Dénomination	Formule chimique
Oxygène singulet	1O_2
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Nitreperoxyde	$ONOOH$
Peroxynitrite	$ONOO^-$
Ion hypochlorite	ClO^-

I.2.2.3. Origine des radicaux libres

Les origines cellulaires des ROS sont essentiellement enzymatiques et découlent de plusieurs sources, mais il existe deux sources majeures des ROS :

La première résulte d'imperfections de la chaîne respiratoire mitochondriale qui produit par réduction mono électronique des ROS.

La deuxième source est constituée par la NADPH oxydase, essentiellement liée à la membrane plasmique. Elle a été initialement décrite dans les cellules phagocytaires, où elle joue un rôle fondamental dans la réponse immunitaire dans la lutte contre les microorganismes.

D'autres sources importantes de ROS sont les réactions de détoxification mettant en jeu les cytochromes P450. Dans ces circonstances physiologiques, la production des ROS est donc normale, mais lorsque leur production augmente et/ ou les défenses antioxydantes ne sont plus suffisantes face à cette production, les ROS peuvent attaquer différentes cibles cellulaires (lipides, protéines, ADN.....) causant des dommages multiples et pouvant entraîner la mort de la cellule (Kadeche, 2010).

I.2.2.4. Conséquences du stress oxydant et radicaux libres:

Les ROS deviennent néfastes et toxiques pour l'organisme à des doses excessives. Cette surproduction au-delà des capacités antioxydantes des systèmes biologiques donne lieu au stress oxydant qui est impliqué dans l'apparition de plusieurs maladies allant de l'artériosclérose au cancer tout en passant par les maladies inflammatoires, les ischémies et le processus du vieillissement. Ces ROS attaquent principalement les lipides membranaires, mais aussi les protéines et les acides nucléiques (Koechlin-Ramonatxo, 2006).

I.2.3. Système de défenses d'antioxydants

I.2.3.1. Définition

Un antioxydant a été défini par Halliwell (1999) comme " toute substance susceptible d'être oxydée, à une faible concentration par rapport au substrat, inhibant ou ralentissant l'oxydation de ce substrat" (Pastre et Priymenko, 2007).

Les antioxydants éliminent les radicaux libres en inhibant les réactions au sein des cellules. Cellules causées par des molécules d'oxygène et de peroxyde, également appelées espèces radicales oxygène (ERO) et radicaux azote (Benbrook, 2005). Les antioxydants sont largement présents dans nos aliments, soit sous forme naturelle, soit sous forme d'additifs utilisés dans l'industrie agroalimentaire (Tanguy *et al.*, 2009).

I.2.3.2.Types d'antioxydants

I.2.3.2.1. Antioxydants naturels

La présence d'antioxydants dans les aliments empêche le rancissement dû à l'oxydation causée par l'oxygène, la lumière, la chaleur ou le contact avec certains métaux (Morey et Cruz, 2001).

Les antioxydants les plus connus sont le β -carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), les polyphénols et le lycopène, les tocophérols (vitamine E). Ceux-ci incluent les flavonoïdes (dispersés parmi les plantes), tanins (dans le cacao, le café, le thé, le raisin, etc.), les anthocyanes (surtout dans les fruits rouges), les acides phénoliques (dans céréales, fruits et légumes) (Aziouz, 2014).

I.2.3.2.2. Antioxydants synthétiques:

Il existe de nombreux antioxydants synthétiques dont le squelette est souvent dérivé d'antioxydants naturels. Pour une utilisation pratique, les antioxydants sont indispensables. Il doit répondre aux conditions suivantes: il ne doit pas être toxique, il doit être élevé. Il est actif à faible concentration (0,01-0,02%) et doit être présent en surface ou dans la phase grasse de l'aliment. Cependant, il reste à les considérer comme des corps étrangers au système biologique. Parmi les polyphénols synthétiques (Boubekri, 2014).

Le BHT (Butyl Hydroxy Toluène) et le BHA (Butyl Hydroxy Anisole) sont les plus efficaces de la famille des gallates (esters de l'acide gallique) en raison de leur faible coût pour retarder l'oxydation des lipides. Cependant, ceux-ci se sont avérés. Les antioxydants synthétiques peuvent être toxiques (Yu *et al.*, 2000).

I.3. Activité antidiabétique

I.3.1. Définition du diabète

Le mot diabète vient du terme grec « dia-baïno » qui signifiait « passer au travers » (Auberval, 2010). Le diabète est une crise sanitaire mondiale qui touche l'humanité quel que soit le statut socio-économique et la localisation géographique de la population (Derouiche *et al.*, 2017). Le diabète sucré est un trouble métabolique chronique dû à une carence en insuline, caractérisé par une hyperglycémie et une altération du métabolisme des glucides, des protéines et des lipides en raison d'une déficience de la sécrétion d'insuline ou d'une résistance à l'action de l'insuline et les deux (Laxmi *et al.*, 2010; berry *et al.*, 2015; Mekala et Bertoni, 2020).

Cela conduit à une hyperglycémie chronique avec des complications aiguës et chroniques. (Canivell et Gomis, 2014). Le diabète se définit par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L) (Meye, 2014), et il se définit également lorsque le taux de sucre dans le sang est supérieur ou égal à 2 par l'apparition de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) (OMS, 2000).

I.3.2. Critères de diagnostics

Les critères de diagnostic du diabète sont basés sur des tests sanguins Méthodes intraveineuses et in vitro (Goldenberg *et al.*, 2013).

- Glycémie à jeun (FPG) ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Le jeûneur est défini comme Ne pas manger de calories pendant au moins 8 heures.
- HbA1c (hémoglobine glyquée) $\geq 6,5$ %. Il est nécessaire de passer le test en Le laboratoire utilisant une méthode correcte, normalisée
- glycémie 2 heures après avoir mangé 75 g glucose 200 mg/dl (11,1 mmol/L). Un test oral de tolérance au glucose (OGTT) est requis. Utilisation d'une charge de glucose contenant l'équivalent de 75g de glucose soluté anhydre dans l'eau.
- glycémie aléatoire ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Chez un patient présentant des symptômes classiques d'hyperglycémie ou une UStatut hyperglycémique (Chiang *et al.*, 2018 ; ADA, 2016).

Le diabète doit être diagnostiqué si l'un des critères ci-dessus est présent (Punthakee *et al.*, 2018).

I.3.3. Epidémiologie

I.3.3.1. Diabète dans le monde

Le diabète sucré est défini par le terme comme une épidémie mondiale. C'est maintenant Un lourd fardeau pour le système de santé et il est probable que d'ici 2030, le diabète deviendra le septième cause mondiale de décès (Risasi *et al.*, 2021). La Fédération Internationale du Diabète (FID) a estimé en 2019 le nombre de personnes Le nombre d'adultes vivant avec le diabète est de 463 millions avec une prévalence de 9,3 % dans le nombre pourrait atteindre 578 millions d'ici 2030 avec une prévalence de 10,2 % (FID, 2019).

I.3.3.2. Diabète en Algérie

En Algérie, le diabète est un véritable problème de santé publique du fait de sa prévalence et fardeau de ses complications chroniques dominé par les complications cardiovasculaires, Pied diabétique, insuffisance rénale chronique et rétinopathie (Guide, 2015). 1,9 million (1 329 600 - 2 601 700) de diabétiques âgés de 20 à 79 ans étaient inscrits.(FID, 2019).

I.3.4. Classification

l'organisation mondiale de la santé (OMS), a classé le diabète en 03 types principaux et d'autres types spécifiques (FID, 2019)

I.3.4.1. Diabète de type 1 (le diabète insulino-dépendant DID)

I.3.4.1.1. Définition

Insuline absolue, provoquant la destruction progressive des cellules bêta. Cellules pancréatiques sécrétant de l'insuline déclenchées par une réaction auto-immune (Tenenbaum *et al.*, 2018). Le diabète de type 1 est connu sous le nom de récepteur tyrosine phosphate comme la protéine appelée IA-2 « Islandantigen 2 » ou encore appelé IC512 (Solemina *et al.*, 1996). Le diabète de type 1 apparaît soudainement et entraîne des symptômes tels que, Soif excessive, Faim constante, perte de poids soudaine, cicatrisation lente des plaies, bouche sèche, mictions fréquentes, manque d'énergie, fatigue extrême, Vision floue fréquente... Les patients concernés n'ont pas d'autre choix. Les traitements de l'insulinothérapie à vie (Sangala, 2020).

I.3.4.1.2. Physiopathologie

La physiopathologie du diabète de type 1 résulte de la destruction auto-immune de Les cellules bêta productrices d'insuline du pancréas entraînent une carence. L'insuline, qui à son tour augmente la glycémie (Figure 11) (AMA, 2015). L'infiltration des îlots de Langerhans est causée par des cellules mononucléaires (insulinite). Alors trouvé des lymphocytes TCD8 infiltrants dirigés contre CARS les antigènes des cellules β , que les lymphocytes T CD4 coexpriment, les lymphocytes B et macrophages (Bouhours et Coutant, 2005), sans affecter les autres cellules. Viennent ensuite les cellules alpha, qui sécrètent du glucagon (Amar *et al.*, 2019). Le mécanisme de destruction implique très probablement l'immunité cytosolique (type Th1) (Bouhours et Coutant, 2005).

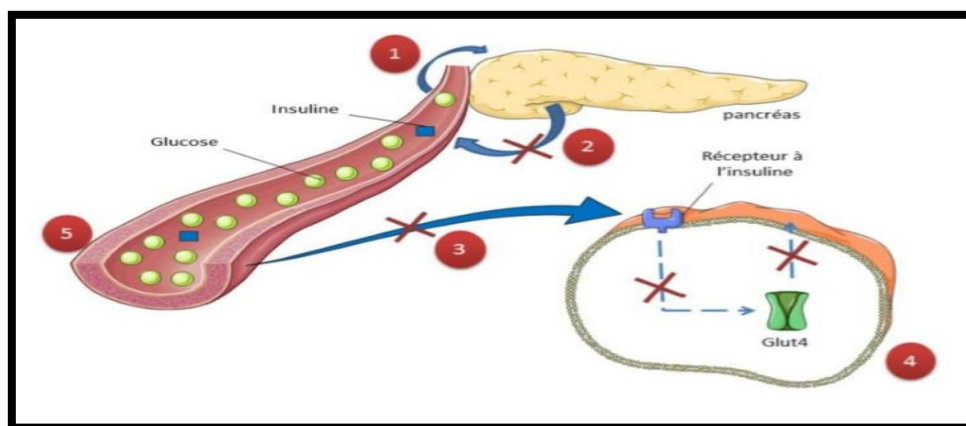


Figure 11 : physiopathologie du diabète de type 1(Kharroubi et Darwish, 2015)

1. Stimuler les cellules pancréatiques pour sécréter de l'insuline lorsque le glucose apparaît
2. Les cellules du pancréas produisent très peu ou pas d'insuline
3. Un défaut de signalisation de l'insuline.
4. Un défaut du transporteur du glucose (GLUT4) fait que le glucose n'est pas absorbé par les cellules musculaires lisses, les adipocytes ou le foie.
5. Une accumulation de glucose dans le sang entraîne une hyperglycémie.

I.3.4.2.Diabète de type 2 (non insulino-dependantou diabète del'adulte)

I.3.4.2.1. Définition

Il était autrefois appelé diabète sucré non insulino-dépendant (DNID), et c'est une maladie désorganisé, non auto-immun (Benberkan et Sahnoune, 2013). Où le diabète représente 90 % à 95 % (Vanhoeboost, 2020). Il est fortement héréditaire, mais le diabète de type 1 est plus important que la composante génétique (Raverot, 2019). Sa prévalence est en constante augmentation avec de gros patients et des décès, principalement à la suite de complications cardiovasculaires et rénales (Scheen et Paquot, 2020).

En général, le DT2 touche les adultes et est ,de plus en plus observé chez les enfants et les adolescents. Chez les personnes atteintes de DT2, le corps est incapable de produire Insuline, donc soit cette quantité n'est pas assez d'insuline produite, soit le corps ne le fait pas Il n'interagit pas avec l'action de l'insuline, ce qui entraîne une accumulation de glucose dans le sang (Matidji et Zkoum, 2017).Elle est souvent due à un défaut de sécrétion d'insuline associé à une résistance à l'insuline ou à la suite d'une résistance à l'insuline accompagnée d'un manque relatif d'insuline. (Punthakee *et al.*, 2018). La plupart des patients présentent les symptômes classiques du diabète

Polyurie, polyphagie et polyphagie De plus, certains peuvent développer une septicémie ou Coma diabétique (état hyperosmolaire non cétoacide) (FID, 2005).

I.3.4.2.2. Physiopathologie

- **Insulino-résistance**

L'insuline sécrétée dans le diabète de type 2 est normale à la fois structurellement et dans les tissus cibles Beaucoup moins sensible à son message qu'elle véhicule. Cette résistance à l'action L'insuline affecte principalement le foie, les muscles et le tissu adipeux. dans le temps L'insuline ralentit correctement la production de glucose par cet organe. Le muscle, en revanche, absorbe moins de glucose pour une valeur définie que l'insuline. Enfin, dans le tissu, la lipase sensible aux hormones et aux lipides est incomplètement inhibée par l'insuline, provoquant dans Libération importante d'acides gras libres, surtout pendant la période d'alimentation. Cet excès d'acides gras contribue à son tour à une diminution supplémentaire de l'absorption. Glucose musculaire (Wémeau *et al.*, 2014).

- **Défaut de sécrétion d'insuline :**

les cellules pancréatiques ont la capacité de produire de l'insuline, Mais les cellules périphériques du corps humain échouent dans leur capacité à utiliser l'insuline l'apparition d'une glycémie élevée. (Hamdi, 2020). Stress excessif sur le pancreas Dans l'hyperglycémie et à l'érosion prématurée. Par conséquent, les cellules endocrines pancréatiques ne Vous n'avez plus la capacité d'assurer une production adéquate d'insuline. diminution de l'activité cellulaire La quantité et la qualité, lors de l'injection intraveineuse de glucose, sont absentes Pic d'insuline précoce. En fait l'insuline L'actif ne représente que 50% de l'insuline sanguine alors qu'il n'en représente pas 80% chez le patient Diabétique (Figure 12) (Naceiri et Hananemm, 2018).

De plus, d'autres hormones, telles que le glucagon (généralement plus élevé diabétiques), l'adrénaline et le cortisol (qui augmentent en cas de stress ou mauvais contrôle du diabète) peut entraîner une hyperglycémie (Roche, 2010)

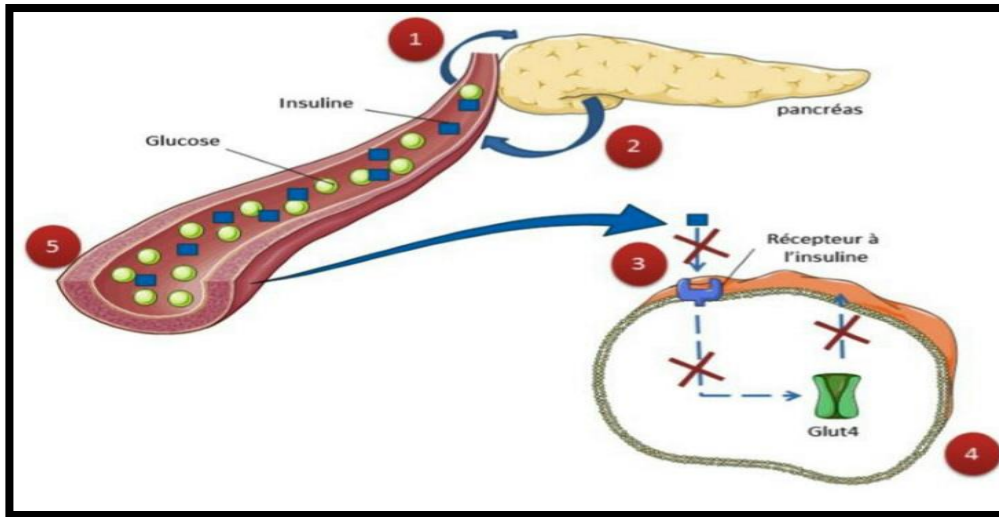


Figure 12 : physiopathologie du diabète de type 2(Kharroubi et Darwish, 2015)

1. Stimuler les cellules pancréatiques pour qu'elles sécrètent de l'insuline lorsque le glucose apparaît.
2. Les cellules pancréatiques produisent de l'insuline.
3. Action déficiente de l'insuline et absence de transduction du signal induit par l'insuline
4. Une translocation déficiente du transporteur de glucose (GLUT4) entraîne une altération de l'absorption du glucose par les cellules musculaires lisses, les adipocytes ou le foie.
5. L'accumulation de glucose dans le sang entraîne une augmentation du taux de sucre dans le sang

I.3.4.3. Diabète gestationnel

glycémie à jeun (GJ) comprise entre 0,92 g/L et 1,25 g/L en début de grossesse n'est pas entièrement prédictive Diabète gestationnel après 24 semaines. C'est alors que le diabète gestationnel (DG) le sait Diabète qui apparaît principalement pendant la grossesse. (Quintanilla et Mehdy ,2019), DG présente un risque important pour la mère de développer un diabète de type 2 ultérieurement, (Regnault *et al.*, 2016).

Certains pensent que les antigènes HLA peuvent jouer un rôle, en particulier HLA DR2, 3 et 4, mais les causes de DG sont encore inconnues ; Alors que certains suggèrent La proinsuline peut provoquer un stress des cellules bêta D'autres pensent que les concentrations Niveaux élevés d'hormones telles que la progestérone, le cortisol, la prolactine et les œstrogènes Le lactogène placentaire humain, qui provoque des changements de la Les récepteurs de l'insuline peuvent affecter la fonction et la sensibilité des cellules bêta insuline (Sapra *et al.*, 2019).

I.3.4.4. Autres types spécifiques de diabète (diabète secondaire)

Les autres types de diabète sont relativement rares. Ces types comprennent le diabète lié à des anomalies génétiques, des infections et l'abus de certains médicaments (corticostéroïdes) qui affectent la capacité du corps à produire ou à répondre à l'insuline. Cela peut également entraîner une hyperglycémie (Guzmán *et al.*, 2011). Ces causes sont de nature génétique, comme le diabète MODY (diabète juvénile de maturité). Le diabète secondaire peut également être dû au développement d'une autre maladie, par ex. maladies endocriniennes, maladies pancréatiques et les maladies du foie. (Ouchfoun, 2010).

I.3.5. Facteurs de risqué

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à l'apparition du DT2. certains facteursLe danger ne se modifie pas (Terrien, 2017).

- ☞ hypertension artérielle (HTA)
- ☞ Sédentarité
- ☞ Hérité.
- ☞ Obésité androïde.
- ☞ Stress
- ☞ Tabagisme

I.3.6. Complication du diabète

le diabète peut entraîner des complications qui affectent les personnes et plusieurs parties du corps augmentent le risque global de décès prématuré. Par conséquent, de nombreuses complications possibles incluent : infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral cerveau, insuffisance rénale, amputation des deux jambes, perte de vision et blessuresm, k Le stress pendant la grossesse et le fait que le diabète mal contrôlé augmente le risque de décès, de complications intra-utérines et autres (Reddy *et al.*, 2009).

Les complications du diabète sont divisées en complications aiguës et chroniques.

I.3.6.1. Complications métaboliques aiguës

Les principales complications métaboliques aiguës pouvant survenir au cours du diabète sont l'acidocétose, le coma hyperosmolaire, l'acidose lactique et l'hypoglycémie. (Hanumanthaiah *et al.*, 2017).

I.3.6.2. Complications chroniques (dégénératives)

Les complications chroniques comprennent les dommages aux petits vaisseaux sanguins (complications de la microangiopathie) et macrovasculaire (complications maladie macrovasculaire). Et l'apparition de complications de la microangiopathie ou de complications de la macroangiopathie entraîne une diminution de la qualité de la vie, provoquant la cécité, une insuffisance rénale terminale et une insuffisance cardiaque. Amputation de la jambe inférieure .peuvent jouer un rôle important dans les mécanismes physiopathologiques de Complications du microdiabète (Yamazaki *et al.*, 2018).

I.3.7. Traitement

Les personnes atteintes de diabète ont besoin d'un traitement et de soins appropriés (Klein et Fanny ,2009). Le but du traitement est d'obtenir le bon contrôle de votre glycémie, c'est-à-dire La glycémie avant les repas est inférieure à 1,20 g/L et le taux d'HbA1c est plus bas de 6,5 %. Cet équilibre aidera à soulager les symptômes en évitant et en maintenant la cétose Équilibre azoté équilibré, poids normal stable et évite la croissance à long terme (Kouadri, 2019).

I.3.7.1. Mesures hygiéno-diététiques**I.3.7.1.1. Équilibre alimentaire**

L'équilibre alimentaire est la base du régime alimentaire du diabétique. La nourriture fournit une alimentation équilibrée, les glucides dans le diabète ne sont pas Interdit (Costil *et al.*, 2014). Par équilibre nutritionnel, on entend limiter l'absorption des sucres et La restauration rapide et les aliments à index glycémique élevé (Raverot, 2019). L'activité physique régulière est un véritable moyen. Pour le traitement (Koevi, 2017) du diabète sucré non insulino-dépendant. Le tissu musculaire est l'endroit où les substrats énergétiques entrent en compétition entre les acides gras Sans glucose et physiologique au détriment du glucose (Grimaldi et Hartmann, 2000).

I.3.7.2. Traitement médicamenteux**I.3.7.2.1. Médicaments oraux**

une grande partie des patients auront besoin L'insuline pour maintenir le contrôle glycémique sur le long terme, soit par : En monothérapie ou en association avec un antidiabétique oral (Krentz et Bailey, 2005). Les médecins disposent d'un large choix d'antidiabétiques oraux Pour le diabète de type 2 (Krentz et Bailey, 2005).Ces antibiotiques oraux sont les biguanides, les

thiazolidinediones, Sulfonylurées, méglitinides et inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (Klein et Fanny, 2009).

Les antidiabétiques oraux doivent être débutés à faibles doses et augmentés en fonction de la réponse glycémique, contrôlée par la mesure de la concentration en hémoglobine glycosylée. (HbA1c), complétée chez certains patients par l'autosurveillance de la glycémie capillaire (Krentz et Bailey, 2005).

I.3.7.2.2. Insulinothérapie

Il s'agit souvent d'injections d'insuline intermédiaire ou d'insuline. Ralentir avec des hypoglycémisants oraux. Ce régime d'insulinothérapie est holistique. Suggéré lorsque l'insuline n'est encore que partielle (Raverot, 2019) L'insuline humaine est traditionnellement utilisée pour tenter de contrôler la glycémie. Faire des injections sous-cutanées quotidiennes. Au cours des quatre-vingts dernières années, La formulation de l'insuline et la méthode d'administration dépendaient fortement de amélioration, conduisant à un meilleur contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques (Verge, 2004).

I.3.7.3. Traitement traditionnel par les plantes médicinales antidiabétiques

L'utilisation des plantes médicinales comme remède sous leurs formes, brutes ou préparées, et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que 80 % de la population mondiale dépend de la médecine traditionnelle et des plantes médicinales pour soins de santé. (Macheix *et al.*, 2005), et près d'un quart Les thérapies actuellement approuvées sont ces matières ou produits végétaux la synthèse botanique, et cela est dû au fait qu'elle est riche en produits appelés métabolites secondaires. La médecine traditionnelle est basée sur l'utilisation des plantes médicinales pour Traiter de nombreuses maladies, dont le diabète (Bailey, 2014). A ce jour, il existe environ 1123 espèces de plantes dans le monde connues pour leurs propriétés hypoglycémiantes. Ces plantes appartiennent à plus de 725 genres et 183 familles, et la plupart des familles étudiées Contenant un résultat hypoglycémique sont les suivantes : Fabacées, Astéracées, Lamiacées, Liliaceae, Poaceae, Cucurbitaceae, Moraceae, Rosaceae et Euphorbiaceae (Mukherje *et al.*, 2013)

I.3.8. Méthode Induction de diabète expérimental

Les modèles animaux de diabète sont un outil important dans l'étude du diabète Ce qui nous aide à éviter les études humaines inutiles et éthiquement difficiles, et à acquérir une vision scientifique complète de cette maladie et le diabète peut être déclenché de plusieurs manières

(Miroslav *et al.*, 2015). L'un des moyens les plus pratiques d'induire Diabète en utilisant des produits chimiques qui détruisent le pancréas (cellules), La substance induisant des stéroïdes la plus courante est l'agent alloxane facteurs prédisposant au diabète (Szkudelski, 2001). En général, Les souris sont largement utilisées dans la recherche scientifique en raison de leur facilité d'utilisation manipulation ainsi que le degré d'homologie qu'ils partagent avec les humains (Ghatta et Ramarao, 2004).

❖ Alloxane

Le nom scientifique de l'alloxane est (2,4,5,6 tétraoxypyrimidine) (Tripathi et Verma, 2014). Synthèse de la pyrimidine par oxydation de l'acide urique. (Lenzen, 1988; Wattiez *et al.*, 2012) C'est un produit chimique hydrophile et instable avec une conformation conformationnelle au glucose dans l'induction du diabète de type 1 dans des modèles animaux (souris) (Sandler et Swenne, 1983).L'effet antidiabétique de l'alloxane lorsqu'il est administré par voie parentérale : Par voie intraveineuse, intrapéritonéale ou sous-cutanée. La dose requise de alloxan la dépendance du déclencheur du diabète dépend du type d'animal, du mode d'administration et de l'état nutritionnel (Skodelsky, 2001), Cela peut causer plus précisément, la nécrose des îlots pancréatiques entraîne une diminution massive Les cellules B des îlots de Langerhans entraînent une hyperglycémie (Stanley et Vengopal, 2000).

De plus, l'alloxane s'est avéré non toxique pour les cellules bêta. Les humains, même à fortes doses, car les humains absorbent moins de glucose Mécanismes différents (Tripathi et Verma, 2014). L'alloxane est l'un des effets qui conduisent au diabète et la majorité est utilisée pour évaluer .Potentiel antidiabétique des composés purs et des extraits de plantes dans les études contenant Diabète (Ighodaro, 2018).

I.4. Activité anti-inflammatoire

I.4.1. Inflammation

I.4.1.1. Définition

L'inflammation ou réaction inflammatoire est une réponse tissulaire vivante, Vascularité, à l'agressivité (Girard, 2012). Ce processus comprend :

- des Phénomènes généraux exprimés biologiquement par le syndrome inflammatoire et cliniquement de manière variable, souvent avec de la fièvre et éventuellement une altération de l'état général.

- des Phénomènes locaux: l'inflammation se produit dans le tissu conjonctif vascularisé (Roussell *et al.*, 2015). Est un processus typiquement bénéfique: son but est d'éliminer les agents pathogènes et de réparer les lésions tissulaires (Ben Youssef et Hadji, 2016). Parfois, elle peut être délétère en raison de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance et du siège de l'inflammation, en raison d'une anomalie dans la régulation du processus inflammatoire, ou en raison d'une anomalie quantitative ou qualitative des cellules impliquées dans l'inflammation (Malik, 2007).

I.4.2. Anti-inflammatoires

I.4.2.1. Définition

Un anti-inflammatoire est un médicament qui agit sur les conséquences physiopathologiques de la réaction inflammatoire quelle qu'en soit l'origine. (Muster, 2005). On en distingue deux grands groupes les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), dont les cibles pharmacodynamiques sont différents. (Adepo Apie, 2018).

I.4.2.2. Types Anti-inflammatoire

I.4.2.2.1. Anti-inflammatoire non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont l'une des classes de traitement les plus populaires utilisées dans le monde entier pour les propriétés anti-inflammatoires et antipyrétiques et analgésiques. Il existe actuellement plus de 50 AINS différents sur le marché dans le monde. Le mécanisme d'action des AINS a été précisé par les travaux de Vane en 1971, basés sur largement sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclooxygénase, une enzyme qui permet la production de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Ceci est incroyable les propriétés communes de tous les AINS entraînent une diminution de la production de prostaglandines (dont PGE2 et PGI2), médiateurs importants de l'inflammation.

Même si d'autres modes d'action existent, cette activité s'explique largement d'elle-même propriétés pharmacologiques et thérapeutiques des AINS, mais aussi certains de leurs effets secondaire en raison du rôle étendu et des fonctions physiologiques des prostaglandines (Nicolas *et al.*, 2001).

Par conséquent, la surproduction de prostaglandines est dans la condition pathologie impliquée dans l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaires) et des douleurs (sensibilisent les nocicepteurs) lors de leur production basale permet l'homéostasie tissulaire (production de mucus et de bicarbonate et maintien du débit sang sous la muqueuse

gastrique, maintenant l'hémodynamique rénale dans un état hypoperfusion notamment). Inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS il semblait donc, jusqu'à récemment, s'accompagner nécessairement d'effets positifs et nuisibles (Blaine *et al.*, 2000).

I.4.2.2.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens:

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) sont une grande famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien. Les glucocorticoïdes sont substances dérivées du cholestérol dont la production est stimulée par l'ACTH libérée selon cycle nyctéméral par le lobe antérieur de l'hypophyse.

Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se lient aux récepteurs des glucocorticoïdes (GR) cytoplasme cellulaire. Par la suite, il pénètre dans le complexe récepteur formé Dans le noyau cellulaire où il se lie à de nombreux éléments de la réponse glucocorticoïde dans la région promotrice du gène cible. Le récepteur, qui est attaché à une molécule d'ADN, interagit avec des facteurs de transcription essentiels, ce qui entraîne une augmentation de expression génique de gènes cibles sélectionnés. Ce processus est appelé transactions et termes de la plupart des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires glucocorticoïdes .

Le mécanisme opposé est appelé transrépression. Les récepteurs hormonaux interagissent avec lui des facteurs de transcription spécifiques et inhibent la transcription des gènes cibles. Les glucocorticoïdes sont capables d'inhiber la transcription de tous les gènes immunitaires, y compris qui codent l'IL-2 (Barnes, 1998).

Les glucocorticoïdes ordinaires ne font pas la différence entre les transactions et tranrépression, influençant à la fois les gènes immunitaires «voulus» et «non voulus » ceux la régulation des fonctions métaboliques et cardiovasculaires. Actuellement, les efforts La recherche vise à trouver des glucocorticoïdes à action sélective qui sont capables de ne réprimer du système immunitaire seulement (Henzen, 2003).



Deuxième Partie

Expérimentale



Chapitre I

Matériel et Méthode

Dans le présent chapitre, nous nous traitons du principe adopté, des matériaux utilisés et des méthodes d'étude de l'extrait aqueux de la plante spontanée médicinale *Pituranthos chloranthus*. Dans le but d'identifier et d'évaluer leurs activités antidiabétiques, leurs activités anti-inflammatoires *in vivo* et *in vitro* et leurs activités antioxydantes *in vitro*.

Notre travail de recherche a été réalisé au sein du laboratoire pédagogique qui fait partie de faculté des sciences de la nature et de la vie de l'Université Echahid Hamma Lakhdar d'EL Oued, au niveau du laboratoire de l'hôpital de Guemar, et laboratoire d'analyses médicales El Medjed.

I. Matériel d'étude

Le matériel d'étude regroupe les appareillages de laboratoire, équipements et les produits chimiques en plus du matériel biologique.

I.1. Matériels biologiques

Il est représenté par l'espèce végétale choisie et le modèle animal adopté.

I.1.1. Matériel végétal

L'espèce végétale utilisée dans cette étude expérimentale est *Pituranthos chloranthus* (Coss et Dur) Benth et Houk appartenant à la famille des Apiaceae, et sa taxonomie, sa phytochimie, son activité et toutes les données qui la concernent ont été précédemment signalées. L'échantillon de plante a été choisi pour cette étude sur la base de son utilisation courante en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète (Hammiche *et al.*, 2006) et de son effet antioxydant (Khettaf *et al.*, 2016) et anti-inflammatoire, et son importance a été reconnue par (Ozenda, 1958; Quézel et Santa, 1963) et sont souvent rencontrées dans les régions arides ou désertiques.

La partie aérienne (les tiges) a été choisie pour réaliser les expérimentations de cette étude car c'est à son niveau que se trouve la majorité des substances actives, c'est-à-dire qu'elle est le lieu de synthèse et de la mise en réserve temporaire des principaux composés du métabolisme primaire et secondaire.

I.1.1.1. Récolte, Séchage et broyage *Pituranthos chloranthus*

La plante *Pituranthos chloranthus* a été récolté en Mars 2022 auprès de la Wilaya d'El Meniaa en Algérie située à 267 km au sud-ouest de Ghardaïa, et placés à l'intérieur de sacs en tissus puis immédiatement transportés pour être séchés.

Les tiges de la plante sont soumises à un rinçage à l'eau du robinet pour éliminer les impuretés puis étalées en minces couches, après séchage à température ambiante et à l'abri de la lumière et d'une bonne aération, elles sont coupées et partiellement broyées par un moulin électrique pour obtenir de la poudre de plante, conservés dans des bocaux hermétiquement fermés et placés dans un endroit sec à l'abri de la lumière et de la chaleur (GAO *et al.*, 2015) jusqu'au début de l'expérience.



Figure 13: Plante *Pituranthos chloranthus* (Mekhadmi, 2021)

I.1.1.2. Répartition géographique de la zone de récolte de *Pituranthos chloranthus*

Wilaya El Menia, d'où les parties aériennes de la plante *Pituranthos chloranthus* ont été récoltées, est située dans le sud de l'Algérie et se caractérise par un climat désertique, sécheresse et manque de précipitations. Altitude au-dessus du niveau de la mer à environ 380 mètres. Elle est bordée au nord par : wilaya de Ghardaïa, à l'est : la wilaya de Ouargla, au sud : wilaya d'Ain Salah, à l'ouest : wilaya de Timimoun, wilaya d'El Bayadh (Figure 14). (Aiche et Chikh 2020)

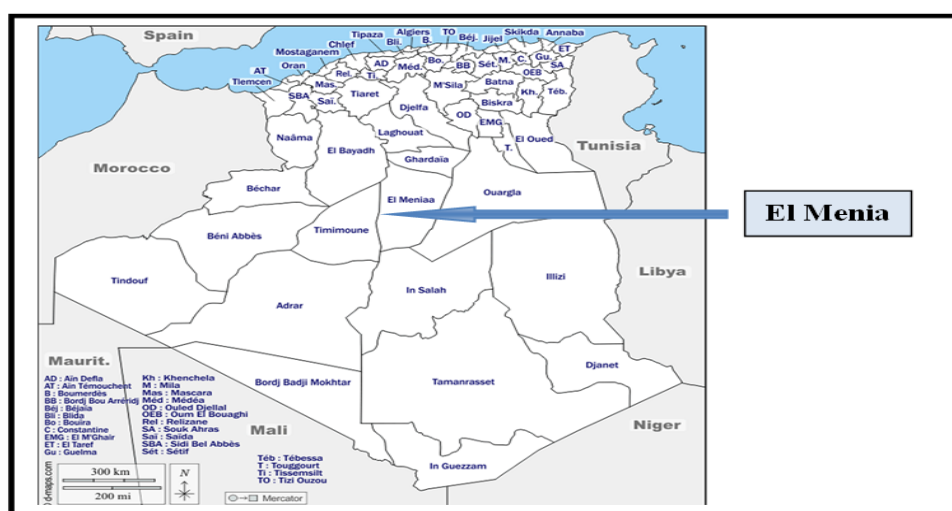


Figure 14: Carte géographique de l'Algérie montrant la zone de récolte de plante étudiée El Menia ¹

I.1.2. Matériel animale

Notre étude a été réalisée sur 5 ratte blanche femelles de la souche *Wistar Albinos* âgées de 9 à 11 semaines et pesant entre 150 g et 180 g. Ces animaux ont été amenés de l'Institut Pasteur d'Alger, et élevés dans une animalerie de la faculté de sciences de la nature et de vie de l'université d'El-oued.

I.1.2.1. Élevage

Les ratte sont élevées dans des cage en plastique après ont été nettoyées. quatre ratte sont répartis dans chaque cage munies d' étiquettes qui distinguent les lots selon l'étude, et afin de suivre chaque ratte pendant la période de traitement, ils sont numérotées au feutre permanent (Figure 15). Ces cage contiennent de Sciure de bois qui est changée trois fois par semaine jusqu'à la fin de l'expérimentation.

Les ratte sont gardées en phase d'adaptation pendant deux semaines avant le début de l'expérimentation sous des conditions de lumière et de température contrôlées (12 heures d'éclairage /Température de 24 °C) où elles ont un accès libre à l'eau et à la nourriture standard. Tous les ratte sont traitées et manipulées selon les normes dictées dans les manuels sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation (CCPA, 1984). Pour suivre l'évolution pondérale des ratte, des mesures ont été effectuées régulièrement deux fois par semaine à l'aide d'une balance électronique.

I.1.2.2. Régime alimentaire

Le régime utilisé dans notre expérience est commercialisé sous le nom d'El ALF bétails, sous forme de mélange de différents produits broyé, cette alimentation est composée d'orge, de maïs et de son (Southon *et al.*, 1984).

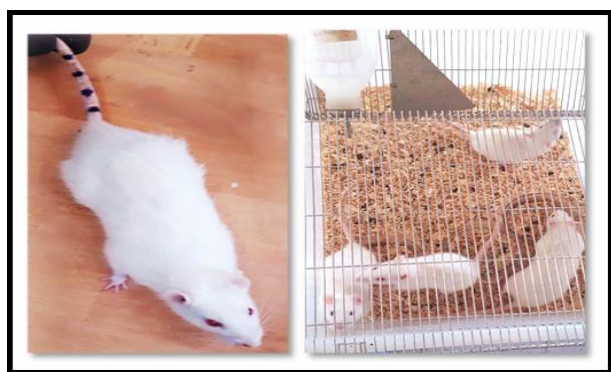


Figure 15: Phase d'adaptation et suivi des ratte (Originale, 2023)

I.2. Matériel de Laboratoire

I.2.1. Appareil et équipements

Les équipements utilisés sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 04):

Tableau 04: Matériel utilisés lors des expérimentation

Appareil	Équipements de laboratoires
Spectrophotomètre UV-Vis+ Cuves	Erlenmeyer
Bain-marie	Eprouvette graduée
Centrifugeuse horizontale	Tubes à essai en verre + support
Étuve	Bécher + Cristalliseur
Agitateur magnétique + barreau aimanté	Micropipettes + Pipette graduée
Balance analytique	Pissette
Balance électrique	Spatule + Règle
Microscope Optique	Lames et lamelles
Glucomètre + bandelettes	Cassettes à inclusion histologique
Microtome	Flacon en verre
Centre d'inclusion de paraffine modulaire	Seringue insuline 1 ml
Système de préparation automatique d'échantillons de tissu	Seringue + Gavage
Moulin Electrique	Entonnoir en verre + Papier filtre

I.2.2. Réactifs et Produits chimiques

Plusieurs réactifs et produits chimiques ont été utilisés dans ce travail, parmi ces produits (tableau 04):

Tableau 05: Produits chimique utilisés lors de l'expérimentation

Réactif de Drajendorf	DPPH
Réactif de Mayer	Acide ascorbique
Chlorure d'hydrogène (HCL)	Tampon phosphate de sodium (pH 6.6)
Magnésium (Mg)	Ferricyanure de potassium ($K_3[Fe(CN)_6]$) (1%)
Chlorure ferrique $FeCl_3$ (à 0.1%)	Acide trichloracétique (TCA) (10%)
Méthanol	Chlorure d'hydrogène $FeCl_3$ (0.1%)
Chloroforme	Tampon phosphate de sodium (pH 6.4)
Anhydride acétique	Acide acétylsalicylique (Aspirine)
Acide sulfurique H_2SO_4	Albumine d'œuf
Folin-Ciocalteu	Alloxane
Bicarbonate de sodium Na_2CO_3 (7.5%)	Sérum de glycosyle
Acide gallique	Carragénine
Quercetine	Sérum de salée (eau physiologique)
Chlorure d'aluminium $AlCl_3$ (2%)	Formol
Eau distillé	Tubes Héparinés
Ethanol	Eosine aqueux
Xylène	Hémataxylene

En plus d'un kits de réactifs pour l'analyse en laboratoire: les kits de réactifs de cholestérol et triglycéride, et glucose oxydase, les kits de réactifs de l'urée et créatinine, les kits des réactifs de TGP et TGP.

II. Méthode d'étude

II.1. Préparation de l'extrait aqueux par macération

Traditionnellement, l'extraction de l'eau est déjà la méthode la plus utilisée en médecine traditionnelle. Cette méthode offre simplicité et confort, avec quelques modifications en fonction de l'herbe et de la méthode.

Ce type d'extraction a été réalisé selon la méthode (Majhenic *et al.*, 2007; Bougandoura et Bendimerad, 2012), avec quelques modifications la plante de *Pituranthos chloranthus*. Cette méthode était faite en versant 10 grammes de la poudre de la partie aérienne de la plante *Pituranthos chloranthus* dans 100 ml d'eau distillée et placée sur l'agitateur pendant 21 heures,

puis l'extrait était macréé pendant 3 heures puis on procédait à une filtration à l'aide de papier filtre pour obtenir notre extrait. Après filtration, il est séché en étuve à une température ne dépassant pas 50°C. On obtient alors un extraits sous forme d'un film mince solide à grattée par une spatule plate et stocké ensuite au réfrigérateur à 4 C° dans des flacons en verre fermés couverts avec le papier d'aluminium jusqu' utilisation (figure 16).

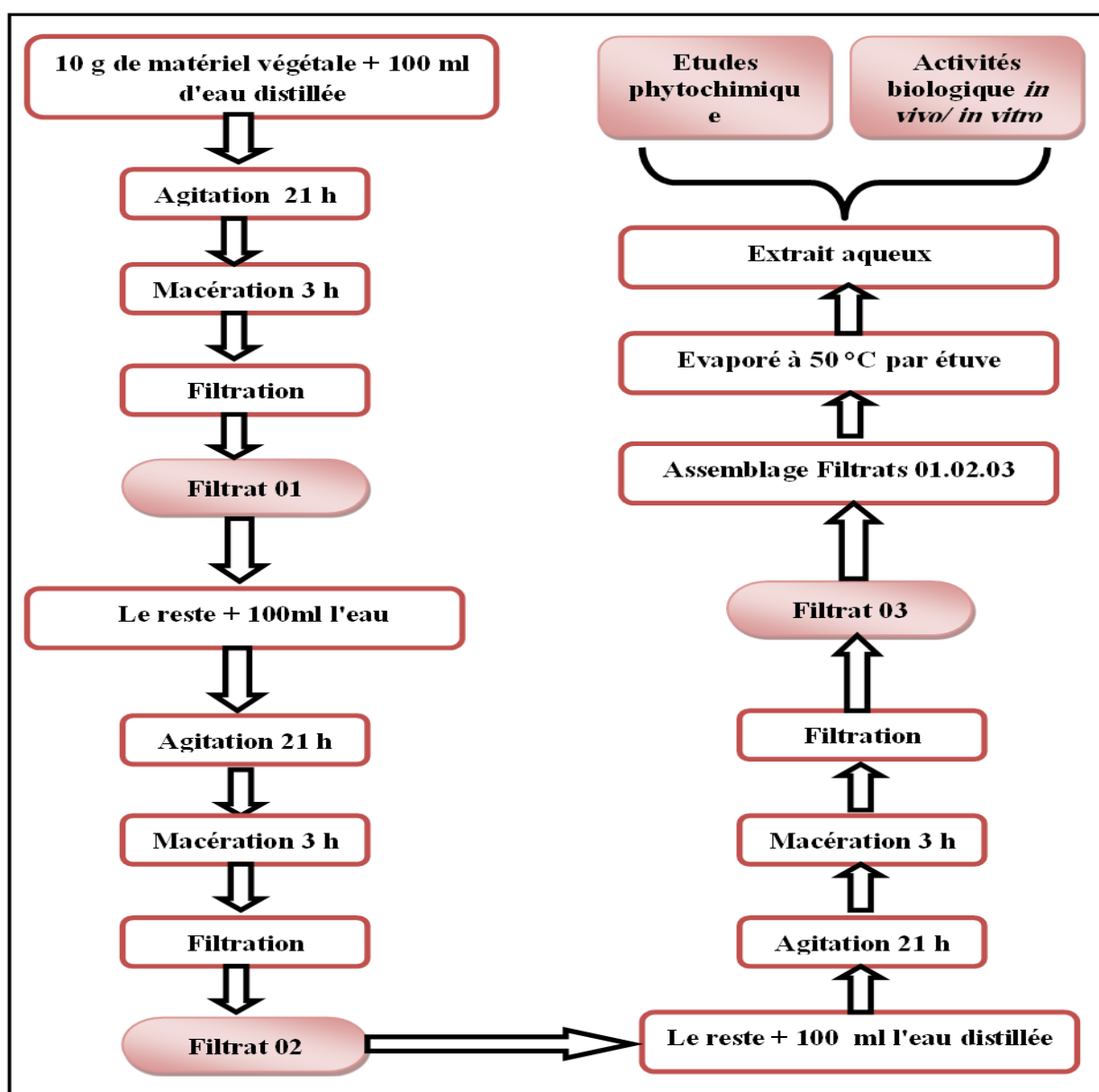


Figure 16 : Protocole de préparation de l'extrait aqueux de la *Pituranthos chloranthus*

II.2.Calcul du rendements de *Pituranthos chloranthus* en extrait sec

Le rendement de la plante en extrait est le rapport entre le poids de l'extrait et le poids de la plante à traiter (Truong et al., 2019). Le rendement qui est exprimé en pourcentage a été calculé par la formule suivante:

Où :

$$R \% = (PEB/PMV) \times 100$$

R: est le rendement en %.

PEB: Poids de l'Extrait Brut (g)

PMV: Poids de matière végétale (g)

II.3.Test pytochimique

Le test phytochimique qualitatif qui ont a réalisé sur l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus*, permettent de détecter les différentes familles des métabolites secondaires qui y sont présents à travers un ensemble de réactions chimiques, de réactions de coloration ou de précipitation par des réactifs chimiques spécifiques réalisée sur l'extrait (Himour et al., 2016; Batah et al., 2016). On peut citer les métabolites secondaires principaux: les polyphénols (flavonoïdes, tannins), les sucres réducteurs, les alcaloïdes, les saponosides.

II.3.1.Test des polyphénole

0,1g de chaque extrait a été dissout dans 3ml de solvant (chaque extrait est dissous dans son solvant d'origine) et 5 gouttes de $FeCl_3$ à 2% y ont été ajoutées. La présence des composés phénoliques a été marquée par l'apparition de la couleur bleue-verdâtre (Rosine et Momo, 2009).

II.3.2.Test des flavonoïdes

Il sont mis en évidence par la réaction à la ou (réaction de Shibata) a été utilisée 2 ml d'extrait a été repris dans 5 ml d'alcool chlorhydrique. En ajoutant 2 à 3 copeaux de magnésium, la présence des flavonoïdes est révélée par l'apparition d'une couleur rouge orangée ou violacée (Békro et al., 2007; Lahmer et Messai, 2017).

II.3.3.Test des tannins

la présence des tanins catéchiques et galliques est mise en évidence à l'aide du chlorure ferrique. Dans un tube à essai, on ajoute à 2 ml d'extrait a analysée avec 2 à 3 gouttes d'une solution aqueuse de $FeCl_3$ à 1%. En présence de tanins galliques, on observe une coloration bleue noire,

alors qu'en présence de tanins catéchiques cette coloration est brune verdâtre (Badiaga, 2011; Lahmer et Messai, 2017)

II.3.4. Test des sucres réducteurs

Les sucres réducteurs ont été mis en évidence dans les extraits végétaux par le réactif de Fehling. Pour 5 ml d'extrait brut sont additionnés 5 ml de liqueur de Fehling. La formation d'un précipité rouge brique après 2-3 min de chauffage au bain-marie à 70°C indique une réaction positive (Békro *et al.*, 2007).

II.3.5. Test des alcaloïdes

Dans deux tubes à essai, introduire 1 ml d'extrait à analyser. Acidifier le milieu par quelques gouttes de HCl et de réactif de Mayer dans le premier tube (Kanoun, 2011) et 2 gouttes de réactif de Dragendorff (réactif à l'iodobismutate de potassium) dans le deuxième tube. L'apparition d'un précipité blanc ou brun-rougeâtre, respectivement révèle la présence des alcaloïdes (Bagre *et al.*, 2007).

II.3.6. Test des saponosides

Les saponosides sont détectés par agitation manuelle du tube à essais contenant 1 ml d'extrait végétale dans le sens de la longueur du tube pendant 15 secondes. puis laissé au repos pendant 15 min. la hauteur de mousse supérieure à 1cm indique la présence des saponosides (Bidie *et al.*, 2011).

II.3.7. Test des Terpénoïdes (Test de Slakowski)

A 5 ml d'extrait sont ajoutés 2 ml de chloroforme et 3 ml d'H₂SO₄. Le test positif est indiqué par l'apparition de deux phases avec formation d'un anneau marron-rouge à l'interface (Khan *et al.*, 2011)

Tableau 06: Réactifs et indicateurs du métabolites secondaires (Harchaoui, 2019)

Groupes chimiques	Réactifs d'identification	Indicateurs
Flavonoïdes	Alcool chlorhydrique Copeaux de magnésium	Coloration rouge-orangée ou violacée
Tanins galliques	Chlorure ferrique	Coloration bleue noire
Tanins catéchiques	Chlorure ferrique	Coloration brune verdâtre
sucres réducteurs	Liqueur de Fehling	Précipité rouge brique
Alcaloïdes	Mayer Draendorff	Précipité blanc Précipité ou coloration brun-rougeâtre
Saponosides	Hauteur de mousse	Apparition d' une mousse persistante

II.4. Analyse quantitative des composés phénoliques

II.4.1. Dosage des polyphénols totaux

II.4.1.1. Principe:

Principe de cette méthode repose sur la réduction des réactifs acides phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) ou réactif de Folin-ciocalteu dans une solution alcaline. Lors de l'oxydation, il est réduit en un mélange d'oxyde bleu: oxyde bleu de tungstène (W_8O_{23}), la couleur obtenue dont l'absorption maximum à environ 760-765 nm est proportionnelle à la quantité de polyphénols qu'il contient extrait qui a été analysé (Kessimi, 2006).

II.4.1.2. Mode opératoire

Les polyphénols ont été quantifiés en utilisant le réactif de Folin. Ciocalteau en prenant 200µl d'extrait et en mélangeant dans 1ml de réactif ciocalteau-Folin, attendre 5 minutes puis ajouter 800 µl de carbonate de sodium Na_2CO_3 (7.5%) et placés dans l'obscurité pendant 2 heures, puis mesurés l'absorbance de la solution préparée à une longueur d'onde de 765 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (Normala et Mardhiah, 2010) (Figure 17).

La courbe d'étalonnage a été réalisée par l'acide gallique à différentes concentrations (0.187 - 3mg/ml), dans les mêmes conditions et les mêmes étapes de dosage. Les résultats sont ainsi exprimés en mg équivalent d'acide gallique par mg d'extrait sec (mg d'EAG/mg) (Wong *et al.*, 2006).

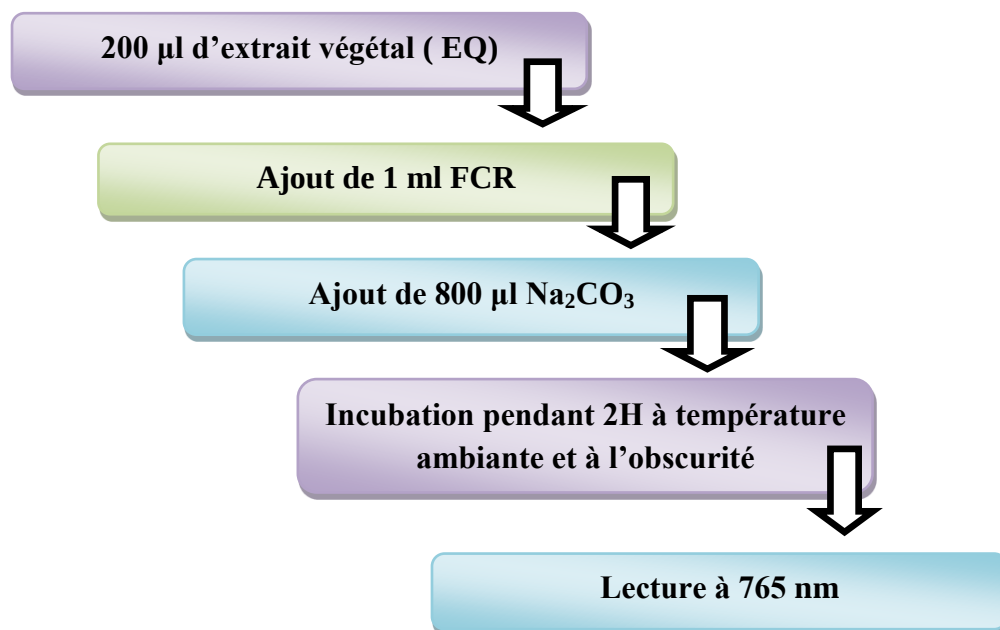


Figure 17: Différentes étapes du dosage des polyphénols totaux (PPT) d'extrait aqueux

II.4.2. Dosage des flavonoïdes

II.4.2.1. Principe

Les flavonoïdes contiennent un groupement hydroxyle libre en position 5 qui est capable de donner un composé jaunâtre en chélatant les ions, en présence de chlorure d'aluminium Al⁺³. La coloration jaune produite est proportionnelle à la quantité de flavonoïdes présente dans l'extrait (Basli *et al.*, 2012).

II.4.2.2. Mode opératoire

La détermination des flavonoïdes totaux a été effectuée: 1 ml eau distillé est ajouté à 1 mg d'échantillon à analyser est ajoutés à 1 ml de la solution d'AlCl₃ (02% dissous au méthanol). Lire les absorbances à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à 420nm, après son départ incubé 1 heure à température ambiante (Ghedadba *et al.*, 2015; Lahmer et Messai, 2017) (Figure 18).

La concentration des flavonoïdes contenus dans les extraits végétaux a été calculée en se référant à la courbe d'étalonnage à base de quercétine comme standard (0.187- 3 mg/ml), Les résultats ont été exprimés en mg d'équivalents de la quercétine par mg d'extrait (mg EQ/mg) (Kosalec *et al.*, 2004; Mbaebie *et al.*, 2012).

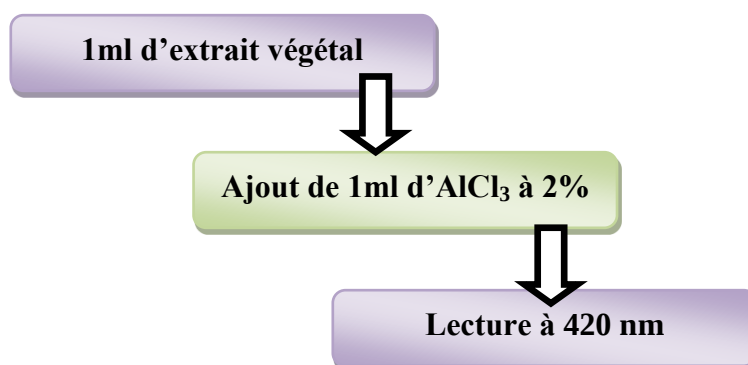


Figure 18: Différentes étapes du dosage des flavonoïdes (FV) d'extrait aqueux

II.5. Étude de la toxicité d'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus*

II.5.1. Les animaux de tests de toxicité

L'étude de la toxicité aiguë est une analyse qualitative et quantitative de l'altération irréversible des fonctions vitales après administration unique d'une substance dans un délai quelques jours (Ruckebusch, 1981).

La toxicité aiguë de *Pituranthos chloranthus* a été évaluée chez 15 rattes *Wistar* (femelle) répartis au hasard en 3 lots de 5 rattes chacun, après soumises à un jeûne de 16 heures sauf l'eau, chaque groupe reçoit quotidiennement une dose unique de l'extrait aqueux de la plante à testés (500 ou 1000 mg/kg p.c.) par voie orale à l'aide d'une seringue de gavage (figure 19), gardés dans des mêmes conditions. Les signes de toxicité et le poids des rattes ont été enregistrés pendant la durée de l'expérimentation (7 jours) selon la méthode (Pissang *et al.*, 2022), avec quelques modifications.

Les groupes des animaux:

Groupe 01: Rattes recevant eau distillée (lots témoins).

Groupe 02: Rattes recevant l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* 500 mg/kg p.c.

Groupe 03: Rattes recevant l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* 1000 mg/kg p.c.

II.5.2.Observation

Les rattes ont été suivis attentivement et régulièrement durant pendant les premières 24 heures, surtout les premières 4 heures, puis quotidiennement pendant la durée de l'expérimentation (7 jours) après l'administration de la solution. Les observations visuelles comprenaient de mortalité, modifications de la peau, des poils, des yeux et de l'activité somato-motrice et du comportement, des diverses manifestations de diarrhée, léthargie, sommeil. Le nombre de survivants a été enregistré. La mesure du poids de chaque animal doit être réalisée peu de temps avant

l'administration de l'extrait à testés et ensuite une fois par jour. Les variations de poids sont calculées et enregistrées (El Kabbaoui, 2019). Ce test a été réalisé conformément à la directrice Organisation Mondiale de la Santé pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base de plantes (O.M.S., 2000).



Figure 19: Administration de extrait aqueux par voie orale à l'aide d'une seringue de gavage
(Originale, 2023)

II.6. Étude des l'effet biologiques de l'extrait d'aqueux de *Pituranthos chloranthus*

II.6.1.Evaluation de l'activité antioxydante *in vitro*

La capacité d'un extrait ou d'un composé végétal à L'élimination des radicaux libres sont estimées de plusieurs manières, dont les plus importantes sont: test d'inhibition des radicaux libres " DPPH " ou test de la réduction du fer " FRAP ".

II.6.1.1. Test du piégeage du radical libre (DPPH)

II.6.1.1.1.Principe du test

Méthode de test d'inactivation des radicaux libres le DPPH dépend de la capacité des extraits de plantes (antioxydants) à donner un atome d'hydrogène à partir de groupes hydroxyles phénoliques et à modifier le radical libre DPPH, et cela se traduit par la disparition de la couleur violette de la racine de DPPH* et sa transformation en DPPH-H jaune (figure 20) à la suite de sa conversion en un composé stable (2,2-diphényl-1-picrylhydrazine) (Colak et al.,2017). Afin de suivre coloriquement cette interaction, un spectrophotomètre est utilisé à une longueur d'onde de 517 nm.

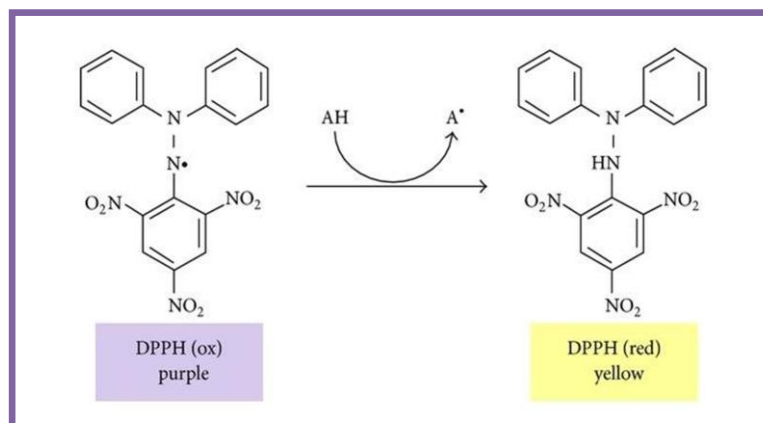


Figure 20: Réaction de test DPPH (2,2 Diphenyl 1 picryl hydrazyl) (Yacooba *et al.*, 2018)

II.6.1.1.2. Mode opératoire

↳ Préparation du réactif DPPH

- 4 mg de DPPH* sont dissous complètement dans le méthanol dans une fiole de 100 ml
- Cette solution est mise dans le frigo (elle doit être protégée de l'air et de la lumière)

↳ Préparation des extraits

Préparez la solution originale en prenant 12 mg de l'extrait et nous le dissolvons dans 2 ml de méthanol pour que la concentration de la solution d'origine devienne 6 mg/ml, et sur la base de cette concentration, nous préparons le reste des dilutions. Prélever 200 µl de l'extrait dissous dans du méthanol et ajouter 800 µl de la solution DPPH (3 itérations), homogénéiser la solution, incubé les tubes à l'obscurité pendant 30 minutes, puis mesurer l'absorbance des solutions préparées à une longueur d'onde de 517 nm par un spectrophotomètre (Dziri *et al.*, 2012; Azouaou *et al.*, 2020).

Pour la comparaison positive du pourcentage d'inhibition des radicaux libres DPPH nous utilisons de l'acide ascorbique dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons et pour chaque concentration.

II.6.1.1.3. Pourcentage d'inhibition

Ensuite, la courbe exprimant résultats en tant qu'activité de piégeage des radicaux libres ou activité d'inhibition des radicaux libres en pourcentages (I%) en fonction des concentrations (µg/ml) des différentes solutions est tracée à l'aide de la formule suivante (Tailor *et al.*, 2014; Trabsa, 2015; Aouni *et al.*, 2017).

$$I\% = [(AC - AE) / AC] \times 100$$

Avec :

I % : Pourcentage d'inhibition

AC : Absorbance du contrôle (DPPH)

AT : Absorbance de l'extrait (Trabsa, 2015)

II.6.1.1.4. Calcul de la concentration inhibitrice de 50% (IC_{50})

Graphiquement les IC_{50} sont calculées par les régressions linéaires des graphes tracés; pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations de fraction testée. IC_{50} ou concentration inhibitrice de 50% (aussi appelée EC_{50} pour Efficient concentration 50), est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% du radical DPPH (Mekhadmi, 2021).

II.6.1.2. Test de la réduction du fer FRAP (Ferric Reducing-Antioxidant Power)

II.6.1.2.1. Principe

L'activité du pouvoir réducteur est déterminée selon la méthode (Oyaizu, 1986; Benzie et Strain, 1996)

L'activité réductrice d'un extrait est évaluée par la réaction oxydoréduction entre l'extrait à testés et les ions métalliques de transition; notamment le fer, le Fe^{3+} participe à la formation du radical hydroxyle par la réaction de Fenton. La méthode FRAP est basée sur réduire le fer ferrique (Fe^{3+}) présent dans le complexe $K_3Fe(CN)_6$ en fer ferreux (Fe^{2+}) (Khadhri *et al.*, 2013) par le pouvoir réducteur est l'aptitude des antioxydantes (AH) présents dans l'extrait de plante à donner un électron (Li *et al.*, 2009) (figure 21), dans un milieu acidifié par l'acide trichloroacétique (TCA) pour maintenir la solubilité du fer (Luqman *et al.*, 2012; Sushma *et al.*, 2013).

En effet, le système $FeCl_3/K_3Fe(CN)_6$ permet de détermination des concentrations des antioxydants, qui participent à la réaction redox (Amarowicz *et al.*, 2004). La forme réduite de ce complexe se traduit par le changement de la couleur jaune vers une couleur bleue (Chung *et al.*, 2006), ce qui permet de la quantifier par spectrophotométrie UV-Vis et une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur des extraits testés (Hubert, 2006).

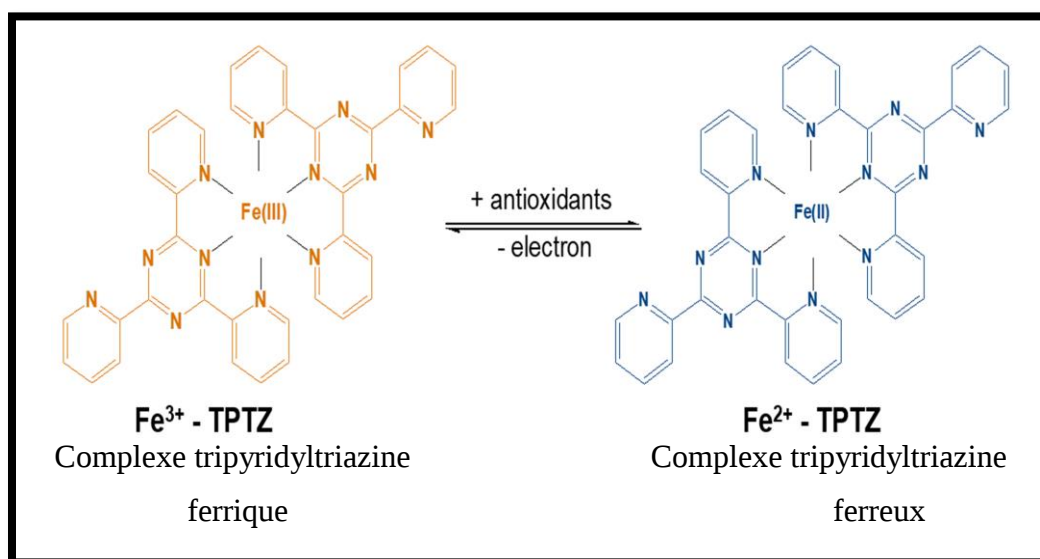


Figure 21: Réduction d'un complexe tripyridyltriazine ferrique $[(\text{Fe}(\text{III})-\text{TPTZ})_2]$ en un complexe tripyridyltriazine ferreux $[(\text{Fe}(\text{II})-\text{TPTZ})_2]$ par un antioxydant (AH) (Anh-Dao *et al.*, 2022)

II.6.1.2.2. Mode opératoire

Le pouvoir réducteur des extraits d'aqueux d'*Pituranthos chloranthus* est déterminé par la méthode (Oyaizu, 1986) avec quelques modifications.

On prépare le réactif de FRAP par les mélanges suivants: dans des tubes à essai en verre contenant 0.25 ml de l'extrait aqueux de la plante étudiée à différentes concentrations entre (0,0625 et 1 mg/ml), ont été ajoutés 0.625 ml d'une solution tampon phosphate de sodium (0,2M, pH= 6,6) puis 0.625 ml d'une solution de ferricyanide de potassium $[\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 1% dans l'eau distillée, l'ensemble des tubes à essai est incubé au bain marie à 50 ° C pendant 20 min. Ensuite, on ajout 2.5ml d'acide trichloracétique (TCA) à 10% sont ajoutés afin d'arrêter la réaction. Alors, Les tubes sont centrifugés à 3000 rpm pendant 10 min.

Prendre 0.625 ml de surnageant et transféré dans un autre tube auquel ont été ajoutés 0.625ml d'eau distillée et 0.125 ml de d'une solution de chlorure ferrique FeCl_3 0.1% fraîchement préparé dans de l'eau distillée.

La lecture de l'absorbance du milieu réactionnel est à 700 nm contre un blanc semblablement préparé, en remplaçant l'extrait par de l'eau distillée pour permettre de calibrer l'appareil (Spectrophotomètre UV-VIS). Le contrôle positif est représenté par un 'acide ascorbique

est utilisé comme standard d'un antioxydant dans cette expérience dans les mêmes conditions opératoires. Le test est répété 3 fois.

II.6.2. Evaluation des l'activités antidiabétique de *Pituranthos chloranthus* in vivo

Dans le but d'étudier l'activité hypoglycémiante de *Pituranthos chloranthus*, proclamée par les enquêtes ethnobotaniques précédentes, ont été utilisés dans cette étape de l'étude l'extrait aqueux de la plante préparé par macération, qui a été administrée à des rattes diabétiques a été réalisée au laboratoire par l'utilisation des produit chimique est alloxane (diabète expérimental). A la fin du traitement, pour étudier l'effet de *Pituranthos chloranthus* sur les rattes diabétiques, on fait le dosage des paramètres biochimiques et prélèvement des organes pour l'étude histologique.

II.6.2.1. Induction du diabète expérimental

Après une mise à jeun 15 des rattes *Wistar Albinos* adultes femelles (entre 150 g et 190 g) pendant 12 heures. Le diabète a été induit par l'injection intra péritonéale d'alloxane (Alloxane; Sigma, UK) (figure 22) préparée fraîchement dans un volume de 5 ml de solution d'eau physiologique à une dose de 150 mg/kg p.c. (Sabu *et al.*, 2002). Après l'injection, les bouteilles d'eau ont été remplacées par des bouteilles contenant une solution de glucose 5% pendant 24 heures afin de surmonté l'hypoglycémie pour éviter toute hypoglycémie mortelle pouvant survenir induite par l'alloxane la destruction des cellules β pancréatiques et la libération massive d'insuline (Chahlia, 2009).

Le diabète induit a été confirmé chez chacune des rattes à étudier après 48 heures en mesurant la glycémie à jeun avec un glucomètre à l'aide de bandelettes réactives en prélevant une goutte de sang dans la veine queue (Owoyele *et al.*, 2005).

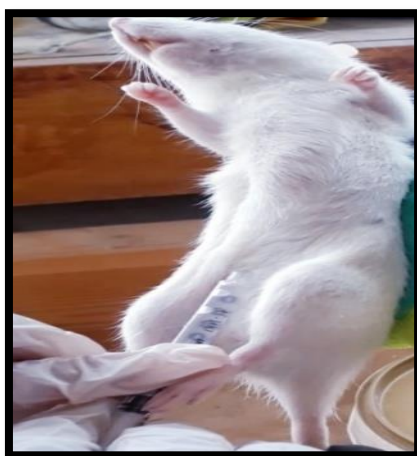


Figure 22: Injection intra péritonéale d'alloxane pour induction du diabète (Originale, 2023)

II.6.2.2. Traitement des animaux

Les 20 rattes soit diabétiques et sains ont été divisés en quatre groupes de cinq (05) rattes chacun, pesant entre (150 g - 190 g) et gardés dans des mêmes conditions, mis a accès libre de l'eau et l'alimentation. Le traitement à l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* a été initié 48 heures après l'induction du diabète (El Kabbaoui, 2019), elles ont été administrées par voie orale (gavage gastrique) quotidiennement pendant une durée totale de traitement (21 jours).

Ces groupes sont organisés de la manière suivante:

Groupe 01 (Témoins): 5 rattes normaux soumises à un régime alimentaire standard pendant 21 jours.

Groupe 02 (Diabétiques non traités): 5 rattes diabétiques soumises à un régime alimentaire standard pendant 21 jours.

Groupe 03 (Diabétiques traitées): 5 rattes diabétiques soumises à un régime alimentaire standard et traitées en reçoivent quotidiennement avec 500 mg/Kg p.c. de l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* pendant 21 jours.

Groupe 04 (Diabétiques traitées): 5 rattes diabétiques soumises à un régime alimentaire standard et traités en recevant quotidiennement avec 250 mg/Kg p.c. de l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* pendant 21 jours (figure 23).

Étude des l'effet antidiabétique de l'extrait d'aqueux (EA) de *Pituranthos chloranthus*

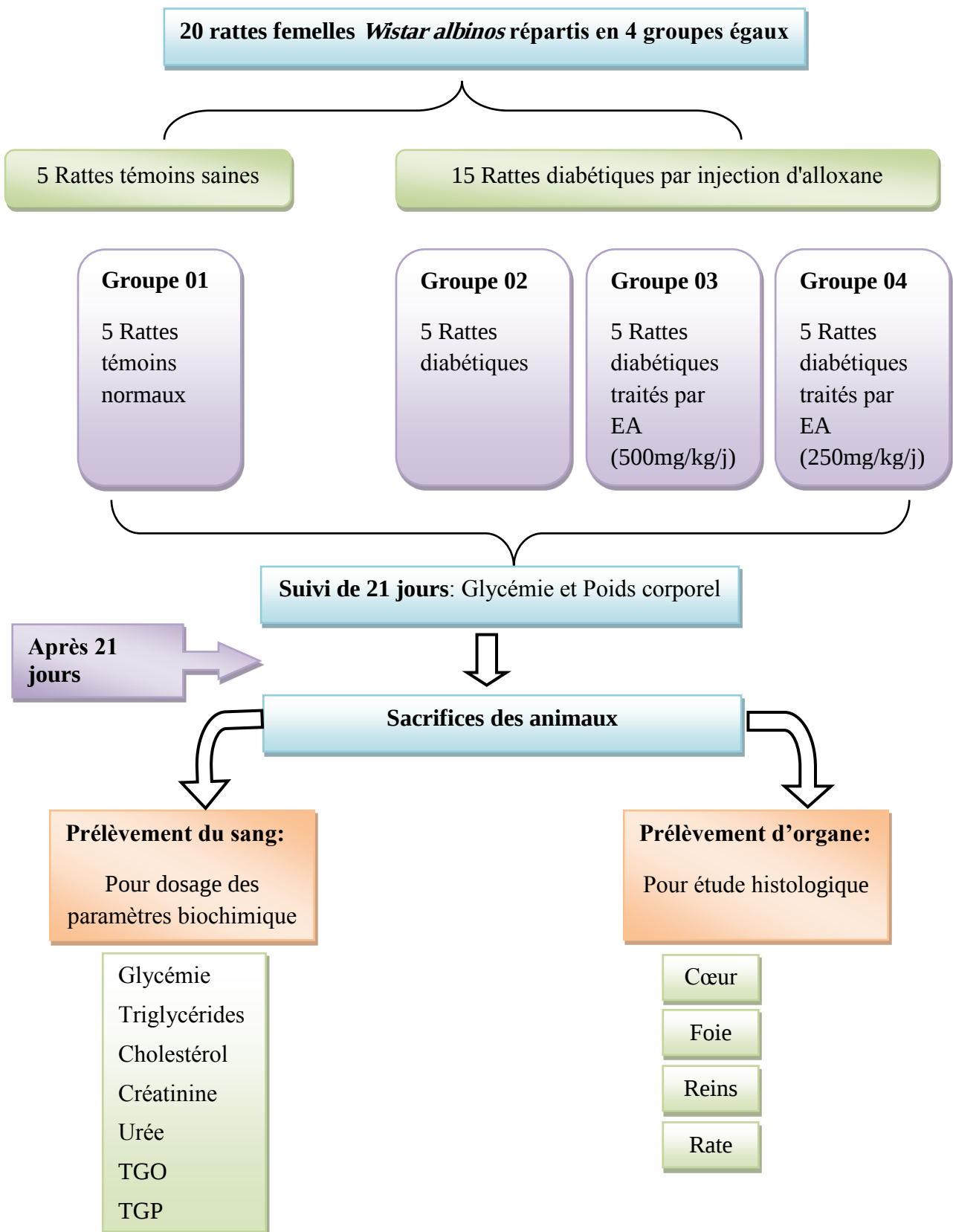


Figure 23: Schéma récapitulatif du protocole expérimental

II.6.2.3. Paramètres suivis durant le traitement

Au cours de la période de 21 jours de l'étude, deux paramètres ont été suivis à intervalle régulier à savoir le (poids et la glycémie).

II.6.2.3.1. Poids corporel

L'évolution pondérale est l'un des paramètres cruciaux qui détermine l'état d'un diabétique, et en raison de la très considérable perte de poids à accompagner l'apparition de la maladie, il est très important de suivre la variation pondérale des rats pendant l'expérimentation pour se renseigner de la situation de ces derniers. Tous les rats ont été pesés avant l'induction du diabète, puis l'évolution pondérale des rats pour chaque lot a été mesurée une fois toutes les 48 heures à l'aide d'une balance électronique (Bédou, 2019).

II.6.2.3.2. Glycémie

La glycémie a été mesurée durant le traitement chaque trois jours, en utilisant un glucomètre et des bandelettes adaptées après prélèvement du sang au niveau de la veine principale à partir d'une piqûre avec une seringue dans la queue (Bédou, 2019).

II.6.2.4. Sacrifice et prélèvement de sang et des organes

A la fin du traitement (après 21 jours de traitement), la glycémie à jeun et le poids des rats après le dernier jour du traitement sont notés avant le sacrifice. Tous les rats expérimentaux sont anesthésiés par chloroforme après 16 h de jeûne et sont sacrifiés (par décapitation). Au moment du sacrifice, la récupération du sang s'effectue pour tous les rats, est collectée dans des tubes héparinés (contre la coagulation).

Après centrifugation à 3000 tours/minute pendant 10 minutes, le sérum est récupéré et utilisé pour le dosage des paramètres biochimiques (glycémie, cholestérol, TG, urée, créatinine, TGO, TGP). Après la dissection de la cavité abdominale le foie, le cœur, pancréas (nous n'avons pas pu l'obtenir), les reins, le rate sont soigneusement prélevés, rincés avec l'eau physiologique salin 0.9 % , ensuite pesés à l'aide d'une balance, puis conservés dans le formol à 10% pour une subséquente étude histopathologique.

II.6.2.5. Méthode de dosage des paramètres biochimique

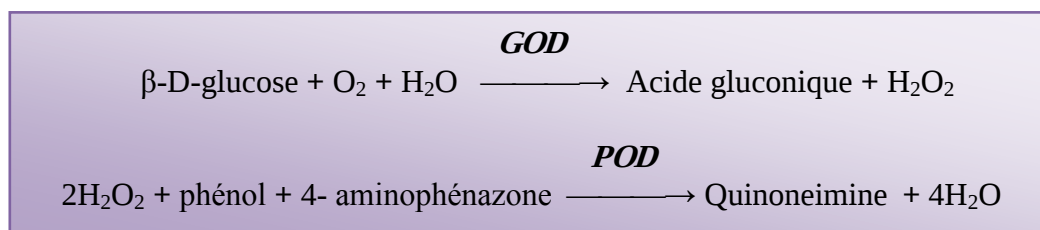
Pour réaliser le dosage des paramètres biochimiques est effectué sur sérum sanguin selon les fiches techniques spécifiques (Spinreact, Espagne) à chaque paramètre et à l'aide d'un

spectrophotomètre. Notre travail de recherche a été réalisé au sein du laboratoire de biochimie médicale, Établissement de santé publique en Guemar d'EL Oued, Alger.

II.6.2.5.1. Dosage du glucose

❖ Principe

Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Ce dernier, en présence de peroxydase (POD), oxyde le chromogène incolore (4-aminophénazone) en un composé coloré (quinoneimine):



Le glucose présent dans l'échantillon donne, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie à 505 nm. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de glucose présent dans l'échantillon testé (Barham et Trinder, 1972).

II.6.2.5.2. Méthode de dosage des paramètres de métabolisme des carbohydrates et lipides

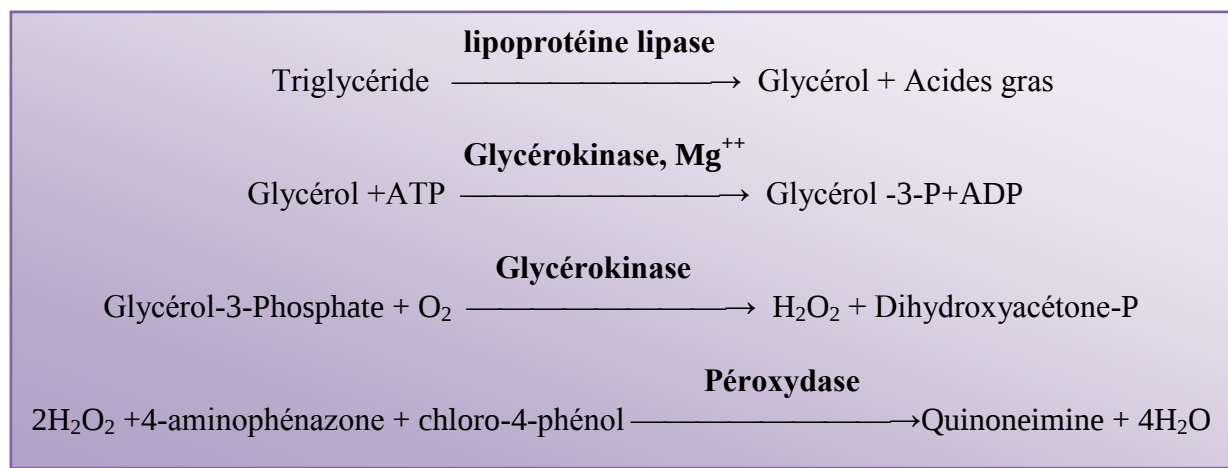
II.6.2.5.2.1. Dosage des triglycérides

Le dosage des triglycérides a été effectué par le même autoanalyseur suivant une méthode colorimétrique enzymatique par un autoanalyseur de type (BIOLIS24j) des triglycérides (Glycérol phosphate oxydase) en utilisant des kits commerciaux (**Spinreact**) et en utilisant le Kit de réactif de triglycérides (Buccolo, Harold, 1973)

❖ Principe

Les triglycérides de l'échantillon sont hydrolysés en glycérol et en acide gras libre par les lipoprotéines lipases (LPL). Le glycérol est alors phosphorylé en glycérol-3-phosphate (G3P) par l'ATP lors d'une réaction catalysée par la glycérol-kinase (GK). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par le Glycérol Phosphate Oxydase (GPO).

Au final, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) réagit avec du 4-aminophénazone et du p chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), pour former un dérivé coloré quinonéimine rouge qui est mesuré à une longueur d'ondes de 505 nm.



L'augmentation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides de l'échantillon.

II.6.2.5.2.2. Dosage du cholestérol total

❖ Principe

Cholestérol total ont été déterminés suivant une méthode colorimétrique, enzymatique par un autoanalyseur de type (BIOLIS24j) en utilisant le Kit de réactif de cholestérol total (Meiattini *et al.*, 1978), kits commerciaux Spinreact (réf : Cholestérol-1001090)

La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase, et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol-oxydase. L'indicateur quinoneimine est formé à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone, en présence de phénol et de peroxydase. La concentration en quinoneimine colorée est mesurée à 505 nm, est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé.

Cholestérol estérase***Cholestérol oxydase******Péroxydase*****II.6.2.5.3. Méthode de dosage des paramètres de métabolisme protéique****II.6.2.5.3.1. Dosage de l'urée sérique****❖ Principe**

Dans notre étude, l'urée sérique a été déterminée suivant une méthode colorimétrique par un Autoanalyseur de type (BIOLIS24j) en utilisant le Kit de réactif de l'urée sérique (Kaplan, 1984), kits commerciaux Spinreact ,Espagne (réf : urée-1001332).

L'uréase catalyse l'hémolyse de l'urée présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH₃) et en anhydride carbonique (CO₂). L'ammoniac formé est incorporé à l' α - cétooglutarate sous l'action du glutamate déshydrogénase (GLDH) avec oxydation parallèle de la NADH à la NAD. L'absorption est mesurée à 340 nm.

Uréase***GLDH***

La diminution de la concentration de NADH est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon.

II.6.2.5.3.2. Dosage de la créatinine**❖ Principe**

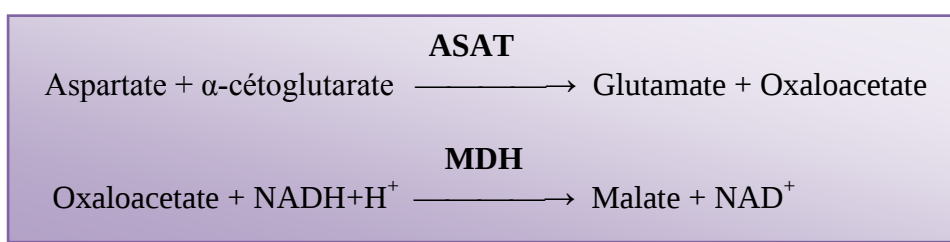
Le dosage est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate de sodium par une méthode chimique colorimétrique et cinétique selon la méthode de Jaffé en utilisant les kits commerciaux Spinreact, Espagne (réf : créatinine- 1001113) (Murray, 1984 a)

La créatinine réagit avec le picrate alcalin pour donner un complexe coloré. L'intervalle de temps choisi pour les lectures permet d'éliminer une grande partie des interférences d'autres constituants du sérum. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon testé.

II.6.2.5.4. Méthode de dosage des paramètres de l'activité enzymatique**II.6.2.5.4.1. Dosage de l'activité de l'aspartate aminotransférase (ASAT)**

Le dosage de la ASAT a été réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique par un autoanalyseur de type (BIOLIS24j) en utilisant (Kit de réactif de l'ASAT, SPINREACT) (Murray, 1984) L'absorbance est mesurée au spectrophotomètre à 340 nm.

L'Aspartate aminotransférase (ASAT) est une transaminase, appelée aussi l'oxaloacétate de glutamate transaminase (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au α -cétooglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate produit est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H^+ (réf: GOT-1001161) selon les réactions suivantes:



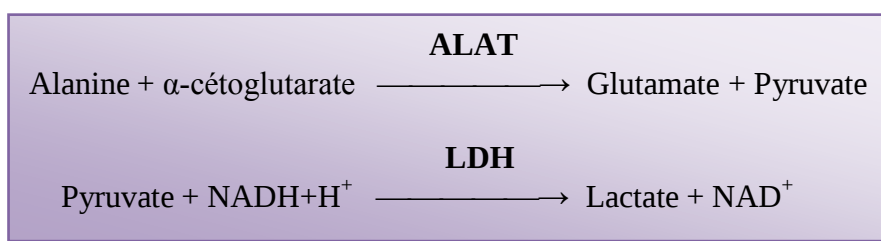
La vitesse de réduction NADH , déterminée photo numériquement est proportionnelle à la concentration catalytique d'ASAT dans l'échantillon.

II.6.2.5.4.2. Dosage de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT)

❖ Principe

Cette méthode est basée sur le même principe que dosage de la ASAT précédent avec une différence dans les réactifs et les enzymes qui catalysent la réaction. L'alanine aminotransférase (ALAT) est une transaminase appelée aussi de glutamate-pyruvate-transaminase (GPT). Les activités ASAT ont été déterminées en utilisant des kits commerciaux de Spinreact (réf: GPT-1001171), (Murray 1984 c).

Le principe est présenté par le schéma réactionnel suivant:



ALAT: L'alanine aminotransférase appelée aussi de glutamate-pyruvate-transaminase (GPT)

LDH: lactate déshydrogéné

Le taux de diminution de la concentration en NADH est proportionnel à l'activité de la ASAT présenté dans l'échantillon.

II.6.2.6. Préparation des échantillons des coupes histologiques

Les coupes histologiques du foie, cœur, reins rate ont été réalisées au niveau du laboratoire pédagogique de faculté des sciences de la nature et de la vie, l'Université Echahid Hamma Lakhdar selon La technique est celle décrite par HOULOT, (1984) qui comporte les étapes suivantes:

II.6.2.6.1. La fixation

Les échantillons sont fixés (fragment de chaque organe d'environ 5 mm) dans le formole à 10 % pendant une durée de 24 pour conserver les tissus et leur contenu tels qu'ils étaient dans le corps de l'organisme, puis ils sont disposés dans cassettes spéciales qui permettent le passage des liquides.

II.6.2.6.2. Déshydratation

Le but de cette technique est d'éliminer l'eau contenue dans les organes à l'aide d'un appareil automatique qui permet le passage automatiques et progressif des échantillons dans des bains d'éthanol de concentration croissante (à 60% jusqu'à 100%) pour éviter le rétrécissement des tissus.

II.6.2.6.3. Eclaircissement, Imprégnation et Inclusion (Enrobage)

Les échantillons subissent à des bains successifs de xylène, à mélange égal de xylène et de paraffine fondue puis à de paraffine absolue fondue. Le xylène occupe la place de l'éthanol et par conséquent facilite la pénétration de la paraffine puisque cette dernière est hydrophobe.

Inclusion a pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières. A l'aide d'un appareil d'inclusion, les échantillons du foie sont placés dans des moules métalliques et recouverts de paraffine fondue qui infiltre alors toute la pièce. Après refroidissement, les blocs dur sont prêts à la coupe.

II.6.2.6.4. Réalisation des coupes

Les blocs sont placés dans le microtome afin de réaliser des coupes de 3µm d'épaisseur. A l'aide d'une pince très fine, les rubans obtenus sont étalées sur la surface du bain-marie (45 °C) pendant une minute pour être dépliées et fixées sur la lame de verre.

II.6.2.6.5. Déparaffinage

Pour éliminer la paraffine, les lames sont passées dans deux bains de xylène pendant 15 minutes à chaque fois, après liquéfaction, en plaçant les lames dans une étuve (50°C) pendant deux heures.

II.6.2.6.6. Réhydratation

En immergeant les lames dans des bains successifs d'éthanol de degrés décroissant: 100% puis 100% (3 min à chaque fois), 95% (1min), 80% (1min), puis dans l'eau distillée (1min) permettant l'élimination de la paraffine intracellulaire.

II.6.2.6.7. Coloration :

la coloration suit les étapes suivantes:

Selon la technique à l' hématoxyline -éosine (HE) qui nécessite d'immerger les lames dans de l'alcool acide pendant 3 min (100 ml d'éthanol à 70 % + 50 ml de HCl) puis de les rincer dans de l'eau distillée (5 min) pour les immerger dans un bain d'hématoxyline Harris (30 s) qui colore en bleu violacée les structures basophiles (noyaux), ensuite dans un bain d'eau du robinet pour vérifier la différenciation au microscope.

Transférer les lames dans un bain d'eau à 50 °C avec quelques gouttes d'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH) (15 min), puis dans un bain d'éosine (20 secondes) pour colorer en rose les structures acidophiles (cytoplasme). Tous ces bains sont séparés par des lavages à l'eau du robinet.

Enfin, les lames colorées sont séchées, recouvertes de lamelles fixées avec une colle, afin qu'elles soient prêtes pour l'observation au microscope.

II.6.2.6.8. Observation au microscope

Enfin, les coupes colorées sont séchées, montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique « baume de canada », afin qu'elles soient prêtes pour l'observation au microscope optique à différents grossissement ($G \times 10$, et $G \times 40$) et photographiées à l'aide d'un appareil photo.

II.6.2.7. Analyses statistiques

Analyse en composantes Principales (ACP) et ANOVA

Les analyses des données ont été réalisées en utilisant l'Analyse en Composantes Principales (ACP) et ANOVA. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel statistique R 4.2.3

II.6.3. Evaluation des l'activités anti- inflammatoire de *Pituranthos chloranthus*

L'inflammation est souvent traitée avec des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens efficaces mais souvent avec des effets indésirables (Gaziano *et al.*, 2006). La recherche de nouveaux anti-inflammatoires plus efficaces et sans effets secondaires reste un enjeu majeur, ce qui incite de nombreux chercheurs à s'orienter vers les molécules d'origine végétale à potentiel anti-inflammatoire plus important que les médicaments synthétiques et sans effets secondaires.

II.6.3.1. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vitro*

Pour évaluer l'activité anti-inflammatoire, nous avons utilisé des blancs d'œufs selon la méthode de dénaturation des protéines décrite par Chandra *et al.*, 2012 avec quelques modifications. Nous avons mélangé 200 µl d'albumine d'œuf (provenant d'œufs frais de poule) avec 2.8 ml de solution tampon de phosphate saline (PBS, pH 6,4) et 2 ml d'extrait de aqueux à différentes concentrations (0.0625- 1 mg/ml), Pour d'expérience, on prépare un témoin, Il est constitué de 2ml d'eau distillée à la place de l'extrait aqueux. L'acide acétylsalicylique a été utilisé comme médicament de référence .les mélanges ont ensuite été laissés à température ambiante pendant 15 min, puis chauffé en bain-marie à 70°C pendant 5 min. Après refroidissement, les absorbances sont mesurées à 660 nm.

Le pourcentage d'inhibition (IP%) de la dénaturation des protéines a été calculé comme suit selon (Bouhalai *et al.*, (2017):

$$\text{Pourcentage d'inhibition (IP\%)} = [(\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillon}) / \text{Abs contrôle}] \times 100$$

II.6.3.2. Evaluation de l'activité anti inflammatoire *in vivo*

À cette fin (mentionné ci-dessus) , cette partie du travail consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'infusé et des extraits de *Pituranthos chloranthus*. via un stimulus chimique (carragénine), qui provoque des œdèmes au niveau des pattes de souris selon la méthode de Amezouar *et al.*, 2013; Harchaoui, 2019., avec quelque modification.

II.6.3.2.1.Principe

L'injection d'un déclencheur chimique tel que la carragénine, dans les pattes de rats provoque l'apparition d'œdème, le volume de celui-ci peut atteindre son maximum après 4h, le volume de l'inflammation est mesuré et comparé par rapport à un témoin.

Pour de réduire le volume de l'œdème, une solution anti-inflammatoire peut être administrée par voie orale avant l'injection de la carragénine (Amezouar *et al.*, 2013; Harchaoui ,2019) .

❖ Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué de l'extrait aqueux de la plante *Pituranthos chloranthus*

❖ Matériel animal

Les animaux utilisés dans notre étude sont des rats albinos adultes femelles de souches Wistar dont le poids est compris entre 150 et 190 g, élevés à l'animalerie de l'université Echahid Hamma Lakhdar El-oued .

L'expérience a été réalisé sur 25 rats répartis en 05 homogènes lots:

Lot 01 : Témoin négatif

Lot 02 : Témoin positif (référence)

Lot 03 : Témoin positif (référence)

Lot 04 : Expérimental (test)

Lot 05 : Expérimental (test)

II.6.3.2.2.Protocole expérimental

☞ Les souris ont jeûné pendant 16 heures avant le traitement. Ensuite, reçu les produits à tester par voie intra-gastrique

☞ Ensuite effectué ce qui suit sur des groupes de rats:

- **Lot témoin (n=5) :** Les rats de ce lot reçoivent par voie orale 01 ml d'eau physiologique.
- **Lot de référence (n=5) :** Les rats de ce lot ont été traitées par voie orale avec 100 mg/kg P.C d'un anti-inflammatoire de référence (Diclofénac).
- **Lot de référence (n=5) :** Les rats ont été traitées par l'aspirine à la dose 100 mg/kg P.C.

- **Lot test (n=5)** : Les rats de ce lot ont été traités par voie orale d'extrait à la dose 500 mg/Kg par poids corporelle (P.C) .
- **Lot test (n=5)** : Les rats de ce lot ont été traités par voie orale d'extrait à la dose 250 mg/Kg par poids corporelle (P.C).

30 min après les différents traitements, 100 µl d'une solution de carraghénane (1%) a été injecté à chaque souris sous le coussinet plantaire de la patte postérieure gauche .Cependant, la patte arrière droite n'a subi aucun traitement (un contrôle) . cette technique inspirée de celles décrites par Winter et al. (1962) Cité par (Cadi et al., 2011; Amezouar *et al.*, 2013) (figure 24).

II.6.3.2.3. Mesure de l'œdème

L'évaluation de l'œdème a été suivie par l'enregistrement du diamètre de la patte enflammée 0, 1, 2, 3, 4 et 5 heures (Amezouar *et al.*, 2013; Ferhat et Meyach, 2016) après l'injection de l'agent phlogogène par une micromètre digital (figure 24).

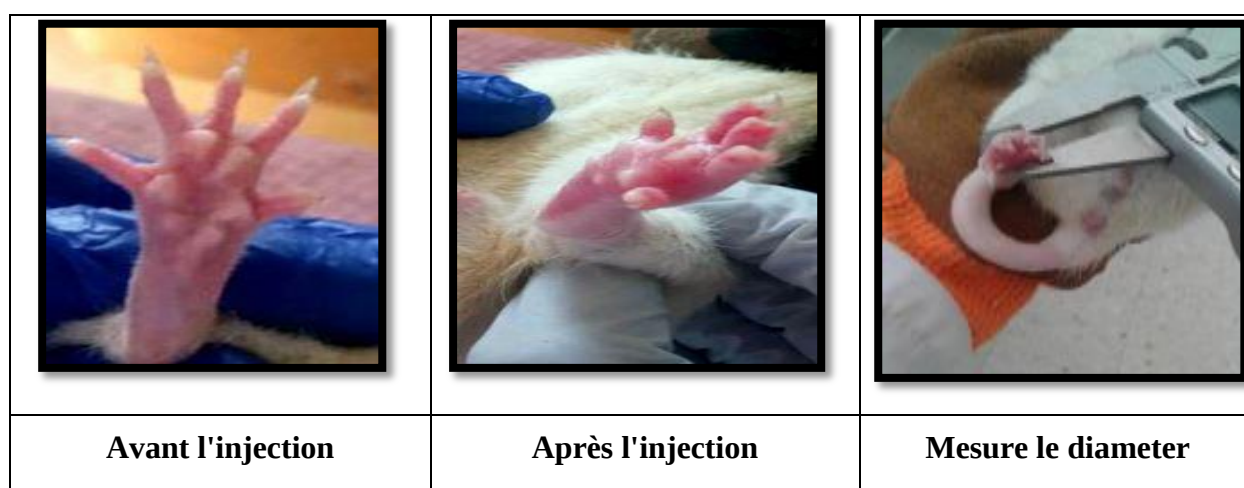


Figure 24: Mesure du diamètre de gonflement de la patte à l'aide d'un pied de micromètre digital (Originale, 2023)

↳ Calcul du pourcentage d'inhibition de l'œdème

L'activité anti-inflammatoire a été aussi évaluée par le calcul du pourcentage d'inhibition (taux d'inhibition %) de l'œdème selon la formule (Amezouar *et al.*, 2013):

$$\% \text{ I œdème} = [(D_n - D_0)_{\text{témoin}} - (D_n - D_0)_{\text{traité}}] / (D_n - D_0)_{\text{témoin}} \times 100$$

Avec :

- D_n : le diamètre de la patte au temps t après l'injection de la carragénine.
- D_0 : le diamètre initial de la patte avant de provoquer l'œdème.

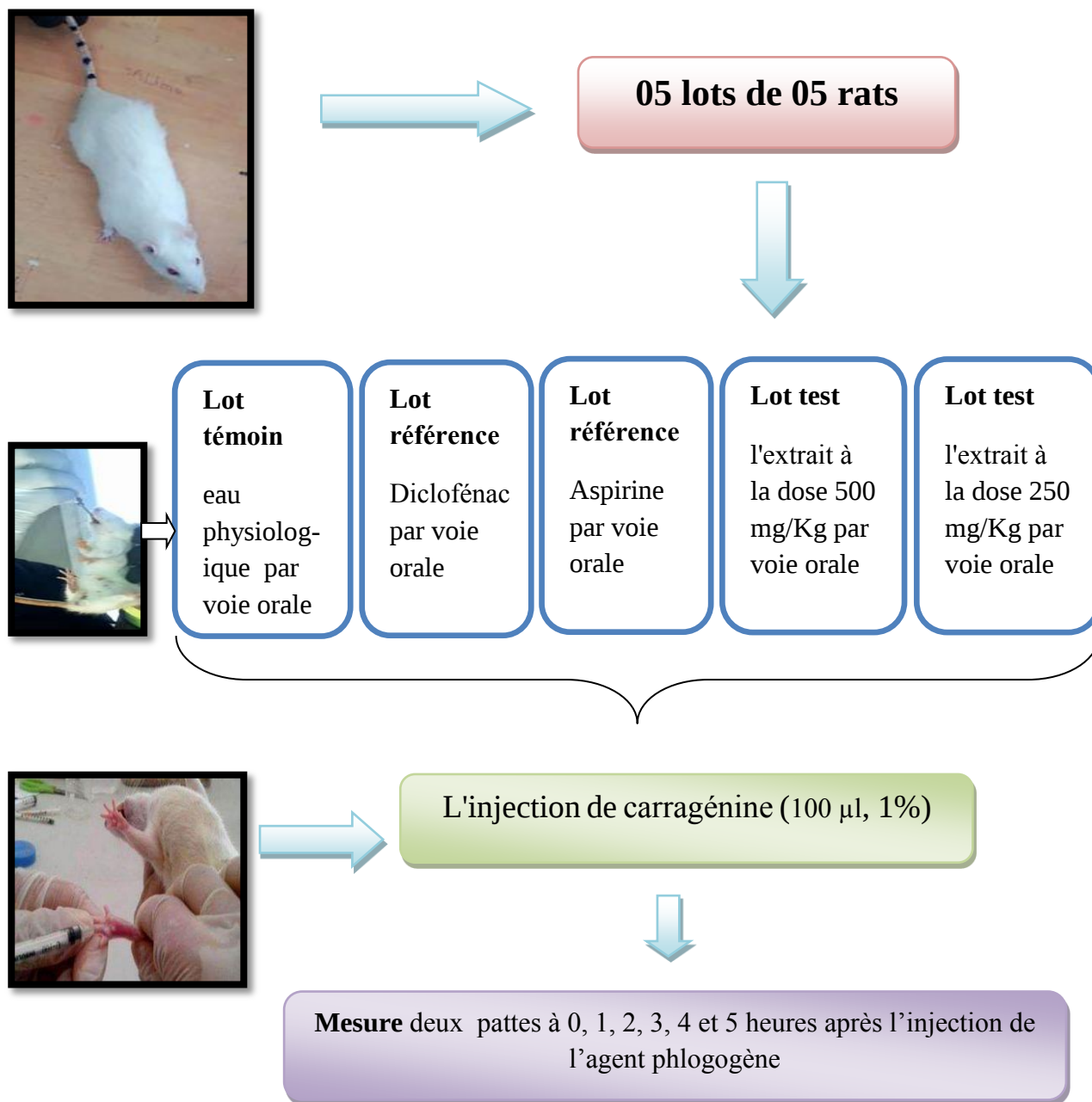


Figure 25 : Schéma récapitulatif les étapes de l'activité anti-inflammatoire in vivo de l'extrait aqueux



Chapitre II

Résultats et Discussion

III. Résultats

III.1. Rendement de l'extraction

Le processus de macération a été réalisée sur la poudre végétale des parties aériennes de *Pituranthos Chluranthus* avec de l'eau distillée. Après extraction de 10 g de l'échantillon et évaporation des filtrats, nous avons obtenu un extrait sec pesant 1.012 g, ce qui correspond à un rendement de 10.12 %. Elles ont une couleur marron clair et aspect poudré avec une forte odeur caractéristique. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant:

Tableau 07: Caractéristiques de l'extrait végétal et son rendement

Extrait	Aspect de l'extrait	Couleur de l'extrait	Rendement
Extrait aqueux	Poudre	Marron clair	10.12 %

Ce rendement de notre plante est proche de celui obtenu par Mallouk (2013) avec de 10,07%, et est supérieur de celui obtenu par Kadourie et Taba (2019), soit 4.5 % et aussi par Bouaziz *et al.* (2009). Par contre, il est inférieur de celui obtenu par Mekhadmi (2019) avec de 17%.

La différence de rendement d'extraction est due à de nombreux facteurs d'influence dont les plus importants sont: l'origine de récolte de l'espèce, la saison de récolte, la partie de la plante utilisée, la méthode d'extraction la durée, température et lieu de séchage (Hmiri *et al.*, 2011; Moghaddam et Mehdizadeh, 2017). Le rendement dépend également situation géographique, moment de la récolte de la plante, âge de la plante (Akrouit *et al.*, 2010). En plus des facteurs géographiques qui affectent de manière significative la couverture végétale, tels que le climat (précipitations, chaleur, vents, Humidité ..), en plus du sol (Beniston, 1984).

III.2. Analyses qualitative de la plante

III.2.1. Résultats de l'étude phytochimique

Ce teste consiste à détecter différents composés chimiques actifs existants dans les partie aérienne de *Pituranthos Chluranthus*. par des réactions qualitatives de caractérisation. Ces réactions sont basées sur des phénomènes de précipitation ou de coloration par des réactifs spécifiques. Ces dernières permettent de définir la présence ou non de certains métabolites secondaires. Les résultats des tests de détection qualitative des composés phytochimique sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 08: Test phytochimique d'extrait aqueux de *Pituranthos Chluranthus*

Métabolites secondaires	Résultats des réactions	Observation
Polyphénol	+++	Coloration bleue-verdâtre
Flavonoïdes	++	Coloration jaune
Tanins	+	Brune verdâtre
Alcaloïdes	+	Précipité blanc (réactif de Mayer)
	+	Précipité brun-rougeâtre (réactif de Dragendorff)
Saponines	-	Absence de mousse
Sucres réducteurs	-	Absence précipité rouge brique
Téropène	+	Apparition d'un anneau rouge-violet

(+) : Test faiblement positif, (-) : Test négatif, (++) : Test positif, (+++) : Test fortement positif.

A travers les résultats présentés dans le tableau 0, qui mettent en évidence les résultats de la détection chimique des métabolites secondaires de *Pituranthos Chluranthus*. nous avons noté que l'extrait aqueux est très riches en en polyphénols, et en quantité légèrement moindre, il est riche en flavonoïdes, ces derniers correspondant de celui obtenu par Kadourie et Taba (2019), Boussaid (2013) et aussi par Mallouk (2013).

En revanche, il est pauvre en alcaloïdes, téropène et en tanins, la présence d'alcaloïdes correspondant à celui obtenu par Kadourie et Taba (2019), bien qu'il soit absent à la fois de Boussaid (2013) et de Mallouk (2013). Alors que la présence de tanins en faible quantité, malgré sa présence par de chacun de Boussaid (2013), de Mallouk (2013), Kadourie et Taba (2019) en quantités importantes. Et en ce qui concerne la présence de tanins, elle a été confirmée par toutes les études citées ci-dessus.

Alors que nous avons remarqué l'absence d'apparition de saponines et de sucre réducteurs, et cela est confirmé par l'étude de Kadourie et Taba (2019), cependant, dans l'étude de Boussaid (2013), de Mallouk (2013) vous obtenez des saponines.

Akrouit *et al.* (2010) et Mekhadmi (2019) ont confirmé que parmi les facteurs importants influençant la richesse et la diversité de la composition chimique de la plante figure la différence de l'environnement dans lequel la plante se trouve (de sol et le climat de la région), la saison de récolte de l'échantillon, l'âge de la plante, ainsi que les méthodes de séchage, stockage et d'extraction.

Les résultats de l'analyse phytochimique effectuée sur l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* ont montré la présence de certains composés bioactifs. les flavonoïdes et les tanins sont responsables de l'effet hypoglycémiant de cette plante (Chabane et *al.*, 2013) et du rôle protectrice de l'organisme contre des effets radicaux libres grâce à pouvoir antioxydant et anti-enzymatique et limitant la réaction inflammatoire dans les différents tissus (Hertel, 2003; Stoclet et Kerth, 2011). Aussi que reconnus aussi pour leurs activités hépato protectrices (Sangare et *al.*, 2012) Il contient également des propriétés telles que anti-allergique, antivirale, antibactérienne et antitumorale (Middleton, 1998; Prasenjit et *al.*, 2009). Les propriétés antioxydantes des polyphénols sont susceptibles de prévenir les dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires induisant diverses pathologies (Amiot et *al.*, 2009).

III.3. Détermination des teneurs des composés bioactifs

III.3.1. Dosage des polyphénols et des flavonoïdes

L'étude quantitative d'extrait aqueux, préparés à partir des parties aériennes *Pituranthos chloranthus* au moyen des dosages spectrophotométriques à 765 nm et 420 nm avaient pour objectif la détermination de la teneur des polyphénols totaux et des flavonoïdes successivement. La raison principale pour le choix de ces substances réside dans le fait que la majorité des effets pharmacologiques des plantes leur sont attribués.

La teneur en composés phénoliques d'extrait a été calculée à partir l'équation linéarité de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique, (figure 26) exprimée en mg d'acide gallique / g d'extrait sec. La teneur en des flavonoïdes dans l'extrait a également été calculée à partir de l'équation linéaire de la courbe d'étalonnage de quercétine, (figure 27) exprimée en mg de quercétine / g d'extrait sec.

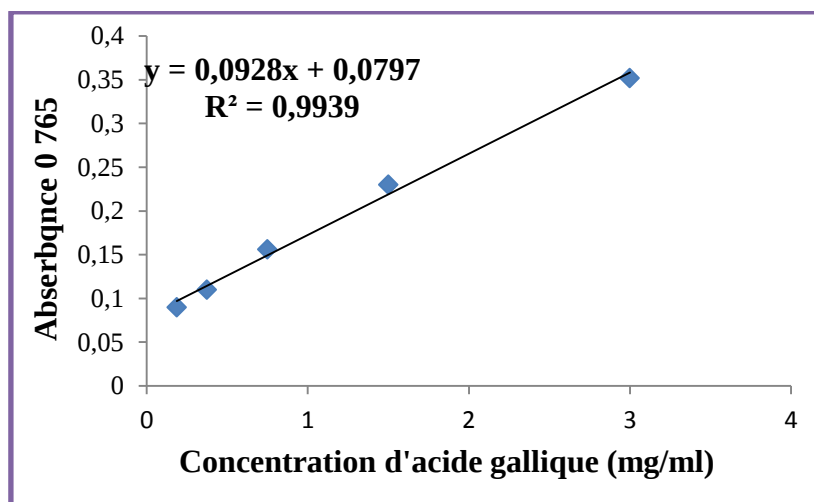


Figure 26: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des phénols totaux

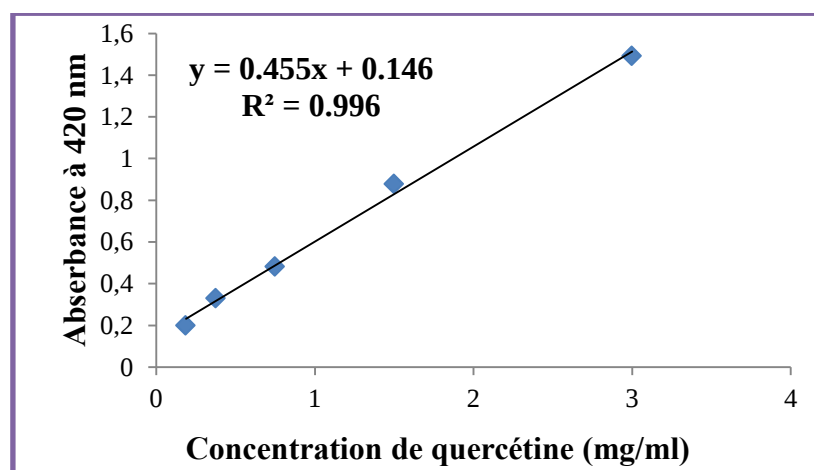


Figure 27: Courbe d'étalonnage de quercétine pour le dosage des flavonoïdes

Les valeurs obtenues pour les teneurs en phénols et en flavonoïdes sont résumées dans (Tableau 09).

Tableau 09: Résultats de la teneur totale en phénols et flavonoïdes

Teneurs Plante	Polyphénols (mg d'EAG/g MS)	Flavonoïde (mg de Querc /g MS)
L'extrait aqueux de <i>Pituranthos chloranthus</i>	8.93 ±0.736	0.78 ±0.023

D'après le tableau 09, les résultats obtenus montrent On constate que notre extrait contient des polyphénols, à raison de 8.93 ± 0.736 mg GAE/g. Il contient également une quantité de flavonoïdes estimée à 0.78 ± 0.023 mg EQ/g.

Nos résultats sont plus élevés que les résultats obtenus par Seladji (2013) dans la quantification des polyphénols qui montrent que l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* présente de 4.089 ± 0.38 mg EAG/g, et aussi supérieur à ceux atteints par (Ben Nasr *et al.*, 2020) qui est estimé à 1.36 ± 0.02 mg EAG/g.

Par rapport à Kadouri et Tabaa (2019), la quantité de polyphénols contenus dans l'extrait s'élevait à 11.22 ± 0.98 mg EAG/g.

🔗 **Cette différence de résultats est due à plusieurs facteurs internes et externes :**

Les méthodes d'extraction et les solvants utilisés jouent un rôle important dans la modification de la quantité de phénols. Lorsque le méthanol est fourni extraire son plus haut parmi les solvants, ceci a été confirmé par Bouaziz *et al.*, 2009. Ainsi, la différence des valeurs des phénols d'un extrait à l'autre est due aux différents composés phénoliques et leurs proportions, leur comportement diffère en fonction de la différence de leur structure chimique et du milieu dans lequel ils se trouvent (acide-base) (Mellouk, 2013 ; Hayouni *et al.*, 2007).

Folin-Ciocalteu peut provoquer une différence dans les valeurs des polyphénols dus aux proportions différentes de ces composés dans chaque extrait (Grossi *et al.*, 2015).

La quantité de phénols extraits de la plante est affectée par le changement d'emplacement, de climat et d'environnement de la plante (Mellouk, 2013). et aussi par le temps de cueillette et le mode de conservation (Rebiai *et al.*, 2013).

Quant aux résultats obtenus dans le bilan quantitatif des flavonoïdes, nos résultats sont proches de ceux obtenus par Kadouri et Tabaa (2019), Khacheba *et al.*, 2014 puisqu'ils sont estimés à 0.74 ± 0.013 mg QE/g MS.

Dans une autre étude, la quantité de flavonoïdes a été estimée en mg équivalent de catéchine, ce qui atteint à 1.656 ± 0.075 mg EC / g MS pour Mellouk, 2013. et également a été estimée en mg équivalent de rutine à 0.91 ± 0.36 mg RE/g MS pour Khacheba *et al.*, 2014.

Cet écart de résultats est dû à :

Méthodes d'extraction et solvants utilisés, car ils jouent un rôle important dans la modification de la quantité de flavonoïdes extraits (Mellouk, 2013) .

De plus, l'environnement de la plante et son type, le moment de la collecte et la méthode de séchage affectent le pourcentage de substances actives dans la plante (Atmani *et al* ., 2009).

La nature chimique des flavonoïdes joue un rôle dans leur solubilité, car ils ont la propriété d'augmenter leur polarité si il contient un plus grand nombre de groupes hydroxyles libres ou une ou plusieurs molécules de sucre, ce qui le rend soluble dans les solvants polaires tels que le méthanol, l'éthanol (Makhlofi, 2008).

III.4. Résultats test de toxicité de *Pituranthos chloranthus*

L'administration orale de l'extrait aqueux de la partie aérienne de *Pituranthos chloranthus* aux doses de 500 et 1000 mg/Kg p.c aux rattes n'a induit aucun signe de toxicité aiguë au cours des 7 jours d'observation, peau, cheveux, yeux, comportement, activité somato-motrice, sommeil étaient normaux, Aucun mortalité n'a été enregistré au cours du suivi et ils n'ont pas de diarrhée. Alors qu'une évolution de la croissance du corps a été observée (Figure 28). On a aussi remarqué une évolution de la croissance du corps en enregistrant les mesures à l'aide de la balance.

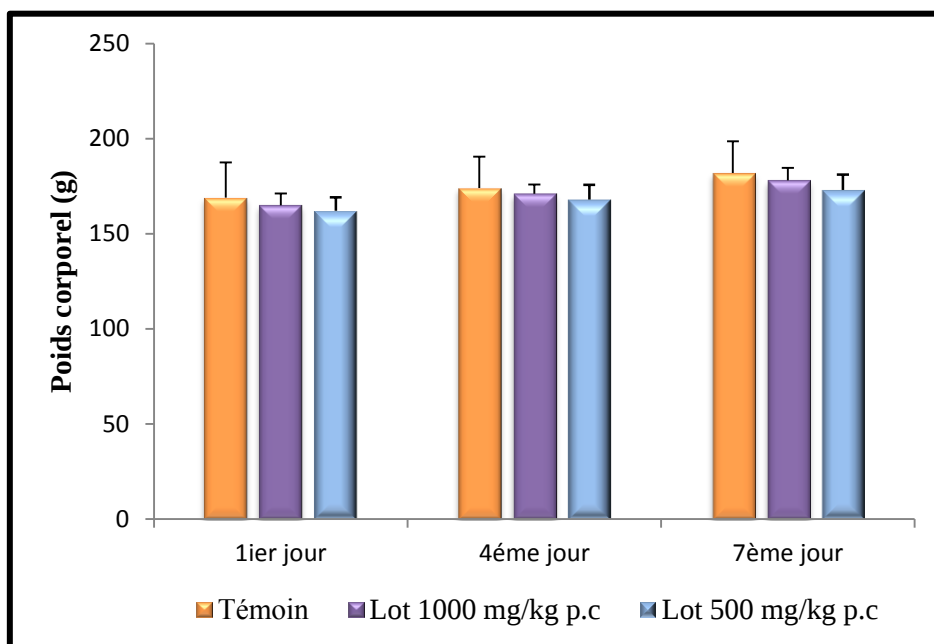


Figure 28: Évolution du poids (g) des rattes lors d'une étude et suivi toxicité de l'extrait de *Pituranthos chloranthus*

Les résultats obtenus ci-dessus montrent une étude de l'évolution du poids corporel des ratte pendant 7 jours afin de tester la toxicité de l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* par administration orale à l'aide de gavage, Nous avons observé une augmentation naturelle du taux de croissance pour chaque des deux lots traités avec une dose de 500 mg/kg p.c et 1000 mg/kg p.c par rapport au lot témoin. n'a aucun signe de toxicité: n'observe aucune dommage à l'organisme ou mortalité dans tous les lots lors d'un suivi minutieux, cela indique que ces doses sont non toxiques, bien qu'elles soient très élevé, et de nombreuses études ont confirmé non résultat, ce qui permet d'étudier l'activité antidiabétique et anti-inflammatoire *in vivo*.

La voie d'administration choisie est la voie orale pour plusieurs raisons: C'est la voie d'utilisation des plantes en médecine traditionnelle et d'un point de vue pharmacologique, c'est la voie la plus couramment utilisée. C'est aussi une voie d'administration physiologique, efficace et de commodité pour éviter les risques éventuels d'intoxication. De plus cette voie ne nécessite aucun matériel particulier, il est généralement, bien accepté par les patients (Bourine et Jolliete, 1999).

III.5. Evaluation de l'activité antioxydante de *Pituranthos Chluranthus*

Deux essais ont été réalisés pour la mesure de l'activité antioxydante d'extraitaqueux de la plante investiguées, y compris le test de DPPH* (2,2-diphenyle-1-picrylhydrazyle) , le test de FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power).

III.5.1. Résultats Test Piégeage du radical libre DPPH*

Afin d'estimer l'activité antioxydante d'extrait de la plante en utilisant les radicaux libres DPPH, fait utilisation de l'acide ascorbique comme composé de référence et mesure de l'absorbance d'extrait par un spectrophotomètre avec un phénomène de changement de couleur de la solution du violet au jaune clair (MA et al., 2013). L'activité antioxydante de notre extrait est exprimée en IC50 (Figure 29), ce paramètre a été défini comme une concentration efficace du substrat qui cause la perte de 50% de l'activité de DPPH (couleur). Ces IC50 sont déterminés graphiquement, dont l'abscisse représente la concentration de l'extrait et l'ordonnée l'activité antioxydante en pourcentage.

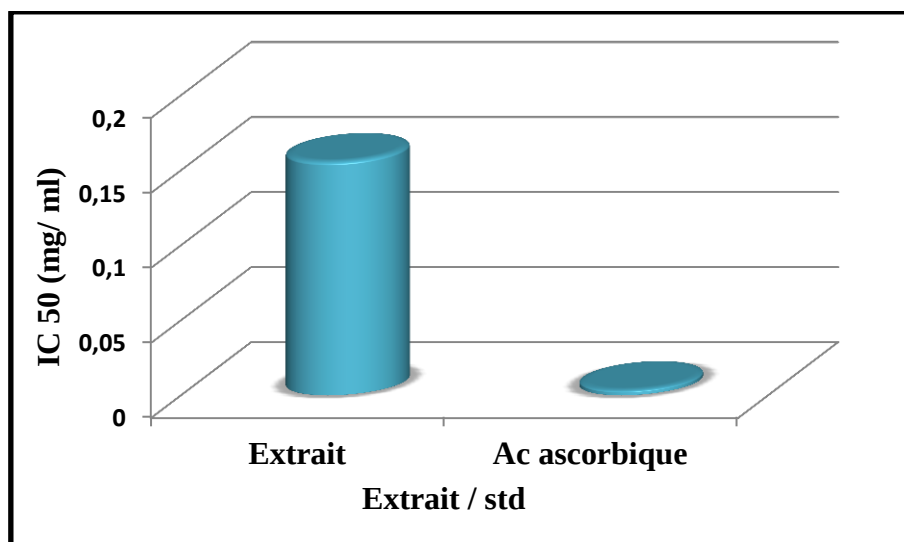


Figure 29: IC50 d' extrait de *Pituranthos chloranthus* et de standard

Nous remarquons, l'acide ascorbique a montré une activité antiradicalaire très puissante avec IC50 de 0.0037 ± 0.505 mg / ml , tandis que l'activité antioxydante de notre extrait est de l'ordre de 0.156 ± 0.23 mg / ml. Plus la valeur de l'IC50 est faible, plus l'extrait est considéré comme un antioxydant puissant. Nous notons que la valeur obtenue par notre extrait est moins importante que celle de l'acide ascorbique.

Notre extrait a montré une activité antioxydante plus faible que l'extrait aqueux de Kadouri et Tabaa (2019) et Ben Nasr *et al.*, (2020) qui ont l'activité anti-radicalaire du DPPH IC50 = 0.54 ± 0.011 mg/mL, IC50= 0.44 ± 0.01 mg/ml successivement , et comparez à ce que vous obtenez Seladji (2013) a montré une activité antioxydante plus élevée, car il a atteint IC50 = 501.7 mg/ml.

Dans une autre étude, l'extrait méthanolique de *Pituranthos chloranthus*, notre extrait a montré une plus faible activité antioxydante, car l'IC50 de l'extrait méthanolique était $2,01 \pm 0,34$ (µg/ml) (Bouaziz *et al.*, 2009).

La présence de la capacité inhibitrice d'extrait s'explique par le fait qu'ils contiennent des substances actives capables de restaurer la racine ou le capter Cette efficacité est due au fait que la plante de *Pituranthos chloranthus* contient diverses substances phénoliques (flavonoïdes, Tanins..). Des études confirment l'existence d'une corrélation directe entre la teneur en flavonoïdes et capacité antioxydante (Mohammedi, 2011).

Les différences d'activité antioxydante peuvent également être dues aux méthodes de séchage des extraits et des cultivars affectés par la composition chimique des plantes testées (Đorđević *et al.*, 2019 ; Edziri *et al.*, 2019)

III.5.2. Résultats Test du FRAP

L'activité antioxydante des extraits aqueux de la plante a été évaluée en utilisant la méthode de FRAP. Cette dernière est rapide, reproductible, et facile à exécuter (Bougandoura et Bendimerad, 2012) qui permet de mesurer la capacité des extraits testés à réduire le fer ferrique (Fe^{3+}) présent dans le complexe ferricyanide $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})$ en fer ferreux (Fe^{2+}) (donner des électrons dans une réaction d'oxydoréduction) (Bentabet *et al.*, 2014).

Celui-ci se traduit par le changement de la couleur jaune de complexe $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})$ vers une couleur bleue verdâtre dans un milieu acidifié par l'acide trichloracétique, dont l'intensité de la couleur dépend du pouvoir réducteur peut être évalué en mesurant et en en suivant l'augmentation de la densité de cette couleur dans le milieu réactionnel à 700 nm (Ribeiro *et al.*, 2008).

Dans notre travail, l'extrait aqueux de la partie aérienne de la plante étudiée a été testé et l'acide ascorbique a été testé comme étalon de référence avec différentes concentrations de chacun. Les résultats représentés dans la (Annexe 5) nous ont montré que la capacité de réduction est proportionnelle à l'augmentation de la concentration de notre échantillon.

Les valeurs A0.50 correspondants à la concentration d'un composé en mg/ml qui donne de 0,50 d'absorbance, ont été calculées à partir des équations de graphique d'absorbance en fonction de la concentration de d'extrait aqueux et d'acide ascorbique (Figure 30), afin de comparer les données d'activité. Plus la valeur de l'A0.50 est petite plus la capacité de l'antioxydant est meilleure, c'est-à-dire qu'elle est inversement proportionnelle au pouvoir réducteur (Ardestani et Yazdanparast, 2007). Ces observations sont similaires à celles de (Dridi, 2018) et (Seladji, 2013). Les résultats de notre extrait et de standard sont présentés comme suit :

Tableau 10 : Résultats de l'absorbance 0.5 de l'acide ascorbique et de l'extrait aqueux par le test du FRAP

	Acide ascorbique	Extrait aqueux
Abs 0.5 (mg/ml)	0.064 ± 0.08	0.718 ± 0.09

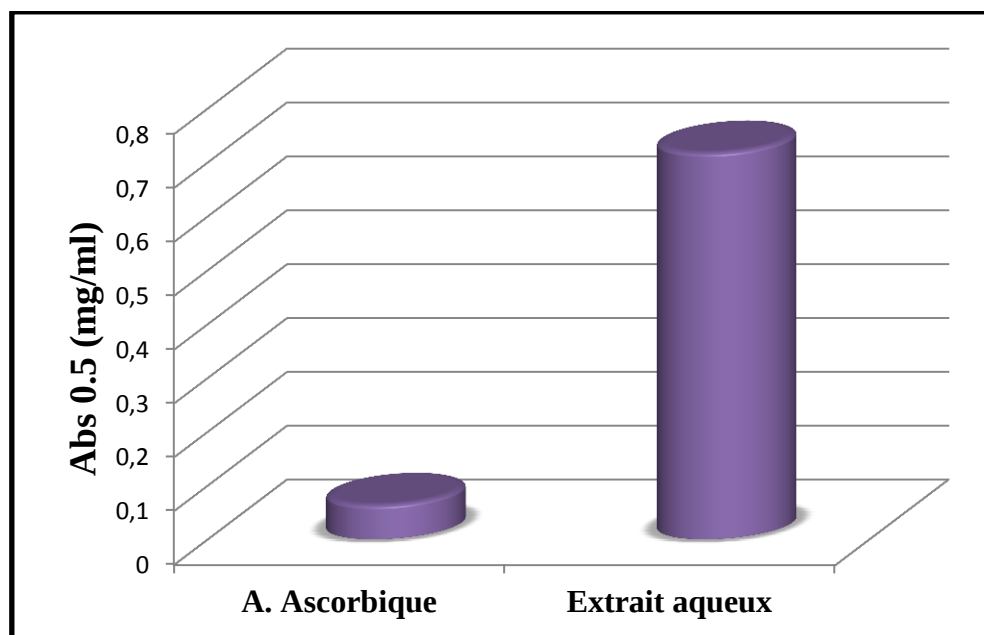


Figure 30: Résultats de l'absorbance 0.5 de l'acide ascorbique et de l'extrait aqueux par le test du pouvoir réducteur FRAP

D'après la figure 30, on remarque que l'extrait aqueux *Pituranthos chloranthus* de possèdent un potentiel réducteur inférieur (0.718 ± 0.17 mg/ml), à celui de l'acide ascorbique standard (0.064 ± 0.08 mg/ml) déterminé par la valeur de A0.5. Il apparaît clairement que notre extrait a une valeur de pouvoir réducteur considérable modeste. On pourrait expliquer cet écart par la variation des composés phénoliques présents dans notre extrait.

Le pouvoir réducteur de notre extrait est dû à la présence de composés actifs qui sont des polyphénols (tanins flavonoïdes..) qui contiennent groupement hydroxyle pouvant servir comme donneur d'électrons. Par conséquent, les antioxydants peuvent être considérés comme des réducteurs et inactivateurs des oxydants (Siddhuraju et Becker, 2007). Beaucoup d'études antérieures ont également montré que le pouvoir réducteur d'un composé peut servir comme indicateur significatif potentielle de son potentiel antioxydant (Jeong *et al.*, 2004; Fabri *et al.*, 2009; Bougandoura et Bendimerad, 2012).

L'efficacité de la réduction du fer de notre plante est supérieure à celle obtenue par (Seladji, 2013) est un ($EC_{50} = 7.32 \pm 0.69$). Alors que (Dridi, 2018), lors de l'utilisation d'un solvant méthanolique du même espèce pour la plante étudiée pendant deux périodes de phase de croissance, la mesure EC_{50} a été trouvée pour les extraits obtenus avant et après la période de floraison, qui était respectivement de 0.0389 et 0.0659 mg/ml, ce qui signifie que sa capacité à réductrice le fer était supérieure à celle que nous obtenions dans notre plante. Cet écart entre les extraits dans

l'activité antioxydante a été expliquée par les chercheurs dans plusieurs facteurs: différence de solvant utilisé avec une différence d'âge de la plante. Ce processus d'autoxydation dépend de multiples paramètres tels que la concentration de l'ion métallique et du polyphénol, la température, le pH, la présence d'agents complexants (Ghedadba *et al.*, 2015).

Les polyphénols sont les principaux composés végétaux ayant une activité antioxydante. Les groupements fonctionnels présents dans les composés phénoliques qui jouent un rôle important dans l'adsorption et la neutralisation des radicaux libres, l'extinction de l'oxygène singulet et triplet ou la décomposition des peroxydes (Zheng et Wang, 2001; Amarowicz *et al.*, 2004)

L'activité antioxydante est liée à la structure et à la nature des composés contenus dans l'extrait (Baghiani *et al.*, 2018). Les composés phénoliques peuvent être des accepteurs de radicaux libres ou des donneurs d'hydrogène ou en cédant facilement un électron ou un proton (Yordi, 2012). La différence de comportement des antioxydants phénoliques lorsqu'ils interagissent avec les radicaux libres, dont certains forment un complexe avec les ROS et produisent des substances stables, et certains d'entre eux rompent la liaison du composé phénolique (Herrera et Barbas, 2001).

III.6. Évaluation des l'activités antidiabétique de *Pituranthos chloranthus* in vivo

III.6.1. Résultats de l'induction du diabète chez les rattes

Dans cette étude les rattes rendus diabétiques par l'injection intra péritonéale d'une dose de 150 mg/kg de Alloxan (Sabu *et al.*, 2002) ont montré une hyperglycémie après 48 heures après l'injection par rapport aux rats témoin. Ceci est consistant avec les résultats des autres études antérieures. Cet effet s'explique par la cytotoxicité de l'Alloxane aux des cellules de Langerhans pancréatiques, qui peut causer une nécrose sévère de ces dernières et ainsi provoque une chute significative de l'insulinémie, qui induit un diabète de type 1 (Lenzen et Munday, 1991; Szkudelski, 2001).

La cytotoxicité de l'alloxane est pourvu d'un pouvoir producteur du peroxyde d'hydrogène et d'autres radicaux superoxydes et la diminution taux d'antioxydants dans le pancréas par rapport aux autres tissus entraîne la sensibilité et destruction rapide des cellules β au stress oxydatif et donc l'hyperglycémie suite à la chute de l'insulinosécrétion et aggrave le statut redox par l'auto oxydation du glucose (Grankvist *et al.*, 1981; Lenzen et Munday, 1996).

III.6.2. Paramètres suivis durant le traitement

Afin d'étudier l'effet de l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* pour le traitement de l'hyperglycémie, des rattes femelles *wistar albinos* ont été traités après l'induction du diabète expérimental à différentes doses 500 mg/kg p.c et 250 mg/kg p.c par voie orale à l'aide de gavage, et l'évolution des paramètres (poids corporel, glycémie) a été suivie pendant une période de 21 jours de traitement.

III.6.2.1. Évaluation du poids corporel

Le poids est l'un des plus importants paramètres qui nous renseigne sur l'apparition et l'évolution du diabète en raison de sa relation directe avec le métabolisme lipidique. Pour cela on a suivi cette variation durant période de traitement des lots de rattes. Le tableau et la figure ci-dessous montrent les résultats obtenus (Sthishsekar et Subramanian, 2005)

Tableau 11: Évolution du poids corporel (g) des rattes diabétiques traités et témoin durant l'expérimentation

	Poids corporel (g) durant 21 de le traitement							
	J 1	J 4	J 7	J 10	J 13	J 16	J 19	J 21
Lots témoin	166 ±6.73	167.5 ±4.53	171.25 ±7.11	173.25 ±5.43	177.75 ±4.81	179.5 ±6.76	182.25 ±5.46	185 ±6.42
Lots diabétique	178.75 ±7.10	167.75 ±5.05	158.5 ±4.65	156.75 ±4.99	153.5 ±3.14	149.75 ±4.62	144.25 ±4.19	142 ±2.44
Lots traité: 500mg/kg P.C	168.5 ±4.84	162.75 ±4.53	161.75 ±3.51	162 ±2.37	164.75 ±2.80	166.5 ±4.89	170.25 ±3.52	174.25 ±2.13
Lots traité: 250mg/kg P.C	172 ±3.41	162.25 ±3.64	157.25 ±2.13	158 ±2.04	160.75 ±3.96	161 ±2.87	165.25 ±3.69	169.5 ±1.29

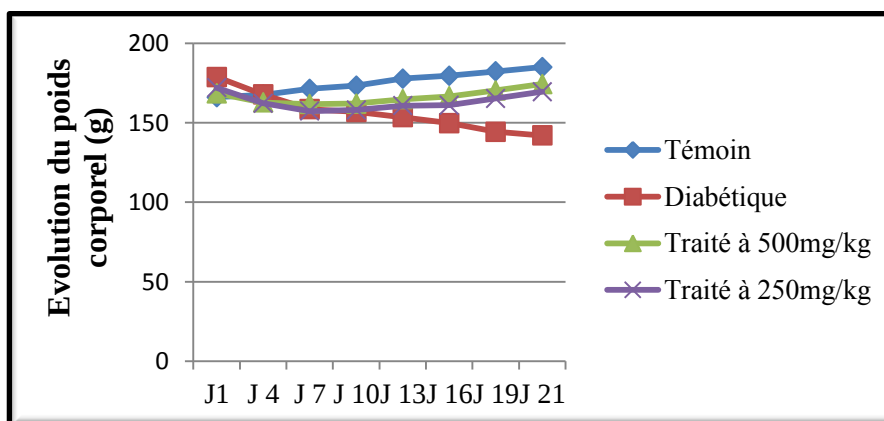


Figure 31: Évolution du poids corporel (g) pour tous les lots des rattes durant l'expérimentation

Après 48 heures de l'induction diabète, l'activité hypoglycémiant de l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* a été étudié en suivant l'évolution du poids corporel, nos résultats ont montré durant les premiers jours du début du traitement une perte de poids sévère chez les trois lots des rattes diabétiques (témoins et traités), tandis que le témoin sain a connu un développement normal de la croissance. Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par Auroba (2010), qui indique la perte de poids corporel chez les rattes rendu diabétique par l'alloxane.

La diminution de poids corporels est généralement attribuer à la stimulation de la gluconéogenèse. En effet l'accélération de catabolisme des protéines et des graisses, due au déficit en glucides. Ce déficit est dû à la lipolyse continue par un manque d'insuline a cause de l'installation du diabète qu'entraînent une perte significative de poids corporel après à une augmentation de l'atrophie musculaire et de la perte de protéines tissulaires (Sathishsekar et Subramanian, 2005; Daisy *et al.*, 2012). Cette perte est suivie d'une augmentation du poids corporel environ à partir de la deuxième semaine, pour chacun des lots témoins sains ainsi que le lot diabétique traité par les deux doses de l'extrait aqueux de la partie aérienne de *Pituranthos chloranthus*.

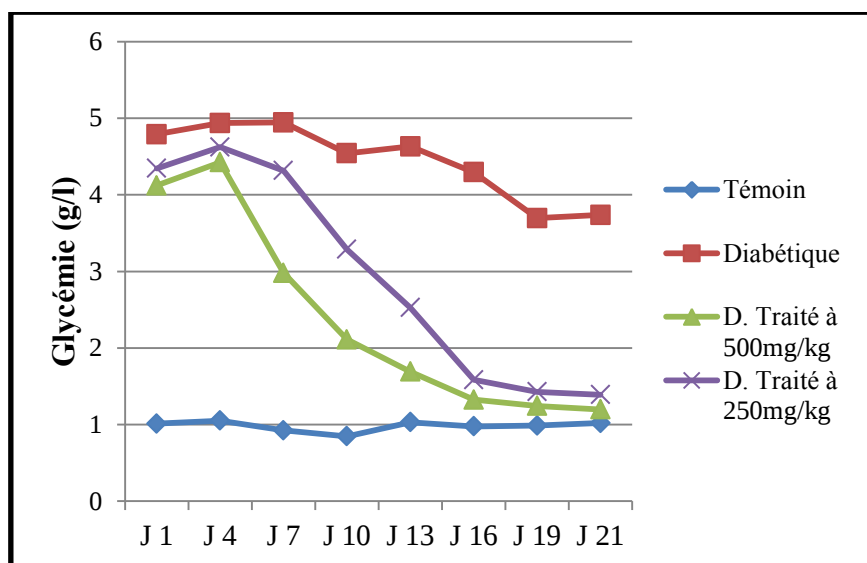
l'augmentation et amélioration de poids corporel est due peut être à l'effet protectrice de cette plante contre la perte de poids associe à la maladie du diabète et assurer leurs croissance normale par l'activation de la synthèse protéique structurale (Gandhi et al., 2012). De plus, l'extrait aqueux *Pituranthos chloranthus* peut stimuler la sécrétion pancréatique de l'insuline qui favorise le stockage des lipides et triglycérides (Kim *et al.*, 2006; Babu *et al.*, 2007) pour contrôle de l'hyperglycémie. Ce résultat a été rapporté avec d'autres plantes connues par leur activité antidiabétique.

III.6.2.2. Évolution de la glycémie

Les évolutions glycémiques de tous les lots étudiés au cours des 21 jours de traitement avec l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* sont présentées dans le tableau 12 et figure 32.

Tableau 12: Évolution de la glycémie (g/l) chez rattes traités et témoin durant l'expérimentation

	Glycémie (g/l) durant 21 de le traitement							
	J 1	J 4	J 7	J 10	J 13	J 16	J 19	J 21
Lots témoin	1.012 ± 0.21	1.052 ±0.18	0.925 ±0.26	0.847 ±0.25	1.03 ±0.14	0.977 ±0.15	0.987 ±0.26	1.02 ±0.19
Lots diabétique	4.79 ±0.29	4.937 ±0.15	4.945 ±0.17	4.542 ±0.22	4.63 ±0.24	4.295 ±0.34	3.695 ±0.41	3.737 ±0.36
Lots traité: 500mg/kg P.C	4.122 ±0.21	4.425 ±0.13	2.98 ±0.34	2.112 ±0.36	1.692 ±0.17	1.325 ±0.21	1.243 ±0.12	1.198 ±0.21
Lots traité: 250mg/kg P.C	4.345 ±0.27	4.622 ±0.22	4.315 ±0.33	3.287 ±0.12	2.527 ±0.26	1.585 ±0.13	1.427 ±0.21	1.39 ±0.1

**Figure 32:** Évolution de la glycémie (g/l) pour tous les lots des rattes durant l'expérimentation

Après l'injection de l'alloxane, les résultats ont montré une augmentation de la glycémie passant chez les rats diabétiques témoins et les rats traité par l'extrait aqueux à les deux, cet effet est dû à l'administration de l'alloxane entraîne une destruction sélective des cellules β des îlots de langerhans ce qui conduit à une hyperglycémie permanente (Etuk, 2010). L'alloxane est un analogue du glucose qui s'accumule préférentiellement dans les cellules β pancréatiques par l'intermédiaire du transporteur GLUT2 et agit ainsi pour détruire les cellules pancréatiques. (Pinheiro et al., 2011).

L'effet de l'extraits aqueux de *Pituranthos chloranthus* est représenté une diminution de la glycémie qui se manifeste des le 16ème jour de l'expérimentation chez le groupe traité par l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* par rapport au groupe diabétique non traité. Cela s'explique par l'efficacité de l'extrait, très riche en flavonoïdes et terpénoïdes, à réduire l'hyperglycémie induite par l'alloxane, ces molécules soit peuvent influencer la stimulation de la sécrétion d'insuline au niveau des cellules β pancréatiques (Jang et al., 2000) peut être en activant l'enzyme SIRTUIN 1 qui stimule la chaîne de signalisation de la sécrétion de l'insuline (Kilic et al., 1998), soit par l'influence de l'absorption de glucose et son utilisation par les différents tissus, en diminuant l'expression des gènes qui contrôlent la néoglucogenèse, augmentent le stockage du glucose dans le foie et réduisent la dégradation du glycogène, inhibent les transporteurs du glucose dans les intestins (Sarkhail et al., 2007), et la conversion en acides gras au niveau hépatique (Palsamy et Subramanian, 2008). L'effet de l'hypoglycémie indique une augmentation de l'expression de l'ARNm de la protéine de transport du glucose (Glut4) dans le muscle squelettique (Shih et al., 2009).

III.6.3. Paramètres après sacrifice

III.6.3.1. Variations du poids relatif des organes

Les poids relatives des organes des rats ont été mesurés dans tous les groupes soumis au test (G1: G2, G3 et G4) et les résultats ont été les suivants (Tableau 13; Figure 33).

Tableau 13: Variation du poids relatif des organes (Foie, rein, Cœur et Rate)

Paramètres		G1 Témoin	G2 Diabétiques	G3 Diabétiques+Pc (500mg/km)	G4 Diabétiques+Pc (250mg /kg)
		Moy $\pm$ SD	Moy $\pm$ SD	Moy $\pm$ SD	Moy $\pm$ SD
poids totale		175.313 $\pm$ 9.329	156.406 $\pm$ 48.023	166.937 $\pm$ 46.667	162.187 $\pm$ 46.242
Poids relative (%)	Foie	3.248 $\pm$ 0.108	3.69 $\pm$ 0.059	3.435 $\pm$ 1.137	3.375 $\pm$ 1.065
	Rein	0.51 $\pm$ 0.105	0.895 $\pm$ 0.006	0.683 $\pm$ 0.267	0.415 $\pm$ 0.301
	Cœur	0.423 $\pm$ 0.034	0.453 $\pm$ 0.026	0.383 $\pm$ 0.123	0.395 $\pm$ 0.118
	Rate	0.207 $\pm$ 0.026	0.212 $\pm$ 0.034	0.180 $\pm$ 0.062	0.198 $\pm$ 0.061

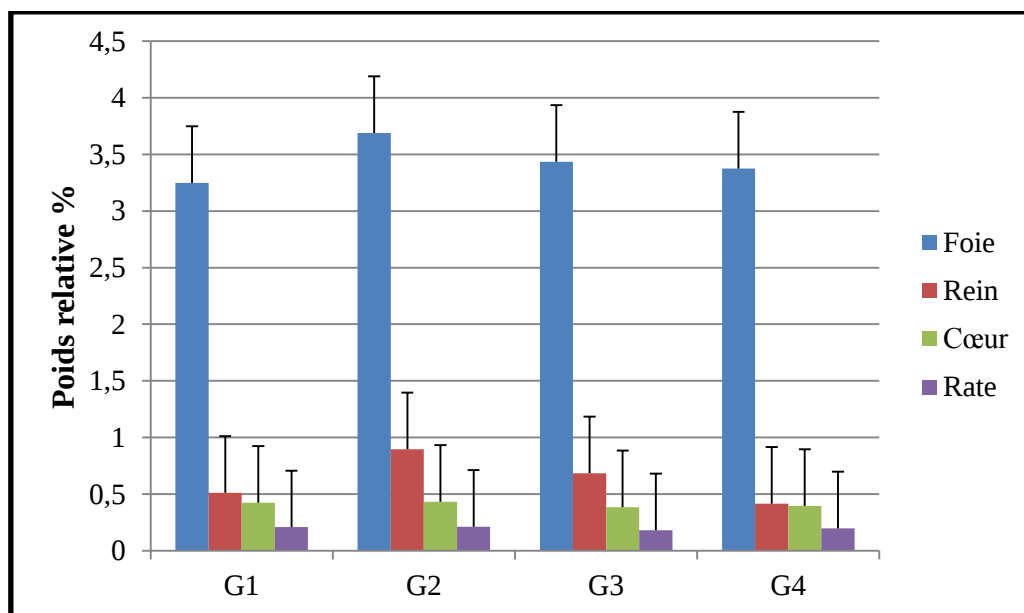


Figure 33: Variation des poids relatifs des organes internes des souris femelles après sacrifice

A travers le tableau 13 et la figure 33 qui montrent les résultats de la variation des poids relatifs des organes des rats, on note ce qui suit :

Pour le poids relatif des organes: foie, reins et cœur nous avons remarqué une augmentation assez importante de leurs poids chez les rattes diabétiques non traités par rapport à leurs poids à G1 (le contrôle) et au groupe affecté qui a subi un traitement (G3, G4), qui n'ont montré aucune différence entre eux.

- Ceci est explicable par l'hypertrophie tissulaire de ces organes (foie, reins et cœur) causés par l'alloxane. D'après les études réalisées sur l'effet diabétogène de l'alloxane, un chargement du foie marqué par l'augmentation de la concentration hépatique en TG et AG libres qui est due à leurs mobilisations des tissus adipeux vers le foie et à la diminution de leurs dégradations Cette augmentation est causée par l'absence de l'hormone insuline, ce qui entraîne la décomposition des graisses et du glycogène sous l'influence de l'hormone glucagon (Mihaela *et al.*, 2006), cette augmentation lipidique touche aussi le cœur.
- Concernant le poids relatif des reins, son augmentation chez les rattes diabétiques est due à la prolifération des cellules glomérulaire (Kumar *et al.*, 2007).

Dans notre étude, nous avons constaté que le traitement des rattes diabétiques par l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* a atténué l'effet diabétogène de l'alloxane et réduit le degré de diabète, témoignant ainsi de l'amélioration des mécanismes lipo-distributeurs contrôlant les

surcharges lipidiques dans les tissus non adipeux comme le foie et le cœur (Unger, 2002) , Et parce qu'il contient des composés chimiques qui éliminent les radicaux libres des cellules bêta pancréatiques, ce qui conduit à améliorer leur efficacité en sécrétant de l'insuline, qui contribue à la conversion du glucose en glycogène (Farouk *et al.*, 2009).

En ce qui concerne le poids de la rate, il n'y avait pas de différences entre les groupes affectés soumis au traitement (G3, G4) et le groupe témoin (G1) Quant au groupe infecté (G2), le poids de la rate était supérieur à ce que nous avons remarqué dans ces groupes précédents. C'est-à-dire que l'infection de rats atteintes de néo-diabète a entraîné une hypertrophie de la rate.

- ➔ On l'attribue au fait que le diabète provoque une carence en hémoglobine (qui s'accompagne d'un taux élevé de créatine (Babu *et al.*, 2003), ce qui entraîne une anémie, qui fait que la rate absorbe le fer et maintient un débit sanguin constant dans les capillaires (Farouk *et al.*, 2009).
- ➔ Cette diminution du taux d'hémoglobine peut s'expliquer par l'augmentation des anticorps libérés lors de la survenue du diabète, résultant de la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans sous l'effet de l'auto-immunité (Hill et Ault., 2002).

III.6.3.2. Analyse des paramètres biochimiques

Les variations des paramètres biochimiques sur les rattes wistar des lots: (Témoin, diabétique, DT+250 P.C , DT+500 P.C).

Tableau 14: Dosage des paramètres biochimiques

Dosage des paramètres biochimiques							
Lots	Glucose (g/l)	Lipides		Urée (g/l)	Créati- nine (mg/l)	TGP (UI/l)	TGO (UI/l)
		TG (g/l)	Choles- téról (g/l)				
Témoin	0.7475 ± 0.279	0.4525 ± 0.054	0.4825 ± 0.051	0.38 ± 0.468	6.0225 ± 0.468	47.22 ± 5.013	102.385 ± 6.340
Diabétique	3.11 ± 0.769	0.8925 ± 0.105	1.0975 ± 0.105	0.8625 ± 0.136	8.7025 ± 1.210	96.975 ± 16.671	171.7 ± 4.407
DT+500P.C	0.7925 ± 0.227	0.475 ± 0.059	0.555 ± 0.067	0.4575 ± 0.028	6.535 ± 0.560	61.452 ± 10.434	110.27 ± 20.096
DT+250P.C	1.54 ± 0.084	0.515 ± 0.017	0.84 ± 0.011	0.7875 ± 0.118	7.9175 ± 0.349	74.35 ± 2.5	137.5 ± 33.794

Les résultats obtenus dans le tableau (14) montrent l'effet de l'extrait aqueux de *P. chloranthus* sur hypoglycémie aux de deux doses (250-500mg /kg P.C) sont administrées à deux lots différents, par rapport aux résultats obtenus dans le lot diabétique. Ou l'on constate une similitude dans les résultats des différents critères entre le lot témoin sain et le lot traité à la dose de 500 mg/kg, qui a donné de meilleurs résultats que celui traité à la concentration de 250 mg/kg.

• Analyse de la corrélation des Dosage des paramètres biochimiques

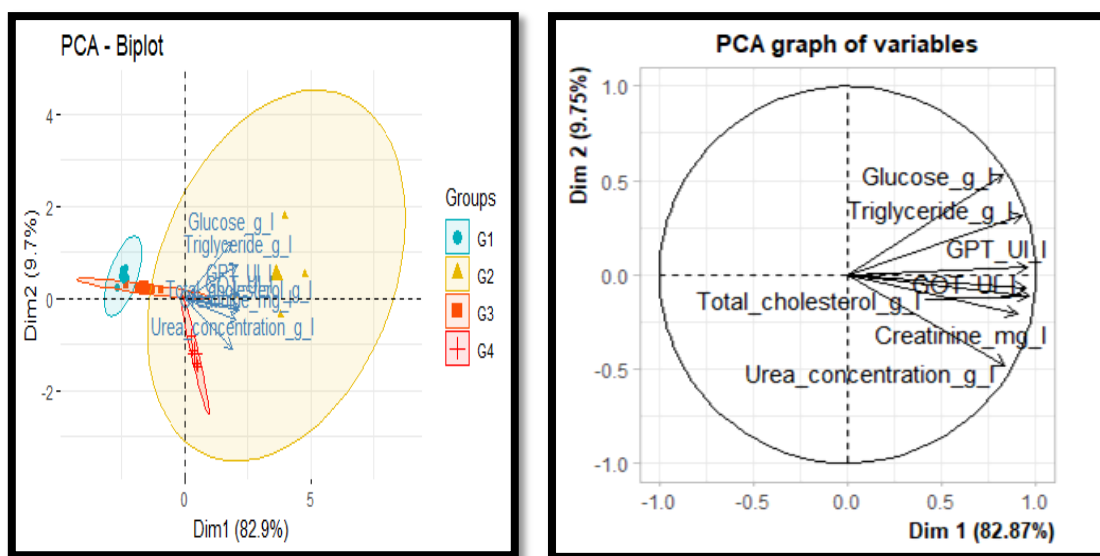


Figure 34: Cercle des corrélations, projection des variables sur le plan (1x2)

L'analyse de la matrice fait apparaître des coefficients de corrélation élevée, 65,31% des variables sont significativement corrélées; Les valeurs propres représentant les dosage des paramètres biochimiques des groupes étudiés sur les axes sont moyennes, 82,9 % pour le premier axe, 9,7% pour l'axe 2, donnant ainsi une bonne contribution à la variance totale. L'ensemble de l'information expliquée par les trois premiers axes issus de l'ACP est de 92,6%.

La partie positive de l'axe 1 est expliquée par la plus par des variables (paramètres biochimiques) étudiées tel que triglycéride, GTP et GOT, tandis que la partie positive de l'axe 2 est expliquée par la variable glucose, par contre la partie négative est expliquée par les paramètres sériques urée, créatinine et cholestérol totale. La projection des groupes traités sur le plan 1x2 (Figure 34), basée sur les groupes étudiés montre que nos groupes sont répartis sur les deux premiers axes, signifiant qu'une corrélation négative entre les G1 et G3 avec la perturbation des paramètres biochimiques par contre les G2 (témoin malade) est positivement corrélée avec la perturbation des paramètres biochimiques tandis que le G4 qui présente dans la partie négative de l'axe

2 est positivement corrélée avec la perturbation des paramètres sériques urée, créatinine et cholestérol totale.

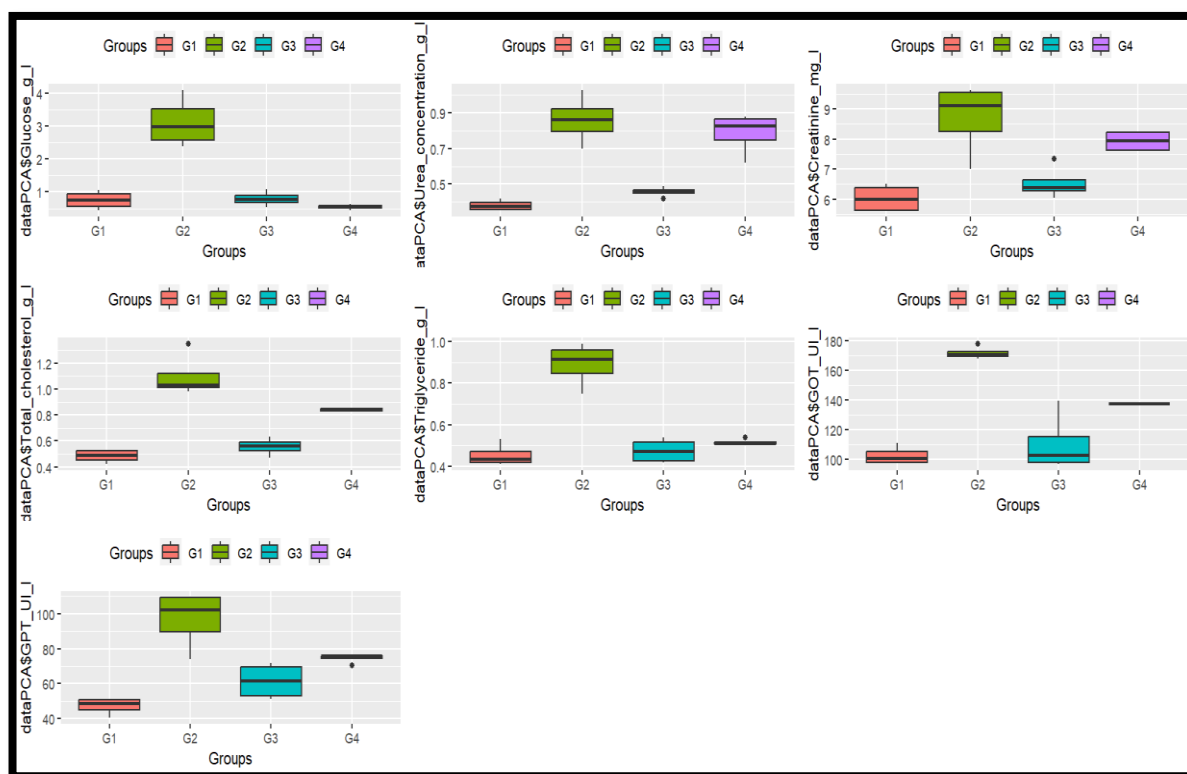


Figure 35: analyse combinaison entre ACP et ANOVA des paramètres biochimiques des groupes étudiées

D'après les analyses de l'ANOVA et l'ACP ainsi que leurs résultats obtenus montrent la relation significative entre les groupes 1 et 3 dans la stabilisation des paramètres biochimiques, alors que les autres groupes ont une relation importante dans la perturbation de ces paramètres figure (35).

III.6.3.2.1. Dosage de glucose sérique

Les résultats obtenus dans notre étude présente l'influence des extraits aqueux de *P.chloranthus* à partir d'analyse de glycémie de sang :

Depuis, des résultats de diagramme en bâtons, il a été constaté qu'il y avait une augmentation significative de la concentration de glucose dans le sang des ratte wistar traitées à l'alloxane le groupes (Diabétique) par rapport au groupe (Témoin).

Nous avons remarqué une diminution du taux de glucose dans le sang et une augmentation des concentrations d'extrait de plante dans le groupe affecté qui a reçu un traitement (DT+500P.C).

- Le diabète alloxanique est une forme de diabète sucré insulino-dépendant, causé par l'effet toxique direct sur le pancréas endocrine qui résulte d'une toxicité sélective des cellules pancréatiques. Afin de détruire les cellules productrices d'insuline, l'alloxane doit entrer dans la cellule grâce à sa hydrophilie, il ne peut passer pas à travers la bicouche lipidique de la membrane plasmique. Cependant, en raison de sa similarité structurale avec la molécule de glucose, il peut entrer dans la cellule via le transporteur de faible affinité de glucose (GLUT 2) dans la membrane plasmique.

Nous avons constaté que l'extrait aqueux de *P. chloranthus* provoque une diminution de la glycémie chez les rats diabétiques après 21 jours de traitement par rapport au groupe diabétique. Areej et al, trouvés dans leurs recherches des composés flavoniques qui possèdent une activité hypoglycémisante significative chez les rats albinos suisses. Ceci explique la capacité de l'extrait à abaisser la glycémie.

III.6.3.2.2. Dosage des paramètres de métabolisme des carbohydrates et lipides

III.6.3.2.2.1. Dosage de cholestérol

A partir de ces résultats obtenus dans notre étude on nous remarquons que :

L'induction du diabète par l'alloxane chez des rats femelles albinos a entraîné une augmentation de la concentration de cholestérol dans le sérum sanguin par rapport au groupe témoin.

L'administration orale de concentration croissante de l'extrait de plante de *P. chloranthus* (DT+500 P.C, DT+250) pour des groupes de rats diabétiques il a entraîné une diminution progressive de la concentration de cholestérol par rapport à son niveau dans le groupe (témoin).

Le diabète sucré est aussi associé avec une hyperlipidémie et provoque de profondes anomalies dans la concentration et la composition des lipides. Dans notre étude, on a enregistré une augmentation très hautement significative de la concentration sérique du cholestérol total chez les rats rendus diabétiques par l'alloxane (Ounaissa et al., 2020). car l'insuline inhibe la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), une enzyme clé dans la biosynthèse du cholestérol (Parasuraman et al., 2019; Takei et al., 2020)

III.6.3.2.2.2. Dosage des triglycérides

Les résultats obtenus dans notre étude présentent enregistrés une augmentation de la concentration sérique de triglycérides chez le groupe diabétique par rapport au témoin.

Ces résultats s'expliquent que la forte concentration anormale des lipides sériques observés chez les diabétiques est essentiellement due à l'augmentation de la mobilisation des acides gras à partir des tissus adipeux. (Ounaissa et al., 2020). Les résultats obtenus sont représentés dans le diagramme en bateau chez les rats rendus diabétiques

On observe une augmentation significative des taux des triglycérides par rapport aux témoins. Par ailleurs, une diminution significative des triglycérides est constatée chez les rats traitées (DT+500 P.C, DT+250 P.C) respectivement, la perturbation du profil lipidique après induction du diabète corrobore les résultats obtenus dans d'autres études menées sur le diabète sucré. Le diabète sucré était associé à une hyperlipidémie qui a provoqué des perturbations profondes de la concentration et de la composition des lipides. En outre, la carence en insuline entraîne l'incapacité d'activer la lipoprotéine lipase, provoquant ainsi hypertriglycémie et hypercholestérolémie (Shirwaikar et al., 2005)

III.6.3.2.3. Dosage des paramètres de métabolisme protéique

III.6.3.2.3.1. Dosage de l'urée

Nous constatons par les résultats que nous avons obtenus présente l'influence des extraits aqueux de *P.chloranthus* à partir d'analyse de l'urée de sang qu'il y a une diminution du taux d'acide urique chez le groupe diabétique traité par rapport au groupe diabétique. Donc, on peut dire que l'extrait aqueux de *P.chloranthus* peut réduire le taux d'acide urique dans le sang et active la fonction rénale.

Cette réduction de niveaux d'acide urique peut être due à la réduction de la peroxydation lipidique de triglycérides et de cholestérol, tandis que l'élévation de ces métabolites peut augmenter la synthèse de l'acide urique (Derouiche, 2017). D'autre côté, une augmentation de la concentration sérique de l'urée chez les rats de lot diabétique ceci s'explique par la dégradation de quelques composées protéines du corps protéolyse due à l'alloxane ou ceux apportés par l'alimentation qui acides aminés puis en urée. (Ounaissa et al., 2020).

III.6.3.2.3.2. Dosage de créatinine

Nous remarquons dans notre étude présente l'influence des extraits aqueux de *P.chloranthus* à partir d'analyse de créatine de sang qu'il y a une augmentation de la créatinine dans un groupe diabétique traité avec l'extrait par rapport au groupe témoin.

l'augmentation de la créatinine l'explique par l'effet du diabète sur les reins, il a été constaté que des doses élevées d'alloxane provoquent une nécrose des tubules rénaux (Nicolas, 2010).

III.6.3.2.4. Dosage des paramètres de l'activité enzymatique

III.6.3.2.4.1. Dosage de transaminases TGO

À partir des résultats obtenus dans notre étude présente l'influence des extraits aqueux de *P.chloranthus* à partir d'analyse de TGO de sang. Nous avons observé une augmentation d'enzymes TGO, cette augmentation est très remarquable chez le groupe diabétique, alors que nous avons noté une diminution d'enzyme TGO dans le témoin.

Cette résultats s'explique l'accumulation des acides aminés (l'alanine) dans sérum provenant de la dégradation des composés protéiques du corps (Bouiddouh, 2012) .

III.6.3.2.4.2. Dosage de transaminases TGP

Les résultats obtenus dans notre étude présente l'influence des extraits aqueux de *P.chloranthus* à partir d'analyse de TGP de sang chez les ratte: normale (témoin) et diabétique (traité par l'alloxane) et diabétique traité (par l'extrait *P.chloranthus*).

Le dosage de paramètre sanguin a montré un taux élevé de TGP chez les rats diabétique par rapport le groupe témoin et les groupes à traitées par l'extrait aqueux de *P.chloranthus* (DT+500 mg/kg P. C ,DT+250 mg/kg P. C). Ce qui explique l'accumulation des acides aminés : le glutamate dans le sérum provenant de la dégradation des composés protéiques du corps. De ce fait, ces acides aminés peuvent se transformer sous l'action des transaminases sériques en composés carboxyliques tel que l' α cétooglutarate et le pyruvate. Ce qui implique alors une forte activité enzymatique de TGO et TGP. Ceci peut être expliqué aussi par l'effet hépatotoxique de l'alloxane (Bouiddouh, 2012).

III.6.3.3. Étude histologiques

III.6.3.3.1. Étude histologiques du foie

L'étude histologique par l'observation microscopique de coupes histologiques de foie de ratte a révélé une similitude entre les tissus des lots témoin sains et les lots traités à la dose de 500 mg/kg de l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus*, alors que les lots traités à la dose de 250mg/kg (Figure 36), et il y a eu une légère modification de ceux-ci.

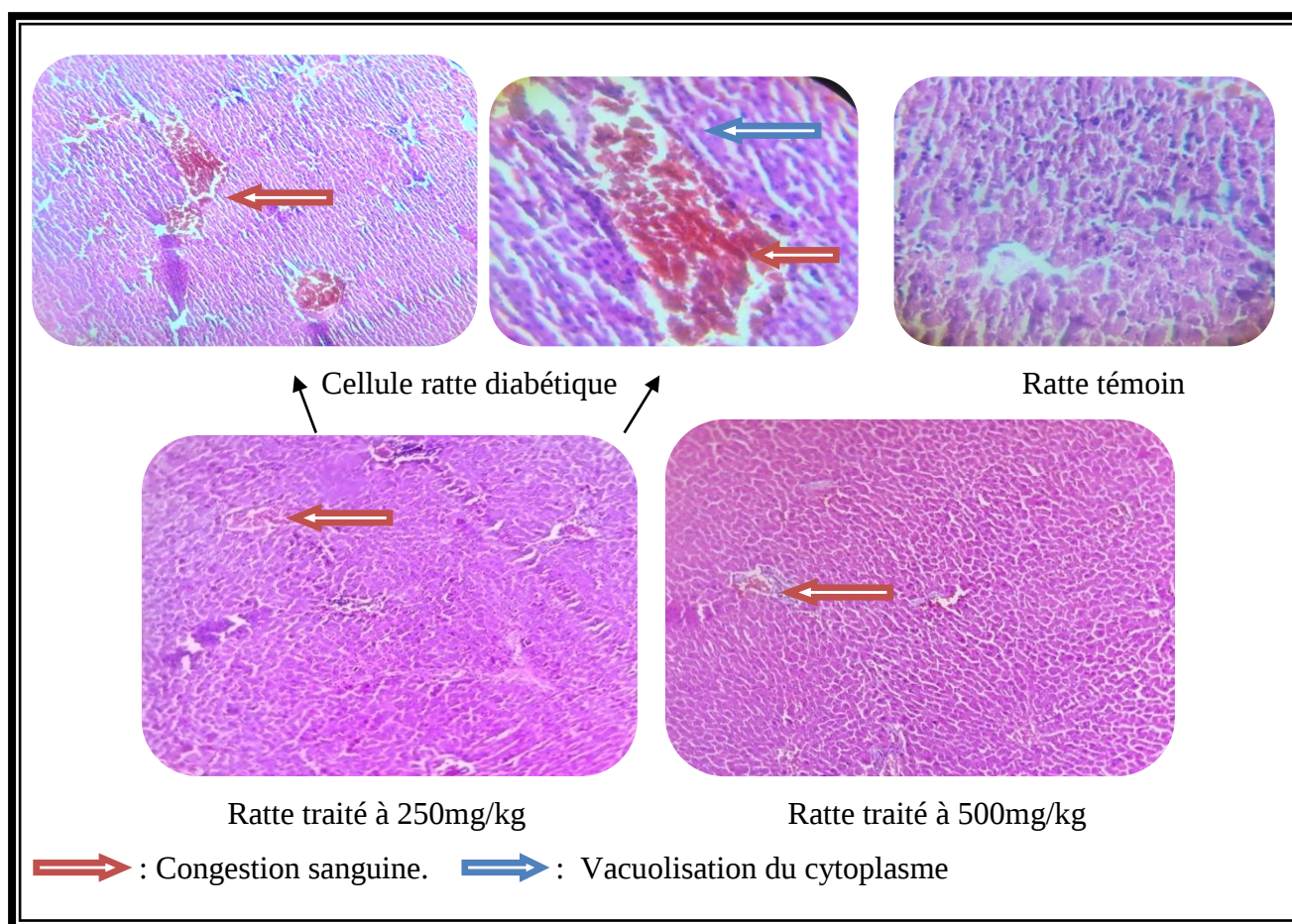


Figure 36: Étude histologiques du foie pour tous les lots

La figure ci-dessus montre les résultats de l'étude histologique au niveau du foie, où l'on explique la similitude entre le lot diabétique traité avec une dose de 500 mg et avec le lot sain est le composés efficaces présents dans la plante en réduisant les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) (Oumrani, 2013) ce qui confirme le rôle de la plante *Pituranthos chloranthus* dans la protection du foie, dû à la présence de flavonoïdes qui ont la pouvoir réducteur l'alloxane (son activité a déjà été signalée) (Gilani et Janbaz, 1995), qui ont contribué à réduire les changements physiologiques et morphologique.

On constate une absence totale d'agglomérations graisseuses dans les lots traités, avec l'apparition d'une congestion sanguine dans certaines zones par rapport au lot diabétique, provoquée par un mauvais drainage sanguin suite à une obstruction veineuse hépatique, provoquant un arrêt ou une perturbation du flux sanguin à travers les cellules viscérales hépatiques, et c'est ce qui a été observé (Mir, 2008) de l'incidence de l'hyperglycémie.

L'apparition de la vacuolisation du cytoplasme chez les rattes diabétique et non traités, qui est causée par des lésion cellules hépatiques résultant de causes immunologiques ou résultant de l'effet toxique de l'alloxane (stress oxydatif) résultant de l'accumulation de radicaux libres qui causent la destruction des cellules hépatiques par peroxydation lipidique de la membrane cellulaire ou des membranes mitochondriales, provoquant l'émergence d'une réponse inflammatoire et immunitaire (Majumdar *et al.*,2008). En plus de l'apparition d'une grave congestion sanguine et il y'a une hémorragie hépatique sèvre et une destruction des hépatocytes.

III.6.3.3.2. Étude histologiques des rein

Afin de suivre l'effet du traitement à l'extrait aqueux sur la réduction de la glycémie, une étude histologique a été réalisée au niveau des reins pour tous les lots. La figure ci-dessous montre les résultats.

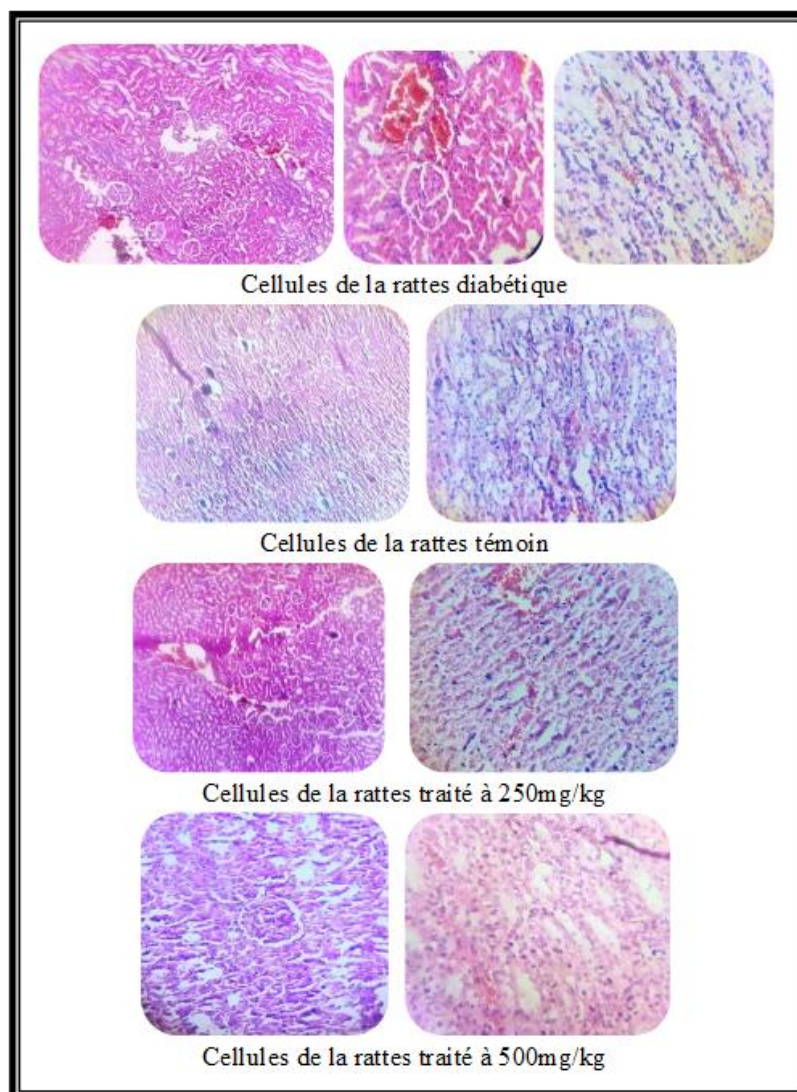


Figure 37: Étude histologiques des reins pour tous les lots

les résultats ont montré (Figure 37) des nombres de néphrons normaux qui contiennent un glomérule entouré de la capsule de Bowman, ainsi que les tubules urinaires distale et proximale dans leur état normal chez le lot témoin sain.

Quant au lot de patients non traités, il a montré quelques modifications histopathologiques représentées par une nette dilatation de la capsule de Bowman, une congestion des vaisseaux sanguins, une congestion au sein des glomérules et dilatation des les tubules. Il a également été noté que la nécrose du rein est l'un des changements causés par le diabète (Teoh *et al.*, 2010), où le stress oxydatif joue un rôle majeur dans l'apparition de la néphropathie diabétique (Abo-Salem *et al.*, 2009).

Une amélioration a été observée au niveau des coupes du tissu rénal après traitement avec l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* à la dose de 250, 500 mg/kg p.c, représentée par le retour de la taille d'une glomérules avec son inflammation, l'apparition d'une légère congestion sanguine dans certains zones lorsqu'elles sont traitées avec une dose plus élevée (500mg/kg). Cette amélioration significative par rapport au lot diabétique non traité, qui est due aux composants terpénoïdes et flavonoïdes actifs présents dans la plante, qui ont provoqué une diminution de la peroxydation lipidique et une augmentation des antioxydants chez les rattes, une diminution des graisses accumulées et de la hypoglycémie, ce qui entraîne à une amélioration des tissus rénaux (Abd-Alla *et al.*, 2014).

III.6.3.3.3. Étude histologiques de cœur

Par une étude histologique au niveau du cœur, les résultats ont montré que dans le lot témoin sain, les muscles squelettiques du cœur étaient disposés de manière régulière, et dans le lot diabétique non traité, il a montré une congestion des muscles cardiaques. Alors que les deux lots de traitement à 250,500 mg/kg p.c ont montré de légers changements histologiques représentés dans la divergence des fibres musculaires cardiaques, en particulier à faible dose, qui peuvent être dus à l'effet de l'Alloxan.

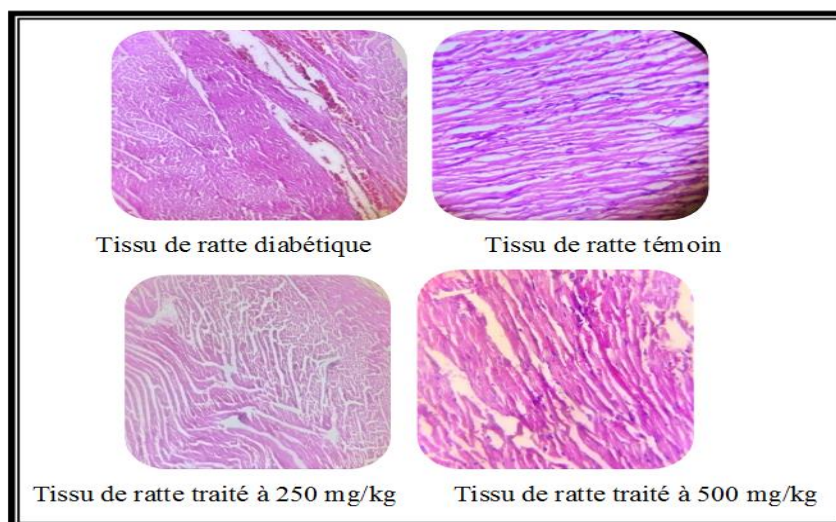


Figure 38: Étude histologiques du cœur pour tous les lots

III.6.3.3.4. Étude histologique de rate

Par une étude histologique au niveau de la rate, les résultats ont montré une similarité entre les lots du lot témoin sain et les deux lots diabétiques traités aux doses de 250 et 500 mg/kg, leur morphologie était normale.

Quant au lot diabétique non traité, la pulpe blanche est densément par rapport à la pulpe rouge, car elle contient des cellules qui participent à la réponse immunitaire résultant de l'inflammation. Il est possible que la toxicité de l'alloxane soit responsable de la survenue de cette réaction (Tennenbaum, 2023).

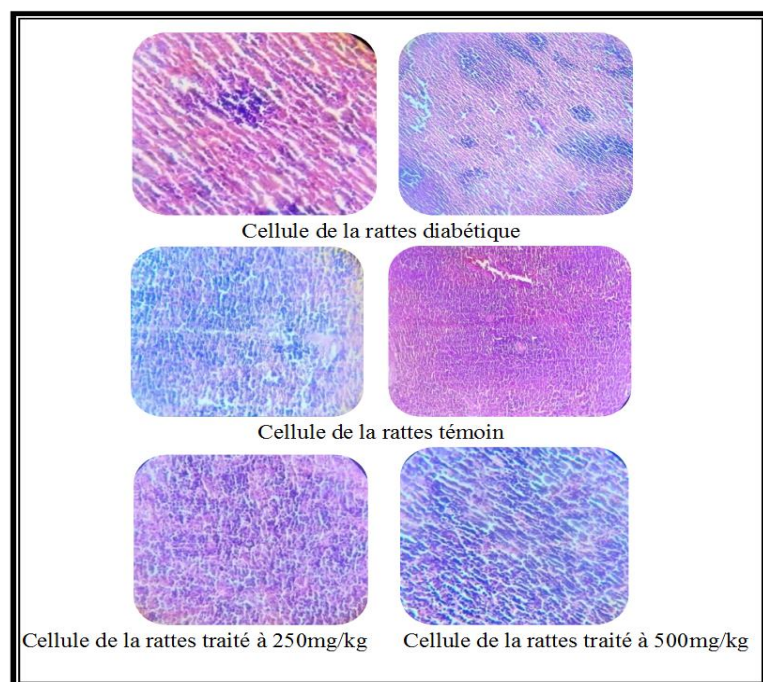


Figure 39: Étude histologiques du rate pour tous les lots

III.7. Évaluation des l'activités anti-inflammatoire de *Pituranthos chloranthus*

La capacité de l'activité anti-inflammatoire de *Pituranthos chloranthus* sont évaluée in vitro par pourcentage d'inhibition la dénaturation des protéines et in vivo par pourcentage d'inhibition le volume de l'œdème.

III.7.1. Étude des l'activités anti-inflammatoire in vitro

Pour l'activité anti-inflammatoire in vitro, par la méthode de la dénaturation thermique des protéines du blanc d'œuf, Les résultats de l'activité anti-inflammatoire indique un pourcentage d'inhibition égal à 82.32 % avec des concentrations de 1 mg/ml de l'extrait, alors que l'acide acétylsalicylique présentait un pourcentage d'inhibition de la dénaturation thermique des protéines du blanc d'œuf de 89.64 % à une même concentration (Tableau 14).

Tableau 15: Concentration et dénaturation (%) de l'albumine d'œuf de l'extrait aqueux et d'acide acétylsalicylique

	Concentration(mg/ml)	Pourcentage d'inhibition %
Extrait aqueux	0.5	56.34
	1	82.32
Acide acétylsalicylique	0.5	62.34
	1	89.46

La valeur CI50 obtenue par une régression linéaire, activité inhibitrice de 50%, de l'extrait aqueux était de 0. 305 mg/ml, alors que la CI50 d'acide acétylsalicylique était de 0.203 mg/ml. Le paramètre de la CI50 a été utilisé pour classer l'extrait aqueux avec l'acide acétylsalicylique selon l'ordre suivant: Extrait aqueux $\approx$ Acide acétylsalicylique.

Nous n'avons trouvé aucun travail effectué sur l'activité anti-inflamatoire de *P.chloranthus* pour comparer nos résultats. La comparaison a donc été faite avec une étude de Bouhlali *et al.*, 2016 sur graines de *Cuminum cyminum*, qui est un autre type de plante appartenant à la même famille que les *Apiaceae* où est l'estimation de à IC50 = 234,87 µg/ml, En comparaison également avec les résultats de l'extrait méthanol-eau de la partie aérienne de la plante de *Coriandrum sativum* qui a été obtenu par Derrouiche *et al.*, 2020 on trouve (IC50 = 247.12 µg /ml), ce qui sont très proche de notre résultat.

Notez les rapports d'inhibition de la dénaturation thermique des protéines du blanc d'œuf augmentent avec l'augmentation des concentrations d'extrait de *Pituranthos chloranthus*. Ces

résultats comparés à ceux de l'acide acétylsalicylique qui est un anti-inflammatoire révèlent que l'effet inhibiteur d'extrait aqueux est dose dépendant.

En conséquence, l'extrait présente une forte action anti-inflammatoire en raison de sa capacité à empêcher la dénaturation thermique des protéines du blanc d'œuf. L'activité anti-inflammatoire de l'extrait est car il peut contenir des groupes de vitamines B, en particulier la vitamine B6, qui a des propriétés anti-inflammatoires, et la vitamine B12 (Hosseinzadeh *et al.*, 2012; Moshiri *et al.*, 2018), qui fournit protection anti-dénaturation thermique des protéines du blanc d'œuf ou celle-ci pourrait être due à la richesse de l'extrait de *Pituranthos chloranthus* en composés bioactifs, principalement les flavonoïdes qui exercent une forte inhibition sur la cyclooxygénase (COX) et la lipoxygénase (Kim *et al.*, 1998).

III.7.2. Étude des l'activités anti-inflammatoire *in vivo*

L'étude de l'activité anti-inflammatoire d'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus*, est réalisée par la mesure du diamètre de l'œdème induit par la carraghénine chez cinq lots de rattes (témoin, essai et référence) en absence et en présence d'un traitement anti-inflammatoire. Les résultats représentée l'évolution de l'inflammation pour les différents groupes sont dans le tableau (15) ci-dessous.

D'après le Tableau on constate que l'inflammation provoquée par la carraghénine augmente en fonction du temps et atteint un maximum de $6.96 \pm 0,02$ mm à la troisième heure. On note également que l'effet de la molécule de référence (acide acétylsalicylique) entraîne une diminution progressive de l'œdème. L'Acide acétyl salicylique (100mg/kg PC) n'agit qu'à partir de la deuxième heure et atteint son maximum d'activité à la quatrième heure, où tu deviens presque une patte normale, comme si elle n'avait pas reçu d'injection de carraghénine.

A partir de 3 h, les extraits représentent une inhibition hautement significative de l'inflammation de la patte dont le diamètre est réduit à $5.74 \pm 0,01$ mm pour la dose d'extrait 250 mg/kg PC et $4.81 \pm 0,02$ mm pour la dose d'extrait 500 mg/kg PC. A ce temps, l'analyse statistique montre que l'extrait aqueux (500 mg/kg P.C) a un effet très proche à celui du diclofénac ($4,73 \pm 0,02$ mm), mais qui semble légèrement inférieur à l'effet de l'aspirine ($4,11 \pm 0,03$ mm) dans les mêmes conditions. Le suivie de la progression de la cinétique d'inhibition de l'œdème de la patte montre que les deux extraits ont un effet anti-inflammatoire considérable et expriment à la 5h un effet très proche (c'est-à-dire quelque peu égal) à celle du Diclofinac (Tableau 15).

Tableau 16: Effet des extraits et des anti-inflammatoires de référence utilisés dans la présente étude sur l'œdème plantaire induit par la carraghénine chez les rats.

Groupes et doses (mg/kg)	Temps (h) et diamètre de la patte (mm)					
	Avant l'injection	1h	2h	3h	4h	5h
Témoin	3.45±0.07	6.42±0.03	6.70±0.02	6.96±0.02	6.87±0.01	6.55±0.05
Diclofénac	3.35±0.07	5.37±0.03	5.99±0.01	4.73±0.02	4.58±0.02	4.35±0.01
Aspirine	3.40±0.14	6.42±0.10	5.25±0.03	4.11±0.03	3.96±0.01	3.76±0.01
Extrait aqueux 500 mg/kg	3.46±0.05	6.38±0.02	6.43±0.01	4.81±0.02	4.46±0.01	4.37±0.01
Extrait aqueux 250 mg/kg	3.42±0.04	6.40 ±0.02	6.86±0.02	5.74±0.01	4.51±0.01	4.42±0.01

Les résultats montrent également que l'efficacité de l'aspirine dans l'inhibition de l'œdème plantaire chez les rats est comparable à celle du voltarène (diclofénac) à partir de la 2ème heure après l'injection de la carraghénine jusqu'à la 5ème heure de traitement. On peut alors déduire l'ordre de cette inhibition comme suit: Aspirine > Diclofénac > Extrait (500mg/kg PC) > Extrait (250 mg/kg PC).

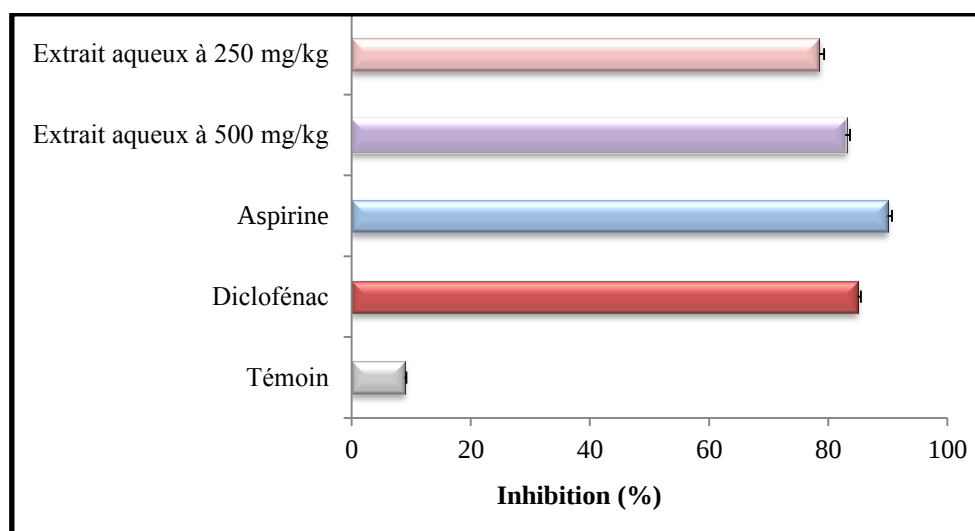


Figure 40: Histogrammes représentant le pourcentage de l'inhibition de l'œdème induit par la carraghénine des différents extraits (250 mg/kg, 500mg/kg) et des standards.

L'évaluation du pourcentage d'inhibition de l'œdème chez le rat montre que l'extrait aqueux de plante possède une activité anti-inflammatoire (Figure 40), les valeurs enregistrées sont de $82,88 \pm 0,79 \%$ et $78,48 \pm 0,86 \%$ pour les deux doses d'extrait 500 mg/kg PC et 250 mg/kg PC respectivement, par rapport à l'effet de deux anti-inflammatoires de référence (diclofénac et l'aspirine) qui donnent en respectifs des inhibitions de $84,93 \pm 0,58 \%$ et $89,98 \pm 0,73 \%$. Les résultats montrent que l'extrait (500mg/kg) inhibe l'œdème causé chez le rat hautement par rapport à l'extrait de dose 250 mg/kg.

Plusieurs études rapportent le potentiel anti-inflammatoire des plantes appartenant à la famille des *Apiaceae*. En effet, après 3 heures de l'injection de la carragénine l'extrait méthanolique de *Thapsia garganica* à une dose de 500 mg.kg a provoqué un pourcentage d'inhibition (48.7 %) inférieur à celui de nos plantes (Elmegozi *et al.*, 2012).

L'inhibition de l'œdème plantaire chez le rat indique la présence des molécules bioactives (composés phénoliques en particulier les flavonoïdes et les tanins) dans l'extrait de plante qui agisse potentiellement comme d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en inhibant l'activité enzymatique de cyclooxygénase (COX) et lipoxygénase (LOX) et permet ainsi de réduire la quantité de médiateurs pro-inflammatoires produits lors de ce processus immunitaire. De plus, les flavonoïdes sont un groupe de polyphénols qui contiennent la biosynthèse des prostaglandines (Abedayo *et al.*, 2015).

CONCLUSION ET PERSPECTIVE

Conclusion et perspective

Conclusion générale

Les plantes ont longtemps été une source fiable de substances bioactives naturelles telles que les polyphénols, mais ces molécules suscitent aujourd'hui l'intérêt de nombreux chercheurs en raison des bienfaits pour la santé qu'elles peuvent offrir à l'homme. L'objectif de notre travail s'inscrit dans le cadre de la valorisation des plantes d'importance thérapeutique et économique et porte sur la composition chimique et la détermination des propriétés antioxydantes, antidiabétiques et anti-inflammatoires de la plante *Pituranthos chloranthus*, qui est de la famille des Apiacées. et a une propriété pharmacologique pour une utilisation en médecine traditionnelle.

Dans notre procédure, l'analyse phytochimique de l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* a été détectée pour la présence de composés chimiques: des tanins, des alcaloïdes, des flavonoïdes, des alcaloïdes, des cétones libres et des polyphénols. Et l'analyse quantitative des polyphénols totaux et des flavonoïdes a été évaluée, où nous avons obtenu des teneurs élevées de l'extrait : polyphénols à plus de 8.93 ± 0.736 mg GAE/g et flavonoïdes à plus de 0.78 ± 0.023 mg EQ/g, nous avons également évalué l'activité antioxydante de l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* par deux méthodes in vitro: Test de piégeage des radicaux libres DPPH et test de réduction Fer (FRAP), les résultats DPPH ont montré que l'extrait aqueux avec IC₅₀: 0.156 ± 0.23 mg / ml a la meilleure activité antioxydante par rapport à l'acide ascorbique 0.0037 ± 0.505 , Les résultats du test FRAP montrent que l'extrait aqueux (0.718 ± 0.09 mg/ml) a un pouvoir réducteur important par rapport à l'acide ascorbique (0.64 ± 0.08 mg/ml).

D'autre part, l'évaluation des activités antidiabétiques de cet extrait aqueux a été réalisée dans un modèle animal (rattes femelle Wistar albinos), chez lequel une activité à effet hypoglycémiant a été mise en évidence dans notre étude, chez des rats soumis à une hyperglycémie transitoire induite par une dose de solution d'alloxane 150 mg/kg p.c, le groupe de rats a subi un traitement avec l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* pendant 21 jours à une dose de 250mg/kg, montrant une diminution significative de la glycémie pendant la période de traitement, et également à une dose de 500 mg/kg montrant une diminution progressive de la glycémie mais à une dose de 500 mg/kg l'extrait a une meilleure efficacité pour améliorer la glycémie.

Nous avons également évalué les activités anti-inflammatoires *in vitro*, *in vivo*, par le rapport des activités anti-inflammatoires in vitro, par la méthode de dénaturation thermique des protéines de blanc d'œuf. L'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* montre l'activité de protection de la protéine contre dénaturation thermique avec un taux d'inhibition de 82,32 contre un

Conclusion et perspective

taux d'inhibition de 89,64 pour l'Acide acétylsalicylique. En ce qui concerne la mesure de l'activité anti-inflammatoire *in vivo*, l'extrait aqueux (dose de 250 mg/kg et 500 mg/kg) a eu un effet significatif sur la réduction de l'inflammation développée de l'oedème plantaire provoqué par la carraghénane chez les rats femelles, avec un pourcentage d'inhibition de l'oedème à la dose de 250 mg/kg A (78,48%) et à la dose de 500 mg/kg A (82,88%) par rapport aux anti-inflammatoires de référence diclofénac (84,93%) et aspirine (89,93%), l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* possède une importante activité anti-inflammatoire.

Enfin, on peut dire que l'extrait aqueux de *Pituranthos chloranthus* est une molécule biologiquement active intéressante qui peut être utilisée dans des préparations pharmaceutiques et joue un rôle préventif et thérapeutique important dans le développement de l'hypoglycémie pour le diabète et son utilisation comme anti-inflammatoire.

Perspectives

L'extrait aqueux de la *Pituranthos chloranthus* a des effets protecteurs contre le stress oxydatif et les complications inflammatoires qu'il provoque et les dommages causés aux organes (foie, rein, cœur et rate) par l'Alloxane, et ces effets se traduisent par l'inhibition des radicaux libres, la fin de la sévérité inflammatoire et aussi en améliorant l'architecture, les histologiques des organes. En termes de perspective et afin de compléter et approfondir cette étude, il serait intéressant de :

- Préserver les cercles naturels de cette plante.
- Une étude distincte de l'effet des composés végétaux, pas dans l'extrait de plante
- Séparez les composés séparément afin de savoir lesquels ont un impact sur la réduction de ces dommages.

D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'effet d'autres solvants sur ces activités biologiques.

BIBLIOGRAPHIE

Références en français

(A)

1. **Abd-Alla, H. I., Aly, H. F., Shalaby, N. M., Albalawy, M. A., & Aboutabl, E. A. (2014).** Hunting for renal protective phytoconstituents in *Artemisia judaica* L. and *Chrysanthemum coronarium* L.(Asteraceae). *Egyptian Pharmaceutical Journal*, 13(1), 46-57.
2. **Abo-Salem, O. M., El-Edel, R. H., Harisa, G. E., El-Halawany, N., & Ghonaim, M. M. (2009).** Experimental diabetic nephropathy can be prevented by propolis: effect on metabolic disturbances and renal oxidative parameters. *Pak J Pharm Sci*, 22(2), 205-210.
3. **ADA (merican Diabetes Association). (2010).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. vol 31(1), S55 .
4. **Adebayo S., Jean D., Leshweni S., Jacobus E. 2015.** The anti-inflammatory and antioxidant activity of 25 plant species used traditionally to treat pain in southern African. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 15:159.
5. **Adepo Apie Annick, (2018).** Présentée En Vue De L'obtention Du Diplome D'etat De Docteur En Pharmacie, Evaluation Des Activités Anti-Inflammatoire Et Antioxydant De L'extrait Hydro-Ethanolique De L'écorce De Racines De *Dichrostachys Cinerea* L. Wight Et Arn. (Fabaceae), Administration Et Personnel Enseignant De L'ufr Sciences Pharmaceutiques Et Biologique, 8-9, 13-15.alloxan and streptozotocin:The current state of the art.*Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*.5p.
6. **Aiche, A., & Chikh B. A., (2020).** Statut et écologie de l'avifaune aquatique du Sebkheth El-Maleh (El Goléa wilaya de Ghardaïa): Phénologie et distribution spatiotemporelle. Mémoire pour obtenir le grade de master. Université de Ghardaïa.
7. **Akrout, A., El Jani, H., Amouri, S., & Neffati, M. (2009).** Screening of antiradical and antibacterial activities of essential oils of *Artemisia campestris* L., *Artemisia herba alba* Asso, and *Thymus capitatus* Hoff. et Link. growing wild in the Southern of Tunisia. *Recent Research in Science and Technology*, 2(1), 23-39.
8. **AMA-programme mondial antidopage., 2015.** Diabète sucré. Magazine franc jeu. Version 3.0.
9. **Amar, Laurence, Bachelot, Anne, Baudin, E., et al 2019.** Endocrinologie, Diabétologie Et Maladies Métaboliques : Réussir Les Ecni.4e éd. Issy-les-Moulineaux cedex : Elsevier Masson,.Chapiter 18, Item 245 – UE 8 Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications. p. 265-340. ISBN : 978-2-294-76111-9.

10. **Amarowicz, R., Pegg, R. B., Rahimi-Moghaddam, P., Barl, B., & Weil, J. A. (2004).** Free-radical scavenging capacity and antioxidant activity of selected plant species from the Canadian prairies. *Food chemistry*, 84(4), 551-562.
11. **American Diabetes Association. (2016).** 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 39(January) : S13- S22. <https://doi.org/10.2337/dc16-S005>.
12. **Amezouar, F., Badri, W., Hsaine, M., Bourhim, N., Fougrach, H. (2013).** Evaluation des activités antioxydante et anti-inflammatoire d'Erica arborea L. du Maroc. *Pathologie Biologie (Paris)* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2013.03.005>
13. **Amiot, M. J., Riollet, C., & Landrier, J. F. (2009).** Polyphénols et syndrome métabolique: Polyphenols and metabolic syndrome. *Médecine des maladies métaboliques*, 3(5), 476-482.
14. **Anh-Dao, L. T., Nhon-Duc, L., Cong-Hau, N., & Thanh-Nho, N. (2022).** Variability of total polyphenol contents in ground coffee products and their antioxidant capacities through different reaction mechanisms .*Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(4), 4857-4870. <https://doi.org/10.33263/BRIAC124.48574870>
15. **Anupama, A. S., Kishor, N. R., Rahul, D. K., et Kanchan, S. M. (2012).** Evaluation of antiinflammatory and analgesic activities of Tamarindus indica seeds. *Int J Pharm Sci Drug Res*; 4(3): 213-217.
16. **Ardestani, A., & Yazdanparast, R. (2007).** Antioxidant and free radical scavenging potential of *Achillea santolina* extracts. *Food chemistry*, 104(1), 21-29.
17. **Asres, K., Seyoum, A., Veereshan, C., Bucar, F. & Gibbons, S. (2005).** Naturally derived anti HIV agents. *Phytother. Res*, 19, 557-581.
18. **Athamena S.,** Etude quantitative des flavonoides des graines de Cuminum cyminum et les feuilles de *Rosmarinus officinalis* et l'évaluation de l'activité biologique. Thèse de magister de l'Université de Batna, 2009.
19. **Auberval, N. (2010).** Prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle (Doctoral dissertation, Strasbourg).
20. **Auroba, M. (2010).** Study Antidiabetic Effect of *Momordica Charantia* (bitter gourd) seeds on Alloxan Induced Diabetic Rats. *Iraqi Journal of Veterinary Medicine*, 34(1), 165-170
21. **Ayad R., (2008).** Recherche et Détermination structurale des métabolites secondaires de l'espèce : *Zygophyllum cornutum* (Zygophyllaceae). Université Mentouri. 124 p
22. **Aziouz A, 2014.** Effets de l'ingestion des huiles d'olive et d'argan enrichies en lycopène de tomate sur les paramètres fonctionnels et structuraux chez le rat de souche Wistar, Thèse de doctorat, ENSA El-Harrach.

23. **Azouaou K., Touazi K., Ayadi B., Seddaoui (2020)** . Contribution a l'étude de la phytothérapie traditionnelle dans la région de Tizi-ouzou et a l'étude d'*Asphodelus tenuifolius* Cav.

(B)

24. **Babu V.,Gangadevi T. and Subramoniam A.(2003)**. Antidiabetic activity of ethanol extract of *Cassia kleinii* leafin streptozotocin-induced diabetic rats and isolation of an active fraction and toxicity evaluation of the extract. *J. Pharmacol. Indian.*, 35:290-296.
25. **Babu, P. S., Prabuseenivasan, S., & Ignacimuthu, S. (2007)**. Cinnamaldehyde-a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*, 14(1), 15-22.
26. **Baghiani, A., Boumerfeg, S., Belkhiri, F., Khennouf, S., Charef, N., Harzallah, D., & Mosaad Attia, A. W. (2018)**. Antioxidant and radical scavenging properties of *Carthamus caeruleus* L extracts grow wild in Algeria flora. *Comunicata Scientiae*, 1, 28-136p
27. **Bagre, I., Bahi, C., Gnahoue, G., Djaman, A.J., Guede, G.F. J. (2007)**. Composition phytochimique et evaluation in vitro de l'activite antifongique des extraits des feuilles de morinda morindoides (baker) milne-redhead (rubiaceae) sur aspergillus fumigatus et candida albicans. *sci. pharm. biol.*,8, n°1, pp.15-23.En ligne : http://www.ufrspb.ci/cf/doc2_31.pdf.
28. **Bailey, S. C., Brega, A. G., Crutchfield, T. M., Elasy, T., Herr, H., Kaphingst, K., & Schillinger, D. (2014)**. Update on health literacy and diabetes. *The Diabetes*
29. **Barham, D., & Trinder, P. (1972)**. An improved colour reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. *Analyst*, 97(1151), 142-145.
30. **Barham, D., & Trinder, P. (1972)**. An improved colour reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. *Analyst*, 97(1151), 142-145.
31. **Barnes Peter J (1998)**. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids : molecular mechanisms. *Clinical Science*, 94, 557-572.
32. **Basli A., Chibane K., Madani N. O., 2012** 'Activité antibactérienne des polyphénols extraits d'une plante médicinale de la flore d'Algérie: *Origanum glandulosum* Desf.', *Phytothérapie*, 10(1), pp. 2–9. doi: 10.1007/s10298-012-0683-9.
33. **Batah S, Saaidia M, Yousfi S.(2016)**. Etude de l'effet antimicrobien de l'extrait méthanolique de l'ail « *Allium sativum* L ». Université 8 Mai 1945 Guelma.p30.
34. **Bédou, K. D. (2019)**. Evaluation de l'activite inhibitrice des fruits de *Bauhinia thonningii* (Fabaceae) sur deux glycosidases et essai de traitement du diabete chez le rat wistar. Thèse de doctorat de l'Université Félix Houphouët-Boigny Abidjan (Côte d'Ivoire).

35. **Behih Y., Ben Amrouvhe ,S.(2017).** Screening phytochimique et analyse pédologique de la plante « *Pinus halpensis mill.* » récolté de trois régions (Ghilassa,Ksour,Ouacif). Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A,12p
36. **Békro, Y-A., Békro, J. A., Boua, B. B., Tra Bi, F. H. et Ehilé, E. E.(2007).** Étude ethnobotanique et screening phytochimique de *Caesalpinia benthamiana* (Baill.) Herend. et Zarucchi (Caesalpiniaceae). *Sciences & Nature* Vol. 4 N°2 : 217 – 225.
37. **Ben Nasr, S., Aazza, S., Mnif, W., & Miguel, M. (2020).** In-vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of *Pituranthos chloranthus* and *Artemisia vulgaris* from Tunisia. *International Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(2), 605-614.
38. **Ben youssef , S. et Hadiji, R. (2016).**les corticoïdes en medecineveterinaire, Service de Pharmacie & Toxicologie, 1ère Ed, Tunisie
39. **Benberkane, L., Sahnoune, Z., & Belkacem, N. E. (2013).** Contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 sous traitement de metformine.
40. **Benbrook , M.(2005).** Accroître la teneur antioxydants des aliments grâce à l'agriculture et à la transformation alimentaire biologiques. Ed . Theorganic center : 6-8.
41. **Beniston NT et WS., 1984-** FLEUR D'ALGERIE, Ed: entreprise nationale du livre Alger, N°d'édition: 1822/84. 359p
42. **Bentabet, N., Boucherit-Otmani, Z., & Boucherit, K. (2014).** Composition chimique et activité antioxydante d'extraits organiques des racines de *Fredolia aretioides* de la région de Béchar en Algérie. *Phytothérapie*, 12(6), 364-371.
43. **Benzaoui F ., Houari A .(2016).** Contribution à l'étude des activités biologiques de *Broccchia cinerea*(Vis.) et *Matricaria pubescens*(Desf.). mémoire de master. Université, Kasdi Merbah, Ouargla.
44. **Benzie I. F. et Strain J. J., 1996.** The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure "antioxidant power": the FRAP assay. *Analytical biochemistry*, 239(1), 70-76.
45. **Benzie I. F. et Strain J. J., 1996.** The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure "antioxidant power": the FRAP assay. *Analytical biochemistry*, 239(1), 70-76.
46. **Berdjouh S ., Hassani TE., Rehouma A., Slimani A.(2022).** Caractérisation phénolique et étude des différentes activités biologiques de *Retama retam* de la région de Djelfa. Mémoire de master . Université Hamma Lakhdar El-oude.
47. **Blain, Jouzeau, Netter and Jeandel (2000).** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *Rev Méd Interne*, 21, 978-88.

48. **Botineau M., (2010).** Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs ; Ed. TEC et doc, Lavoisier, Paris.
49. **Bouakaz I. (2006)** .Etude phytochimique de la plante *Genista Microcephala*.Mémoire de magister, Batna.
50. **Bouallala M., Chehma A., Bensetti M. 2011.** Variation de la composition chimique de principales plantes broutées par le dromadaire du Sud-Ouest Algérien, *Livestock Research for Rural Development*. 23 (5): 2-9
51. **Bouaziz, M., Dhouib, A., Loukil, S., Boukhris, M., & Sayadi, S. (2009).** Polyphenols content, antioxidant and antimicrobial activities of extracts of some wild plants collected from the south of Tunisia. *African journal of biotechnology*, 8(24): 7017-7027.
52. **Boubekri, C .2014.** Etudedel'activité antioxydante des polyphénols extraits de solanum melongena par destechniques électrochimiques. Thèse de Doctorat , Université de Biskra ,176p.
53. **Bouchenak, O., Yahiaoui, K., Benhabyles, N., Laoufim, R & Arab, K. (2018).** Phyco-chemical and chromatographic characterization of the essential oil of *Nigella Sativa* L. and evaluation of its antioxidant, hypoglycemic and anti diabetic activities.
54. **Bougandoura N., et Bendimerad N. (2012).** Effet antifongique des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha* ssp. (*Nepeta*) briq. *Revue des Bio Ressources*, 2 :1-7.
55. **Bougandoura, N., & Bendimerad, N. (2013).** Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha* ssp. *Nepeta (L.) Briq. Nature & Technology*, (9), 14-19.
56. **Bouhlali E.T ., El-Hilali J ., Ennassir J., Benlyas M., Alem C ., Amarouch M. Y and Zegwouit .2017-** Anti-inflammatory properties and phenolic profile of six
57. **Bouhours-Nouet, N., & Coutant, R. (2005).** Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. *EMC-Pédiatrie*, 2(3), 220-242. <https://doi.org/10.1016/j.emcped.2005.06.001>
58. **Bouiddouh F Z, 2012.** Evolution des paramètres biochimiques sériques chez les rats wistar traités par l'extrait ethanologique des graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*).Thèse en vue de l'obtention du diplôme de Master en biologie , Université de Abu Baker Belkaid – Tlemcen , p 63.
59. **Bourgou S., Serairi Beji R., Medini F., Ksouri R. (2016).** Effet du solvant et de la méthode d'extraction sur la teneur en composés phénoliques et les potentialités antioxydantes d'*Euphorbia helioscopia*. *Journal of New Sciences, Agriculture and Biotechnology*. 28 (12): 1649-1655
60. **Bourine , M ., Jolliete, P.(1999).** pharmacologie général et pratique. Ed ellipse. Paris,142 p

61. **Bouselsal, B., & Kherici, N. (2014).** Effets de la remontée des eaux de la nappe phréatique sur l'homme et l'environnement: cas de la région d'El-Oued (SE Algérie). *Afrique Science: Revue Internationale des Sciences et Technologie*, 10(3).
 62. **Boussaid, M. (2013).** Etude phytochimique et activités biologiques (antioxydante et antimicrobienne) de l'extrait de tannins de *Pituranthos chloranthus* (Ghezzeb): Mémoire de Master. Faculté des Sciences-département de Biologie Moléculaire et Cellulaire Université de Tlemcen-Abou-Bekr Belkaïd.
 63. **Boussouf R , Menaa C .(2020) .** Etude des activités biologiques de la plante médicamenteuse *Pituranthos chloranthus* -Guzzah-.Thèse pour l'obtention du diplôme de Master , Université de Larbi Ben Mhidi Oum El Bouaghi, p11.
 64. **Bruneton, J .,(1999).**Les tannins. Ed. Edition médicales internationales. Paris,369-404p.
 65. **Bruneton, J., (2009).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 4ième Ed. Lavoisier, 1268p.
 66. **Buccolo, G., Harold ,D.(1973).** Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin .chem.* Vol 19(5). 476-482. Cité par fiche technique SPINREACT,Ref:1001310.https://www.spinreact.com/files/Inserts/inserts_frances/BSIS31-F_TG_02-2013.pdf.
 67. **Buccolo, G., Harold ,D.(1973).** Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin .chem.* Vol 19(5). 476-482. Cité par fiche technique SPINREACT, Ref:1001310
- (C)
68. **Cadi E.M ., Mqkram S., Ansar M ., Khabbal Y., Alaoui K ., Faouzi M.A., . Cherrah Y et Taoufik J. 2011-** Activité anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique de *Zygophyllumgaetulum*,vol.70:113-116(<https://daneshyari.com/article/preview/2478194.pdf>)
 69. **Canivell, S., & Gomis, R. (2014).** Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. *Autoimmunity reviews*, 13(4-5), 403-407. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099310>
 70. **Ceriello, A.(2000).**Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism*. vol (49), No 2, Suppl 1: pp 27-29.27p.
 71. **Chabane, D., Saidi, F., Rouibi, A., & Azine, K. (2013).** Activité hypoglycémique de l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* L. schreber chez les rats diabétiques induite par l'alloxane. *Afrique Science: Revue Internationale des Sciences et Technologie*, 9(1), 120-127.
 72. **Chahlia, N. (2009).** Effect of Capparis decidua on hypolipidemic activity in rats. *J Med plant res*, 3(6), 481-4.

73. **Chehma A. 2005.** Etude floristique et nutritive des parcours camelins du Sahara septentrional algérien. Cas de la région D'Ouargla et Ghardaïa. Thèse doctorat, université Badji Mokhtar, Annaba, Algérie, 178p.
74. **Cheynier V. (2005).** Polyphenols in foods are more complex than often thought .*The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 223S-229S.
75. **Chiang, J. L., Maahs, D. M., Garvey, K. C., Hood, K. K., Laffel, L. M., Weinzimer, S. A., ... & Schatz, D. (2018).** Type 1 diabetes in children and adolescents: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 41(9), 2026-2044. <https://doi.org/10.2337/dci18-0023>.
76. **Colak N, Inceer H, Gruz J, Strnad M, Hayirlioglu-Ayaz S, AksuKalmuk N, Ahmet Ayaz F. 2017.** Antioxidant Capacity of phenolics in some representatives of the tribe anthemideae (Asteraceae) from Turkey. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(8): 3265-3277.
77. **Cole G.M., Lim G.P., Yang F., Teter B., Begum A., Ma Q., Harris-White M.C., Frautschy A. (2005).** Prevention of alzheimer's disease: omega-3 fatty acid and phenolic antioxidant interventions. *Neurobiology of Aging*. 26: 133-136.
78. **Conseil Canadien de Protection des Animaux. (1984).** Chapitre XXI. Les rats d'expérimentation, Manuel du CCPA sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation, volume 2. Repéré à
79. **Costil, Vianna., Létard, Jean-Christophe., Cocaül, Magali., et al. 2014,**Nutrition et diabète. *Hegel*, no Supp, p. S17-S19. 12:02p
80. **Crestini, C. & Lange, H. (2015).** A novel and efficient immobilized tannase coated by the layer-by-layer technique in the hydrolysis of gallotannins and ellagitannins. *Microchemical Journal*, 123, 139–147.

(D)

81. **d.maps.com**
82. **Daisy, P., Feril, G., KANI, J. (2012).** Evaluation of antidiabetic activity of various extracts of *Cassia auriculata* L. Bark on streptozotocin induced diabetic wistar rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(4), 312-318.
83. **Derouiche S , Seghieri I ,Zebidi M.2017.** Etude de l'activité antidiabétique et antioxydante de l'extrait aqueux d'Oudneya africana R. Br. de la région d'El Oued chez des rattes rendues diabétiques par l'alloxane . thèse pour l'obtention du diplôme Master. Université de EL Oued ,p75.
84. **Derouiche S. Oxidative Stress Associated with SARS-Cov-2 (COVID-19). (2020).**

85. **Derouiche, S., Djermoun, M., & Abbas, K. (2017).** Beneficial Effect of Zinc on diabetes induced kidney damage and liver stress oxidative in rats. *J Adv Biol*, 10(1), 2050-5055.
 86. **Dihia Mustapha , (2009).** Thèse doctorat Université Sétif Plantes médicinales dans les régions de Julfa, Baida et Masila Etude de la plante iris, types *Pituranthos*, composition chimique Et l'activité physique des huiles volatiles sur le long terme page 122.Doctorat, Faculté des Sciences Exactes, Département de bioChimie, Université ferhat abbes sétif
 87. **Djenidi, H (2012).** Etude du pistachier de l'Atlas (*PistaciaatlanticaDesf.*): essais de germination, extraction des polyphénols et activité antimicrobienne. Mémoire de Magistère .Université Mohamed kheider, Biskra
 88. **Do, Q. D., Angkawijaya, A. E., Tran-Nguyen, P. L., Huynh, L. H., Soetaredjo, F. E., Ismadji, S., & Ju, Y. H. (2014).** Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of *Limnophilaaromatica*. *Journal of food and drug analysis*, 22(3), 296-302.<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfda.2013.11.001>
 89. **Dridi, A. (2018).** Etude phytochimique et activité biologique des deux espèces: *Teucrium polium* L. et *Pituranthos chloranthus* Coss et Dur. Thèse de Doctorat. Université Badji Mokhtar - Annaba
 90. **Dziri S., Hassen I., Fatnassi S., Mrabet Y., Casabianca H., Hanchi B., Hosni K., 2012-** Phenolic constituents, antioxidant and antimicrobial activities of rosy garlic (*Allium roseum* var. *odoratissimum*). *Journal of Functional Foods*. Vol. 4: 423- 432.
- (E)
91. *Educator*, 40(5), 581-604. <https://doi.org/10.1177/0145721714540220>
 92. **El Kabbaoui, M. (2019).** Etude de l'activité antidiabétique et du profil toxicologique de *Cistus ladaniferus* et *Thymus satureioides*. Thèse de doctorat de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah.
 93. **Elalaoui R. (2015).** Contribution à la recherche d'effet hemolytique à partir d'extraits de *berberisvulgaris* L. mémoire de master. Université, Tlemcen .
 94. **Elberry, A. A., Harraz, F. M., Ghareib, S. A., Gabr, S. A., Nagy, A. A., & Abdel-Sattar, E. (2015).** Methanolic extract of *Marrubium vulgare* ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *International journal of diabetes mellitus*, 3(1), 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijdm.2011.01>
 95. **Erlund ,(2004).** *Nut.Res.* p24, 851-74.
 96. **Esseid C., 2018-** isolement et détermination structurale de métabolites secondaires de plantes saharienne- activités biologiques. Thèse présentée en vue de l'obtention du diplôme de doctorat de troisième cycle (LMD). Université frères mentouri constantine 1.p :8-21

97. Etuk, E.U. (2010). Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric. Biol. J. N*, 1(2), pp: 130-134.

(F)

98. Fabri, R. L., Nogueira, M. S., Braga, F. G., Coimbra, E. S., & Scio, E. (2009). *Mitracarpus frigidus* aerial parts exhibited potent antimicrobial, antileishmanial, and antioxidant effects. *Bioresource Technology*, 100(1), 428-433.

99. Farour S,2012. Effet toxique de l'alloxane au niveau des cellules β du pancréas. Diplôme pour l'obtention des études supérieures en Biologie .Université de Jijel ,p29.

100.Ferhat I et Mehyach R.,2016.- Etude de l'activité anti inflammatoire et antioxidant d'*Artemisia campestris* L et *Spitzelia coronopifolia* Désf dans la région d'Eloued .mémoire de master . Université d'El Oued,100

101.Ferhi F., Das S., Eelaloui E., Moussaoui Y., Yanez J. G. 2014.Chemical characterisation and suitability for papermaking applications studied on four species naturally growing in Tunisia. *Industrial Crops and Products*. 61:180–185.

102.FID : Fédération Internationale du Diabète Region Afrique., 2005. Guide de prise en charge du diabète de type 2 pour l'Afrique sub-saharienne.

103.FID : Fédération Internationale du Diabète., 2019. Atlas du diabète de la FID (9e éd. Bruxelles).(Consulté le 20 Juin 2021). ISBN: 978-2-930229-87-4.URL: <http://www.diabetesatlas.org/>

104.Filliat Paloma. Les plantes de la famille des Apiacées dans les troubles digestifs. Sciences pharmaceutiques. 2012. ffdumas-00740660

105.Foyer CH and G Noctor (2005). « Redox Homeostasis and Antioxidant Signaling: A Metabolic Interface between Stress Perception and Physiological Responses. » *Plant Cell* 17(7): 1866-1875.

(G)

106.Gandhi, G. R., Ignacimuthu, S., & Paulraj, M. G. (2012). Hypoglycemic and β -cells regenerative effects of *Aegle marmelos* (L.) Corr. bark extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food and chemical toxicology*, 50(5), 1667-1674.

107.Gao, J., Zhang, T., Jin, Z. Y., Xu, X. M., Wang, J. H., Zha, X. Q., & Chen, H. Q. (2015). Structural characterisation, physicochemical properties and antioxidant activity of polysaccharide from *Lilium lancifolium* Thunb. *Food Chemistry*, 169, 430-438.

108. **Gaziano J.M., Gibson C.M (2006).** Potentiel for drug interactions in patients taking analgesics for mild to moderate pain and low dose aspirin for cardioprotection. *Am J Cardiol*, 97:23-9.
 109. **Gérard, A. (2012).** Pathologie. Générale Inflammation et Cicatrisation (1) Faculté de Médecine.
 110. **Ghedadba, N., Hambaba, L., Ayachi, A., Aberkane, M. C., Bousselsela, H., & Oueld-Mokhtar, S. M. (2015).** Polyphénols totaux, activités antioxydante et antimicrobienne des extraits des feuilles de *Marrubium deserti* de Noé. *Phytothérapie*, 13(2), 118-129.
 111. **Gilani, A. U. H., & Janbaz, K. H. (1995).** Preventive and curative effects of *Artemisia absinthium* on acetaminophen and CCl₄-induced hepatotoxicity. *General Pharmacology: The Vascular System*, 26(2), 309-315.
 112. **Gobbi R ., Khebbaz ,W .(2014).** Traçabilité de l'identification des métabolites secondaires végétaux, 02p.
 113. **Goldenberg, R., & Punthakee, Z. (2013).** Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian journal of diabetes*, 37, S8-S11. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.01.011>.
 114. **Grankvist, K., Marklund, S. L., Taljedal, I. B. (1981).** Cu Zn-superoxide dismutase, Mn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. *Biochem. J*, 199(2), 393-398. En ligne: doi: 10.1042/bj1990393.
 115. **Grimaldi A, Hartmann-Heurtier A, 2009.** Guide pratique du diabète, Éditions Elsevier Masson, France, 286 p.
 116. **Guerrah , M., Segueni ,M.(2015).** Contribution à l'étude biochimique de quelques plantes médicinales dans le Sahara Septentrional algérien ,09p.
 117. **Guzmán, E. A., Johnson, J. D., Linley, P. A., Gunasekera, S. E., & Wright, A. E. (2011).** A novel activity from an old compound: Manzamine A reduces the metastatic potential of AsPC-1 pancreatic cancer cells and sensitizes them to TRAIL-induced apoptosis. *Investigational new drugs*, 29, 777-785. http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2x.asp?sitearea=&dt=34
- (H)
118. **Haddig N, Zerzour A, & Derouiche S. (2020).** A study of the role of calcium and oxidative stress in pathophysiology of osteoporosis in postmenopausal women-a review. *Journal of Information and Visualization* Vol. 1 No. 2

119. **Hadri G.N. (2015).** Étude phytochimique et activité antioxydante d'extrait de plantes *Sedum villosum* L. (orpine) et *Anabasis articulata* Moq. (Forsk). Thèse de doctorat d'état, Université Abou Bakr Belkaid-Tlemcen, 148 p.
120. **Halliwell, B. (2006).** Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant physiology*, 141(2), 312-322. <https://doi.org/10.1104/pp.106.077073>
121. **Haloui C, Driouche I.(2019)-**Etude phytochimique du fenouil (*Deverra scoparia* Coss .et Dur) récolté de la région de Tamanrasset
122. **Hammiche, V., & Maiza, K. (2006).** Traditional medicine in Central Sahara: pharmacopoeia of Tassili N'ajjer. *Journal of ethnopharmacology*, 105(3), 358-367.
123. **Hanumanthaiah R.G, Krishnappa P.P.B, Prasad D, Farahat S, Ranganath T.S., 2017.** Acute metabolic complications of diabetes mellitus in a tertiary care center. *International Journal of Advances in Medicine*; 4(4):985-988.
124. **Harchaoui L.(2019).**Etude biotechnologique ,biochimique de *Deverra scoparia*, plante endémique de Tamanrasset .Recherche de quelques activités biologiques .These de doctorat, Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene USTHB/Alger.p43.
125. **Henzen C, (2003).** Traitement aux glucocorticoïdes: risques et effets secondaires. *Forum médical suisse*, 19, 442,446
126. **Herrera, E., & Barbas, C. (2001).** Vitamin E: action, metabolism and perspectives. *Journal of physiology and biochemistry*, 57, 43-56. <https://doi.org/10.1007/BF03179812>
127. **Hertel, J.M. (2003).** Plantes médicinales et diabète. *Nouveau Magazine de phytomania*.
128. **Himour S., Yahia A., Belattar H. et Bellebcir L., 2016.** Etude phytochimique des feuilles d'Olea europaea L. var Chemlel d'Algérie. *Journal of Bioresources Valorization*, 1(1), 34.
129. **Hmid, I. (2014)** .contributona la valorisationalimentaire de la grenade marocaine
130. **Hmiri, S., Rahouti, M., Habib, Z., Satrani, B., Ghanmi, M., & El Ajjouri, M. (2011).** Évaluation du potentiel antifongique des huiles essentielles de *Mentha pulegium* et d'*Eucalyptus Camaldulensis* dans la lutte biologique contre les champignons responsables de la détérioration des pommes en conservation. *Bulletin de la société royale des sciences de liège*, 80: 824-836.
131. **Houlot, R. (1984).** Techniques d'histopathologie et de cytopathologie. *Ed Maloine*, 19, 225-227.
132. **Howes M.J.R., Perry N.S.L., Houghton P.J. (2003).** Plants with traditional uses and activities, relevant to the management of alzheimer's disease and other cognitive disorders. *Phytotherapy Research*. 17: 1-18.
133. http://www.ccac.ca/fr/_/normes/lignes_directrices/doc-supplementaires/vol2-rats.

- 134.https://www.spinreact.com/assets/files/Inserts/Bioquimica/BSIS13_CREA-J_2017.pdf
- 135.https://www.spinreact.com/files/Inserts/inserts_frances/BEIS09-F_GOT_2015.pdf
- 136.https://www.spinreact.com/files/Inserts/inserts_frances/BEIS11-F_GPT_2016.pdf
- 137.https://www.spinreact.com/files/Inserts/inserts_frances/BSIS11-F_COLEST._02-2015.pdf
- 138.https://www.spinreact.com/files/Inserts/inserts_frances/BSIS31-F_TG_02-2013.pdf
- 139.https://www.spinreact.com/files/Inserts/inserts_frances/BSIS32-F_UREA-UV_02-2013.pdf

(I)

- 140.IUCN. 2005. A guide to medicinal plants in north africa, ISBN, Spain. 2-8317-0893-1, 256p.
J. Reuter, A. Jocher, J. Stump, B. Grossjohann, G. Franke, C.M. Schempp, Investigation of the anti-inflammatory potential of Aloe vera gel (97.5%) in the ultraviolet erythema test. *Skin Pharmacol Physiol*. 21(2) (2008).

(J)

- 141.Jang ,Y.Y., Song ,J.H., Shin ,Y.K., Han ,E.S., Lee ,C.S .(2000). Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in STZ-induced diabetic rats. *Pharmacol Res*, 42: 361 -371

(K)

- 142.Kanoun, K. (2011). Contribution à l'étude phytochimique et activité antioxydante des extraits de *Myrtus communis* L. (Rayhane) de la région de Tlemcen (Honaïne). Université, Aboubekr Belkaid, Tlemcen.
- 143.Kadeche, L.(2010). Effets de l'arsenic de sodium sur la reproduction du rat de la souche Wistar : Impact biochimiques et Études phytothérapeutiques. Thèse de Magistère, Université Mokhtar-Baji Annaba ,p8
- 144.Kaplan, A. (1984). Urea. Kaplan A et al. Clin Chem The CV Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton, 1257–1260 and 437 and. 418.
- 145.Khacheba, I., Djeridane, A., Yousfi, M. (2014). Twenty Traditional Algerian Plants Used in Diabetes Therapy as Strong Inhibitors of α -Amylase Activity. *International Journal of Carbohydrate Chemistry*. 12 pages. 1p.
- 146.Khadhri, A., Mokni, E.R and Smiti, S. (2013). Composés phénoliques et activités antioxydantes de deux extraits de chardon à glu : *Atractylis gummiifera*. *Sci Nat*. 39 :44-52.
- 147.Khan Y., Panchal S., Vyas N., Butani A. et Kumar V., 2007. *Olea europaea*: a phytopharmacological review. *Pharmacognosy Reviews*, 1(1), 114-118.

148. **Kharroubi, A. T., & Darwish, H. M. (2015).** Diabetes mellitus: The epidemic of the century. World journal of diabetes, 6(6), 850. <https://doi.org/10.4239%2Fwj.d.v6.i6.850>
149. **Khechana, S.(2007).** Etude de la gestion intégrée des ressources en eaux dans la vallée de Oued-Souf (Sud-Est algérien). Mémoire de Magister en Hydrogéologie non publié, Université Badji Mokhtar, Annaba.
150. **Khettaf, A., Belloula, N., & Dridi, S. (2016).** Antioxidant activity, phenolic and flavonoid contents of some wild medicinal plants in southeastern Algeria. African Journal of Biotechnology, 15(13), 524-530.
151. **Kilic, N., Malhatun, E., Elmali, E., Altan, N. (1998).** An investigation into the effect of sulfonylurea glyburide on glutathione Peroxidase activity in streptozotocin-induced diabetic rat muscle tissue. *Gen Pharmacol*, 30(3): 399-401.
152. **Kim, S. H., Hyun, S. H., & Choung, S. Y. (2006).** Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *Journal of ethnopharmacology*, 104(1-2), 119-123.
153. **Klein, Fanny. (2009).** Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le chat : étude bibliographique (Thèse de doctorat) l'Université Paul-Sabatier, Toulouse, p. 80, 87.
154. **Koechlin-Ramonatxo, (2006).** Oxigen, oxidative stress and antioxidant supplementation or another way for nutrition in respiratory diseases nutrition Clinique et métabolique 20:165-177.
155. **Koevi, K.-K.A., 2017.** Evaluation des méthodes hygiéno-diététiques modélisées dans la prévention et le traitement du diabète à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso (Doctorat Unique en Biologie Appliquée et Modélisation des Systèmes Biologiques). Université nazi boni de bobo-dioulasso, Burkina Faso.
156. **Kouadri Boudjelthia, W. (2019).** Etude ethnobotanique des plantes antihyperglycémiantes utilisées dans la région de l'Ouest Algérien (Thèse de doctorat) Université Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem, p.10.
157. **Krentz, A. J., & Bailey, C. J. (2005).** Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 65, 385-411. <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200565030-00005#article-info>.
158. **Kumar, B. T., & Pandey, K. B. (2013).** Markers of oxidative stress during diabetes mellitus. *Journal of Biomarkers*, Article ID 378790, 8 pages.1p.
159. **Kumar, G., Banu, G.S., Murugesan, A.G.et Pandian, M.R. (2007).** Effect of Helicteresisora Bark Extract on Protein Metabolism and Marker Enzymes in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 6 (2) PP: 123-129

(L)

- 160.Ladoh Y., Dibong S., Nyegue M., Djembissi T., Lenta N., Mpondo M., Yinyang J., and Wansi J. (2015).** Activité antioxydante des extraits méthanoliques de *Phragmanthera capitata* (Loranthaceae) récoltée sur *Citrus sinensis*. Journal of Applied Biosciences, 84, 7636.
- 161.Lahmer N et Messai S .(2017).** Étude phytochimique et biologique des extraits aqueux et méthanolique des écorces des racines du *Zizyphus lotus* (L). Université des Frères Mentouri Constantine .p25
- 162.Lakhdari , A.(2022).** Optimisation de rendement et étude des activités des principes actifs de quelques plantes médicinales de la Wilaya de Ghardaïa (Sud Algérie) (Doctoral dissertation, Université Kasdi Merbah Ouargla)
<https://dspace.univouargla.dz/jspui/handle/123456789/31615>
- 163.Larbi, D., & Amrous, S. (2018).** *Extraction et caractérisation des polysaccharides hydrosolubles des feuilles de vigne muscat d’Alexandrie* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- 164.Le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière., 2015.** Guide de bonnes pratiques en diabétologie à l’usage des Praticiens : comité d’experts en diabétologie.
- 165.Lenzen, S., 2008.** The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia 51, 216–226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>.
- 166.León-González A.J., Navarro I., Acero N., Mingarro D. M., Martin-Cordero C. 2018.** Genus *Retama* : a review on traditional uses, phytochemistry, and pharmacological activities. Phytochemistry Reviews 17(4): 701-731
- 167.Liu R.H. (2003).** Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. Am. J. Clin. Nutr.78: 517-520.

(M)

- 168.Macheix, J. J., Fleuriet, A., & Jay-Allemand, C. (2005).** Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. PPUR presses polytechniques.
- 169.Majhenic, L., Kerget, M.S. & Knez, Z.(2007)**Antioxidant and antimicrobial activity of guarana seed extracts. Food Chemistry. Vol. 104(3): 1258-1268.
- 170.Majumdar, A., Saraf, M., Andrades, N., & Kamble, R. (2008).** Preliminary studies on the antioxidant activity of *Tribulus terrestris* and *Eclipta alba*. *Pharmacognosy Magazine*, 4(13), 102-107.
- 171.Malik, H .(2007).**Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinones dérivées de l’azélastine :Synthèses et activités anti-cytokine.Université, Louis Pasteur (Strasbourg I).

172. **Manna, P., Sinha, M., & Sil, P. C. (2009).** Protective role of arjunolic acid in response to streptozotocin-induced type-I diabetes via the mitochondrial dependent and independent pathways. *Toxicology*, 257, 53-63.
173. **Mbaebie B. O., Edeoga H. O., et Afolayan A. J. (2012)** Phytochemical analysis and antioxidants activities of aqueous stem bark extract of *Schotia latifolia* Jacq. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, p 118-124
174. **Meiattini, F., Prencipe, L., Bardelli, F., Giannini, G., & Tarli, P. (1978).** The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone chromogenic system used in the enzymic determination of serum cholesterol. *Clinical chemistry*, 24(12), 2161-2165.
175. **Meiattini, F., Prencipe, L., Bardelli, F., Giannini, G., & Tarli, P. (1978).** The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone chromogenic system used in the enzymic determination of serum cholesterol. *Clinical chemistry*, 24(12), 2161-2165.
176. **Mekala, K. C., & Bertoni, A. G. (2020).** Epidemiology of diabetes mellitus. In Transplantation, bioengineering, and regeneration of the endocrine pancreas (pp. 49-58). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814833-4.00004-6>
177. **Mekhadmi NE .(2021).** Etude Phytochimique et Activités Biologiques des Huiles Essentielles de *Matricaria pubescens* du Sud Algérien. Université Ferhat Abbas Sétif 1 .,Thèse de doctorat,p38
178. **Mellouk, K. (2013).** Étude des activités antioxydante et antimicrobienne des flavonoïdes et des fractions flavoniques de la partie aérienne de *Pituranthos chloranthus* (Guezzeh) de la région de Biskra. Mémoire pour obtenir le grade de master académique en biologie moléculaire et cellulaire. Université abou bekr belkaid-tlemcen.
179. **Metidji H., Zekoum I., 2017.** Etude rétrospective descriptive des cas du diabète de type 2 hospitalisés au niveau de l'EPH de Bouira au cours de l'année 2016. Mémoire de master en biologie. Faculté des sciences de la nature et de la vie, sciences de la terre. Département de biologie. Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira.
180. **Meye Misso.P.E., 2014.** Enquête épidémiologique du diabète-hypertension et plantes médicinales antidiabétiques antihypertensives. Mémoire de master en biochimie. Faculté des Sciences. Département de Chimie. Université des sciences et techniques de Masuku – Sénégal,4p.
181. **Middleton Jr, E. (1998).** Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol*, 439, 175-182.
182. **Mighri, H., Sabri, K., Eljeni, H., Neffati, M., & Akrouit, A. (2015).** Chemical composition and antimicrobial activity of *Pituranthos chloranthus* (Benth.) hook and *Pituranthos tortu-osus*

- (Coss.) maire essential oils from southern Tunisia. *Advances in Biological Chemistry*, 5(07), 273. DOI: 10.4236/abc.2015.57024
- 183.Mihaela, H., Anca-Mihaela, P.S., Malina, C.E, et Mehedinti, T.(2006).** L'effet de l'alloxane sur l'histologie du tissu pancréatique. *Analele universității Dunărea De Jos'' Galati Medicină. Fascicula XVII, ANUL V. PP : 29-34..*
- 184.Mir, S. H., Baqui, A., Bhagat, R. C., Darzi, M. M., & Shah, A. W. (2008).** Biochemical and histomorphological study of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rabbits. *Pak J Nut*, 7, 359-64.
- 185.Miroslav, R., Marko, S., & Milica, P.(2015).**Experimental diabetes induced by
- 186.Moghaddam, M., & Mehdizadeh, L. (2017).** Chemistry of essential oils and factors influencing their constituents. In *Soft chemistry and food fermentation*. Academic Press, 3: 379-419
- 187.Mohammedi Z,** Etude phytochimique et activités biologiques de quelques plantes médicinales de la région nord et sud ouest de l'algérie. Thèse doctorat. Tlemcen: Université Abou Bekr Belkaid,2013, 170 p .
- 188.**Moroccan date fruit (*Phoenix dactylifera* L.) varieties, vol.30:519-526
- 189.Moure, A., Cruz , J.M (2001).** Natural antioxidants from residual sources. *Food chemistry*. 72 (2);145-171p.
- 190.MuKherjee, S., SharMaSarKar, B., DaS, K. K., Bhattacharyya, A., & Deb, A. (2013).** Compliance to anti-diabetic drugs: observations from the diabetic clinic of a medical college in kolkata, India. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 7(4), 661. <https://doi.org/10.7860%2FJCDR%2F2013%2F5352.2876>
- 191.Murray R.L. (1984 a).** Creatinine. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis*. Toronto. Princeton, 1261-1266 and 418.
https://www.spinreact.com/assets/files/Inserts/Bioquimica/BSIS13_CREA-J_2017.pdf
- 192.Murray, R. (1984 b).** Aspartate aminotransferase. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis*. Toronto. Princeton, 1112-1116.
https://www.spinreact.com/files/Inserts/inserts_frances/BEIS09F_GOT_2015.pdf
- 193.Murray, R. (1984 c).** Alanine aminotransferase. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis*. Toronto. Princeton, 1088-1090.
- 194.Murray, R. (1984 c).** Alanine aminotransferase. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis*. Toronto. Princeton, 1088-1090.
- 195.Muster, D, (2005).** Médicaments de l'inflammation. EMC-Stomatologie, 21.

- 196.N'Guessan, K., Kadja, B., Zirihi, G., Traoré, D., & Aké-Assi, L. (2009). Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d'Ivoire). *Sciences & Nature*, 6(1). DOI: 10.4314/scinat.v6i1.48575
- 197.Naceiri Mrabti, Hananemm.,2018. Étude Pharmacologique Toxicologique de l'Arbutus unedo L. au Maroc.Thèse de doctorat, Université Mohamed V de rabat , , p.1-25.
- 198.Neguia, F. (2014).Contribution à l'étude de la biodiversité fongique des sols salins ethypersalins (chotts) de la région d'Oued Souf et leur activité protéolytique. Mémoire du diplôme Magister, Université Mohamed khider, Biskra.
- 199.Ngene J. P., Ngoule C. C., Kidik C. P., Ottou P. M., Dibong S. D., Mpondo E. M. 2015. Importance dans la pharmacopée traditionnelle des plantes à flavonoïdes vendues dans les marchés de Douala est (Cameroun). *Journal of Applied Biosciences* 88 : 8194-8210.
- 200.Nicolas G, 2010. Identification et caractérisation de gènes différemment exprimés dans les tubules proximaux de reins diabétiques et impliqués dans le développement de la néphropathie diabétique, Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de docteur ès sciences (Ph.D) en sciences biomédicales,Université de Montréal ,p 181.
- 201.Normala H., et Mardhiah-Hayati A. H. (2010). Determination and Evaluation of Antioxidative Activity in Red Dragon Fruit (*Hylocereus undatus*) and Green Kiwi Fruit (*Actinidia deliciosa*). *American Journal of Applied Sciences*, 7 (11) : 1432-1438.
- (O)
- 202.Okokon, J. E., Antia, B. S., & Ita, B. N. (2006). Anti-Inflammatory and Antinociceptive Effects of Ethanolic Extract of *Setaria megaphylla* Leaves in Rodents African. *Journal of Biomedical Research*, 9: 229 – 233 traditionnelle (No. WHO/EDM/TRM/2000.1): annexe II : 31-35.
- 203.OMS (Organisation mondiale de la Santé).(2000). Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. *WOH/TRM/2000,1* : annexe II : 31-35
- 204.Ouchfoun, M. (2011). Validation des effets antidiabétiques de *Rhododendron groenlandicum*, une plante médicinale des Cri de la Baie James, dans le modèle in vitro et in vivo: élucidation des mécanismes d'action et identification des composés actifs. <https://doi.org/10.1186/1866-5033>.
- 205.Ounaissa K et Smati D et Baadoud I et Laredj H et Djfer R et Mokrani S et Dorbani K ,2020. Activité antidiabétique de *Solenostemma argel* (Del.) Hayene , *Algerian Journal of Natural Products* 8:1.740-752p.

206. **Owoyele, V. B., Adeyemi, F. M., & Soladoye, A. O. (2005).** Effect of aqueous leaves extract of *ocimumgratissimum* (sweet basil) on alloxan induced diabetic rats. *Pharmacognosy Magazine*, 1(2), 62-64.
 207. **Oyaizu, M. (1986)** Studies on Products of Browning Reactions: Antioxidative Activities of Product of Browning Reaction Prepared from Glucosamine. *Japan Journal of Nutrition*, 44,307-315.<http://dx.doi.org/10.5264/eiyogakuzashi.44.307>
 208. **Ozenda P. (1958).** Flore du Sahara. *Ed. CNRS*, Paris, France.
- (P)
209. **Palsamy, P., & Subramanian, S. (2008).** Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 62(9), 598-605.
 210. **Parasuraman E T, Rangaswami J , Roy O. M, , Lubetzky m , RaoS , Muhammad S. Y , Birdwell K B , Bennett W, Pranav D, Kapoor R, Lerma E V Lerman M , Mc Cormick N , Bangalore S , McCullough P A et . Dadhanian D M .2019.** Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies , *Nephrol Dial Transplant*. 34:760-773p.
 211. **Pastre, J ., Priymenko, N.(2007).** Intérêt des antioxydants dans l'alimentation des des carnivores domestiques .Université de Toulouse, 10(1): 180-189.
 212. **Pinheiro, L S., Dutra de Melo, A., Andreazzi, A E., de Caires Júnior, L C., Costa, M B., González Garcia, R M. (2011).** Protocol of Insulin Therapy for Streptozotocin Diabetic Rats Based on a Study of Food Ingestion and Glycemic Variation. *Scand. J. Lab. Anim. Sci.*, 38(2), pp: 117-127.
 213. **Pissang, P., Koukoura, K. K., Gbekley, E. H., Hoekou, Y., Effoe, S., & Tchacondo, T. (2022).** Toxicité aigüe de *Pteleopsis suberosa* Engl. & Diels: effet sur les paramètres sanguins
 214. **Pissang, P., Koukoura, K. K., Gbekley, E. H., Hoekou, Y., Effoe, S., & Tchacondo, T. (2022).** Toxicité aigüe de *Pteleopsis suberosa* Engl. & Diels: effet sur les paramètres sanguins chez le rat albinos de la souche Wistars. *Afrique SCIENCE*, 21(4), 82-87.
 215. **Punthakee, Z., Goldenberg, R., Katz, P., 2018.** Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can. J. Diabetes* 42, S10–S15.
<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>

(Q)

216. **Quézel P. Santa, S., 1963.** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales .Ed .C.N.R.S, Paris, 117 P.
 217. **Quintanilla Rodriguez, B. S., & Mahdy, H. (2019).** Gestational Diabetes. StatPearls [Internet], StatPearls Publishing, LLC. Treasure Island, FL
- (R)
218. **Raverot, G., 2019.** Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, 4e édition. ed. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux. Sacco, T., Maffei, M., 1987. Essential Oil from C.
 219. **Reddy, P. P., Tiwari, A. K., Rao, R. R., Madhusudhana, K., Rao, V. R. S., Ali, A. Z., & Rao, J. M. (2009).** New Labdane diterpenes as intestinal α -glucosidase inhibitor from antihyperglycemic extract of *Hedychium spicatum* (Ham. Ex Smith) rhizomes. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 19(9), 2562-2565. 5:40
 220. **Regnault, N., Salanave, B., Castetbon, K., Cosson, E., Vambergue, A., Barry, Y., ... & Vernay, M. (2016).** Diabète gestationnel en France en 2012: dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 9, 164-73.
 221. **Ribeiro, S. M. R., Barbosa, L. C. A., Queiroz, J. H., Knödler, M., & Schieber, A. (2008).** Phenolic compounds and antioxidant capacity of Brazilian mango (*Mangifera indica* L.) varieties. *Food chemistry*, 110(3), 620-626.
 222. **Riboli E., Norat T. (2003).** Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 78: 559-569.
 223. **Risasi, E. R., Lukusa, M. A., & Motuta, A. C. (2021).** Profil épidémiologique, clinique et facteurs de risque de diabète sucré. Cas de l'Hôpital Provincial Général de Référence de Kinshasa.
 224. **Roche, Y. (2010).** Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne: Identification des patients, évaluation des risques, prise en charge: prévention, précautions. (DEPRECIATED).
 225. **Rousselet, J.M. Vignaud, P. Hofman et F.P. Chatelet. (2005).** Inflammation et pathologie inflammatoire
 226. **Roux, D. & Catier, O. (2007).** Botanique, pharmacognosie, phytothérapie. Collection du "cahier du préparateur en pharmacie ", 141- 146.
 227. **Ruckebusch, Y. (1981).** Physiologie, pharmacologie, thérapeutique animales, 2ème Ed. Maloine S.A. Paris, 46-79

(S)

- 228.Sabu, M. C., Smitha, K., &Kuttan, R. (2002). Anti-diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes. *Journal of ethnopharmacology*, 83(1-2), 109-116.
- 229.Saénz, M.T., Gracia, M.D. and Fernández, M.A. (1998) Anti-inflammatory activity and acutetoxicity of *Anredera leptostachys*. *Phytomedicine* 5(3), 195-198.
- 230.Samir, D., Anfal, D., Naima, B., Khadidja, L., & Salima, H. (2018). Blood glucose, some electrolytes levels and stress oxidative status of female hyperthyroid patients under treatment. *Journal of Advanced Research in Biochemistry and Pharmacology*, 1(1&2), 1-6.
- 231.Sandler, S., & Swenne, I. (1983). Streptozotocin, but not alloxan, induces DNA repair synthesis in mouse pancreatic islets in vitro. *Diabetologia*, 25, 444-447.
- 232.Sangala, M. M. (2020). Observance thérapeutique chez les patients diabétiques au CS réf de la Commune III du District Sanitaire de Bamako Fiche signalétique (Doctoral dissertation, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako). <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4470>
- 233.Sangare, M. M., Bayala, B., Ategbro, J. M., Loko, F., & Dramane, K. L. (2012). Effets de l'extrait aqueux de *gomphrena celosioides* (amaranthaceae) sur les enzymes hépatiques. *Afrique Science: Revue Internationale des Sciences et Technologie*, 8(3), 107-115.
- 234.Sapra, A., & Bhandari, P. (2019). Diabetes Mellitus. StatPearls.
- 235.Sarker S., Latif Z., Gray A., (2005). Natural products isolation. Humana Press, Totowa, pp. 1-23
- 236.Sarkhail, P., Rahmanipour, S., Fadyevatan, S., Mohammad, I. A., Dehghan, G., Amin, G., Shafiee, A., Abdollahi, M. (2007). Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacological Research* , 56 : 261 - 266.
- 237.Sathishsekar, D., et Subramanian, S. (2005). Antioxidant properties of *Momordica Charantia* (bitter gourd) seeds on Streptozotocin induced diabetic rats. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 14(2), 153-158.
- 238.SBF., 2011. Document sur les activités de la société botanique de France « Flore et végétation de la Tunisie méridionale », 281-359.
- 239.Scheen, A., & Paquot, N. (2020). Une révolution dans le traitement du diabète de type 2: des antidiabétiques dotés d'une protection cardio-rénale indépendamment du contrôle glycémique!. *Revue Médicale de Liège*, 75(5-6). <https://hdl.handle.net/2268/248147>
- 240.Seladji, S. M. C. E. (2013). Étude phytochimique et activités biologiques (antioxydante et antimicrobienne) des composés phénoliques des extraits de la partie aérienne de *Pituranthos*

chloranthus (Guezze) de la région de Biskra (Doctoral dissertation). Mémoire pour obtenir le grade de master académique. Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen.

241. **Shih, C., Lin, C., Lin, W., Wu, J. (2009).** Momordica charantia extract on insulin resistance and the skeletal muscle GLUT4 protein in fructose-fed rats. *J Ethnopharmacol*, 123:82-90.
242. **Shirwaikar A, Rajendran K, Punitha IS.** Antidiabetic activity of alcoholic stem extract of *Coscinium fenestratum* in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2005 , 97(2):369-74. doi: 10.1016/j.jep.2004.11.034. PMID: 15707777.
- Singh B M , Rutter JD, Fitzgerald MG. The natural history of non-insulindependent diabetes mellitus. *Baillières Clin Endocrinol Metab* . 1988 , 2 : 343-58p.
243. **Siddhuraju, P., & Becker, K. (2007).** The antioxidant and free radical scavenging activities of processed cowpea (*Vigna unguiculata* (L.) Walp.) seed extracts. *Food chemistry*, 101(1), 10-19.
244. **Solimena, M., Dirkx Jr, R., Hermel, J. M., Pleasic-Williams, S., Shapiro, J. A., Caron, L., & Rabin, D. U. (1996).** ICA 512, an autoantigen of type I diabetes, is an intrinsic membrane protein of neurosecretory granules. *The EMBO journal*, 15(9), 2102-2114. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1996.tb00564.x>.
245. **Southon, S., Gee, J. M., & Johnson, I. T. (1984).** Hexose transport and mucosal morphology in the small intestine of the zinc-deficient rat. *British Journal of Nutrition*, 52(2), 371-380.
246. **Southon, S., Gee, J., & Johnson, I.T.(1984).** Hexose transport and mucosalmorphology in the small intestine of the zinc-deficient rat. *Brit J Nutr*, 52(5): 371.
247. **Stanely, P., Prince, M., & Menon, V. P. (2000).** Hypoglycaemic and other related actions of *Tinospora cordifolia* roots in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 70(1), 9-15.
248. **Stoclet, J. C., & Schini-Kerth, V. (2011).** Flavonoïdes alimentaires et santé humaine. In *Annales pharmaceutiques françaises*, Vol. 69, pp. 78-90.
249. **Szkudelski, T. (2001).** The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological research*, 50(6), 537-546.

(T)

250. **Tailor, C. et Goyal, A. (2014).** Antioxidant Activity by DPPH Radical Scavenging Method of *Ageratum conyzoides* Linn. Leaves. *American Journal of Ethnomedicine*, 1(4), 244-249. En ligne : <http://www.ajethno.com/index.php/AJETHNO/article/viewFile/50/50>.
251. **Takei S, Nagashima S, Akihito T, Daisuke Y, Tetsuji W, et al.2020,-** -Cell-Specific Deletion of HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) Reductase Causes Overt

- Diabetes due to Reduction of β -Cell Mass and Impaired Insulin Secretion. *Diabetes*, 69(11): 2352- 2363p.
252. **Tanguy, M. (2009).** Antioxydants première partie: les antioxydants dans l'alimentation. *Médecine*. 5(6) :256-260.
253. **Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018).** Physiopathologie du diabète. *Revue francophone des laboratoires*, 2018(502), 26-32. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30145-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30145-X)
254. **Tennenbaum, J., Volle, G., Buffet, P., Ranque, B., Pouchot, J., & Arlet, J. B. (2023).** Dysfonction splénique au cours de la drépanocytose: mise au point. *La Revue de Médecine Interne*.
255. **Teoh, S. L., Latiff, A. A., & Das, S. (2010).** Histological changes in the kidneys of experimental diabetic rats fed with *Momordica charantia* (bitter gourd) extract. *Rom J Morphol Embryol*, 51(1), 91-5.d.maps.com, 2023
256. **Terrien, N., 2017.** Diabète de type II : place de la phytothérapie dans le traitement et
257. **Trabsa H., (2015)-** Activité antioxydante et anti-inflammatoire des fractions des plantes médicinales : *Sedum sediforme* et *Lycium arabicum* Université Farhat Abbas 1 . 100p.
258. **Tripathi, Vineeta, Verma, J., 2014.** Different models used to induce diabetes: a comprehensive review. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 29–32.
- (V)
259. **Unger, R.H. (2002).** Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 53 PP:319–336.
- (V)
260. **Vanhoebost, E., & Thissen, J. P. , 2020.** Apport de la berbérine dans le traitement du diabète de type 2.
261. **Verge, Danilo., 2004.** Nouvelles molécules et voies d'administration Biotechnological and administration innovations in insulin therapy. *MEDECINE/SCIENCES*, , vol. 20, p. 986-98.
262. **Verma, L., Khatr, A., Kaushik, B., Patil, U. K., & Pawar, R. S. (2010).** Antidiabetic activity of *Cassia occidentalis* (Linn) in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Indian journal of pharmacology*, 42(4), 224. <https://doi.org/10.4103%2F0253-7613.68422>.
- (W)
263. **Wattiez, A. S., Dupuis, A., & Courteix, C. (2012).** Le rat STZ-diabétique: modèle adapté à l'étude de la neuropathie diabétique douloureuse?. *Douleur et analgésie*, 25(1), 38-45.
264. **Wémeau, J. L., Schlienger, J. L., & Vialettes, B. (2014).** Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien. Elsevier Masson.

265. Wilfred, V., et Ralph, N., (2006). Phenolic compound biochemistry Ed Springer. USA, 24p.
266. Winter, C. A., Risley, E. A & Nuss, G. W. (1962). Carrageenan-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. Proc Soc Exp Bio Med 111:545-547.

(Y)

267. Yamazaki, D., Hitomi, H., & Nishiyama, A. (2018). Hypertension with diabetes mellitus complications. Hypertension Research, 41(3): 147–156.
268. Yangui, T, Bouaziz, M, Dhoub, A and Sayadi, S, 2009 Potential use of Tunisian *Pituranthos chloranthus* Essential Oils as a Natural Disinfectant. Letters in Applied Microbiology, 48, 112- 117
269. Yezza S., Bouchama S., (2014). index des métabolites secondaires végétaux, université kasdi merbah, Ouargla faculté des sciences de la nature et de la vie département des sciences biologiques. 47 pages.
270. Yordi, E. G., Pérez, E. M., Matos, M. J., & Villares, E. U. (2012). Antioxidant and pro-oxidant effects of polyphenolic compounds and structure-activity relationship evidence. *Nutrition, well-being and health*, 2, 23-48.
271. Yu, R., Mandlekar, S., Tony-kong, A.N. (2000). Molecular mechanisms of butylate dhydroxyl anisole induced toxicity: induction of apoptosis through direct release of cytochrome C. *Molecular Pharmacology*. 58: 431-437.

(Z)

272. Zheng, W., & Wang, S. Y. (2001). Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *Journal of Agricultural and Food chemistry*, 49(11), 5165-5170.

Références en arabe

(ح)

1. حلمي ع القادر, النباتات الطبية في الجزائر , منشورات Berti الجزائر , الطبعة الاولى 2004, ص
2. حوه إ , (2013) . دراسة الفعالية البيولوجية لبعض نباتات العائلة الشفوية والفعالية ضد الأكسدة . مذكرة

(ز)

3. زعيتر ، ل.(2006). تحديد المكونات الكيميائية لأطوار الكلوروفورم والزيوت الأساسية لأنواع من العائلتين المركبة (Compositae) و السيسيتية (Cistaceae) دكتوراه في الكيمياء العضوية. جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

(س)

4. سماعيل, ا. (2014). دراسة الزيوت الاساسية ، المركبات الفينولية وفعاليتها البيولوجية في بعض الأنواع التابعة للفصيلة الخيمية (Umbellifereae) دكتوراه في البيوكيمياء النباتية. جامعة العربي بن مهيدي . أم البواقي

(ط)

5. **طويل، أ. 2009-** دراسة نواتج الأيض الثانوي لبعض نباتات منطقة الهقار . رسالة دكتوراه ، تخصص كيمياء النبات . جامعة منتوري قسنطينة ص. 355

(ع)

6. **عابدي إ ، عرباوي ن . (2020).** استخلاص الفلافونيدات و تثمين الفعالية المضادة للأكسدة لنبتة صحراوية *Sonchus tenerrimus.L*. مذكرة ماستر جامعة قاصدي مرباح - ورقلة. ص35.
7. **عزري ، خ . (2013) .** دراسة الليبيدات والفينولات في بعض أنواع التمر المحلي . ماجستير في الكيمياء. جامعة قاصدي مرباح ورقلة
8. **علاوي مسعودة،** الدراسة الفتو كيميائية والتقييم الميكروبيولوجي لنبتين من الفصيلة الرمرامية تستعملان في الطب التقليدي الصحراوي . *Thamran (nudatum Traganum . : (Remth (Pomel scoparium Haloxylon*. رسالة دكتوراه. ورقلة : جامعة قاصدي مرباح، ص 4.

(غ)

9. **غياية ز. (2015) .** دراسة تحليلية للبيدات وفينولات ومكونات أخرى لبعض أصناف نخيل التمر المحلية . رسالة دكتوراه. ورقلة : جامعة قاصدي مرباح، ص40

(ق)

10. **قدوري ز ، طبعة س- 2019 ،** المساهمة في دراسة نواتج الأيض الثانوي و الفعالية البيولوجية لمستخلصات نبات القزاح *P.chloranthus* . ماستر في فيزيولوجيا النبات ، جامعة الشهيد حمة لخضر الوادي.

(ل)

11. **لقرون ، ز. (2016) .** دراسة الدور الوقائي لبعض المركبات النشطة بيولوجيا تجاه الأثر السمي للمبيدات والهيدروكربونات على الجهاز العصبي و المناعي للجردان. دكتوراه في علم التسمم والصيدلة . جامعة الاخوة منتوري . قسنطينة. ماجستير في الكيمياء، جامعة قاصدي مرباح. ورقلة.

ANNEXES

Annexe

Annexe 1



Photo 1: Préparation de l'extrait aqueux (Originale, 2023)

Annexe 2



Photo 2: Bain-marie de type MEMMERT

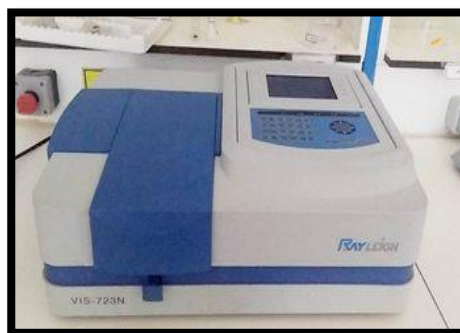


Photo 3: Spectrophotométrie à transmission

Annexe 3



Photo 4: Balance de précision

Annexe

Annexe 4

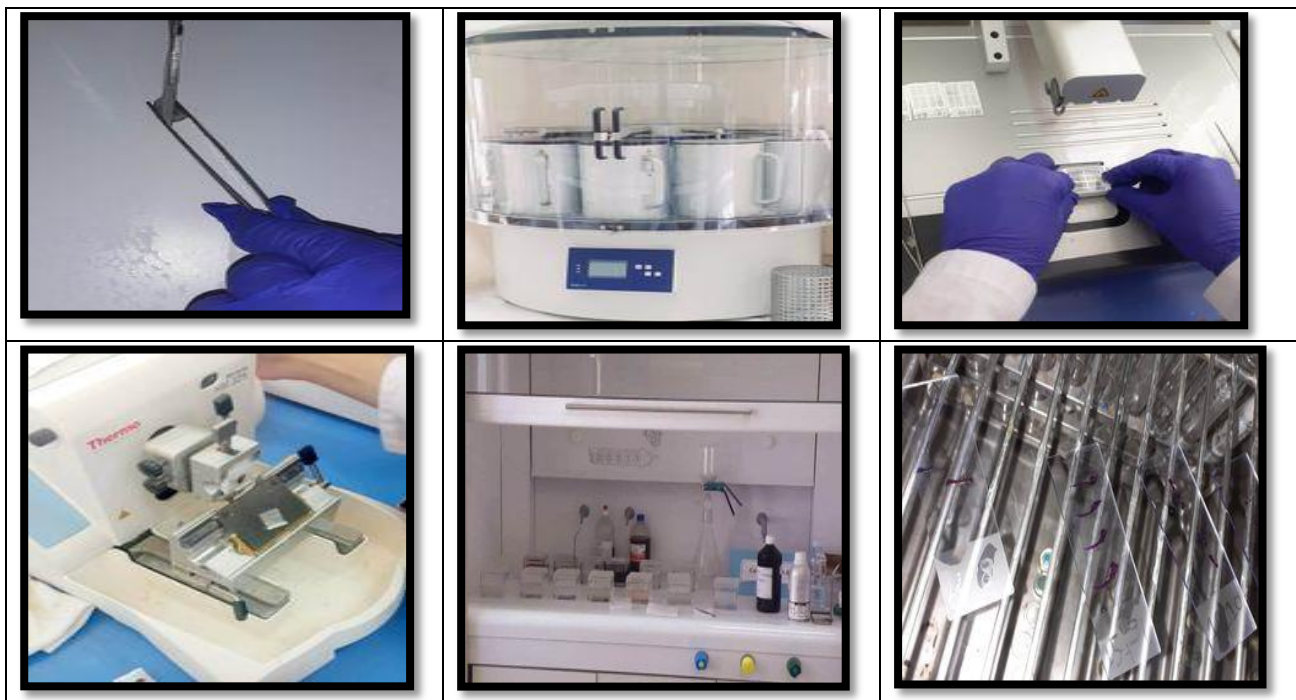


Photo 5: Étapes et outils utilisés lors de la préparation des coupes histologiques

Annexe 5

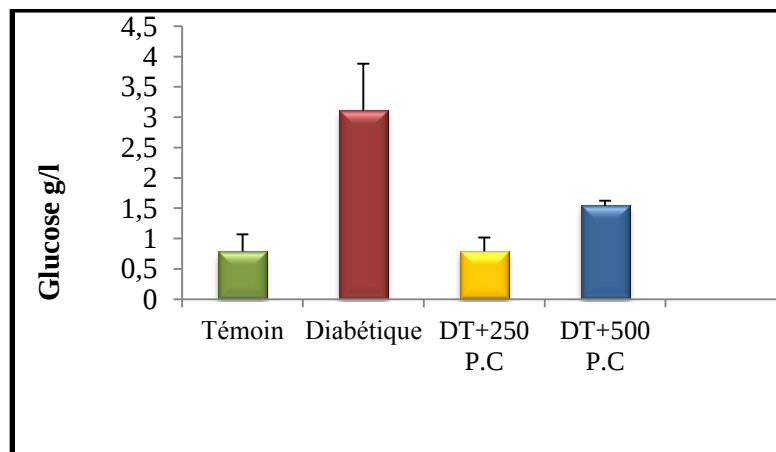
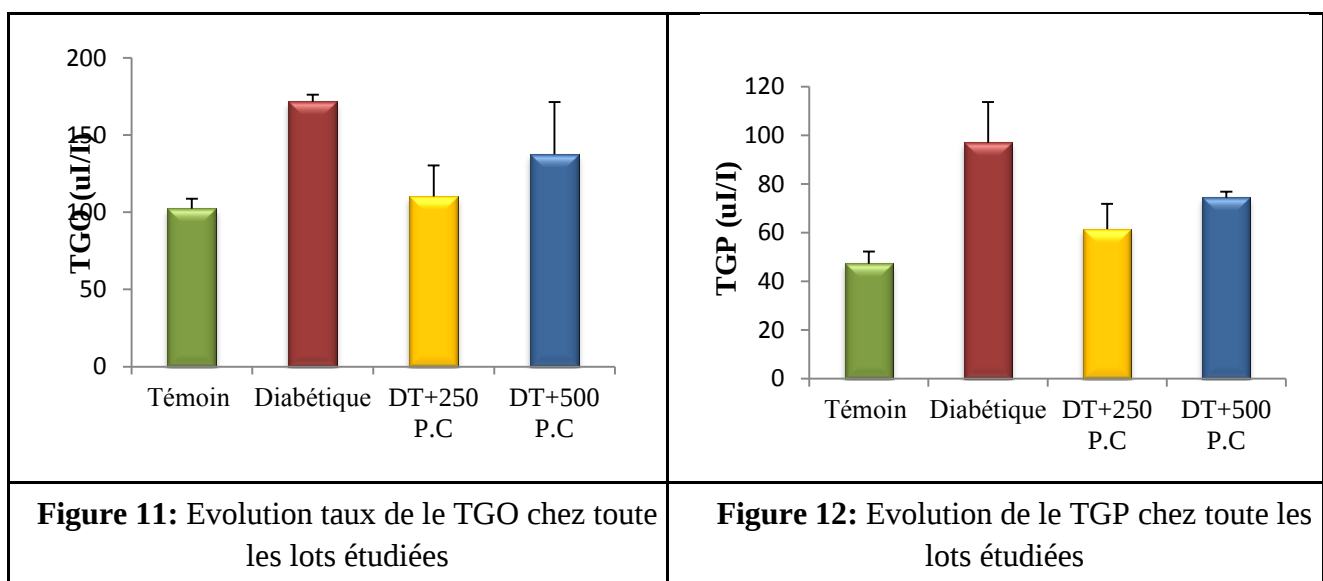
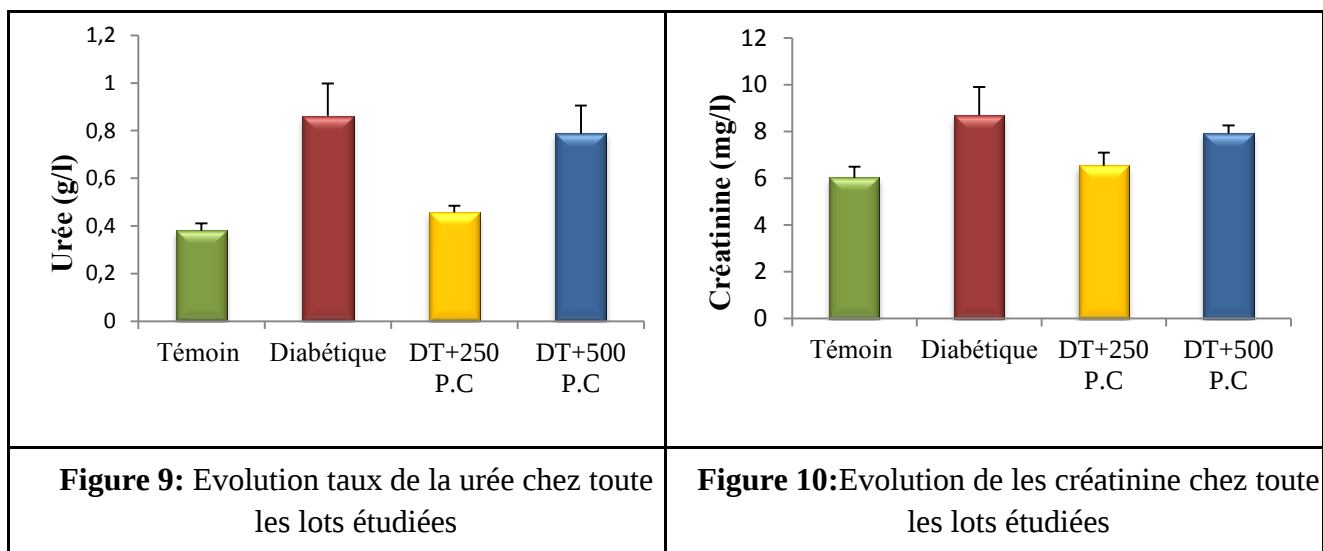
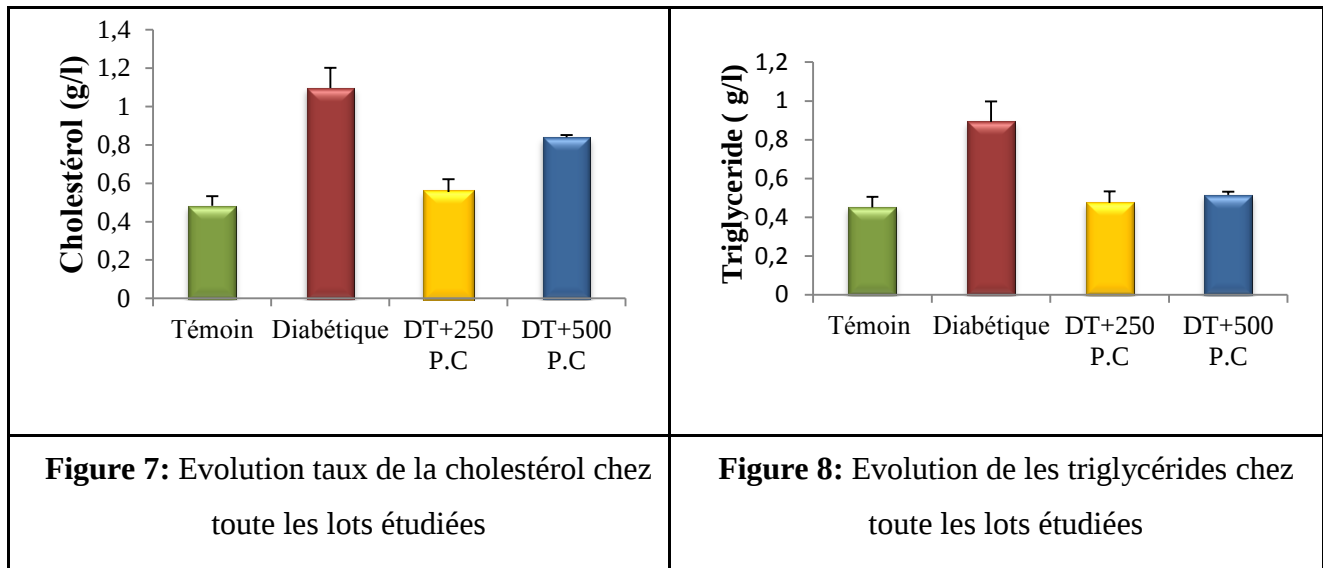


Figure 6: Evolution de la glycémie chez les rats: normale (témoin) et diabétique (traité par l'alloxane) et diabétique traité (par l'extrait *P. chloranthus*)



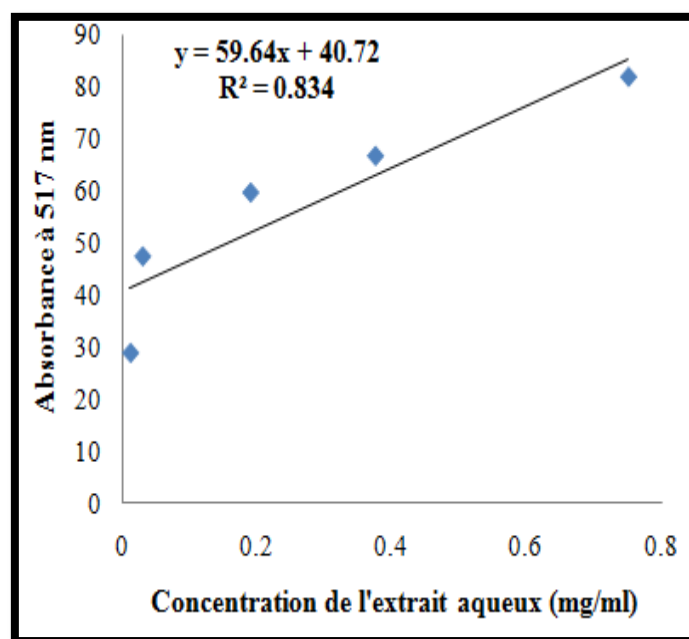


Figure 15: Effet d'extrait d' *P. chloranthus* par test de DPPH

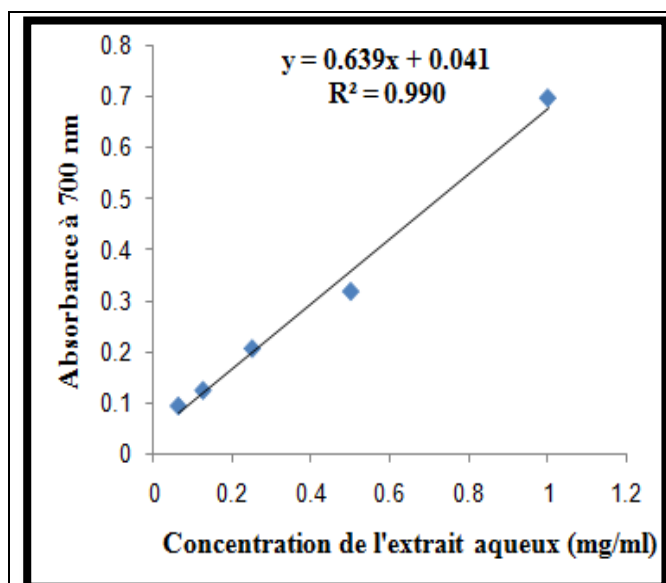


Figure 13: Effet d'extrait de *P. chloranthus* sur le radicale FRAP

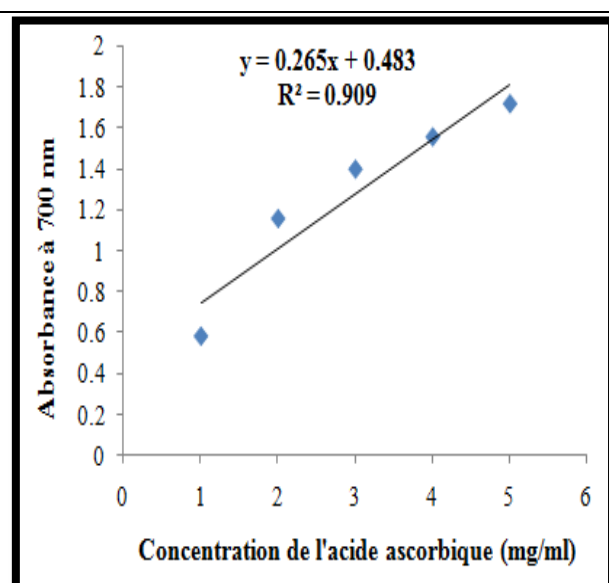


Figure 14: Courbe d'inhibition d'acide ascorbique sur le radicale FRAP