



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

N série:.....

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الشهيد حمّة 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

THEME

***Effets de quelques plantes médicinales du Sahara
central Algérien sur quelques activités
biologiques, status redox et le diabète chez rats
Wistar rendus diabétique par injection d'alloxane***

Présenté Par :

M^{elle} AHRIZAT Nour El houda

M^{elle} SOBTI Amira

Devant le jury composé de :

Présidente : M^{elle} ALLOUCHE Djenet

M.A.B, Université d'El Oued.

Examinatrice : M^{me} GUENEZ Radja

M.A.B, Université d'El Oued.

Promotrice : M^{elle} RAMDANE Farah

M.A.A, Université d'El Oued.

Année universitaire 2015/2016

Remerciements

Nous tiens à remercier en premier lieu **ALLAH**, le tout Puissant de nous avoir donné courage, santé et patience pour achever ce travail

Nous tenons à remercier très vivement **notre encadreur M^{elle} RAMDANE Farah** Maitre assistante à l'université Chahid Hamma Lakhder d'el Oued pour avoir acceptée d'encadrer ce travail et pour ses conseils et ses précieuses orientations, ses encouragements, sa patience qu'elle n'a cessé de nous apporter tout au long de ce travail.

Nos sincères et respectueux remerciements vont également à **M^{elle} ALLOUCH Djanet**, Maitre assistante à l'université Chahid Hamma Lakhder d'el Oued qui nous a honoré en acceptant d'être président de ce jury et pour ses précieux conseils.

Nous exprimons nos vifs remerciements à **M^{elle} GUENEZ Radja**, Maitre assistante à l'université Chahid Hamma Lakhder d'el Oued de nous avoir accordé le privilège de participer à ce jury et d'examiner avec soin ce mémoire. Tout l'honneur lui en revient.

Nous exprimons nos remerciements aussi au **Dr. DJAHRA Ali Boutlelis** et **Mr. DEROUCHE Samir** pour leur aide dans la réalisation de ce travail.

Nos remerciements vont aussi au **Mr BENNAJI Djamel** responsable du laboratoire de pharmacie El-achaari-el-Oued pour nous avoir accueilli au niveau du laboratoire d'analyses biologiques et d'avoir ménagé de son temps pour la lecture des résultats. Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

Nous tenons à remercier particulièrement **M^{elle} GOUBI Sana** ingénieur du laboratoire de la faculté des sciences de la nature et de la vie et tous les techniciens chacun et son nom, pour leur aide durant toute la période de notre travail.

Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements chaleureux vont également au responsable du laboratoire VTRS au département des Sciences et Technologie à l'université el chahid Hamma Lekhde- el Oued : **Mr LAANEZ Touhami**, et également les 'ingénieurs du laboratoire VTRS **Mr TLIBA Ali** et **M^{elle} HAMMAMI Hadia** pour leur aide et leur disponibilité.

*Nous tenons également à exprimer toute nos reconnaissances à ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail par leur aide précieux: **Mr LAAJAL Abed Kader, M^{me} ADAIKA aicha et Mr DIAB Fathi***

A nos collègues et nos amis pour les sympathiques moments qu'on a passé ensemble. Enfin, nous remercions gracieusement toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Résumé

Ce travail a pour objectif d'évaluer quelques activités biologiques de quatre plantes sahariennes, il s'agit de : *Nauplius graveolens*, *Myrtus nivellei*, *Cymbopogon schoenanthus* et *Artemisia judaica* d'une part, et de tester les effets d'extraits aqueux de *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* sur certains paramètres biochimiques et le statut redox d'autre part chez des rats rendus diabétiques par injection de l'alloxane. L'analyse phytochimique réalisée sur les extraits obtenus a montré leur richesse en composés phénolique tels que les tannins et les flavonoïdes. La teneur en phénols totaux, tanins totaux et en flavonoïdes des différents extraits a été déterminée par des méthodes de Folin-Ciocalteu, chlorure d'aluminium respectivement qui ont indiqué la présence d'une importante teneur en ces principes dans l'extrait de *Myrtus nivellei*. L'activité antioxydant a été évaluée par des tests chimiques tels que les tests de PM, DPPH et le FRAP qui ont montré que *Myrtus nivellei* a une activité antioxydant remarquable par rapport à celle des autres espèces. En plus, l'activité antibactérienne a montré que la plante *Myrtus nivellei* a une activité modérée contre *Serratia marcescens*. Egalement, *Cymbopogon schoenanthus* et *Artemisia judaica* contre les bactéries *Escherichia coli* et *Enterococcus faecalis*. Mais l'activité importante a été observée pour l'extrait de *Myrtus nivellei* contre *Staphylococcus aureus*. L'effets anti-hyperglycémiant des extraits aqueux (deux doses différentes) de *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* a été illustré chez les rats diabétiques traités par gavage gastrique pendant 21 jours, en comparaison avec un lot témoin diabétique sans traitement et un deuxième lot a été traité par glibenclamide 5 mg/kg. Un autre lot témoin non diabétique a reçu l'eau physiologique uniquement. Les concentrations de glucose, urée, créatinine, hémoglobine glyquée, triglycérides cholestérol et LDL sont diminuées significativement par contre une augmentation des taux des protéines totaux, HDL et le poids corporel des rats traités aux extraits par rapport aux témoins, ces extraits ont permis de réduire l'état de stress oxydant au niveau tissulaire causé par le diabète se traduisant par une réduction de la production du MDA et une augmentation au niveau cytosolique du système antioxydant (CAT, GSH et GSH-PX). En conclusion que les plantes médicinales étudiées représentent une source importante de substances et de composés naturels bioactifs.

Mots-clés: *Nauplius graveolens*, *Myrtus nivellei*, *Cymbopogon schoenanthus* et *Artemisia judaica*, diabète, stress oxydant, alloxane, glibenclamide, activité antioxydant, activité antidiabétique et activité antibactérienne.

ملخص

يهدف هذا العمل إلى تقييم بعض الأنشطة البيولوجية لأربع نباتات صحراوية ، وهم: *Nauplius graveolens* ، *Myrtus nivellei* ، *Artemisia judaica* و *Cymbopogon schoenanthus* من جهة واختبار تأثير المستخلصات المائية لـ *Nauplius graveolens* و *Myrtus nivellei* على بعض التحاليل البيوكيميائية وحالة الأكسدة من جهة أخرى لدى جرذان مصابة بداء السكري عن طريق حقن الألوكسان. وأظهر التحليل الكيميائي الذي أجري على النباتات الحصول على تراكيز عالية من مركبات الفينول مثل العفص وفلافونيدات. و قد تم تحديد المحتوى الإجمالي من مركبات الفينول، العفص والفلافونيدات في المستخلصات المختلفة عن طريق استعمال طريقة Folin-Ciocalte، كلوريد الألومنيوم، على التوالي، والتي أشارت إلى وجود محتوى كبير من تلك المركبات في مستخلص *Myrtus nivellei* تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة عن طريق اختبارات كيميائية مثل PM، DPPH و FRAP التي أظهرت أن *Myrtus nivellei* لديها نشاط مضاد للأكسدة ملحوظ مقارنة مع الأنواع الأخرى. وبالإضافة إلى ذلك، أظهر تقييم النشاط المضاد للبكتيريا أن *Myrtus nivellei* لها نشاط ضد السراتية الذابلة. أيضا، *Artemisia judaica* و *Cymbopogon schoenanthus* ضد البكتيريا القولونية البرازية والمكورات المعوية. ولكن لوحظ نشاط كبير لمستخلص *Myrtus nivellei* ضد المكورات العنقودية الذهبية. وقد لوحظ تأثير خافض للسكر في الدم لمستخلصات (جرعتين مختلفتين) من *Nauplius graveolens* و *Myrtus nivellei* لدى الجرذان المصابة بداء السكري تتلقاها بواسطة أنبوب تغذية في المعدة لمدة 21 يوما مقارنة مع مجموعة الشاهد المصاب بالسكري من دون علاج و مجموعة ثانية تعامل بالغلوبيبنكلاميد 5 ملغ/كغ. مجموعة أخرى شاهد غير مصاب بالسكري تتلقى ماء ملحي فقط. تراكيز الجلوكوز، اليوريا، الكرياتينين، الهيموجلوبين السكري والدهون الثلاثية، الكولسترول والليبوبروتينات ذات الكثافة المنخفضة انخفضت بشكل ملحوظ مقابل زيادة في البروتين الكلي، الليبوبروتينات ذات الكثافة العالية ووزن الجسم للجرذان المعاملة بالمستخلصات مقارنة مع الشاهد غير المصاب، خفضت هذه المستخلصات حالة الأكسدة الناجمة عن مرض السكري في الأنسجة مما أدى إلى انخفاض MDA وزيادة في مستوى النظام الخلوي مضاد للأكسدة (CAT، GSH، و GSH-PX). استنتجنا أن النباتات الطبية المدروسة هي مصدرا هاما لمواد ومركبات طبيعية نشطة بيولوجيا.

كلمات مفتاحية: *Nauplius graveolens* ، *Myrtus nivellei* ، *Cymbopogon schoenanthus* ،

Artemisia judaica، مرض السكري، الإجهاد التأكسدي، الألوكسان، غليبينكلاميد، النشاط المضاد للأكسدة، مضاد السكري والنشاط المضاد للبكتيريا.

Liste des abréviations

4-AAP	4-Aminoantipyrine
4-HNE	4-hydroxynonéal
AAO	Ascorbate oxydase
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
AGE	Advanced glycation end products
AlCl₃	Aluminum chloride
ARN	Acide ribonucléique
ATCC	American type culture collection
ATP	Adénosine triphosphate
BHT	Butylhydroxytoluene
CAT	Catalase
CE	Cholestérol estérase
CO	Cholestérol oxydase
DL50	Dose létale 50
DPPH	2,2'-diphényle-1-picryl hydrazyl
DSBmT	N,N-bis (4-sulphobutyl)-m-toluidine-disodium
DTNB	Acide dithio-bis2-nitrobenzoïque
EAMN	Extrait aqueux <i>Myrtus nivellei</i>
EANG	Extrait aqueux <i>Nauplius graveolens</i>
EAU	Extraction assisté par ultrason
EC50	Effect concentration 50
EDTA	Éthylène diamine tetra-acétique
EEAJ	Extrait éthanolique <i>Artemisia judaica</i>
EECS	Extrait éthanolique <i>Cymbopogon schoenanthus</i>
ERO	Espèces radicalaires de l'oxygène
FRAP	Ferric ion reducing antioxidant power
GK	Glycérol kinase
GMH	Gélose Mueller Hinton
GOD	Glucose oxydase
GPO	Glycérol 3 phosphate oxydase
GSH	Glutathion
GSHPx	Glutathion peroxydase
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
H₂SO₄	Acide sulfurique

H₃PO₄	Acide phosphorique
HCL	Chlorure d'hydrogène
HDL	High density lipoprotein
HNO₂	Nitrous acid
HO₂	Hydroperoxyl
HOCL	Acide hypochloreux
LDL	Low density lipoprotein
MDA	Malondialdéhyde
MPO	Myéloperoxidase
N₂O₃	Dinitrogen trioxide
N₂O₄	Dinitrogen tetroxide
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogène
NO	Monoxyde d'azote
NO-	Nitroxyl anion
NO+	Nitrosyl cation
NO₂-	Nitronium anion
NO₂Cl	Nitronium (nitryl) Chloride
NO₂Cl	Nitryl chloride
O₂•	Superoxide
O₃	Ozone
OH•	Radical hydroxyle
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONOO-	Peroxynitrite
PAP	Amino – antipyrine
POD	Péroxydase
RLO	Radicaux libres oxygénés
RO•	Alkoxy
ROO•	Peroxy
ROONO	Alkyl peroxyinitrites
ROS	Reactive oxygen species
SOD	Superoxyde dismutases
TBA	Acide thiobarbiturique
TBARS	Thiobarbituric acid reactive substances
TBS	Tris-buffered saline
TCA	Acide trichloroacétique
TPTZ	Tripyridyltriazine
TrxR	Thiorédoxine réductase

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Structure des couches électroniques les plus périphériques de l'oxygène moléculaire (A) et superoxyde (B)	4
02	Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés	7
03	Principales étapes de production des espèces réactives de l'oxygène	10
04	Exemples d'affection rencontrées chez l'homme causée par ERO, classées par organe cible	13
05	Les voies de formation des produits de glycation avancés (AGEs)	15
06	Contribution de la voie du polyol	16
07	Multiples voies métaboliques du métabolisme du glucose sont favorisées dans le contexte de l'hyperglycémie	17
08	Conséquences de l'activation de la PKC induite par l'hyperglycémie	18
09	Glycation non- enzymatique des protéines	19
10	Photographie d'espèce <i>Myrtus nivellei</i>	21
11	Photographie d'espèce <i>Cymbopogon schonenthus</i>	23
12	Photographie d'espèce <i>Nauplius graveolens</i>	25
13	Photographie d'espèce <i>Artemisia judaica</i>	27
14	Présentation géographique de la zone d'étude Tamanrasset	29
15	Protocole de préparation de différents extraits	33
16	Structure de DPPH et DPPH [•]	37
17	Réaction d'essai de FRAP	38
18	Protocole d'expérimentale	40
19	Mécanisme d'action de l'alloxane	41
20	Variation de glycémie chez les groupes traités et les groupes témoins pendant 21 jours	55
21	Variation de poids corporel chez les groupes traités et les groupes témoins pendant 21 jours	56
22	Taux d'hémoglobine chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours	57
23	Teneur plasmatique de l'urée (g/l), créatinine et protéine totale chez les	59

	groupes témoins et les groupes traités pendants 21 jours	
24	Pourcentage d'hémoglobine glyquée chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours	60
25	Concentration sérique des triglycérides(TG), cholestérol (CL), HDL et LDL chez les groupes témoins et les groupes traites pendant 21 jours	61
26	Concentrations tissulaires de malondialdehyde chez les groupes témoins et les groupes traites pendant 21 jours.	64
27	Concentrations de glutathion réduit tissulaires chez les groupes témoins et les groupes traites pendant 21 jours.	66
28	Activités tissulaires de catalase chez les groupes témoins et les groupes traites pendant 21 jours.	69
29	Activités tissulaires de glutathion peroxydase chez les groupes témoins et les groupes traites pendant 21 jours	71
30	Les coupes histologiques de pancréas de différentes groupes (x400) .	72

Liste des Tableaux

Tableau	Titre	Page
01	L'ensemble des différents types des espèces radicalaires	5
02	Production intra et extracellulaire d'espèces réactives de l'oxygène dans les cellules humaines	6
03	Rendements en extrait sec des plantes étudiées	50
04	Résultat des tests phytochimique des extraits investigués	51
05	Teneurs en phénols totaux des quatre extraits	51
06	Teneurs en flavonoïdes dans les quatre extraits	52
07	Teneur en tannins totaux dans les quatre extraits	52
08	Résultats des tests antioxydants des quatre extraits	53
09	Résultats d'activité antimicrobienne des différentes plantes	54
10	Variation de la glycémie chez les groupes traités et les groupes témoins pendant 21 jours	54
11	Variation du poids corporel chez les groupes traités et les groupes témoins pendant 21 jours	56
12	Poids relatif des organes (foie, cœur, reins, rate et pancréas) chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours.	57
13	Concentration plasmatique de l'urée, créatinine et protéine totale chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours.	58
14	Concentration sérique des triglycérides(TG), cholestérol (CL), HDL et LDL chez les groupes témoins et les groupes traites pendant 21 jours.	61
15	Concentrations tissulaires de malondialdehyde chez les groupes témoins et les groupes traites pendant 21 jours.	63
16	Concentrations de glutathion réduit tissulaires chez les groupes témoins et les groupes traites pendant 21 jours.	65
17	Activités tissulaires de catalase chez les groupes témoins et les groupes traites pendant 21 jours.	67
18	Activités tissulaires de glutathion peroxydase chez les groupes témoins et les groupes traites pendant 21 jours	70

Sommaire

Dédicaces	
Remerciements	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Résumé	
Introduction	1
PREMIÈRE PARTIE : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE	
Chapitre I : Stress oxydant et son implication dans le diabète	
I.1. Définition	3
I.2. Radicaux libres	3
I.3. Différentes types des radicaux libres	3
I.4. Origine des radicaux libres	5
I.5. Cibles biologiques des radicaux libres	7
I.6. Systèmes antioxydants	8
I.6.1. Antioxydants enzymatiques	8
I.6.2. Antioxydants non enzymatiques	10
I.7. Pathologie liée aux stress oxydant	12
I.7.1. Diabète	13
I.7.2. Types de diabète	14
I.7.3. Glucotoxicité et la production de radicaux libres	14
I.7.3.1. Auto-oxydation du glucose	14
I.7.3.2. Voie des polyols	15
I.7.3.3. Voie de protéine kinase C (PKC)	17
I.7.3.4. Glycation des protéines et formation des AGEs	18
I.8. Phytothérapie et diabète	19
Chapitre II: Description des plantes étudiées	
II. Plantes médicinales	20
II.1. Famille des Myrtacées	20
II.1.1. <i>Myrtus nivellei</i>	20
II.1.1.1. Description botanique	20
II.1.1.2. Nomenclature et systématique	21

II.1.1.3. Utilisation traditionnelle	21
II.1.1.4. Composition chimique	22
II.2. Famille des Poacées	22
II.2.1. <i>Cymbopogon schonenthus</i>	22
II. 2.1.1. Description botanique	22
II. 2.1.2. Nomenclature et systématique	23
II. 2.1.3. Utilisation traditionnelle	23
II. 2.1.4. Composition chimique	23
II.3. Famille des Astéracées	24
II.3.1. <i>Nauplius graveolens</i>	24
II.3.1.1. Description botanique	24
II. 3.1.2. Nomenclature et systématique	25
II. 3.1.3. Utilisation traditionnelle	25
II. 3.1.4. Composition chimique	26
II.3.2. <i>Artemisia judaica</i>	26
II.3.2. 1. Description botanique	26
II.3.2.2. Nomenclature et systématique	27
II.3.2.3. Utilisation traditionnelle	27
II.3.2.4. Composition chimique	27
DEUXIEME PARTIE : Matériels et Méthodes	
I. Matériels	29
I.1. Matériels végétal	29
I.2. Souches microbiennes utilisées	29
I.3. Matériels animal	30
I.4. Produits chimiques et les réactifs	31
II. Méthodes	31
II.1. Extraction matériel végétal	31
II.2. Testes phytochimique	34
II.3. Détermination des teneurs des composés bioactive	35
II.3.1. Dosage polyphénols	35
II.3.2. Dosage flavonoïdes	35
II.3.3. Dosage tanins	36

II.4. Evaluation de l'activité antioxydant	36
II.4.1. Test de Molybdate Phosphate (PM)	36
II.4.2. Test du DPPH (diphényl picryl-hydrazyl)	37
II.4.3. Test de réduction du fer (FRAP Assay)	38
II.5. Evaluation de l'activité antimicrobienne	38
II.6. Protocole expérimental	39
II.6.1. Induction de diabète par alloxane	41
II.6.2.Traitement des animaux	42
II.6.3. Détermination de la glycémie et mesure des poids	42
II.6.4.Sacrifice et préparation des prélèvements	42
II.6.5.Dosage d'hémoglobine	43
2.6.6. Dosage des paramètres biochimique du sang	43
II.6.6.1. Dosage de la glycémie sérique	43
II.6.6.2. Dosage de l'urée sérique	43
II.6.6.3. Dosage de la créatinine sérique	43
II.6.6.4. Dosage de la protéine sérique	43
II.6.6.5. Dosage d'hémoglobine glyquée	44
II.6.6.6. Dosage du cholestérol sérique	44
II.6.6.7. Dosage de triglycéride sérique	44
II.6.6.8. Dosage d'HDL	44
II.6.6.9. Dosage d'HDL	45
II.6.7. Préparation des homogénats	45
II.6.8. Dosages des protéines tissulaires	45
II.6.9. Dosage des paramètres du stress oxydant	46
II.6.9.1. Dosage du malone-dialdéhyde (MDA)	46
II.6.9.2. Dosage du Glutathion réduit (GSH)	46
II.6.9.3. Dosage de l'activité enzymatique de la (CAT)	47
II.6.9.4. Dosage de l'activité enzymatique de la (GSH-Px)	48
II.7. Etude histologique	49
II.8. Etude statistique	49
TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSION	
I. Résultats	50

I.1.Extraction matériel végétal	50
I.2.Testes phytochimique	50
I.3.Détermination des teneurs des composés bioactifs	51
I.4. Evaluation de l'activité antioxydant	52
I.5.Evaluation de l'activité antimicrobienne	53
I.6. Evaluation des paramètres avant sacrifice	54
I.7.Evaluation des paramètres après sacrifice	56
I.7.1. Poids relative des organes	56
I.7.2.Dosage d'hémoglobine	57
I.7.3.Dosage des paramètres biochimique du sang	58
I.7.4.Evaluation des paramètres du stress oxydant	62
I.7.4.1.Concentration du malondialdéhyde (MDA)	62
I.7.4.2.Concentration du Glutathion réduit (GSH)	65
I.7.4.3.Activité enzymatique de la catalase (CAT)	67
I.7.4.4.Activité enzymatique de glutathion peroxydase (GSH-Px)	70
I.8. Etude histologique	72
II. Discussion	73
Conclusion générale	81
Références bibliographiques	83
Annexes	102
Résumé et mots-clés	

Introduction

Introduction générale

L'Algérie, de part sa situation géographique, bénéficie d'un climat très diversifié, les plantes médicinales poussent en abondance dans les régions côtières, montagneuses et également sahariennes. Ces plantes constituent des remèdes naturels potentiels qui peuvent être utilisés en traitement curatif et préventif (**Yahia, 1990**) et comme agents thérapeutiques depuis des temps immémoriaux (**Haroon, 2015**). Cette matière végétale contient un grand nombre de molécules qui ont des intérêts multiples mis à profit dans l'industrie alimentaire, en cosmétologie et en pharmacie; Parmi ces composés on retrouve, les alcaloïdes, les acides phénoliques, les tannins, les terpènes et les flavonoïdes (**Bahorun et al., 1996**).

Les phytomédicaments font désormais partie intégrante de notre système de soins de santé. Les connaissances traditionnelles des phytomédicaments développées d'une génération à l'autre sont basées sur l'étendue des guérisseurs traditionnels au fil du temps (**Haroon, 2015**).

La médecine traditionnelle basée sur l'utilisation des plantes médicinales pour le traitement de nombreuses maladies, dont le diabète sucré, continue à être utilisée, et au cours de ces dix dernières années sa popularité n'a fait qu'augmenter (**Norman, 1985**) et la prévention des maladies chroniques telles que les pathologies du cœur, le cancer, l'hypertension, et la maladie d'alzheimer en combattant le stress oxydant (**Meddour et al., 2013**). Le diabète est une telle sorte de trouble dans lequel les patients sont à tout le temps sur le risque de complications. Les complications peuvent être macrovasculaires (maladie coronarienne, maladie vasculaire périphérique et accident vasculaire cérébral), microvasculaire (neuropathie, la rétinopathie et la néphropathie) et micro- et macrovasculaires associé avec risque de mortalité (**Asmat et al., 2015**).

De nombreuses études révèlent que le diabète s'accompagne d'un stress oxydant qui favorise le développement de la maladie (**Auberval, 2010**), de plus, la génération d'espèces radicalaires est importante provoquant des dommages cellulaires (**Benammar, 2011**). Ce stress oxydant est dû à une rupture de l'équilibre physiologie qui existe dans l'organisme entre les molécules oxydants et les systèmes de défense antioxydants (**Auberval, 2010**). Et comme facteur déclenchant ou associé à des complications (**Boudon et al., 2001**). Une preuve directe du stress oxydatif chez les diabétiques est basée sur la mesure des marqueurs de stress plasmatique et tissulaires (**Jeanette et al., 2005**).

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'activité antidiabétique de deux plantes *Myrtus nivellei* et *Nauplius graveolens* utilisées dans la médecine traditionnelle populaire dans le traitement du diabète dans le Sahara algérien et évaluer aussi l'effet piégeur du dommage

Introduction générale

oxydatif moléculaire causé par le diabète expérimentale induit par l'alloxan chez les rats et également d'étudier quelques activités biologiques (l'activité antimicrobienne et antioxydante) des deux plantes aromatiques *Cymbopogon schoenanthus* et *Artemisia judaica*

Ce travail comporte deux parties:

Première partie est consacré à une synthèse bibliographique, qui constitué de deux chapitres l'un sur le stress oxydant et son implication dans le diabète et le deuxième chapitre sur la représentation et la description des plantes étudiées (*Myrtus nivellei* , *Nauplius graveolens*, *Cymbopogon schoenanthus* et *Artemisia judaica*).

La deuxième partie concerne la partie expérimentale, qui comporte deux chapitres, l'un sur les matériels et les méthodes de travail; Le deuxième chapitre regroupe l'ensemble des résultats qui seront suivis d'une discussion et enfin d'une conclusion.

Première partie

Synthèse bibliographique

I. 1. Définition

Le stress oxydatif se définit comme étant un déséquilibre profond de la balance entre les prooxydants et les antioxydants en faveur des premiers (**Pincemail et al., 1999**). Cette situation peut résulter d'un dysfonctionnement de la chaîne mitochondriale (ischémie– reperfusion, vieillissement), d'une activation de systèmes enzymatiques (xanthine oxydase, NADPH oxydase, glucose oxydase, monoamine oxydase), d'une libération de fer libre à partir des protéines chélatrices (ferritine) ou d'une oxydation de certaines molécules (glucose, hémoglobine, catécholamines, ...). Enfin, une mauvaise alimentation pauvre en antioxydants contribuera également à l'apparition d'un stress oxydant (**Pincemail et al., 2002**).

I. 2. Radicaux libres

Après la découverte du radical superoxyde par McCord et Fridovich en 1968 (**Sertejn et al., 2002**), les travaux sur les radicaux libres ($R^{\bullet}$) se sont multipliés dans des domaines aussi variés que la biochimie, la physiopathologie et la physiologie de l'exercice (**Tessier et al., 1995**). Les radicaux libres ($R^{\bullet}$) sont des molécules ou des atomes qui possèdent un ou plusieurs électrons non appariés sur leur couche externe (**Poortmans et al., 2003**).

Ce sont des espèces chimiques, capables d'existence indépendante, qui peuvent être formées par la perte ou le gain d'électrons à partir d'un composé non radical. Ils peuvent aussi apparaître au moment de la rupture symétrique d'une liaison covalente après laquelle chaque atome conserve un électron et devient un radical libre, donc sont des espèces chimiques instables, très réactives (**Tessier et al., 1995**) et possèdent un temps demi-vie extrêmement court: 10^{-9} - 10^{-6} second (**Thiebault et al., 1998**).

I. 3. Différents types des radicaux libres

Les espèces radicalaires les plus importantes en biologie sont les radicaux libres oxygénés (RLO) et le monoxyde d'azote (NO) (**Lacollry et al., 2007**) (tableau 01).

I.3.1. Dérivés activés de l'oxygène

I.3.1.1. Oxygène

L'oxygène moléculaire ou dioxygène est en fait un biradical qui possède deux électrons non appariés (**Lacollry et al., 2007**). Elle est accepteur final des électrons ($O_2 + 4 e^- + 4 H^+ \longrightarrow 2 H_2O$), une fois leur énergie récupérée au long de la chaîne respiratoire mitochondriale pour la synthèse de l'ATP, source même de la vie cellulaire. Mais elle est aussi l'accepteur intermédiaire d'électron donnant naissance à des radicaux libre oxygéné très réactifs (**Moussard, 2006**).

I.3.1.2. Anion super oxyde ($O_2^{\bullet-}$)

L'ion radical superoxyde, qui dérivé de l'oxygène moléculaire par fraction d'un électron supplémentaire ($O_2 + e^- \longrightarrow O_2^{\bullet-}$). Il contient 17 électron pour 16 proton : il porte une charge négative en même temps qu'un électron célibataire qui le rend instable (**Borel et al., 1997**) (figure 01).

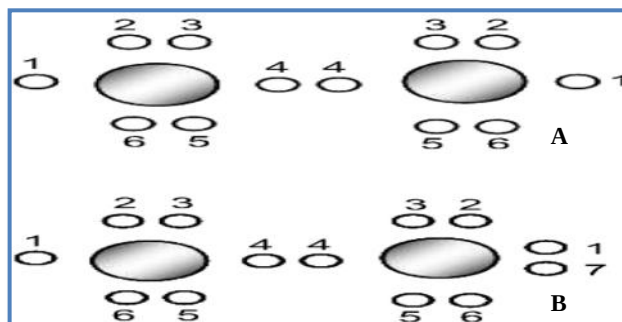


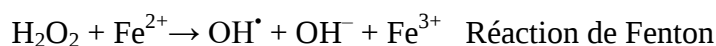
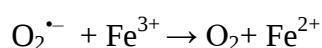
Figure 01 : Structure des couches électroniques les plus périphériques de l' oxygène moléculaire (A) et superoxyde (B) (**Christelle, 2006**).

I.3.1.3. Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), qui n'est pas un radical libre, peut être formé secondairement à la dismutation de ($O_2^{\bullet-}$) par la superoxyde dismutase ou produit par réduction bivalente de l'oxygène grâce à un grand nombre de déshydrogénase, la xanthine oxydase, l'uricase, la mono-amine-oxydase (**Jadot, 1994**).

I.3.1.4. Radical hydroxyle ($OH^{\bullet}$)

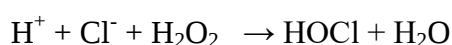
Le radical hydroxyle ($OH^{\bullet}$) est produit principalement à partir de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène en présence d'ions ferriques, au cours des réactions de Fenton et d'Haber-Weiss :



Les radicaux hydroxyles sont des espèces très réactives à durée de vie très courte. Ils sont également peu ou pas sélectifs (**Crini et al., 2007**).

I.3.1.5. Acide hypochloreux (HOCl)

Dans le polynucléaire neutrophile, la myéloperoxidase (MPO) génère l'acide hypochloreux (HOCL), oxydant très puissant, à partir de H_2O_2 et du chlore (**Lacollry et al., 2007**), capable de chlorer les molécules (**Sertheyn et al., 2002**).



I.3.2. Monoxyde d'azote (NO)

Le NO est un élément radicalaire présent sous forme gazeuse, lui conférant ainsi un fort pouvoir de diffusion dans les milieux biologiques (**Besnier et al., 2015**). Monoxyde d'azote NO est très réactif et la demi de vie très brève, de 1 à 5 secondes, il est vite dégradé par des processus non enzymatiques (**Garrett et al., 2000**). Le NO[•] est une molécule instable synthétisée par les cellules endothéliales (**Haleng et al., 2007**) formée par la conversion de l'arginine en citrulline sous la catalyse de NO-synthases (**Hennen, 2001**) (tableau 01).

Tableau 01: L'ensemble des différents types des espèces radicalaires (**Fatmah et al., 2012**).

Radicaux	Non radicaux
Espèces réactives d'oxygène	
Superoxide, O ₂ ^{•-}	Hydrogen peroxide, H ₂ O ₂
Hydroxyl, OH [•]	Hypochlorous acid, HOCl [•]
Peroxyl, ROO [•]	Ozone, O ₃
Alkoxy, RO [•]	Singlet oxygen, ¹ O ₂
Hydroperoxyl, HO ₂ [•]	Peroxynitrite, ONOO ⁻
Espèces réactives d'azote	
Nitric oxide, (nitrogen mono) NO [•]	Peroxynitrite, ONOO ⁻
Nitrogen dioxide, NO ₂ [•]	Alkyl peroxynitrites, ROONO
	Dinitrogen trioxide, N ₂ O ₃
	Dinitrogen tetroxide, N ₂ O ₄
	Nitrous acid, HNO ₂
	Nitronium anion, NO ₂ ⁺
	Nitroxyl anion, NO ⁻
	Nitrosyl cation, NO ⁺
	Nitryl chloride, NO ₂ Cl
Espèces réactives chlorés	
Atomic chlorine, Cl [•]	Hypochlorous acid, HOCl
	Chlorine, Cl ₂
	Nitronium (nitryl) Chloride, NO ₂ Cl

I. 4. Origine des radicaux libres

Les ERO peuvent avoir différentes sources cellulaires, mais la mitochondrie représente une source importante (**Bonnefont-Rousselot, 2014**). Les sources endogènes des radicaux libres se situent au niveau des chaînes respiratoires de la mitochondrie des cellules aérobies de l'organisme (NADH déshydrogénase) (**Aurousseau, 2002**). Les radicaux libres peuvent également être formés au niveau du réticulum endoplasmique. Dans le muscle, les sites de production sont aussi les lysosomes, les peroxysomes, le réticulum nucléaire et sarcoplasmique, le sarcolemme et le sarcoplasme. Les sources exogènes sont multiples : l'oxygène et les radiations (ultra-violet, rayons gamma) et certains toxiques comme la bléomycine, le

benzopyrène, les polluants atmosphériques, pour n'en citer que quelques uns (**Thiebault et al., 1998**) (tableau 02).

Tableau 02: Production intra et extracellulaire d'espèces réactives de l'oxygène dans les cellules humaines (**Thiebault et al., 1998**).

Sources endogènes		
Radicaux libres	Mécanismes	Localisations
O_2^-	NADH déhydrogénase	Mitochondries
	Ubiquinone-cyt C réductase	Mitochondries
	NADH-cyt P-450 réductase	Réticulum endoplasmique
	NADH oxydase	Membrane cytoplasmique PMN, Cellule endothéliale
H_2O_2	Auto-oxydation : adrénaline, glutathion, vit C, flavines, dopamine, oxyhémoglobine	Cytoplasme
	Dismutation du superoxyde $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$	Cytoplasme (ZnCuSOD) Mitochondrie (Mn SOD)
	Oxydation de substrats $AH + O_2 \rightarrow A + H_2O_2$	Cytoplasme
Sources exogènes		
O_2^-	Oxygène	Mitochondrie
	Oxygène Hyperbare	Cytoplasme
	Ischémie – Réoxygénation	
O_2^- $1O_2$	Radiation	
	Rayonnements UV (Proche UV)	
	Radiation gamma, Ultrasons	
O_2^-	Toxiques	Cytoplasme (cytochrome P 450)
	Adriamycine, ménadione,	
	Hydralazine, bléomycine	
	Ethanol, Méthylglyoxal, tabac	
	Nitrés aromatiques	
	Benzopyrène	
	Polluants atmosphériques	
	Amiante, ozone, NO, NO ₂	

I. 5. Cibles biologiques des radicaux libres

I.5.1. Lipide

Les acides gras polyinsaturés (RH) comme les acides linoléique ou arachidonique sont les cibles privilégiées des EOA et plus particulièrement des radicaux libres. Dans une première étape, ils se transforment en peroxydes lipidiques (ROOH). Sous l'action de métaux de transition (fer, cuivre), les peroxydes lipidiques se décomposent ensuite en toute une série de sous-produits que sont les aldéhydes et les hydrocarbures (**Pincemail et al., 1999**). La phase terminale de dégradation conduira à des aldéhydes, parmi les quels on peut citer le malondialdéhyde (MDA), le 4-hydroxynonénal (4-HNE), ou les isoprostanes (figure 02). (**Poisson, 2013**). Il en résulte une altération de la fluidité membranaire qui conduit inévitablement à la mort cellulaire (**Haleng et al., 2007**).

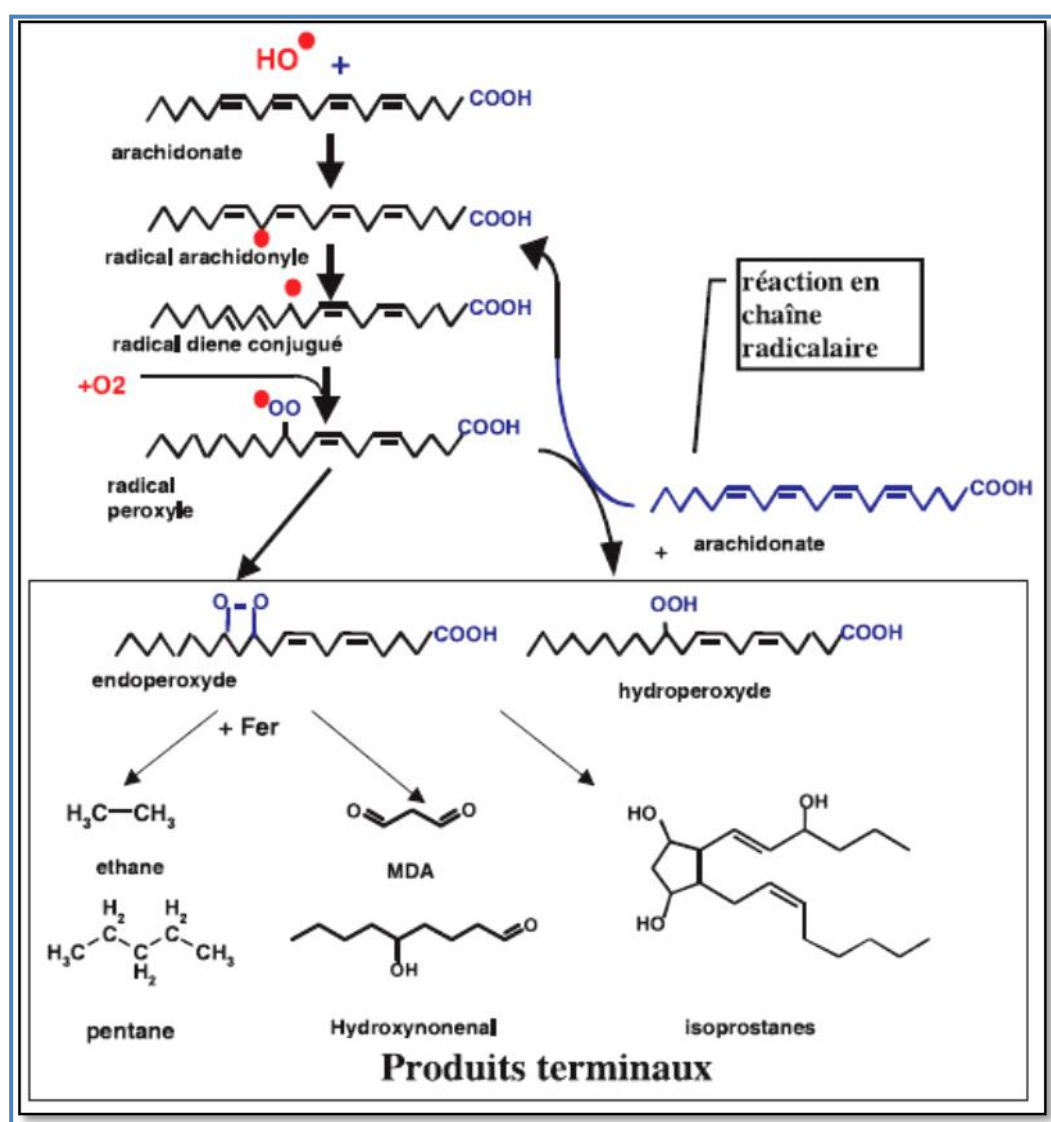


Figure 02 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (**Favier, 2003**).

I.5.2. Protéines

Les protéines ayant des groupements sulfure ou un caractère insaturé sont particulièrement sensibles aux agressions radicalaires les conséquences sont multiples au niveau cutané :dépolymérisation du collagène, de l'élastine et de l'acide hyaluronique, rupture de molécules à l'origine d'inactivation enzymatique, de produits toxiques ou de formation d'agrégats protéiques **(Revuz, 2009)**.

Ces ROS sont en effet capables de réagir avec différents acides aminés des chaînes de protéines, altérant également leur fonction. Les plus sensibles à leur action sont les acides aminés aromatiques comme le tryptophane, la tyrosine et l'histidine, sur lesquels le radical $\text{OH}\cdot$ s'additionne, modifiant la conformation de la protéine **(Koechlin-Ramonatxo, 2006)**.

I.5.3. Acides nucléiques

Les cibles biologiques des ERO sont avant tout : l'acide désoxyribonucléique, avec altérations et cassures des brins d'ADN, responsables de modifications de l'expression du matériel génétique avec le risque de mutation **(Avril, 2002)**. L'un des marqueurs d'une attaque oxydative des acides nucléiques est la présence de 8-hydroxy-guanine (8-OHG). Les dommages causés aux ARNs ne sont pas réparés ; en revanche, les processus de réparation de l'ADN semblent pouvoir éliminer pratiquement sans erreurs les lésions oxydatives de l'ADN. Cependant, si les dommages excèdent les capacités de réparation, la récupération cellulaire après un stress oxydatif peut être compromise. Par ailleurs, les cassures des brins d'ADN causées par les ROS, activent la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) et son activation prolongée peut rapidement épuiser les réserves énergétiques de la cellule **(Ré et al., 2005)**.

I.6. Systèmes antioxydants

Notre organisme est équipé de tout un système complexe de défenses antioxydants enzymatiques et non enzymatiques, localisé dans les compartiments intra- et extracellulaire **(Dwassy, 2014)**. Un antioxydant est une substance qui inhibe ou retarde significativement l'oxydation d'un substrat, alors qu'elle présente une concentration très faible dans le milieu où elle intervient **(Suzy et al., 2002 ; Droge et al., 2002 ; Josem et al., 1999)**.

I.6.1. Antioxydants enzymatiques

I.6.1.1. Superoxyde dismutases (SOD)

(CuZn-SOD; EC 1.15.1.1) **(Claudine et al., 2004)**. Ces métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant, assurent l'élimination de l'anion super-oxyde $\text{O}_2^{\cdot-}$ par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et

en oxygène (**Haleng et al., 2007**). Chez l'homme, on décrit 3 isoenzymes : la Cu/Zn-SOD1 cytosolique, la Mn-SOD2 mitochondriale et la Cu/Zn-SOD3, qui diffèrent par la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire (**Valéry et al., 2007**). La SOD3 est sécrétée par les cellules musculaires lisses et constitue le système antioxydant majeur de la paroi artérielle : son expression et sa sécrétion sont augmentées par les facteurs vasoactifs (histamine, endothéline 1, angiotensine II) et diminuées par l'homocystéine (**Haleng et al., 2007**).

I.6.1.2. Catalase

(EC1.11.1.6) (**Claudine et al., 2004**), elles réduisent le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 en libérant de l'oxygène et de l'eau. Elles sont localisées surtout dans les peroxysomes. Elles n'éliminent pas la totalité du peroxyde d'hydrogène, mais leur rôle est très important surtout en présence d'ions ferreux en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène afin que la réaction de Fenton ne puisse pas s'amplifier (**Goudable et al., 1996**). L'enzyme agit sur le même substrat que la GSH-Px, avec laquelle elle peut entrer en compétition, mais son action prédomine si la production d' H_2O_2 est élevée (**Tessier et al., 1995**).

I.6.1.3. Glutathion peroxydase (GSH-PX)

(GSH-Px; EC 1.11.1.9) (**Claudine et al., 2004**). Les GSH-Px réduisent le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et les hydroperoxydes lipidiques. Pour leur fonctionnement, elles utilisent le glutathion réduit (GSH) comme cofacteur sur lequel elles transfèrent l'oxygène, le transformant en glutathion oxydé (GSSG) (figure 03) (**Goudable et al., 1996**). A ce titre, le GSH constitue l'antioxydant principal de l'organisme d'autant qu'il est aussi le cofacteur de toute une série d'enzymes antioxydants (glutathion peroxydases, glutathion réductase, thiorédoxines et peroxyrédoxines) (**Defraigne et al., 2007**).

Dans la cellule, dans les conditions physiologiques, la forme glutathion réduit est prédominant (95 %). Les GSH-Px connues sont des enzymes à sélénium. Le sélénium est intégré dans la protéine sous forme de sélénocystéine. Le facteur limitant de la synthèse des sélénoprotéines, et donc des GSH-Px, est la teneur intracellulaire en sélénium (**Goudable et al., 1997**).

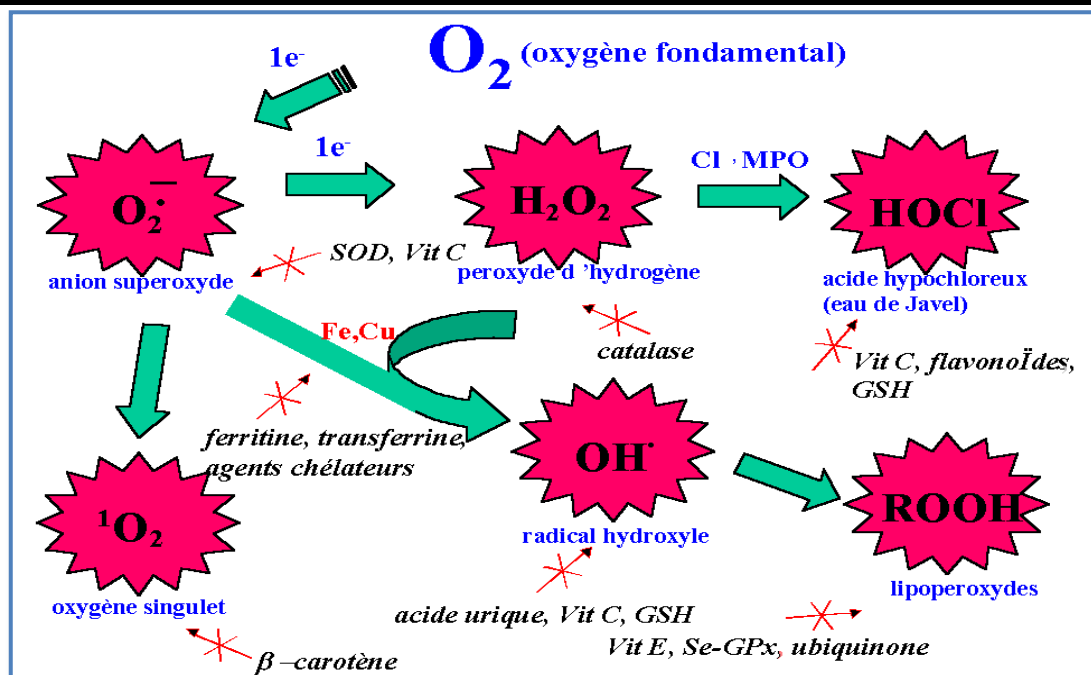


Figure 03: Principales étapes de production des espèces réactives de l'oxygène (Goudable et al., 1996 ; Pincemail et al., 1999).

I.6.1.4. Système thiorédoxine

Le milieu intracellulaire est plutôt réducteur, les protéines contiennent des groupements thiols libres et les ponts disulfures sont rares. L'antioxydant majeur responsable du maintien des protéines à l'état réduit est la thiorédoxine qui sera régénérée par le NADPH sous l'action de la thiorédoxine réductase (TrxR) qui possède un groupement sélénocystéine dans son site actif. Elle intervient dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène (Haleng et al., 2007).

I.6.2. Antioxydants non enzymatiques

Les systèmes antioxydants non enzymatiques sont composés principalement de substances de faible poids moléculaire montrant des fonctions réductrices ou capables de piéger les radicaux libres (Amiard et al., 2008).

I.6.2.1. Vitamine C

L'ascorbate ou vitamine C est antioxydant vis-à-vis des radicaux $O_2^{\cdot-}$, $OH^{\cdot}$ et $RO_2^{\cdot}$ (Moussard, 2006). La plupart des mammifères sont capables de synthétiser la vitamine C dans leur foie ou dans leurs reins. Ce n'est pas le cas de l'homme qui doit assurer un apport journalier d'environ 100 mg via une alimentation riche en fruits (Haleng et al., 2007). Elle est capable de maintenir la vitamine E sous sa forme réduite active en réagissant avec le radical tocophéryle formé lors de l'inhibition de la peroxydation lipidique membranaire par la vitamine E (Marcel et

al., 2008). Ses fonctions sont nombreuses: contribution au bon fonctionnement du système immunitaire, implication dans la synthèse du collagène et des globules rouges ainsi que dans les mécanismes de métabolisation du fer (**Haleng et al.**, 2007).

I.6.2.2. Vitamine E

La vitamine E est le principal antioxydant liposoluble vis-à-vis du radical $RO_2^{\cdot}$ (**Moussard**, 2006). Le terme vitamine E englobe différents isomères, l' α -tocophérol étant l'antioxydant le plus efficace, notamment dans la détoxification des radicaux peroxydes et alkoxydes et donc dans la prévention des réactions en chaîne de la peroxydation lipidique (**Ré et al.**, 2005). Joue a priori un rôle indirect important, par l'efficacité de ses effets, pour préserver des peroxydations la membrane mitochondriale dont l'intégrité est indispensable au fonctionnement de cette dernière. Elle intervient en synergie avec la vitamine C ou le coenzyme Q (**Aurousseau et al.**, 2007).

I.6.2.3. Glutathion (GSH)

Le GSH est un tripeptide qui, sous sa forme réduite (GSH) (**Lacollry et al.**, 2007), c'est un antioxydant non enzymatique présent dans l'organisme humain (**Durand et al.**, 2008). C'est aussi une forme de transport et de stockage de la cystéine et du NO, un régulateur de l'apoptose et de la prolifération cellulaire, un partenaire dans les réactions de détoxification des xénobiotiques auxquels il est conjugué par la GSH S-transférase et un cofacteur des réactions d'isomérisation. D'autres composés thiolés comme l'acide α -lipoïque, ainsi que certaines hormones comme la mélatonine ou les œstrogènes, ont aussi été décrits comme possédant des propriétés antioxydantes (**Ré et al.**, 2005).

I.6.2.4. Caroténoïdes

Plus de 600 caroténoïdes différents ont été isolés à partir de sources naturelles, mais seul un petit nombre d'entre eux se retrouvent dans le sang et les tissus animaux. Les fruits et les légumes en sont les principales sources alimentaires. De façon formelle, tous les caroténoïdes dérivent d'une structure linéaire ($C_{40}H_{56}$) avec de nombreuses doubles liaisons, le lycopène, pigment rouge présent notamment dans la tomate et le pamplemousse. Le chef de file des caroténoïdes est cependant le β -carotène (**Haleng et al.**, 2007), précurseur de la vitamine A a un rôle de protection des lipides membranaires en interrompant la chaîne de lipoperoxydation par un mécanisme de transfert d'électrons (**Voyer et al.**, 1998).

I.6.2.5. Polyphénols

Les polyphénols sont des molécules synthétisées par les végétaux. Ils appartiennent à leur métabolisme secondaire et participent à leur défense contre les agressions environnementales (Edeas, 2007).

L'activité antioxydant des composés phénoliques est principalement attribuable à leurs propriétés redox, qui leur permettent d'agir comme agents réducteurs, des donneurs d'hydrogène et extincteurs de l'oxygène singlet. En outre, ils peuvent également posséder des propriétés de chélation métallique (Ilhami et al., 2009). La famille la plus abondante de polyphénols présents dans l'alimentation humaine, est les flavonoïdes. Les flavonoïdes sont constitués de deux noyaux aromatiques, le phénol et la pyridine, reliés par trois atomes de carbone qui proviennent souvent d'un hétérocycle oxygéné (Mónica et al., 2010). Les effets protecteurs des flavonoïdes contenus dans le système biologique sont attribués à leur capacité à activer les enzymes antioxydants, réduire les radicaux de l' α -tocophérol, inhiber les oxydases (Kelly et al., 2002), se lier à des molécules telles que les enzymes, les transporteurs d'hormones et l'ADN, chélater les ions métalliques de transition, catalyser le transport des électrons, et piéger les radicaux libres, y compris des anions superoxydes (Katarzyna et al., 2001).

I.7. Pathologie liée aux stress oxydant

L'état de stress induit des modifications oxydatives au niveau des lipides, l'ADN et les protéines. À des degrés variables, celles-ci sont impliquées dans le développement des maladies cardiovasculaires, des cancers, des complications du diabète ou encore des affections neurologiques dégénératives (figure 04) (Joël et al., 2007).

Plusieurs mécanismes pathogéniques conduisent à une augmentation du stress oxydant et semblent impliqués dans l'apparition des complications du diabète (Haleng et al., 2007). En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en sur exprimant certains gènes, le stress oxydant sera la principale cause initiale de plusieurs maladies: cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aigue, œdème pulmonaire, vieillissement accéléré. Ainsi, les relations entre stress oxydant et cancer s'avèrent très étroites, les radicaux libres intervenant dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, créant les lésions de l'ADN, amplifiant les signaux de prolifération et inhibant des gènes suppresseurs de tumeur comme p53. Il est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles telles: la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires (Favier, 2003).

Ils peuvent aussi et simultanément, être la conséquence de l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL), les LDL oxydées constituant selon la théorie oxydative de l'athérosclérose, des acteurs majeurs du développement de la plaque d'athérome et du dysfonctionnement vasculaire (**Bonnefont-Rousselot, 2002**).

En particulier, ils ont un rôle majeur dans la survenue de la dysfonction endothéliale. Initialement, les espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) sont apparues comme étant des éléments possédant des effets toxiques directs capables de participer à l'apparition des lésions endothéliales lors des processus carcinologiques, de l'hypertension artérielle, et des états de choc (**Huet et al., 2008**).

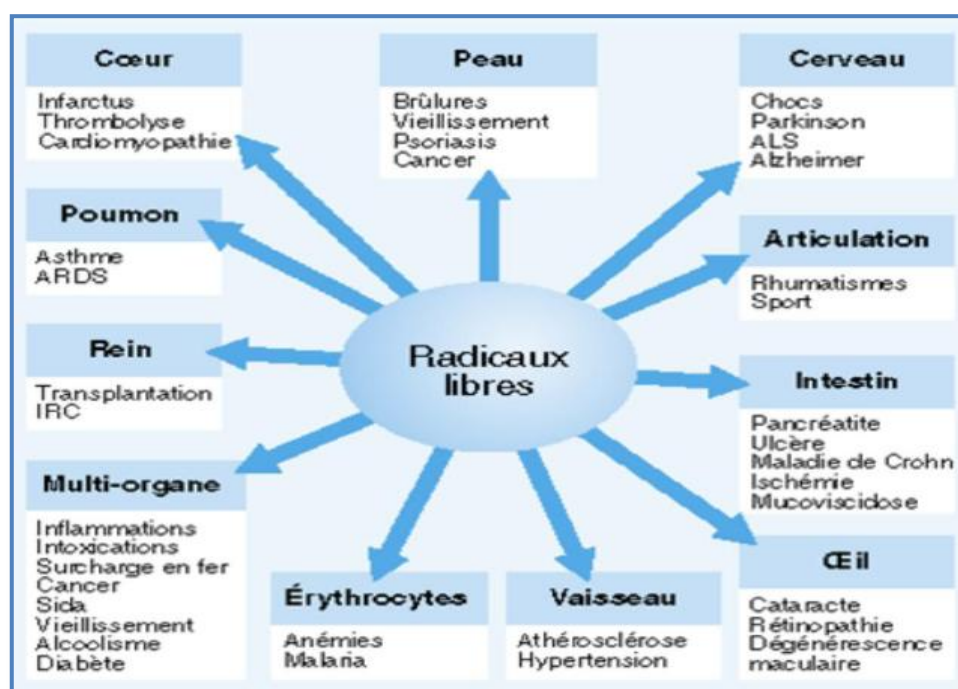


Figure 04: Exemples d'affection rencontrées chez l'homme causée par ERO, classées par organe cible (**Favier, 1997**).

I.7.1. Diabète

Le mot diabète vient du grec « dia-baïno » signifiant « passer au travers » (**Auberval, 2010**). Le diabète est une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie chronique (taux de sucre dans le sang trop élevé) liée à une déficience, soit de la sécrétion de l'insuline, soit de l'action de l'insuline, soit des deux (**Anne et al., 2010**).

Le nombre de diabétique est évalué à 40 million en Europe, à 20 millions aux Etats-Unis et à 250 millions dans le monde (**Raphaël et al., 2014**). Les chiffres sur la prévalence du diabète en Algérie sont approximatifs. Il y aurait, 2,5 millions, 3,5 millions et même 4 millions de personnes souffrant de cette maladie, dans le pays. Les spécialistes divergent sur la quantification du diabète, quatrième cause de mortalité chez-nous (**Chakib, 2011**).

I.7.2. Types de diabète

Il existe 4 types de diabètes, définis par l'organisation mondiale de la santé (OMS) (1997): le diabète de type 1 et 2 qui seront décrits ci-après, les diabètes dits « secondaires » qui sont la cause de pathologies pancréatiques, hépatiques, endocriniennes ou génétiques; et enfin le diabète gestationnel (Auberval, 2010).

- **Diabète de type 1**, autrefois appelé diabète insulino-dépendant (DID), ou diabète juvénile, survenant le plus souvent avant l'âge de 20 ans , représentant 5 à 10%des diabètes .Dans le diabète de type 1, la voie finale commune est la destruction des cellules bêta par auto-immune processus, ce qui conduit à une déficience en insuline (Grimaldi et al., 2009).
- **Diabète de type 2** ou le diabète non insulino-dépendant (DIND), survenant le plus souvent dans nos régions après 50 ans, et représentant environ 90à 95%des diabètes. Le diabète type 2 se caractérise par des degrés variables de résistance à l'insuline et une carence relative en insuline (Grimaldi et al., 2009).

I.7.3. Glucotoxicité et la production de radicaux libres

Les mécanismes de la toxicité du glucose au niveau des tissus cibles des complications du diabète sont multiples. Une preuve directe du stress oxydatif chez les diabétiques est basée sur études portant sur la mesure de l'oxydation marqueurs de stress tels que plasmatique et urinaire et tissulaires (Jeanette et al., 2005).

I.7.3.1. Auto-oxydation du glucose

Il existe de multiples sources d'oxydation dans le diabète, y compris non enzymatique, enzymatique et les voies mitochondriales (Jeanette et al., 2005). Sources non enzymatique du stress oxydatif proviennent à l'oxydation du glucose. L'hyperglycémie peut provoquer directement augmentation de la production de ROS. Le glucose peut subir autoxydation et générer des radicaux OH[•] (Illarion et al., 2001).

De plus, le glucose réagit avec les protéines d'une manière non enzymatique manière conduisant à l'élaboration de produits Amadori suivie de la formation des produits de glycation avancés (Andrej et al., 2005) (figure 05).

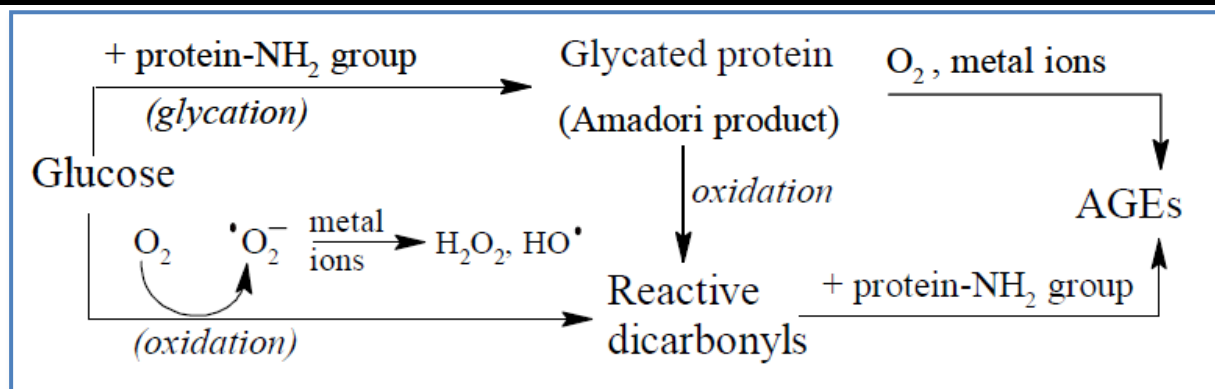


Figure 05 : Les voies de formation des produits de glycation avancés (AGEs) (Mohora et al., 2007).

I.7.3.2. Voie des polyols

ROS est généré à plusieurs étapes au cours de ce processus. Dans l'hyperglycémie, il y a métabolisme du glucose améliorée par le polyol (Sorbitol), ce qui entraîne également la production accrue de O₂[•] sources enzymatiques de production augmentée les espèces réactif de diabète comprennent NOS, le NAD (P) H oxydase et la xanthine oxydase (Tomasz et al., 2002). Dans des conditions physiologiques normales (normoglycémique), le glucose est métabolisé en glucose-6-phosphate par l'héxokinase puis dirigé soit dans la voie de la glycolyse, soit dans la voie des pentose-phosphates. Le métabolisme du glucose par la voie des polyols représente un faible pourcentage (3%) de l'utilisation totale du glucose en conditions normoglycémique. Dans le diabète, lorsque le taux du glucose augmente, l'héxokinase est alors saturée et le glucose en excès est en partie métabolisé par la voie des polyols dans les tissus insulino-indépendants (a peu près 30% du glucose), comme les reins, le tissu neuronal ou les microvaisseaux rétinien (l'absorption du glucose est proportionnelle a sa concentration sanguine) (Gonzalez et al., 1984).

Cette voie fait intervenir deux enzymes: l'aldose réductase et la sorbitol déshydrogénase. L'aldose réductase, qui n'est active qu'à de fortes concentrations du glucose du fait de sa faible affinité pour celui-ci, réduit le glucose en sorbitol en utilisant comme cofacteur le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit (NADPH,H⁺) provenant de la voie des pentose-phosphates. et qui sera oxydée en NADP⁺. L'expression de cette enzyme semble augmentée dans le diabète (Yabe-Nishimuraa, 1998).

Puis la sorbitol déshydrogénase oxyde une partie du sorbitol formé en fructose en utilisant comme cofacteur le nicotinamide adénine dinucléotide oxydé (NAD⁺). L'activation de la voie des polyols due à une hyperglycémie a de nombreuses conséquences physiologiques qui peuvent expliquer l'élévation d'espèces radicalaires. Elle conduit à l'accumulation de sorbitol donc un

stress osmotique intracellulaire de fructose et une altération du potentiel redox des cellules (diminution des rapports $\text{NADPH,H}^+/\text{NADP}^+$ et $\text{NAD}^+/\text{NADH,H}^+$) (Mohora et al., 2007) (figure 06).

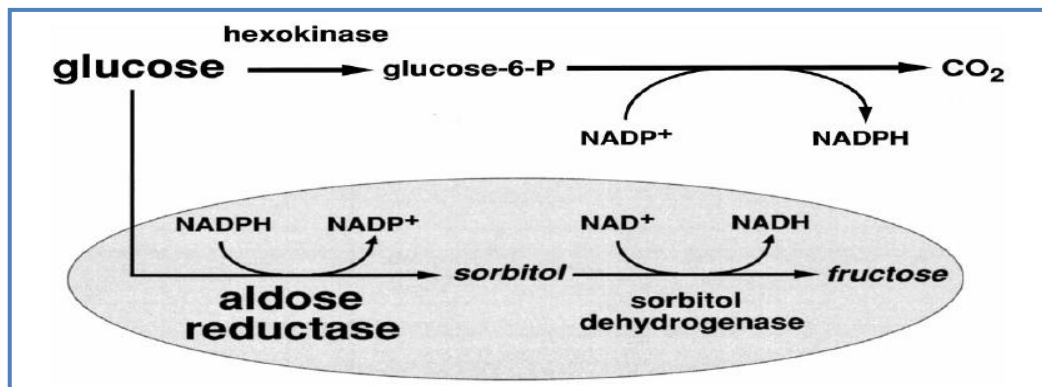


Figure 06 : Contribution de la voie du polyol. (Yabe-Nishimura, 1998).

La production accrue de fructose pourrait pour sa part, avoir une conséquence néfaste sur la glycation non-enzymatique des protéines intracellulaires. Le fructose présente en effet un pouvoir glyquant nettement supérieur à celui du glucose (7 fois plus actif que le glucose), du fait d'une proportion de la forme linéaire ouverte plus grande (Brownlee, 2001).

Le système thiorédoxine NADPH-dépendant qui joue un rôle important dans la détoxification de l'organisme des radicaux libres nécessite lui aussi des niveaux élevés de NADPH pour leur fonctionnement (Satish et al., 2005). L'oxydation du sorbitol en fructose induit une augmentation du rapport NADH/NAD^+ . Le NADH,H^+ est cofacteur de différentes enzymes catalysant des réactions génératrices des radicaux libres. C'est le cas par exemple de la prostaglandine hydroperoxydase ou encore de la NADPH oxydase. L'épuisement en NAD^+ , peut également réduire l'activité d'enzymes dépendants de NAD^+ . Par exemple, l'altération de glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDHase) induirait une accumulation du glyceraldéhyde-3-phosphate et une orientation de son métabolisme vers la synthèse de novo du diacylglycérol (DAG) (Brownlee, 2001) (figure 07).

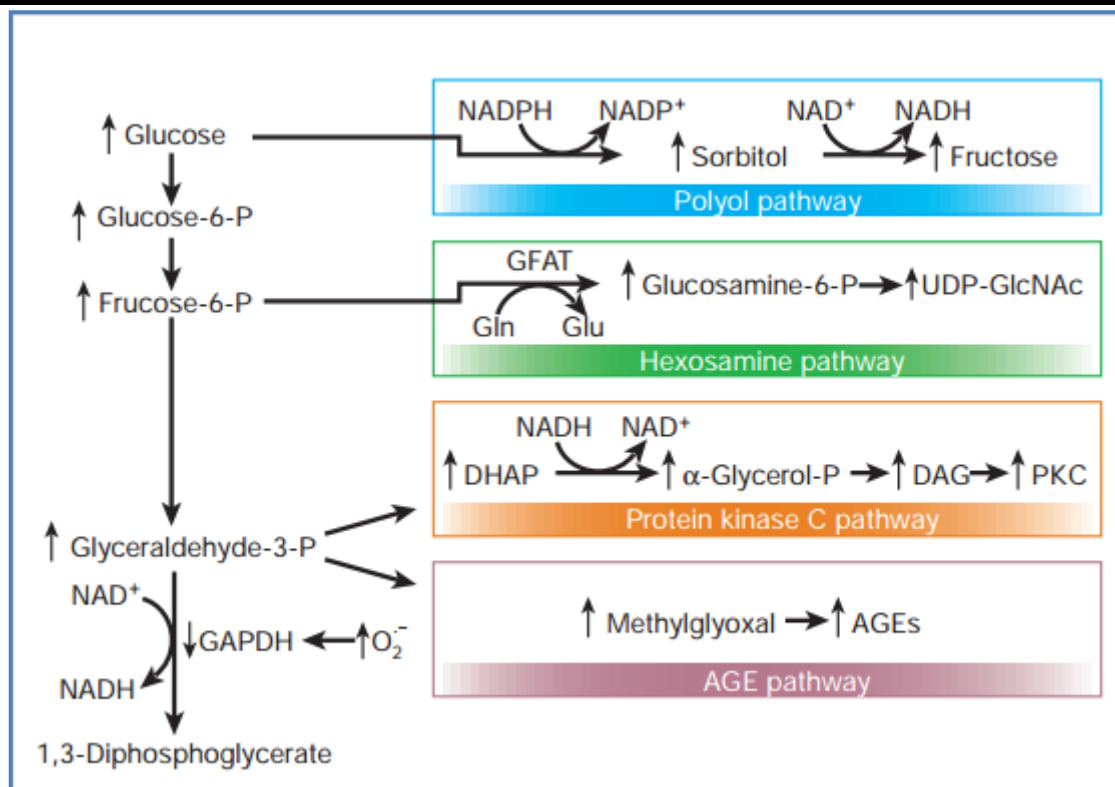


Figure 07: Multiples voies métaboliques du métabolisme du glucose sont favorisées dans le contexte de l'hyperglycémie (**Brownlee, 2001**).

En résumé, le stress oxydant résultant de l'activation de la voie des polyols joue un rôle prépondérant dans l'apparition des complications liées au diabète (**Delattre et al., 2005**).

I.7.3.3. Voie de la protéine kinase C

Une hyperactivité de la protéine kinase C (PKC) au cours du diabète dans de nombreux tissus est une des hypothèses avancées (figure 08). L'hyperglycémie induit une synthèse accrue de diacylglycérol (DAG) à partir des intermédiaires de la glycolyse, qui est un cofacteur activateur des différentes isoformes de la PKC (**Auberval, 2010**). L'augmentation de l'activité de l'enzyme induit une augmentation de l'expression des gènes néfastes pour la cellule et au contraire, diminue celle des gènes bénéfiques. En effet, elle augmente l'expression de facteurs vasoconstricteurs (endothéline-1) en diminuant ceux vasodilatateurs (NO). Elle induit également l'expression de gènes pro-inflammatoires et augmente la production de ROS par la NADPH oxydase (**Brownlee, 2005**).

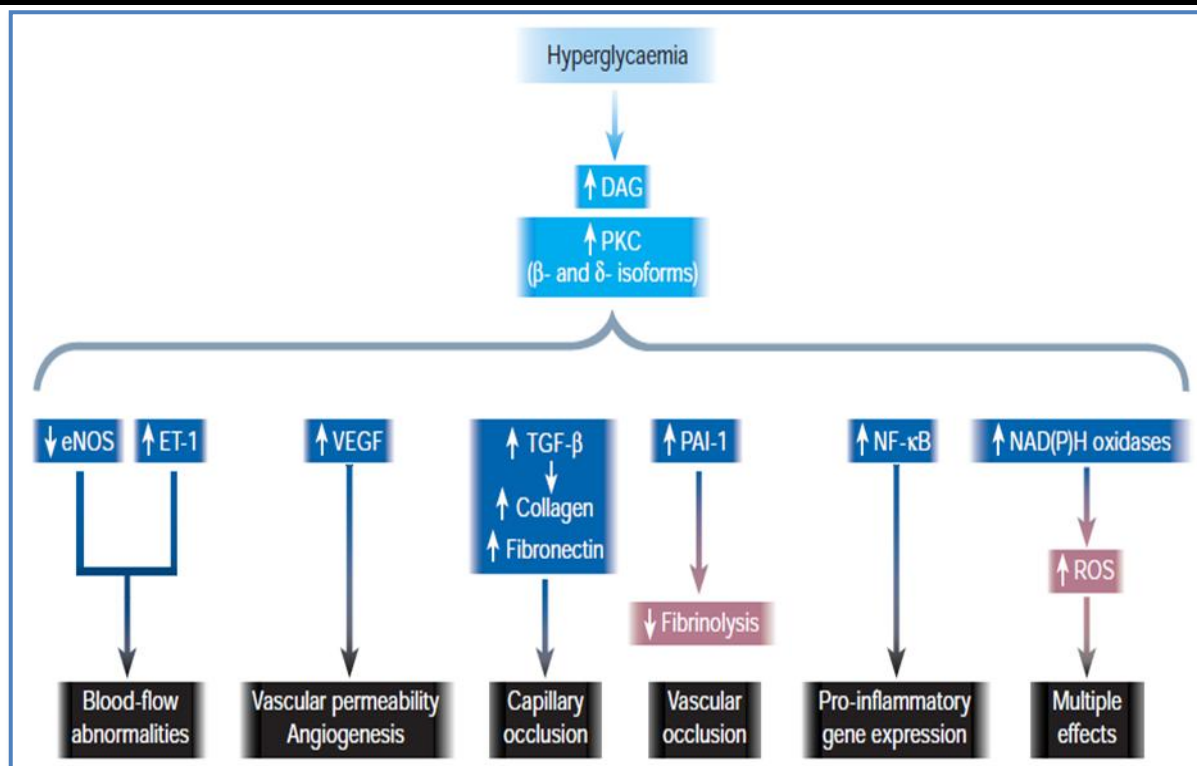


Figure 08 : Conséquences de l'activation de la PKC induite par l'hyperglycémie (Brownlee, 2005).

I.7.3.4. Glycation des protéines et formation des AGEs

L'hyperglycémie provoque également une glycation non-enzymatique des protéines avec formation de produits de glycation avancés (AGE pour advanced glycation end products). Après formation d'un complexe protéine – glucose réagit avec la fonction amine N-terminal des protéines ou d'un acide aminé, le plus souvent une lysine ce qui permet la formation d'une base de Schiff qui se réarrange en produit d'Amadori (réversible) (Auberval, 2010), puis cétoamine (peu réversible), les protéines glycatées s'amarrent pour former des AGE (irréversible). Ceux-ci s'accumulent dans certains tissus (comme les membranes basales capillaires) et en chélatant d'autres protéines (par exemple les lipoprotéines en modifiant in fine la structure et la fonction. Les AGE tamponnent aussi l'oxyde nitrique(NO) dont l'effet vasodilatateur est ainsi neutralisé. Enfin, une liaison à leurs récepteurs présents sur les cellules endothéliales et les macrophages induit une formation de radicaux libres (les anions superoxydes), de cytokines ...etc. (Martin, 2006) (figure 09).

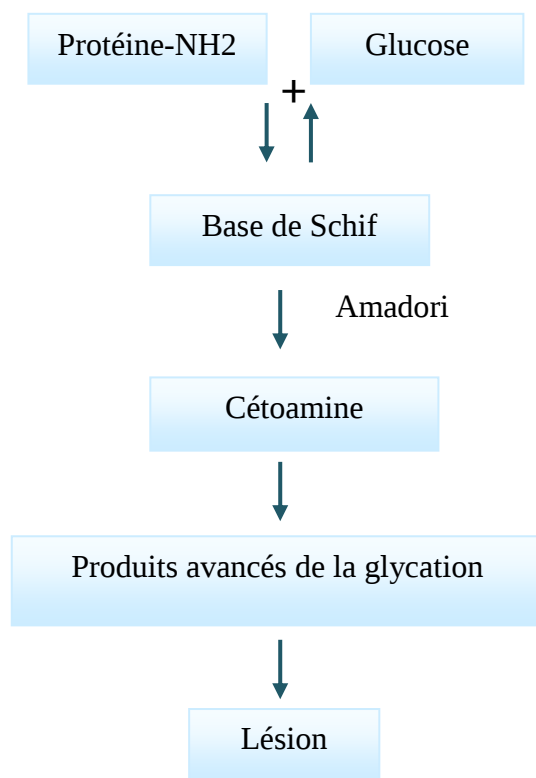


Figure 09 : Glycation non- enzymatique des protéines (**Martin, 2006**).

I.8. Phytothérapie et diabète

Le traitement actuel du diabète est efficace dans la baisse de la glycémie, cependant le contrôle adéquat quotidien de la glycémie est très difficile à atteindre dans la plupart des cas, ce qui conduit à long terme à l'émergence de complications très sérieuses. L'essor récente la phytothérapie offre une opportunité pour trouver des molécules naturelles susceptibles d'exercer des effets bénéfiques sur la régulation du métabolisme glucidique en évitant les effets secondaires des substances synthétiques (**Eddouks et al., 2007**). Les plantes ont été utilisées dans un but thérapeutique dans la plupart des domaines de la pathologie (**Jean-Louis, 2014**). L'Algérie de part sa position géographique présente une grande diversité de biotope occupée par une importante richesse floristique. Ses écosystèmes forestiers se caractérisent par une richesse floristique remarquable, certains représentent des paysages d'intérêt mondial (**Benabadji et al., 2007**). La phytothérapie du diabète a été longtemps très empirique et nous avons toute une série de plantes utilisées en médecine traditionnelle contre le diabète de type 2 qui ne sont pas à retenir dans un traitement moderne (**Goetz, 2007**). Les études en laboratoire montrent souvent les extraits de plantes agissant sur l'hyperglycémie, ou aussi agissant sur diabète provoqué chez l'animal par la streptozotocine ou l'alloxane comme l'étude de **Touaibia et al (2014)**.

II. Plantes médicinales

Les plantes médicinales sont pour nous les végétaux jouissant de propriétés médicamenteuses et qu'on emploie dans le but de conserver ou rétablir la santé de l'homme. **(Bossu, 1872)**. Il est aujourd'hui largement reconnu que le monde végétal constitue la source majeure de médicaments, grâce à la richesse des produits dits du métabolisme secondaire, celui-ci produit des molécules variées permettant aux plantes de contrôler leur environnement animal et végétal. Les plantes sont une source inépuisable de substances biochimiques : tanins, glucosides, mucilages, flavonoïdes, saponines, résines, gommes etc., et qui procurent des propriétés curatives appréciables et qu'aucune chimie synthétique et combinatoire ne peut nous offrir **(Eddouks et al., 2007)**.

La recherche de molécules bioactives d'origine naturelle constitue d'ailleurs un des axes prioritaires de l'industrie pharmaceutique algérienne mais également des médecins et des chimistes cherchent à mieux connaître le patrimoine des espèces spontanées utilisées en médecine traditionnelle **(David et al., 2007)**.

II.1. Famille des *Myrtacées*

Est une grande famille de plantes ligneuses dicotylédones, contenant plus de 5650 espèces organisées dans 130 à 150 genres. Reconnu comme la huitième plus grande famille de plantes à fleurs, il comprend plusieurs genres écologique exceptionnelle et économique pertinence dans le monde entier. La famille se produit principalement dans l'hémisphère sud. Il a des centres de diversité dans le tropique humide, en particulier en Amérique du Sud, en Australie et Asie tropicale avec des événements en Afrique et en Europe **(Dario et al., 2012)**.

II.1.1. *Myrtus nivellei*

II.1.1.1. Description botanique

Le genre *Myrtus* se caractérise par : calice supère ,ordinairement à cinq divisions persistantes ; corolle presque toujours à cinq pétales insérés sur le calice; étamines en nombre indéfini, libres et insérées sans ordre symétrique au pourtour d'un disque épigyne, à anthères biloculaires, ovaire à deux ou trois loges, renfermant chacune un grand nombre d'ovules, un seul style surmonté d'un stigmate simple; baie couronnée par le calice, offrant une à trois loges qui renferment des graines nombreuses courbées **(Audouin, 1827)**.

Myrtus nivellei est un grand arbuste à feuilles persistantes, avec une écorce grossière, fréquemment à 150 cm. de haut, des feuilles sessiles dégagent une huile essentielle agréablement

parfumée. Les fleurs sont multiples de cinq, avec un grand nombre d'étamines. Les pétales sont d'habitude blancs. Le fruit est une petite baie bleue-noire globose de 1 cm. de diamètre. Les fleurs sont fécondées avec du pollen par des insectes et les graines dispersées par les oiseaux qui se nourrissent des baies (**Molino, 2005**) (figure 10).



Figure 10: Photographie d'espèce *Myrtus nivellei* (**Molino, 2005**).

II.1.1.2. Nomenclature et systématique

Noms communs :

- Anglais : Saharan myrtle
- Français : Myrte du Sahara (**Molino, 2005**)

Classification:

- **Règne :** Plantae
- **Embranchement:** Magnoliophyta
- **Sous-classe :** Rosidae
- **Ordre :** Myrtales
- **Famille :** Myrtaceae
- **Genre :** Myrtus
- **Espèce :** *Myrtus nivellei* (**Bahrke, 2008 ; Paul, 2012**).

II.1.1.3. Utilisation traditionnelle

Cette espèce est largement utilisée dans la médecine traditionnelle en raison de ses propriétés astringentes et balsamiques (**Guido, 2004**). Il est utilisé pour les problèmes du foie. Dans la région de Tassili, l'utilisation habituelle est une décoction d'une poignée de feuilles mélangé avec le lait de chèvre et chauffé sur charbon de bois (**Molino, 2005**). L'étude de **Touaibia et al (2015)** confirmé que L'extrait méthanolique de *Myrtus niveli* i n'a pas causé de mortalité dans le déménagement à des doses allant jusqu'à 1000 mg / kg. Par conséquent, suggèrent que DL50 par voie orale des doses testées de l'extrait est supérieure à 1000mg / kg.

Ainsi, cet extrait peut être considérée sans danger. La pharmacopée traditionnelle ne présente pas de toxicité à l'utilisation de cette plante.

II.1.1.4. Composition chimique

Les propriétés antioxydantes et la composition d'extrait d'éthanol obtenu à partir de baies de myrte ont été étudiées, se concentrant principalement sur des composés tels que anthocyanes et des flavonoïdes qui sont pensés pour être responsables de leurs effets antioxydants (**Carlo et al., 2010**). L'un des principaux constituants de l'huile essentielle de la famille *Myrtaceae* est le 1,8-cinéole. L'huile essentielle obtenue par distillation à la vapeur d'eau est également important en parfumerie. L'huile essentielle des feuilles de *Myrtus communis* de Turquie contient 1,8-cinéole, linalol, acétate de myrtényle et myrténol comme principaux composants (**Akin et al., 2010**).

II.2. Famille des Poacées

Egalement connu sous le nom Graminées (**Ronicely et al., 2014**), une très grande famille qui comprend environ 500 genres et 8000 espèces d'herbes, (**Negrelle et al., 2007**). La famille des Poaceae est l'une des familles les plus importante parce qu' il couvre plus d'un tiers de la surface des terres et représente l'un des principaux sources de nourriture pour les humains et les pâturages et les animaux domestiques (**Massimo, 1996**). Les espèces de cette famille représentent localement dans le Sahara algérien (**Molino, 2005**).

II.2.1. *Cymbopogon schonenthus*

II.2.1.1. Description botanique

Une graminée vivace, formant des touffes denses à la base et de nombreuses érections. Les feuilles sont linéaires, robuste et fortement courbé. L'inflorescence est contracté à la base, devient plus souple vers l'extrémité et est protégé par spathe distinctif. Chaque pic contient une seule fleur. Entre les pointes, petits poils blanchâtres apparaissent. Les racines ont une odeur aromatique agréable. La floraison a lieu au printemps, habituellement Mars et Avril (**Molino, 2005 ; Glimn-Lacy et al., 2006**). Cette Poacée pousse en touffes épaisses. Les tiges florales dressées peuvent atteindre 60 centimètres et plus. Toute la plante dégage une odeur agréable en séchant. Plante vivace d'origine tropicale et afro-asiatique, elle est très répandue dans tout le Sahara (**Benchelah, 2004 ; Gregory, 2012**) (figure 11). En représenté localement dans le Sahara algérien (**Molino, 2005**).



Figure 11 : Photographie d'espèce *Cymbopogon schoenanthus* (Molino, 2005).

II.2.1.2. Nomenclature et systématique

Noms communs :

- Arabe: El Lemad , Idjhir
- Anglais : Foin,
- Français : Schoenanthé, Paille de la Mecque (Molino, 2005).

Classification :

- **Règne :** Plantae
- **Embranchement:** Tracheophyta
- **Classe :** Liliopsida
- **Ordre :** Poales
- **Famille :** Poacées
- **Genre :** *Cymbopogon*
 - **Espèce :** *Cymbopogon schoenanthus* (Shah et al., 2011 ; Bahrke, 2008 ; Rastogi, 2009)

II.2.1.3. Utilisation traditionnelle

Cymbopogon schoenanthus appartient à la famille Poacée (graminées) a un caractère sédatif, des propriétés digestives et aromatiques, avec son effet insecticide (Katikia, 2012). Est une herbe aromatique culinaire utilisée dans plusieurs préparations de viande et de salade ou servi avec le thé en raison de son arôme agréable et localisée dans d'Afrique du Nord, *Cymbopogon schoenanthus* est également utilisé dans la médecine populaire (Mahmoud, 2013).

II.2.1.4. Composition chimique

Les études sur les phytoconstituants de cet espèces ont documenté la présence de tanins, des saponines, des flavonoïdes, des phénols, des anthraquinones, des alcaloïdes, désoxy sucres, et divers constituants d'huiles essentielles (Christopher, 2014). L'huile a prouvé son efficacité

pour traiter une grande variété de problèmes de santé (**Wats, 2014**). Les flavonoïdes et les composés phénoliques provenant de ces plantes ont été rapportés comme piègeurs de radicaux libres puissants (**Joseä, 2005**).

II.3. Famille des *Asteracées*

Est l'une des plus grandes plantes à fleurs, cette famille avec environ 1535 genres et 23.000 espèces. Elle comprend de nombreuses espèces économiquement importantes telles que le tournesol, la laitue, et artichaut, ainsi que de nombreuses plantes ornementales (**Ki-Joong et al., 2005**). L' *Astéracée*, également nommé *Composée*, est la plus grande famille des angiospermes en termes de nombre d'espèces, constituent environ 8-10% des plantes à fleurs. Bien qu'il existe de nombreux arbres et arbustes, la majorité des espèces d'*Asteracée* sont herbacées, et ils sont facilement reconnaissables par une suite de caractères, y compris les anthères fusionnées, un fruit avec un seul ovule, et une inflorescence spécialisée appelée capitule (**Sònia et al., 2010**). Ils sont localisés dans l'Algérie sur les montagnes du Sahara central (**Molino, 2005**).

II.3.1. *Nauplius graveolens*

II.3.1.1. Description botanique

Un semi-arbuste qui peut atteindre 50 cm, les tiges sont blanchâtres en haut, s'est densément ramifié et s'est répandu. Les feuilles vertes brillantes sont profondément coupées et couvertes de poils denses. Les fleurs forment un grand capitule de 1-2 cm. de large, un involucre formé par des bractées dures qui s'étendent au-delà du capitule. Le fruit est de petits akènes couverts de poils denses (**Molino, 2005**) (figure 12).



Figure 12: Photographie d'espèce *Nauplius graveolens* (Molino, 2005).

II.3.1.2. Nomenclature et systématique

Noms communs :

- Arabe: Tafssa
- Anglais : Fragrant oxeye
- Français : Asterolide du désert (Molino, 2005).

Synonymes :

Asteriscus graveolens (Forssk.) Less., a les synonymes *Bubonium graveolens*, *Ostéospermum graveolens* ou *Nauplius graveolens* (Greuter, 1997).

Classification :

- Règne : Plantae
- Embranchement: Magnoliophyta
- Classe : Magnoliopsida
- Ordre : Asterales
- Famille : Asteraceae
- Genre : *Asteriscus*
- Espèce : *Nauplius graveolens* (Guignard et al., 2011).

II.3.1.3. Utilisation traditionnelle

Nauplius graveolens est utilisé pour la blennorragie, le diabète, Diarrhée, névralgie faciale, le mal de tête (met un cataplasme pour des adultes et l'infusion pour des enfants), des problèmes pulmonaires et la sinusite. Il est parfois ajouté au thé. C'est beaucoup de pâturage l'apprécié (Quezel et Santa,1962).

Le genre *Nauplius* se compose de huit espèces et cinq sous-espèces (Gregory, 2012). Les plantes de ce genre sont connues pour contenir des composés ayant un potentiel anti-tumoral,

antimicrobien, anti-inflammatoire, et elles sont également connues pour le traitement des plaies infectées. L'huile essentielle de *Nauplius graveolens* présente une activité antibactérienne contre les bactéries Gram positif et des bactéries Gram-négatives, et est également montrée une activité antifongique. Une attention considérable a été accordée au genre *Asteriscus* à partir duquel principalement des sesquiterpènes ont été rapportés, isolés à partir des parties aériennes de certaines espèces (Sined, 2012).

II.3.1.4. Composition chimique

Les alcaloïdes pyrrolizidine sont des métabolites caractéristiques de plusieurs genres des plantes de la famille *Asteraceae* (Eva et al., 2014). À notre connaissance, seules deux études ont été publiées concernant la composition chimique de *Nauplius graveolens*; la première était sur l'huile essentielle de la partie fleurie de *Nauplius graveolens* recueillie dans le Sinaï (Egypte), à partir de laquelle 49 composés ont été identifiés par CG/SM et les principaux composants étaient 1,5-dihydroxy-6,7-diméthyl-octa-3,5-diène, α -pinène, le cédrene, α -phellandrene et himachalène ; la deuxième était par Cheriti et al. qui ont étudié la composition chimique de l'huile essentielle des feuilles et des fleurs de *Nauplius graveolens* du Sud-ouest d'Algérie. Les analyses ont été réalisées par GC et GC / MS. Le 1,8-cinéole et le β -cadinol ont été signalés comme constituants principaux dans les deux organes (Gregory et al., 2012).

II.3.2. *Artemisia judaica*

II.3.2.1. Description botanique

Un semi-arbuste vivace très rameux formant de grosses touffes de 60 à 80 centimètres de haut, aux petites feuilles argentées et aux capitules jaune pâle (figure 13). Les inflorescences sont plus grosses que celles des autres armoises. Espèce très parfumée (Benchelah, 2004). Les fleurs sont groupées en jaune pâle, discoïde, têtes hémisphériques 5-10 mm. de diamètre, entourées de bractées laineuses et contenant 10 à 20 fleurs. Les fruits sont de petits akènes ne dépassant pas 5 mm en taille. Le feuillage de la plante produit une odeur agréable lorsqu'elles sont écrasées et une sensation amère si goûtée. Il fleurit au début du printemps (Molino, 2005).

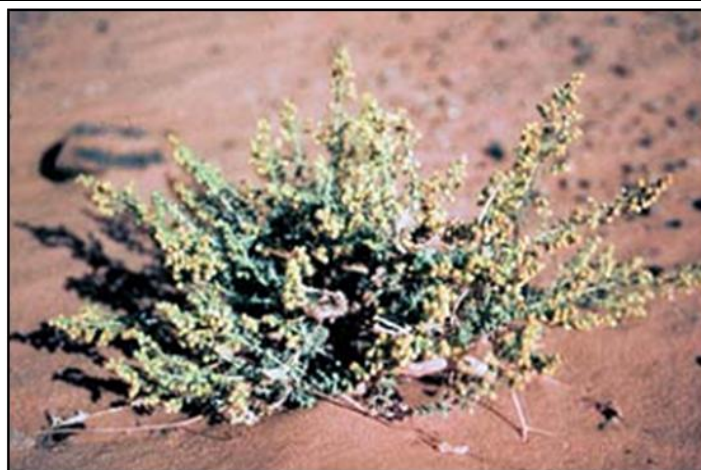


Figure 13 : Photographie d'espèce *Artemisia judaica* (Molino, 2005).

II.3.2.2. Nomenclature et systématique

Noms communs:

- Arabe : baatharan, baethran ou "shih" (María, 2012).
- Anglais : Judean absinthe
- Français : armoise de Judée (Molino, 2005).

Classification:

- **Règne :** Plantae
- **Embranchement:** Spermatophyta
- **Classe :** Magnoliopsida
- **Ordre :** Asterales
- **Famille :** Asteraceae
- **Genre :** *Artemisia*
- **Espèce :** *Artemisia judaica* (Chenoune, 2005 ; Tela Botanica.(2013)).

II.3.2.3. Utilisation traditionnelle

Des espèces d'*Artemisia* sont fréquemment utilisées pour le traitement des maladies telles que le malaria, l'hépatite, le cancer, les inflammations et les infections par des champignons, des bactéries et les virus. Certaines espèces d'*Artemisia* sont utilisées pour l'élaboration de couronnes aromatiques, et comme une source des huiles essentielles utilisées dans l'aromatisation (María, 2012).

II.3.2.4. Composition chimique

Les études sur ce genre montrent que les composés sont principalement attribuables aux huiles essentielles. Les principaux constituants, qui représentent environ 70% des huiles

essentielles, semble être camphène, β -camphène, l'iso armoise cétone, 1-camphre, le β -caryophyllène et le β -pinène. D'autres composés non volatils comprennent Sesquiterpénoïdes, des flavonoïdes et des coumarines, ainsi que les protéines (telles que la β -galactosidase, β -glucosidase), des stéroïdes (par exemple B-sitostérol et du stigmastérol) sont également connus dans ces espèces **(Sourav, 2012)**. D'autre étude sur *Artemisia herba-alba* montre la présence d'une quantité importante de p-cymène et des autres composés comme chémotypes (davanone, 1,8-cinéole, chrysanthenone, cis-chrysanthenol, cischrysanthenyl acétate) **(Sofia et al., 2004)**.

Deuxième partie

Matériels et Méthodes

I. Matériels

I.1. Matériel végétal

Nauplius graveolens, *Myrtus nivellei*, *Cymbopogon schoenanthus* et *Artemisia judaica* Sont récoltées au Sahara algérien dans la région de Tamanrasset et sont identifiées par Chehema Abed el Majid professeur à l'université d'Ouargla. La récolte est réalisée le mois de Mai 2014. Ces plantes sont ensuite séchées à l'air libre à l'obscurité puis stockées jusqu'à leur utilisation.

I.1.1. Zone d'étude (Tamanrasset)

Située à l'extrême Sud du Pays, la Wilaya de Tamanrasset s'étend sur une superficie de 557906,25Km² soit le ¼ du territoire national avec une bande frontalière de 1200 Km (**Agence Nationale de Développement de l'Investissement, 2014**). Elle est limitée : Au Nord, par la Wilaya de Ghardaïa. Au Nord-est, par la Wilaya d'Ouargla. A l'Est, par la Wilaya d'Illizi. A l'Ouest, par la Wilaya d'Adrar. Au Sud-est, par le Mali. Au Sud-ouest, par le Niger (**Agence Nationale d'Intermédiation et de Régulation Foncière, 2011**) (figure 14).

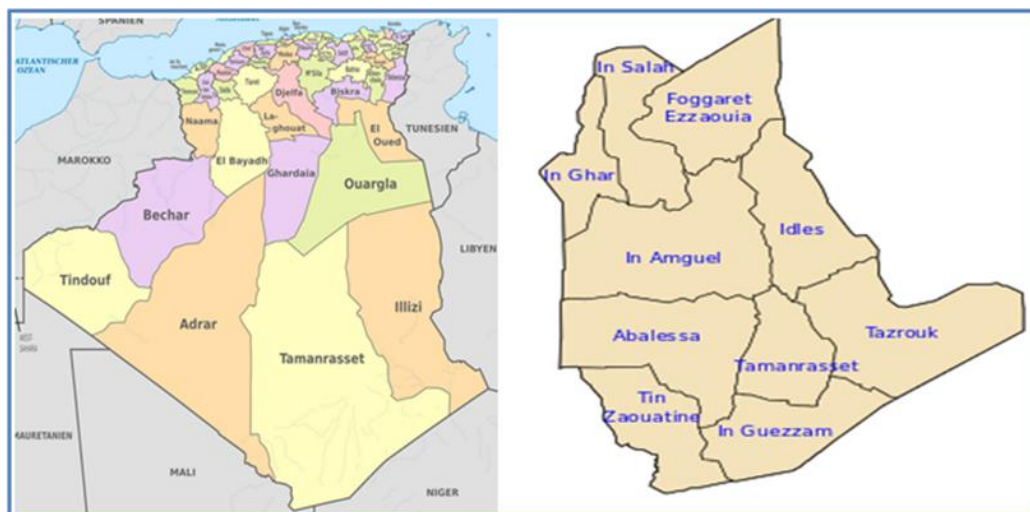


Figure 14 : Présentation géographique de la zone d'étude Tamanrasset (Agence Nationale de Développement de l'Investissement, 2013).

I.2. Souches microbiennes utilisées

Les souches microbiennes utilisées sont des souches de référence de l'American type culture collection (ATCC) et des souches cliniques disponibles dans notre laboratoire, conservées à 4 °C dans des tubes à essais contenant la gélose inclinée.

❖ Les bactéries Gram négatif

➤ *Escherichia coli* ATCC 25922

C'est l'espèce dominante de la flore aérobie du tube digestif. *Escherichia coli* est habituellement une bactérie commensale. Elle peut devenir pathogène si les défenses de l'hôte se trouvent affaiblies ou si elle acquiert des facteurs de virulence particuliers (**Nauciel et al., 2005**).

➤ *Serratia marcescens*

Serratia est un genre de bactérie à coloration gram négatif appartenant à la famille des Enterobacteriaceae. Cette bactérie est rarement pathogène, mais elle est fréquemment présentée dans l'environnement hospitalier et certaines souches sont responsables d'infections nosocomiales (infections urinaires, suppurations diverses, septicémies, endocardites...). *Serratia marcescens* est résistant à l'ampicilline, les macrolides et les céphalosporines de première génération. Le traitement privilégié pour *Serratia marcescens* est un aminoside comme l'amikacine, avec un bêta-lactamine antipseudomonale. D'autres antibiotiques efficaces comprennent la gentamicine, quinolones et les céphalosporines de nouvelle génération (Nauciel et al., 2005).

❖ Les Bactéries Gram positif

➤ *Enterococcus faecalis*

Le genre *Enterococcus* est constitué de cocci à Gram positif groupé par paires ou en courtes chainettes. Les espèces le plus fréquemment isolées chez l'homme *E. faecalis* et *E. faecium*. Les entérocoques peuvent être impliqués dans des infections urinaires, des endocardites avec une résistance aux glycopeptides, elle peut intéresser la vancomycine seule ou l'ensemble des glycopeptides (Nauciel et al., 2005).

➤ *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

Les staphylocoques sont des cocci à gram positif qui tendent à se grouper en amas (Nauciel et al., 2005) irrégulier à la façon d'une grappe de raisin et un germe aérobie- anaérobie facultatif (Avril, 2000), doit être cultivé facilement sur les milieux usuels et aussi sur des milieux riches en NaCl et son non d'espèce à l'aspect pigmenté de ses colonies. La bactérie est très répandue chez l'homme et dans de nombreuses espèces animales. Il développe rapidement des résistances aux antibiotiques et les souches hospitalières ne sont souvent sensibles qu'aux glycopeptides (Nauciel et al., 2005).

I.3. Matériel animal

I.3.1. Présentation des animaux

Dans cet étude nous avons utilisé 35 rats femelles de type wistar Albinos de l'Institut Pasteur d'Alger (I.P.A.), âgés de 12 semaines. Pesant entre 192g et 232g au début de l'expérimentation.

I.3.2. Condition d'élevage

Les rats ont été séparés dans des cages aléatoirement. Ils ont été libres et accès à l'eau et l'alimentation (maïs, son de blé, avec suppléments: vitamines E, A et D3, acides aminés, calcium, sels). Ces rats ont été soumis à une période d'adaptation d'une semaine environ, aux

conditions de l'animalerie; à une température de (22°C), ils sont soumis à l'alternance naturelle de jour et de nuit correspond 12h de jour et de nuit. Sur la base des cages est déposée une épaisse couche de copeaux de bois renouvelée deux fois par semaine.

I.4. Produits chimiques et réactifs

AlCl₃; magnésium; Folin Ciocolteu; 2,2'-diphényle-1-picryl hydrazyl (DPPH); acide ascorbique; acide galique; rutine; diméthyle sulfoxyde (DMSO); gélatine; molybdate; acide sulfurique (H₂SO₄); TPTZ (tripyridyltriazine); FeCl₃; acide acétique; acétate de sodium; alloxane; acide trichloroacétique (TCA); Acide thiobarbiturique (TBA); acide salicylique; butylhydroxytoluène (BHT); acide dithio-bis(2-nitrobenzoïque) (DTNB) = réactif Ellman; glutathion réduit (GSH); tris; NaCl; bleu de comassie; sérum albumine bovin (SBA); acide phosphorique (H₃PO₄); eau oxygénée (H₂O₂); méthanol; chlorure d'hydrogène (HCl).

II. Méthodes

II.1. Extraction des polyphénols

Deux méthodes différentes ont été utilisées dans le but de préparer les extraits phénoliques des plantes étudiées.

II.1.1. Préparation d'extraits hydroéthanoliques

Pour extraire les substances bioactives contenues dans les deux plantes : *Cymbopogon schoenanthus* (EHCS) et *Artemisia judaica* (EHAJ), nous avons utilisé la méthode d'extraction assistée par ultrason (EAU) (figure 15).

L'EAU est une technique peu onéreuse, utilisable avec n'importe quel type de solvant et simple à mettre en place. En effet, l'extraction peut être réalisée de manière très simple en utilisant un bain à ultrasons ce qui par ailleurs permet d'effectuer plusieurs extractions simultanément ou via une sonde ultrasonore combinée à un agitateur (**Wang et al., 2006; Vinatoru et al., 1997**). **Principe**

Les effets mécaniques des ultrasons induisent une plus grande pénétration du solvant dans les matériaux cellulaires et améliorent le transfert de masse. Les ultrasons dans l'extraction peuvent également perturber les parois cellulaires, facilitant la libération de leur contenu. Par conséquent, l'efficacité de rupture des cellules et du transfert de masse sont cités en tant que deux facteurs principaux menant aux bonnes performances de l'extraction avec la puissance ultrasonique (**Mason et al., 1996**).

II.1.2. Préparation d'extraits aqueux

Traditionnellement, la décoction dans l'eau est déjà une méthode d'extraction les plus largement utilisée dans la médecine traditionnelle. Cette méthode offre la simplicité et la commodité. Temps de décoctions varient pour différentes prescriptions et les herbes peuvent être

séparés ou combinés (**Xiaosuo et al., 2003**). L'extraction par décoction a été faite pour des deux plantes : *Nauplius graveolens* (EANG) et *Myrtus nivellei* (EAMN) selon **Li et al (2007)**.

Cette méthode a été faite par décoction de la plante étudiée dans l'eau distillée à raison de 5% (P/V) pendant 30 min dans bain marie à 100°C. Après filtration l'extrait a été évaporé à 45°C à l'aide d'un évaporateur rotatif (Büchi Rotavapor R- 200)(annexe) jusqu'à l'obtention d'un résidu sec. Enfin ce résidu sec a été conservé à une température de +4°C (figure 15)

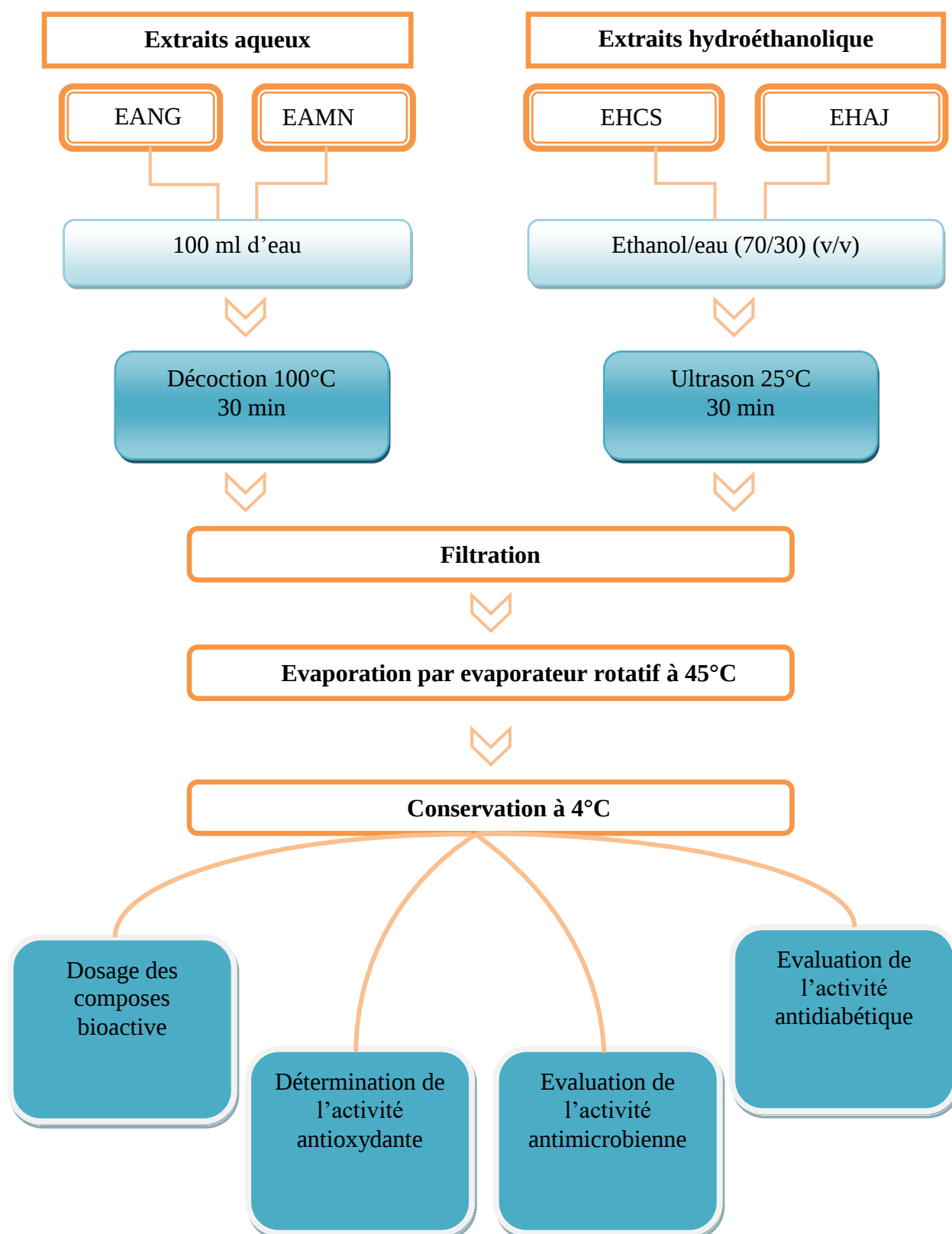


Figure 15: Protocole de préparation de différents extraits.

EANG : extrait aqueux de *Nauplius graveolens*, **EAMN** : extrait aqueux de *Myrtus nivellei*, **EHCS** : extrait hydroéthanolique de *Cymbopogon schoenanthus*, **EHAJ** : extrait hydroéthanolique d'*Artemisia judaica*.

Le rendement d'extraction des différents extraits a été déterminé selon la formule suivante :

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

R : Rendement.

PEB : Poids de l'Extrait Brut (g).

PMV : Poids de matière végétale (g) (**Mahmoudi, 2013**).

II.2. Tests phytochimiques

Les tests phytochimiques sont réalisés sur les extraits aqueux : EANG et EAMN et les extraits hédroéthanoliques : EHCS et EHAJ dans le but de mise en évidence l'existence de quelques métabolites secondaires :

❖ Recherche des alcaloïdes

1ml d'extrait végétal aqueux et hédroéthanolique sont additionné d'une goutte de HCl concentré, la solution obtenue est ajoutée 2 goutte de réactif de Dragendorff. L'apparition d'un précipité ou d'une coloration brun-rougeâtre indique la présence d'alcaloïdes (**Bagre et al., 2007**).

❖ Recherche des polyphénols

2mL de chaque extrait est ajouté une goutte de solution alcoolique de chlorure ferrique ($FeCl_3$) à 2%. Le chlorure ferrique provoque en présence de dérivés polyphénoliques l'apparition d'une coloration bleu noirâtre ou verte plus ou moins foncée (**Bidie et al., 2011**).

❖ Recherche des flavonoïdes

Pour mettre en évidence les flavonoïdes, la réaction dite à "la cyanidine" ou (réaction de Shibata) a été utilisée. 2mL de chaque extrait a été repris dans 5mL d'alcool chlorhydrique (4ml EtOH + 1ml HCl concentré). En ajoutant 2 à 3 copeaux de magnésium, il y a un dégagement de chaleur puis une coloration rose-orangée ou violacée est apparue (**Békro et al., 2007**).

❖ Recherche des polyterpènes et des stérols

A 5ml d'extrait végétal ajouter quelques gouttes d'anhydride acétique dans un tube à essai. Puis additionner 0,5 ml d'acide sulfurique concentré. L'apparition d'une couleur rouge intense indique la présence des terpènes et verte foncée indique la présence des stérols (**Bagre et al., 2007**).

❖ Recherche des saponosides

Pour mettre en évidence les saponosides, introduire 1ml d'extrait végétal dans un tube à essai. Après avoir agité pendant quelques minutes, la hauteur de mousse supérieur à 1cm et persistante après 15min de repos indique la présence des Saponosides (**Bidie et al., 2011**).

❖ Recherche des stéroïdes

Pour 1ml d'extrait végétal ajouter 0,5ml de solution d'acide acétique, est suivi par 0,5ml de H_2SO_4 concentré. Si la solution ne donne aucune couleur verte cela prouve la présence de stéroïdes non saturés. Dans un 2^{ème} tube, le même volume de H_2SO_4 est ajouté. La présence de la couleur rouge indique la présence des dérivés des stéroïdes (**Harborne et al., 1973 ; Trease et al., 1989**).

❖ Recherche des sucres réducteurs

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

II.3. Détermination des teneurs en principes actifs**II.3.1. Dosage des polyphénols**

Le réactif de Folin-Ciocalteu est constitué par un mélange d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et phosphomolibdique ($H_3PMo_{12}O_{40}$), il est réduit par les phénols en un mélange d'oxydes bleus de tungstène (W_8O_{23}) et de molybdène (Mo_8O_{23}). Cette coloration bleue dont l'intensité est proportionnelle aux taux de composés phénoliques présents dans le milieu donne un maximum d'absorption environs 750- 765nm (**Bonnaillie et al., 2012**).

La teneur en composés phénoliques totaux des extraits phénoliques a été déterminée selon La méthode de Folin-Ciocalteu. A 200µl de chaque solution d'extrait est ajoutée 1ml de réactif de Folin Ciocalteu (1/10) puis 0,8ml d'une solution de bicarbonate de sodium (7,5%) a été ajoutée. Après 30min, le contenu phénolique a été mesuré à 765nm avec UV-Vis spectrophotomètre (**Vuorela, 2005**).

La courbe d'étalonnage a été réalisée par l'acide gallique à différentes concentrations (20 - 100 µg/ml), dans les mêmes conditions de dosage. Les résultats sont ainsi exprimés en µg équivalent d'acide gallique par mg d'extrait sec (µg d'EAG/mg). Toutes les mesures sont répétées 3 fois (**Bonnaillie et al., 2012**).

II.3.2. Dosage des flavonoïdes

Les flavonoïdes possèdent un groupement hydroxyle (OH) libre, en position 5 qui est susceptible de donner un complexe coloré avec le chlorure d'aluminium. Les flavonoïdes forment des complexes jaunâtres par chélation des métaux (fer et aluminium). Ceci traduit le fait que le métal (Al) perd deux électrons pour s'unir à deux atomes d'oxygène de la molécule phénolique agissant comme donneur d'électrons (**Zhishen et al, 1999**).

La teneur d'extrait en flavonoïdes a été déterminée par la méthode de chlorure d'aluminium décrite dans **Bahorun et al (1996)**. Mettre 1ml de chaque solution d'extrait dans un tube à essai; Ajouter 1 ml d'une solution méthanolique de chlorure d'aluminium à 2% ; laisser incubé 60min à température ambiante. Lire les absorbances à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à 420nm. La même procédure a été réalisée pour la rutine à différentes concentrations en introduisant 1ml de cette dernière dans une série de tubes et en ajoutant 1 ml d' AlCl_3 à 2%. Le blanc est représenté par l'éthanol additionné d' AlCl_3 .

La concentration des flavonoïdes contenus dans les extraits végétaux a été calculée en se référant à la courbe d'étalonnage à base de rutine comme standard (10 -60 $\mu\text{g/ml}$), les résultats sont exprimés en μg équivalent de rutine par mg d'extrait sec. Toutes les mesures sont répétées 3 fois.

II.3.3. Dosage des tannins

La détermination de tannins dans les différents extraits a été réalisée par la même méthode de Folin Ciocalteu après précipitation des tannins par la gélatine selon la procédure décrite dans **Adewusi et al (2011)**

200 μl de chaque extrait sont homogénéisés avec 200mg de gélatine dans 200 μl d'eau distillée, Le mélange tannin- gélatine est laissé pendant 15min à 4°C, ensuite il est bien mélangé par un vortex et filtré par papier Whatman n°1. Les composés phénoliques non adsorbés (constituant le surnageant) sont dosés par la méthode de Folin Ciocalteu comme précédemment décrit après qu'on complète le volume prélevé à partir de surnageant 150 μl à 1ml. Les valeurs obtenues sont soustraites de la teneur en polyphénols totaux et exprimé en μg équivalent d'acide gallique par mg d'extrait sec.

II.4. Evaluation de l'activité antioxydante

II.4.1. Test de phosphomolybdate (PM)

Le test du pouvoir réducteur du phosphomolybdate est un essai direct qu'on emploie principalement pour mesurer la puissance des antioxydants non enzymatiques. Il repose sur la réduction des molybdates en molybdène en présence des extraits en donnant une coloration verte détectable par l'UV à une longueur d'onde de 695nm (**Prieto et al., 1999**).

Mettre 1ml de chaque solution d'extrait végétal dans un tube à essai; Ajouter 1 ml de solution de molybdate et incubé le mélange dans un bain marie à une température de 95°C pendant 90min. après on le laisse refroidir à température ambiante, puis on mesure l'absorbance à une longueur d'onde égale à 695nm.

Les différents extraits ont été traités de la même façon et pour tracer la courbe d'étalonnage (annexe) en prenant l'acide ascorbique comme un standard comparatif à différentes concentrations (0.2-1 mg/ml). Le test est répété 3 fois (Jayaprakasha et al., 2006).

II.4.2. Test du DPPH (diphenylpyryl-hydrazyl)

Lorsqu'une solution de DPPH (de couleur violette initialement) est mélangée avec celle d'une substance qui peut donner un atome d'hydrogène, alors cela donne naissance à la forme réduite (2) avec la perte de la couleur violette (bien qu'il y aurait devrait être une couleur jaune pâle résiduelle). Représentant le radical par $Z^{\bullet}$ et la molécule donneuse par AH, la réaction primaire est $Z^{\bullet} + AH = ZH + A^{\bullet}$ (figure 16).

Où ZH est la forme réduite et $A^{\bullet}$ des radicaux libres produit dans cette première étape. Ce dernier radical sera ensuite soumis à d'autres réactions qui contrôlent la stoechiométrie globale, qui est le nombre de molécules de DPPH réduites (décolorée) par une molécule du réducteur (Molyneux, 2004)

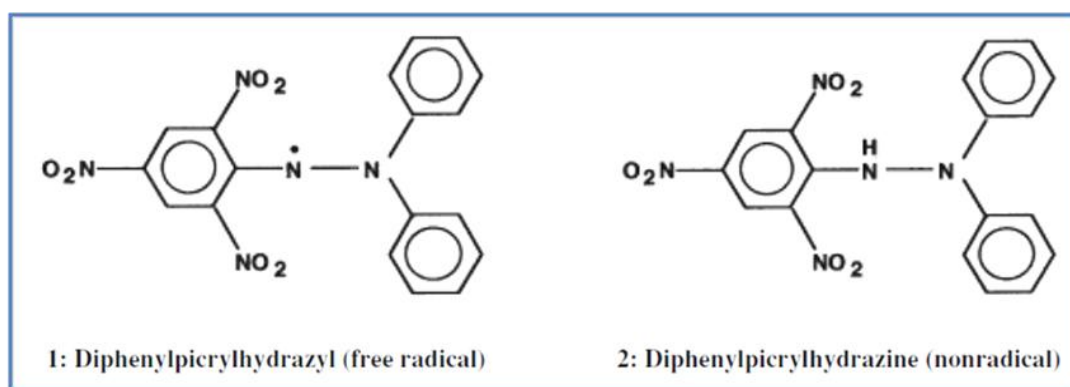


Figure 16 : Structure de DPPH et DPPH[•] (Molyneux, 2004).

A 50µl de chaque solution d'extrait à différentes concentrations (1000- 4000µg/ml) est ajouté 1ml de la solution méthanolique du DPPH à 0.01M. Parallèlement, un contrôle négatif est préparé en mélangeant 50µl de méthanol avec 1ml de la solution méthanolique de DPPH.

La lecture de l'absorbance est faite contre un blanc à 517nm après 30 min d'incubation à l'obscurité et à température ambiante. Le contrôle positif est représenté par une solution d'un antioxydant standard.

Pour tracer la courbe d'étalonnage en prenant l'acide ascorbique comme un standard à différentes concentrations (100- 220 µg/ml), dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons, le test est répété 3fois.

Effet de piégeage (%) ou pourcentage d'inhibition est calculé selon l'équation suivante :

$$I \% = A_0 - A_1 / A_0 \times 100$$

A0 : Absorbance de contrôle

A1 : Absorbance en présence d'essai ou échantillon standard (**Tailor et al., 2014**).

Les valeurs de l'IC50 ont été déterminées graphiquement par la régression linéaire. (**Bougandoura et al., 2012**).

II.4.3. Test de réduction du fer (FRAP Assay : Ferric Reducing Antioxidant Power)

Cette méthode correspond à la réduction d'un complexe tripyridyltriazine ferrique [(Fe(III)-TPTZ)₂] en un complexe tripyridyltriazine ferreux [(Fe(II)-TPTZ)₂] par un antioxydant (RH), à un pH bas pour maintenir la solubilité du fer. (Fe (II) -TPTZ a une couleur bleu intense et peut être contrôlé à 593 nm (figure 17) (**Réka et al., 2002**).

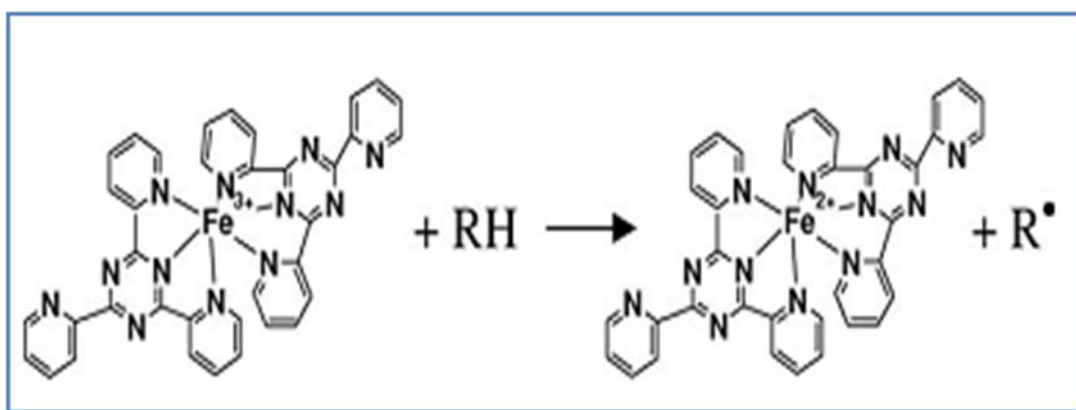


Figure 17 : Réaction d'essai de FRAP (**Tomasina et al., 2012**).

Mettre 50µl de chaque solution d'extrait (1mg/ml) dans un tube à essai, ajouter 1.5 ml de réactif de FRAP fraîchement préparé ensuite lire l'absorbance après 5min à 593 nm contre un blanc de réactif.

Pour tracer la courbe d'étalonnage en prenant l'acide ascorbique comme un standard comparatif, à différentes concentrations (20- 100µg/ml) mg/ml . Le test est répété 3 fois. (**Huang et al., 2005**).

II.5. Evaluation de l'activité antimicrobienne

L'activité antimicrobienne des extraits a été déterminée par la méthode de diffusion en milieu gélosé cité par **Meddour et al (2013)**.

Les différentes souches bactériennes ont été repiquées par la méthode des stries, puis incubées à 37°C pendant 18 à 24 heures afin d'obtenir une culture jeune et des colonies isolées qui ont servi par la suite à préparer l'inoculum de suspension bactérienne dans des tubes de solution d'eau physiologique stérile à 0.9 %, on a trempé un écouvillon dans la suspension et on a étalé la surface entière avec la gélose Mueller Hinton (GMH) à trois reprises. Après chaque

application, on a tourné la boîte de 60° environ en vue d'assurer une distribution homogène de l'inoculum.

Enfin, on a écouvillonné partout autour du bord de la surface de la gélose. Des disques de papier Wattman stériles (6 mm de diamètre) sont imprégnés d'extraits végétal repris avec le diméthyle sulfoxyde (DMSO) (1mg/ml) et déposés à l'aide d'une pince sur la surface du milieu GMH. Les boîtes de Pétri ont été incubées pendant 24 heures à 37°C (**Hambaba, et al 2012**).

II.6. Expérimentation animale

Après une période d'adaptation, les rats femelles ont été repartis en six lots de cinq rats. L'identification individuelle des rats se fait par numérotation au niveau de la queue. La figure 18 résume les différentes étapes du protocole expérimental

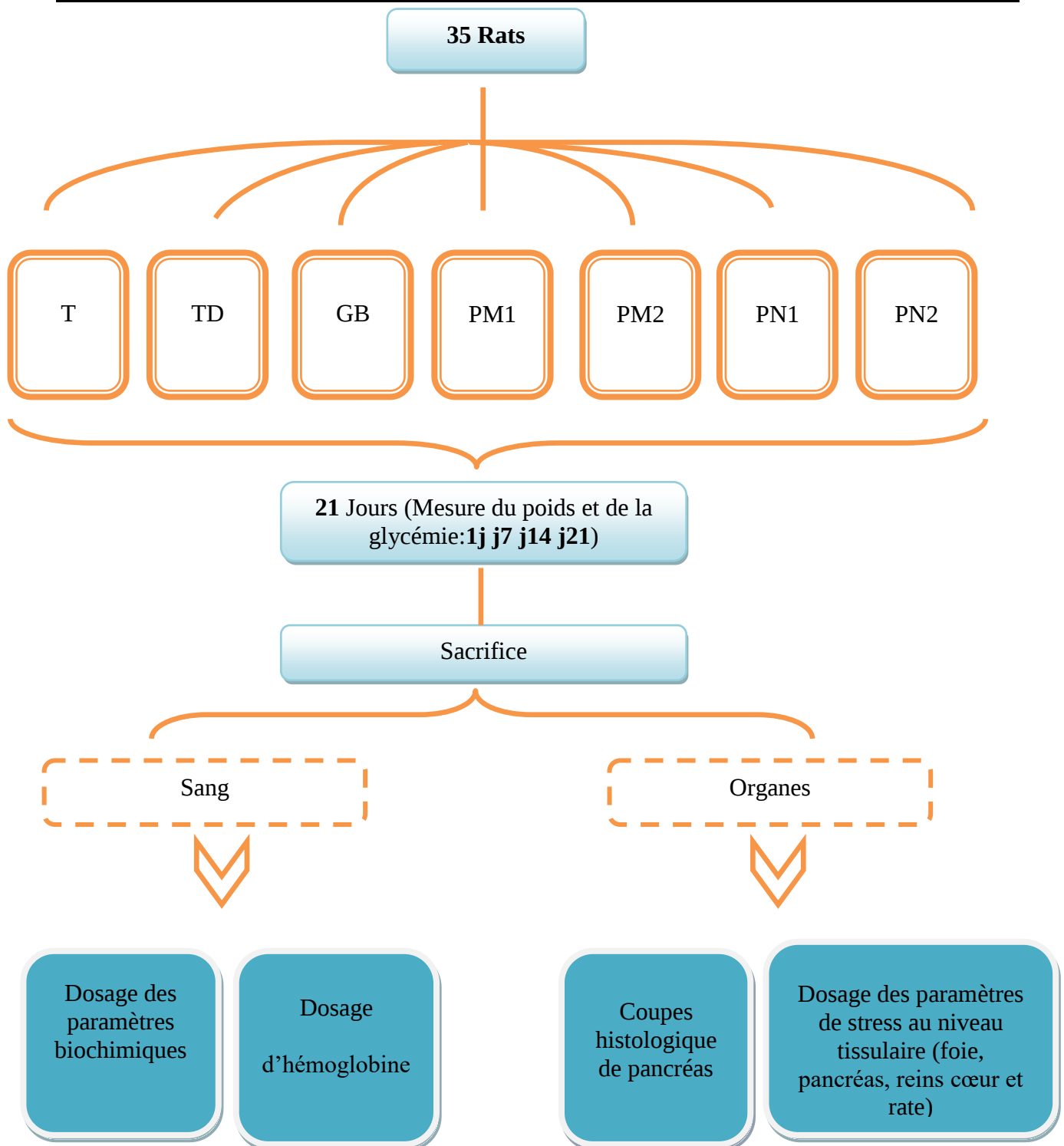


Figure 18 : Protocole expérimentale.

T : témoin non diabétique sans traitement, **TD:** témoin diabétique sans traitement, **PM1:** rats traités par *Myrtus nivellei* à la dose (100mg/kg), **PM2:** rats traités par *Myrtus nivellei* à la dose (300mg/kg), **PN1:** rats traités par *Nauplius graveolens* à la dose (100mg/kg), **PN2 :** rats traités par *Nauplius graveolens* à la dose (300mg/kg), **GB:** rats traités par glibenclamide.

2.6.1. Induction de diabète par alloxane

L'induction du diabète expérimental chez le rat en utilisant des produits chimiques qui détruisent sélectivement du pancréas les cellules β est très pratique et simple à utiliser. Les substances les plus habituelles pour induire le diabète chez le rat sont l'alloxane et le streptozotocine. (Szkudelski, 2001). Dans notre étude l'alloxane a été utilisé (figure 19). (annexe).

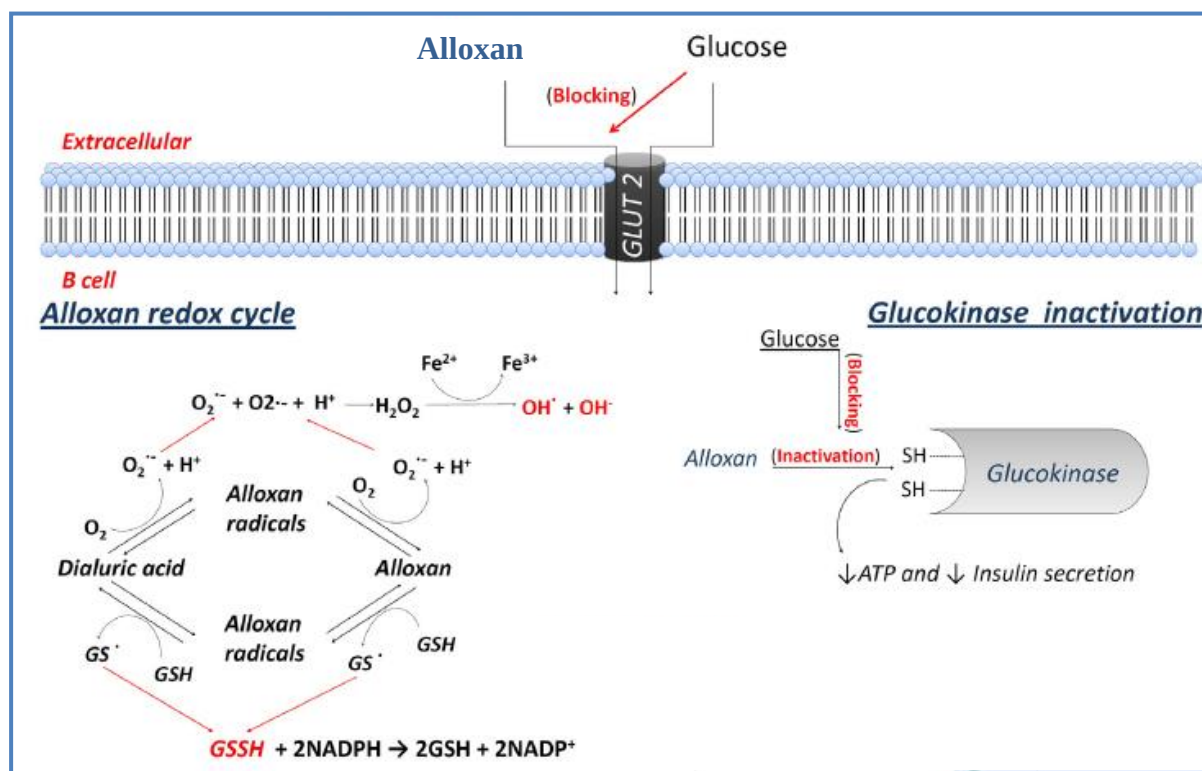


Figure 19: Mécanisme d'action de l'alloxane (Miroslav et al., 2016).

❖ Injection d'alloxane

Les animaux ont été pesés et injectés par voie intrapéritonéale par une dose de 150 mg / kg d'alloxane dissous dans une solution d'eau physiologique. Le diabète sucré a été confirmé après 72 heures d'injection d'alloxane en testant les niveaux de glucose sanguin à jeun en utilisant un glucomètre CONTOUR PLUS actif et bandelettes de test de glucose (Akinnuga, 2014). Après injection, les animaux avaient libre et accès à la nourriture et de l'eau, également après 6 heures les rats injectés ont reçu une solution de glucose à 5% pendant la nuit pour éviter un choc hypoglycémique (Ahmad et al., 2016). Les rats ayant une glycémie indice supérieur à 200 mg/dl ont été retenus pour l'étude expérimentale (Wacim et al., 2013). La glycémie des rats a été mesurée par le glucomètre au début de l'essai et le premier jour de chaque semaine.

II.6.2. Traitement des animaux

Après la période d'induction du diabète les rats ont été répartis en sept groupes de cinq rats qui ont été traités pendant 21 jours comme suivant:

Groupe 1 (T) : Le groupe témoin non diabétique a reçu l'eau physiologique (0.9% NaCl) par gavage.

Groupe 2 (TP) : Le groupe témoin diabétique a reçu seulement l'eau physiologique par gavage.

Groupe 3 (GB) : Les rats de ce groupe ont reçu 5mg/Kg de glibenclamide (dissout dans l'eau physiologique) par gavage.

Groupe 4 (PM1) : Les rats ont reçu 100mg/Kg d'extrait aqueux de *Myrtus nivellei* (dissout dans l'eau physiologique) par gavage.

Groupe 5(PM2) : Les rats ont été traités par 300mg/Kg d'extrait aqueux de *Myrtus nivellei* (dissout dans l'eau physiologique) par gavage.

Groupe 6 (PN1) : Les rats ont été traités par 100mg/Kg d'extrait aqueux de *Nauplius graveolens* (dissout dans l'eau physiologique) par gavage.

Groupe 7 (PN2) : Les rats ont été traités par 300mg/Kg d'extrait aqueux de *Nauplius graveolens* (dissout dans l'eau physiologique) par gavage.

NB : Pendant cette période le poids et la glycémie des rats ont été déterminés chaque semaine dans l'eau physiologique) par gavage.

II.6.3.Détermination de la glycémie et mesure des poids

Durant la période de traitement (jour 1 à jour 21), la glycémie a été mesurée à jeun dans les jours J1-J7-J14- J21 à l'aide d'un appareil glucomètre CONTOUR PLUS. En effectuant une petite incision dans la partie finale de la queue après qu'il doit être désinfecté par l'alcool. Dans le J21, la glycémie a été mesurée à jeun par dosage colorimétrique (après sacrifice). Les poids corporels des rats ont été mesurés dans les jours : 1J, J7, J14, J21.

II.6.4.Sacrifice et préparation des prélèvements

A la fin de la période du traitement, les animaux sont mis à jeun pendant une nuit. La glycémie à jeun et le poids des rats dans le dernier jour du traitement sont notés. Ensuite ils sont sacrifiés par décapitation, la glycémie a été mesurée et le sang a été immédiatement recueilli dans deux tubes différents:

L'un à EDTA : destiné au dosage des paramètres hématologiques. L'autre sec: a subi une centrifugation à 5000 tours/min pendant 15 minutes, ensuite le sérum résultant est récupéré puis placé à -20 °C, il est destiné au dosage des paramètres biochimiques.

❖ **Prélèvement de certains organes**

Après la sacrifice, le foie, les reins, le cœur, la rate, et le pancréas ont été prélevés. Les reins, le cœur, la rate et Une partie du foie et de pancréas, ont été stockés au congélateur à -20 °C pour le dosage des paramètres de stress oxydant. Le reste du pancréas ont été fixés dans le la formule pour effectuer les coupes histologiques.

II.6.5. Dosage d'hémoglobine

Est déterminée par la méthode auto analyseur spécifique de FNS avec un appareil MINDRAY(annexe).

II.6.6. Dosage des paramètres biochimique du sang

II.6.6.1. Dosage de la glycémie sérique

❖ **Principe**

Le glucose est oxydé par la GOD en acide gluconique et H_2O_2 qui réagit en présence de POD avec le chloro-4- phénol et le PAP pour former une quinonéimine rouge. L'absorbance du complexe coloré, proportionnelle à la concentration en glucose dans l'échantillon est mesurée à 500 nm (**Trinder, 1969**).

II.6.6.2. Dosage de l'urée sérique

❖ **Principe**

Méthode enzymatique et colorimétrique basée sur l'action spécifique de l'uréase qui hydrolyse l'urée en ions ammonium et carbonate. Les ions ammonium forment ensuite avec le chlore et le salicylate un complexe coloré bleu-vert. L'intensité de coloration, proportionnelle à la concentration en urée dans le spécimen, est mesurée à 600 nm (**Searcy et al.,1967**). La fiche technique est dans l'annexe

II.6.6.3. Dosage de la créatinine sérique

❖ **Principe**

Réaction colorimétrique (réaction de Jaffé, sans étape de pré- traitement du spécimen) de la créatinine avec l'acide picrique en milieu alcalin dont la cinétique de développement est mesurée à 490nm (490-510) (**Labbé et al., 1996 ;Fabiny et al., 1971**).

II.6.6.4. Dosage des protéines sériques

❖ **Principe**

Les liaisons peptidiques des protéines réagissent avec Cu^{2+} en solution alcaline pour former un complexe coloré dont l'absorbance, proportionnelle à la concentration en protéines dans l'échantillon, est mesurée à 550 nm. Le réactif Biuret contient du sodium potassium tartrate qui complexe les ions cuivriques et maintient leur solubilité en solution alcaline (**Tietz, 1995**).

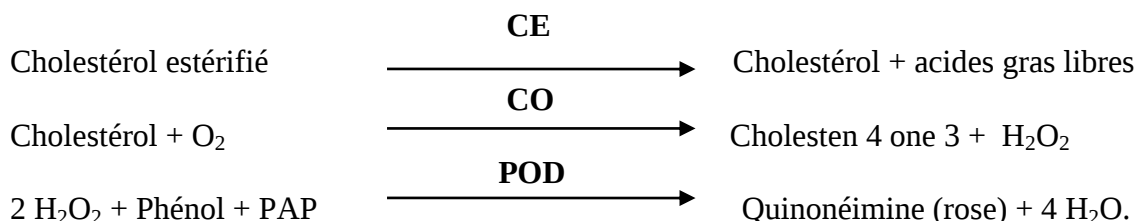
II.6.6.5. Dosage d'hémoglobine glyquée

Le pourcentage d'hémoglobine glyquée est déterminé par appareil CERAGEM (annexe).

II.6.6.6. Dosage du cholestérol sérique

❖ Principe

Méthode enzymatique **Allain et al (1974)** décrite selon le schéma réactionnel suivant :

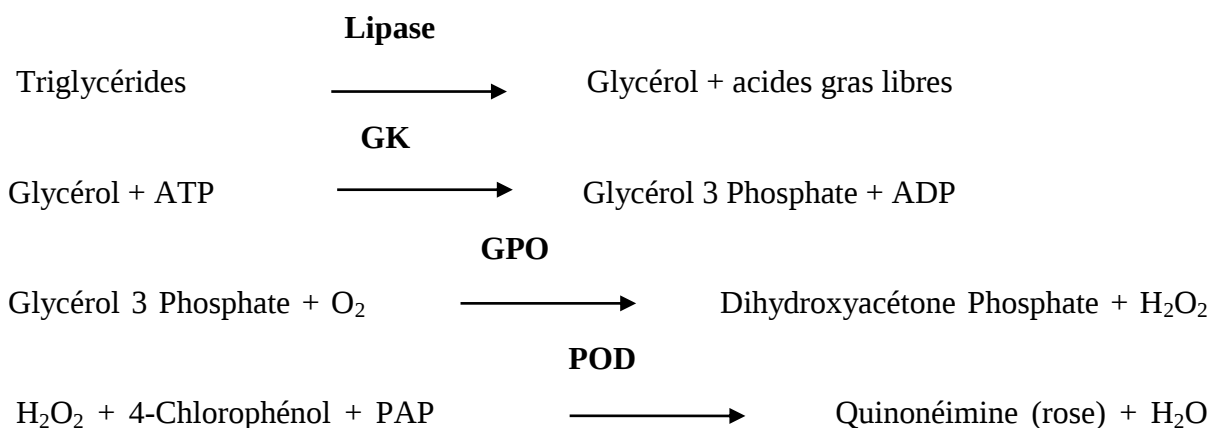


II.6.6.7. Dosage du triglycéride sérique

❖ Principe

Méthode de Fossati et Prencipe couplée à une réaction de Trinder.

Le schéma réactionnel est le suivant :



L'absorbance du complexe coloré (quinonéimine), proportionnelle à la concentration en triglycérides dans le échantillon, est mesurée à 500 nm (**Trinder, 1969 ; Fossati et al., 1982**).

II.6.6.8. Dosage du HDL

❖ Principe

Un détergent spécifique solubilise le cholestérol-HDL. Sous l'action combinée de la CO et CE, le couple POD + 4-AAP développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-HDL. La lecture s'effectue à 600 nm (**Gotto, 1988 ; Badimon et al., 1990**).

II.6.6.9. Dosage du LDL

❖ Principe

Au cours de la première phase, seules les lipoprotéines non-LDL sont solubilisées par le détergent 1. Le cholestérol ainsi généré, soumis à l'action du cholestérol Oxydase (CO) et du cholestérol Estérase (CE), produit un composé incolore.

Au cours de la seconde phase, le détergent 2 solubilise le cholestérol LDL. Le couple chromogénique développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-LDL. La lecture s'effectue à 546 nm (520-580) (**Gotto, 1988 ; Tietz, 1999**). La fiche technique est dans l'annexe.

II.6.7. Préparation des homogénats

Chaque organe (le foie, le cœur, les reins, la rate et pancréas) de chaque rat est coupé en petits morceaux puis pesé environ 1 gramme et enfin l'homogénéisé à l'aide d'un mortier le pilonné dans une solution de tampon de broyage TBS (Tris 50 mM, NaCl 150m M, pH 7.4). L'homogénat obtenu est centrifugé à 3000 tours/minute pendant 10 minutes pour éliminer les débris cellulaires. Ensuite, le surnageant est récupéré dans des tubes secs est stocké à -20°C jusqu'à son utilisation pour les dosages tissulaires.

II.6.8. Dosages des protéines tissulaires

❖ Principe

La concentration de protéines est déterminée selon la méthode de **Bradford (1976)** qui utilise le bleu de Coomassie (G 250) comme réactif. Les groupements amines (-NH₂) des protéines réagissent avec un réactif à base de l'acide orthophosphorique, de l'éthanol et de bleu de Coomassie pour former un complexe de couleur bleue. L'apparition de cette couleur reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité établit la concentration des protéines dans l'échantillon.

❖ Mode opératoire

- Prélever 0,1 ml de l'homogénat.
- Ajouter 5 ml du réactif de Bradford.
- Agiter et laisser reposer 5 min pour la stabilisation de la couleur.
- Lire la densité optique à 595 nm, contre le blanc.
- La densité optique obtenue est rapportée sur une courbe d'étalonnage préalablement tracée.
- La concentration des protéines est déterminée par comparaison à une gamme étalon d'albumine sérique bovine (BSA) (1 mg/ml) réalisée dans les mêmes conditions (annexe).

II.6.9. Dosage des paramètres du stress oxydant

II.6.9.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

❖ Principe

Les composés carbonylés à l'instar du malondialdéhyde réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour donner des chromophores de couleur rose absorbant à 532 nm (Yagi, 1976).

❖ Mode opératoire

Pipeter dans les tubes à essai en verre et à vis, 100µl d'échantillon, 400µl de réactif TBA et fermer hermétiquement. Chauffer le mélange au bain Marie à 100°C pendant 15 minutes. Puis refroidir dans un bain d'eau froide pendant 30 minutes en laissant les tubes ouverts pour permettre l'évacuation des gaz formés lors de la réaction. Centrifuger à 3000 tours/minutes pendant 5 minutes et lire l'absorbance du surnageant à 532nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

❖ Méthode de calcul

La concentration de TBARS a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction moléculaire du MDA ($\epsilon = 1.53 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Les résultats ont été exprimés en µmol/l.

$\text{MDA (}\mu\text{mol/mg de protéine)} = (\text{Do échantillon} / 1,53 \times 10^5) \text{ mg de protéine.}$

II.6.9.2. Dosage du Glutathion réduit (GSH)

❖ Principe

Le dosage du glutathion a été réalisé selon la méthode de **Wekbeker et Cory (1988)**. Le principe de ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance optique de l'acide 2-nitro-5-mercaptopurique. Ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-bis-2- nitrobenzoïque (réactif d'Ellman, DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion. Pour cela une déprotéinisation de l'homogénat est indispensable afin de garder uniquement les groupements thiol spécifiques du glutathion.

❖ Mode opératoire

- Prélever 0,8 ml de l'homogénat.
- Déprotéiniser en ajoutant 0,2 ml d'une solution d'acide sulfosalicylique 0,25 %.
- Agiter le mélange et laisser pendant 15 minutes dans un bain de glace.
- Centrifuger à 1000 tours/min pendant 5 min.
- Prélever 0,5 ml du surnagent.
- Ajouter 1 ml du tampon Tris + EDTA (0.02 M d'EDTA), pH 9,6.
- Mélanger et ajouter 0,025 ml de DTNB à 0,01M (dissous dans le méthanol absolu).

- Laisser pendant 5 min à température ambiante pour la stabilisation de la couleur qui se développe instantanément.
- Lire les densités optiques à 412 nm contre le blanc.

❖ **Méthode de calcul**

La concentration du glutathion est obtenue par la formule suivante :

$(\text{GSH})(\text{nM} / \text{mg de HB}) = (\text{D.O} \times 1 \times 1.525) / (13133 \times 0.8 \times 0.5 \times \text{mg de Hémoglobine})$

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

DO : la lecture d'absorbance par le spectrophotomètre.

1.525 ml : volume total de mélange.

0.5ml : volume de solution surnagent.

1 : volume de mélange de protéine.

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

(GSH) : concentration de glutathion.

II.6.9.3. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)

❖ **Principe**

L'activité enzymatique du catalase est déterminée dans les tissus cellulaires selon la méthode de **(Clairborne, 1985)**. Le dosage de l'activité enzymatique du catalase est basé sur la diminution de l'absorbance à 240 nm qui est due à la décomposition du superoxyde d'hydrogène (H_2O_2) par la catalase.

❖ **Procédure**

Dans une cuvette en quartz de 3 ml, 50 μ l de l'homogénat sont mélangés avec 2.95 ml d'une solution de H_2O_2 à 19mmol/ml préparée dans le tampon phosphate de potassium pH 7.4 (0.1M). Le changement de l'absorbance est suivi pendant deux minutes en prenant les valeurs à t_0 et après chaque minute. L'activité enzymatique du catalase est exprimée en constante de vitesse de la réaction d'ordre 0 par gramme de tissu.

❖ **Méthode de calcul**

L'activité enzymatique du catalase est calculée selon la formule suivante :

$$K = (2.303/T) \times \log (A_1/A_2)$$

Dont :

K : Constante de vitesse de la réaction d'ordre 1.

T : Intervalle de temps en minute.

A1 : Absorbance à t_0

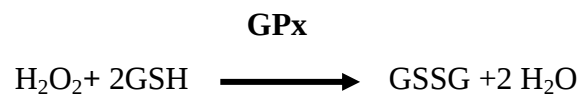
A2 : Absorbance à t_1

L'activité enzymatique du catalase = K/n (K/g) où n représente la quantité de tissu en gramme dans le volume utilisé de l'échantillon testé.

II.6.9.4. Dosage de l'activité enzymatique de la (GSH-Px)

❖ Principe

Dans notre étude, L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de **(Flohe et al., 1984)**, en utilisant un spectrophotomètre de type SHIMATZU. Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de la GPx selon la réaction suivante :



❖ Mode opératoire

Nous avons procédé aux étapes suivantes:

- Prélever 0.2 ml de l'homogénat (surnageant).
- Ajouter 0.4 ml de GSH (0.1mM).
- Ajouter 0.2 ml de la solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4).
- Incuber au bain marie à 25°C, pendant 5 min.
- Ajouter 0.2ml de H_2O_2 (1.3 mM) pour initier la réaction, laisser agir pendant 10 minutes.
- Ajouter 1 ml de TCA (1%) pour arrêter la réaction.
- Mettre le mélange dans la glace pendant 30 minutes.
- Centrifuger durant 10 minutes à 3000 tours /minutes.
- Prélever 0.48 ml du surnageant.
- Ajouter 2.2 ml de la solution tampon TBS.
- Ajouter 0.32 ml de DTNB (1.0 mM).
- Mélanger et après 5 minutes lire les densités optiques à 412 nm.

❖ Méthode de calcul

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

$$GPx \text{ (}\mu\text{mol GSH/mg de prot)} = \left[\frac{(\text{Do échantillon} - \text{Do étalon}) \times 0.04}{\text{Do étalon}} \right] \times 5/\text{mg de prot}$$

DO échantillon : Densité optique de l'échantillon.

DO étalon : Densité optique de l'étalon.

0.04 : Concentration de substrat (GSH)./ **mg de prot** : milligramme de protéine.

II.7. Etude histologique

Dans notre étude, tissus pancréatiques de toutes les animaux traités ou non traités ont été soumis à une autopsie complète après conservation dans un milieu approprié (Formaldéhyde 10 %). Les coupes histologiques ont été effectuées dans le laboratoire d'hôpital.

II.8. Etude statistique

L'évaluation statistique est effectuée par le test **T** de Student. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes et écart-types (ES). Alors, nous avons utilisé un logiciel **MINITAB** 13 et **EXCEL** (Office 2007) qui nous aident pour faire l'analyse.

Ce test nous donne le degré de signification **P** où on dit que la différence :

NS : Différence non significative $P > 0.05$.

***** : Différence significative $P < 0.05$.

****** : Différence hautement significative $P < 0.01$.

******* : Différence très hautement significative $P < 0.001$.

Troisième partie

Résultats et Discussion

I. Résultats

I.1. Extraction des composés phénoliques

Les extraits hydro-éthanoliques et aqueux récupérés après évaporation à sec et sous pression réduite ont été pesés pour déterminer le poids sec résultant, ces extraits renferment des composés phénoliques dont les flavonoïdes. Le rendement a été déterminé par rapport à la matière sèche rendue en poudre et subissant une extraction selon des procédures correspondant à la littérature. Les résultats ont été représentés dans le tableau suivant:

Tableau 3 : Rendements en extrait sec des plantes étudiées.

Plantes	Extraits aqueux		Extraits éthanoliques	
	<i>Nauplius graveolens</i>	<i>Myrtus nivellei</i>	<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	<i>Artemisia judaica</i>
Rendement	19,84± 0,00 7%	20,81± 0,61%	4,23± 1,05 %	16,56± 1,00 %

Selon le tableau 03 les quatre plantes ont donné des masses en extrait sec de rendement différents, de point de vue rentabilité les extraits aqueux de *Myrtus nivellei* et *Nauplius graveolens* ont donné les proportions les plus élevées de 20,81% et 19,84% respectivement suivis par *Artemisia judaica* 16,56 %, le rendement le plus faible a été observé pour l'extrait hydroethanolique de *Cymbopogon schoenanthus* 4,23 %.

I.2. Tests phytochimiques

Une investigation chimique préliminaire a été entreprise et a permis de mettre en évidence certains principes actifs. Les résultats de coloration et de précipitation ont été les principales voies d'identification de ces substances.

Les résultats des tests phytochimiques de différents extraits sont regroupés dans le tableau

Tableau 4 : Résultat des tests phytochimiques des extraits investigués.

Métabolites Plantes	<i>Nauplius graveolens</i>	<i>Myrtus nivellei</i>	<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	<i>Artemisia judaica</i>
Alcaloïdes	++	+++	++	++
Polyphénols	++	+++	+	++
Flavonoïdes	+	++	+	+
Polyterpènes	-	-	++	+
Stérols	++	++	-	-
Saponosides	++	+++	-	+
Stéroïdes	+	+	++	+
Sucres réducteurs	++	++	++	++

+: traces, ++: abondant, +++: très abondant, - : absent.

I.3. Détermination des teneurs des composés bioactifs

• Dosage des polyphénols

L'étude quantitative des extraits bruts, préparés à partir des parties aériennes de *Myrtus nivellei* et *Nauplius graveolens*, *Artemisia judaica* et *Cymbopogon schoenanthus* au moyen des dosages spectrophotométriques avaient pour objectif la détermination de la teneur des polyphénols totaux. 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 de chaque extrait a été calculée à partir de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique, exprimée en μg d'acide gallique/mg d'extrait sec. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 05.

Tableau 05 : Teneurs en phénols totaux des quatre extraits

	<i>Nauplius graveolens</i>	<i>Myrtus nivellei</i>	<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	<i>Artemisia judaica</i>
μg d'acide gallique/mg d'extrait sec	$50,59 \pm 0,43$	$204,67 \pm 1,87$	$58,47 \pm 3,07$	$65,28 \pm 1,81$

On remarque d'après les résultats illustré dans le tableau ci-dessus, que la teneur en composé phénolique dans l'extrait aqueux de *Myrtus nivellei* est le plus important à ceux des

autres extraits *Cymbopogon schoenanthus*, *Nauplius graveolens* et *Artemisia judaica*. Ce qui confirme la grande richesse de la partie aérienne de cet espèce en substances polyphénoliques.

- **Dosage des flavonoïdes**

A partir de la courbe d'étalonnage de la rutine, la teneur en flavonoïde a été déterminée dans les différentes espèces exprimée en µg de rutine /mg d'extrait sec. La raison principale pour la quelle on a choisi cette classe de polyphénols, réside dans le fait que les flavonoïdes constituent la classe polyphénolique la plus importante, avec plus de 5000 composés déjà décrits **Athmana, (2008)**. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 6.

Tableau 6: Teneurs en flavonoïdes dans les quatre extraits

	<i>Nauplius graveolens</i>	<i>Myrtus nivelei</i>	<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	<i>Artemisia judaica</i>
µg de rutine/mg d'extrait sec	28,08±2,20	85,32 ± 13,67	22,01 ±6,06	39,44 ± 2,95

D'après les résultats donnés dans ce tableau, on remarque que la teneur en flavonoïde dans l'extrait *Myrtus nivelei* est le plus important en comparaison avec les autres extraits.

- **Dosage des tannins totaux**

Les résultats du dosage des tannins sont exprimés en µg équivalent d'acide gallique par mg d'extrait sec selon la courbe d'étalonnage. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7: Teneur en tannins totaux dans les quatre extraits

	<i>Nauplius graveolens</i>	<i>Myrtus nivelei</i>	<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	<i>Artemisia judaica</i>
µg d'acide gallique /mg d'extrait sec	41,29 ± 1,38	190,62 ± 1,11	48,13 ± 0,96	51,64 ± 2,22

Les tannins c'est une classe des composés phénoliques très importante du point de vue pharmacologique et thérapeutique ainsi que cosmétologique, les résultats montrent clairement la richesse d'extrait aqueux de *Myrtus* en ce principe actif.

I.4. Evaluation de l'activité antioxydante

Plusieurs essais ont été réalisés pour la mesure de l'activité antioxydante des extraits des quatre plantes investiguées, y compris le test de DPPH• (2,2-diphenyle-1-picrylhydrazyle), le test

de FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), et le test de phosphomolybdate (PM). Les capacités antioxydantes des extraits des plantes étudiées ont été déterminées et comparées à l'activité de composé anti-radicalaire étalon, l'acide ascorbique. Les résultats obtenus pour le test de DPPH, exprimés en terme de concentration inhibitrice de 50% des radicaux (IC50), sont représentés dans le tableau suivant.

Tableau 08: Résultats des tests antioxydants des quatre extraits

	<i>Nauplius graveolens</i>	<i>Myrtus nivellei</i>	<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	<i>Artemisia judaica</i>
Test de molybdate	110,41 ± 10,41	190,97 ± 15,64	119,78 ± 9,37	95,69 ± 2,09
FRAP	51,80 ± 0,49	180,74 ± 5,98	43,41 ± 1,44	34,06 ± 1,54
DPPH (IC50) µg/ml	76,67±3,03	17, 74±0,08	149,57±2,96	183,69±1,51

En ce qui concerne les résultats de l'activité antioxydante des quatre extraits, celui de *Myrtus nivellei* a montré également l'effet le plus important pour le test de molybdate et FRAP avec des valeurs de 190,97 et 180,74 µg en équivalent d'acide ascorbique/mg d'extrait respectivement.

L'extrait de *Myrtus* a représenté une valeur d'IC 50 = 17, 74µg/ml, ce qui est l'extrait le plus puissant d'inhiber ou de piéger le radical DPPH mais cette valeur est moins importante en comparaison avec celle de l'acide ascorbique (5,86±0,02µg/ml) suivi par l'extrait de *Nauplius gravéolens*, *Cymbopogon schoenanthus* et enfin *Artemisia judaica*,

I.5. Evaluation de l'activité antimicrobienne

L'activité antimicrobienne des différents extraits obtenus à partir des parties aériennes des quatre plantes investiguées à savoir *Myrtus nivellei*, *Nauplius gravéolens*, *Cymbopogon schoenanthus* et *Artemisia judaica*. a été testée contre les souches microbiennes: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, et deux souches cliniques *Serratia marcescens*, et *Enterococcus faecalis*, en utilisant la méthode de diffusion sur un milieu de Muller Hinton par l'intermédiaire des disques imprégnés d'extrait. Les résultats obtenus (diamètre d'inhibition (mm)) sont regroupés dans le tableau ci dessous:

Tableau 09 : Résultats d'activité antimicrobienne des différentes plantes

Plantes Souches	<i>Nauplius graveolens</i>	<i>Myrtus nivellei</i>	<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	<i>Artemisia judaica</i>
<i>Escherichia coli</i>	NA	NA	8 mm	8 mm
<i>Serratia marcescens</i>	NA	9 mm	NA	NA
<i>Enterococcus faecalis</i>	NA	NA	9 mm	9 mm
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 mm	16 mm	9 mm	NA

mm : millimètre, NA : non active

Les résultats révèlent que seulement les extraits hydroethanoliques de *Cymbopogon schoenanthus* et *Artemisia judaica* exercent un effet antibactérien modéré contre les bactéries *Escherichia coli* et *Enterococcus faecalis*. Pour la bactérie *Serratia marcescens*, aucun extrait testé n'a été montré une activité contre cette souche à l'exception de l'extrait de *Myrtus nivellei*. *Staphylococcus aureus* a été la souche la plus sensible avec une zone d'inhibition égale 16mm pour l'extrait de *Myrtus nivellei* également.

I.6. Evaluation des paramètres avant sacrifice

❖ Glycémie

Le tableau 10 présente la variation de la glycémie dans les trois semaines

Tableau 10 : Variation de la glycémie chez les groupes traités et les groupes témoins pendant 21 jours.

Jours Lots	T	PN1	PN2	PM1	PM2	GB	TD
j1	96,6±2.6	600±0.0	580±3.1	390±1.8	600±0.0	506,3±1.6	224±3.6
j7	97,67±1.3	536,7±1.4	415±2.7	230,5±2.5	600±0.0	442,5±2.1	258±2.8
j14	93,33±2.5	385±1.8	268,5±3.0	120±2.1	358±1.7	412,5±1.3	600±0.0
j21	98,67±2.4	176±2.8	109,5±1.4	104,5±1.7	113±2.5	232,5±1.4	600±0.0
Variation	0,04± 0,023	-3,52± 0,826 ^c	-4,84± 0,159 ^c	-3,68± 0,956 ^c	-5,18± 0,355 ^c	-2,60± 0,155 ^c	3,89± 0,150 ^{***}

Comparaison avec groupe témoin (T): *** p < 0.001, avec groupe témoin diabétique (TD): ^c p < 0.001 et n= 5 rats.

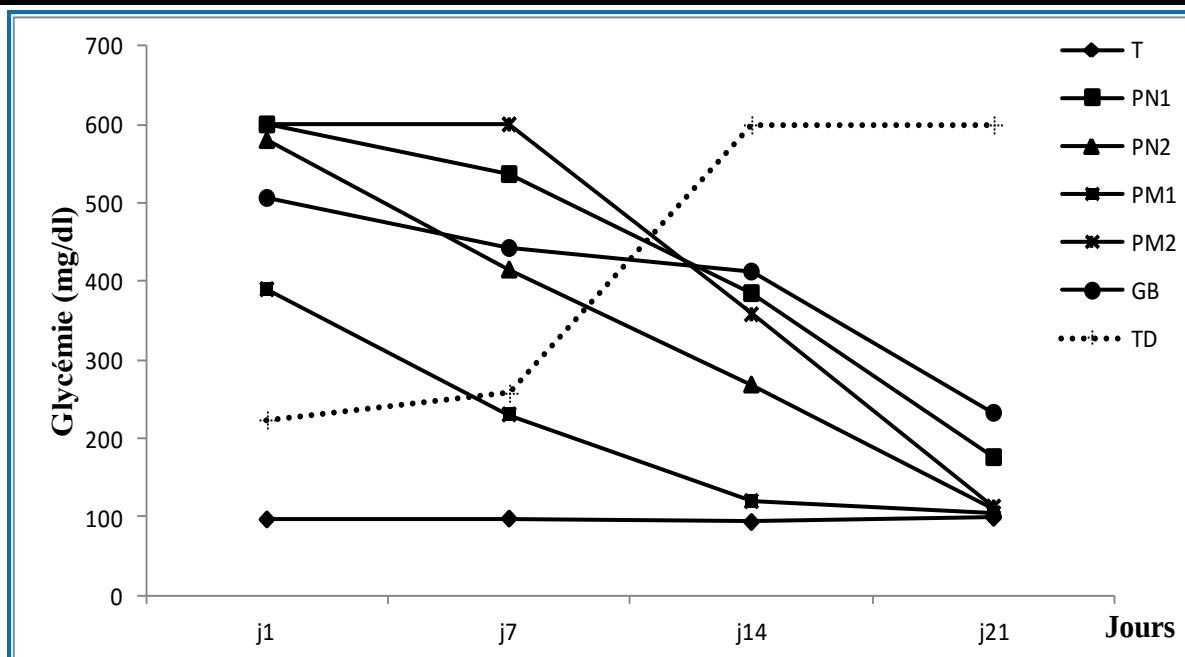


Figure 20 : Variation de la glycémie chez les groupes traités et les groupes témoins pendant 21 jours, n= 5 rats.

Les résultats de la figure 20 montrent que le groupe diabétique non traité ont une augmentation dans le taux du glucose sanguin depuis le 1jour jusqu'au 21 jour (+3.76%) en comparaison avec le groupe témoin non traité, par contre une baisse au niveau de la glycémie a été observé à partir du 7ème jour, après le traitement des rats diabétiques par les doses 100 et 300 mg/kg chez les groupes PN1(-4.24%), PN2(-4.71%), PM1(-2.85%) et principalement PM2 (-4.88%), mais le niveau du glucose sanguin chez le groupe GB reste élevé un peu en comparaison avec les extraits. Ces résultats montrent la grande efficacité de décocté du *Myrtus nivellei* à la dose de 300mg/Kg dans la diminution du taux de glucose sanguin.

❖ Poids corporel

Afin de déterminer l'influence de nos extraits sur le poids corporel et la croissance des rats, nous avons suivi l'évolution du poids corporel, des rats témoins et traités, périodiquement tout au long de l'expérimentation (tableau11).

Tableau 11 : Variation du poids corporel chez les groupes traités et les groupes témoins pendant 21 jours.

Jours Lots	T	PN1	PN2	PM1	PM2	GB	TD
j1	190,5± 1.5	264,4± 1.2	215,8± 1.4	240± 0.77	250± 1.8	210± 1.01	258± 1.3
j7	190,67± 0.89	249,3± 1.08	209,67± 1.03	171± 0.54	216± 1.05	168± 1.3	221,67± 1.6
j14	192± 1.02	223,3± 0.65	198,3± 1.7	147± 1.24	223± 0.87	169± 1.7	173,33± 1.4
j21	193,67± 1.8	220,67± 0.97	198,5± 0.96	142± 1.63	226± 1.54	158± 0.98	136± 1.08
Gaine ou perte	0,037± 0,006	-0,38± 0,065 ^b	-0,24± 0,081 ^b	-0,86± 0,134 ^b	-0,178± 0,072 ^b	-0,56± 0,049 ^b	-1,4± 0,21 ^{***}

Comparaison avec groupe témoin (T): *** $p < 0.001$, avec groupe témoin diabétique (TD): ^b $p < 0.01$, et $n = 5$ rats.

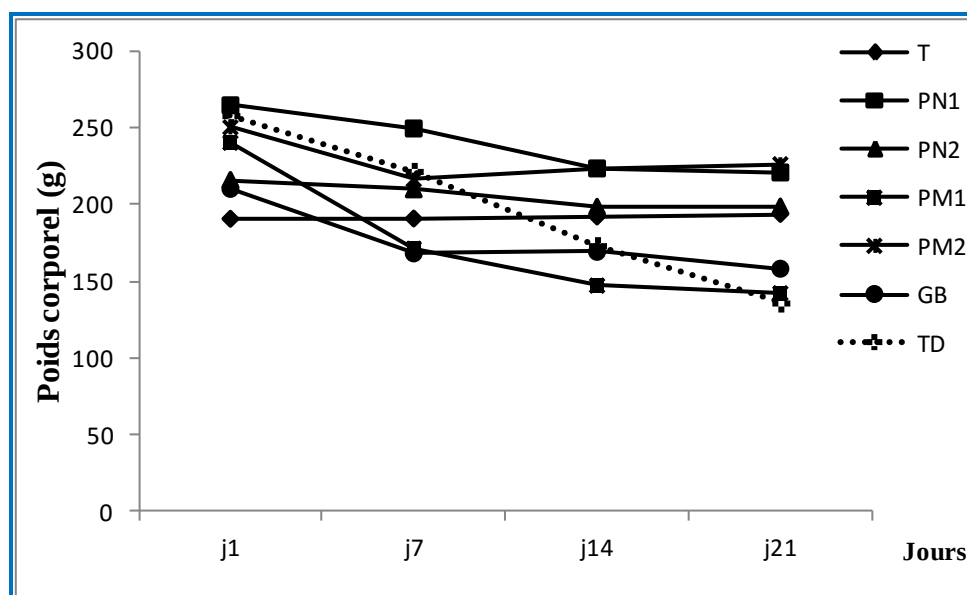


Figure 21 : Variation du poids corporel chez les groupes traités et les groupes témoins pendant 21 jours, $n = 5$ rats.

Un gain de poids corporel a été légèrement observé dans le groupe T. Cependant, une perte de poids corporel a été observée chez les groupes TD (-1.22%), PM1 (-0.98%), GB (-0.52%), PN1 (-0.44%) respectivement, par contre les groupes diabétiques traités PN2 et PM2 ont montré un signe de rétablissement du poids corporel. Le groupe diabétique non traité a montré une chute progressive dans le poids corporel durant toute la période expérimentale.

I.7. Evaluation des paramètres après sacrifice

I.7.1. Poids relative des organes

Cinq organes ont été prélevés et pesés : foie, cœur, reins, rate et pancréas. Les résultats sont représentés sur le tableau 12.

Tableau 12: Poids relatif des organes (foie, cœur, reins, rate et pancréas) chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours.

	Poids relative (poids organe / poids corporels) en %				
	Moyennes $\pm$ écart type				
	Foie	Cœur	Reins	Rate	Pancréas
TD	3,415 $\pm$ 0,035 ^{NS}	0,35 $\pm$ 0,049 ^{NS}	0,75 $\pm$ 0,021 ^{NS}	0,29 $\pm$ 0,021 ^{NS}	0,35 $\pm$ 0,000 ^{NS}
T	2,813 $\pm$ 0,122	0,32 $\pm$ 0,035	0,46 $\pm$ 0,028	0,29 $\pm$ 0,042	0,37 $\pm$ 0,042
PM2	4,60 $\pm$ 0,544 ^{NS}	0,43 $\pm$ 0,000 ^{NS}	1,06 $\pm$ 0,113 ^{NS}	0,21 $\pm$ 0,021 ^{NS}	0,33 $\pm$ 0,000 ^{NS}
PM1	2,89 $\pm$ 0,325 ^{NS}	0,31 $\pm$ 0,000 ^{NS}	0,51 $\pm$ 0,035 ^a	0,30 $\pm$ 0,028 ^{NS}	0,23 $\pm$ 0,02 ^{NS}
PN2	2,98 $\pm$ 0,474 ^{NS}	0,29 $\pm$ 0,000 ^{NS}	0,60 $\pm$ 0,16 ^{NS}	0,29 $\pm$ 0,056 ^{NS}	0,29 $\pm$ 0,06 ^{NS}
PN1	4,73 $\pm$ 0,283 ^{NS}	0,40 $\pm$ 0,000 ^{NS}	0,89 $\pm$ 0,070 ^{NS}	0,27 $\pm$ 0,028 ^{NS}	0,40 $\pm$ 0,07 ^{NS}
GB	3,82 $\pm$ 0,757 ^{NS}	0,36 $\pm$ 0,049 ^{NS}	0,82 $\pm$ 0,113 ^{NS}	0,24 $\pm$ 0,028 ^{NS}	0,30 $\pm$ 0,005 ^{NS}

Comparaison avec groupe témoin (T): ^{NS} p > 0.05, avec groupe témoin diabétique (TD): ^{NS} p > 0.05, ^a p < 0.05 et n= 5 rats.

Le poids relatif des organes nous renseigne sur l'évolution de l'organe par rapport à celle de l'organisme entier. Les résultats obtenus ne montrent aucune différence significative entre les sept lots sauf que le poids relatif des reins chez le lot PM1 représente une diminution significative (p<0.05) par rapport au groupe témoin diabétique.

I.7.2. Dosage d'hémoglobine

La figure 22 montre les résultats du taux d'hémoglobine chez les différents lots.

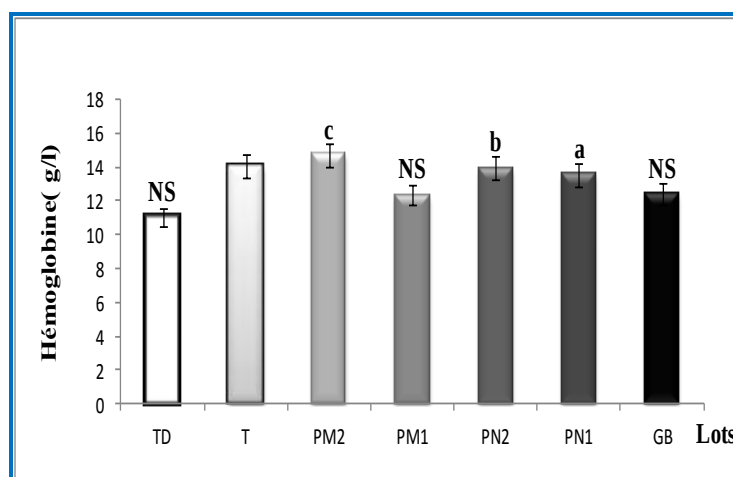


Figure 22: Taux d'hémoglobine chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours.

Comparaison avec groupe témoin normal (T): ^{NS} p > 0.05 et Comparaison avec groupe témoin diabétique (TD): ^{NS} p > 0.05, ^a p < 0.05, ^b p < 0.01, ^c p < 0.001 et n= 5 rats.

Nos résultats obtenus illustrent une diminution non significative de la concentration d'hémoglobine chez les rats diabétiques TD par rapport au groupe témoin normal ainsi pour le groupe traité GB par rapport ou TD, cette concentration est augmentée de façon très hautement significative ($p < 0.001$) chez le lot PM2 par rapport aux rats témoins diabétiques. Nous avons constaté une augmentation significative chez le groupe PN1 et très significative pour le groupe PN2 par rapport aux témoins diabétiques TD. Mais pour le lot PM1 aucune différence significative n'a été signalée.

I.7.3. Dosage des paramètres biochimique du sang

Le tableau 13 illustre les résultats de la concentration de l'urée, la créatinine et les protéines totales plasmatiques des différents groupes des rats.

Tableau 13 : Concentration plasmatique de l'urée, la créatinine, et protéines totales chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours.

	(Moy ± Es)		
	Urée (g/l)	Créatinine (mg/dl)	Protéine totale (g/l)
TD	0,57 ± 0,028 ***	11,85 ± 2,76 *	65,67 ± 1,31 *
T	0,53 ± 0,028	9,25 ± 2,62	70,03 ± 1,56
PM2	0,47 ± 0,021 ^a	10,05 ± 2,90 ^a	70,53 ± 4,17 ^a
PM1	0,41 ± 0,042 ^{NS}	6,10 ± 1,131 ^{NS}	68,53 ± 2,97 ^{NS}
PN2	0,45 ± 0,021 ^a	10,55 ± 2,90 ^a	71,05 ± 4,31 ^{NS}
PN1	0,45 ± 0,049 ^{NS}	8,20 ± 2,55 ^{NS}	67,1 ± 2,47 ^{NS}
GB	0,43 ± 0,028 ^{NS}	7,90 ± 0,14 ^{NS}	65,23 ± 0,438 ^{NS}

Comparaison avec groupe témoin (T): * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, avec groupe témoin diabétique (TD): ^{NS} $p > 0.05$, ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.001$ et $n = 5$ rats.

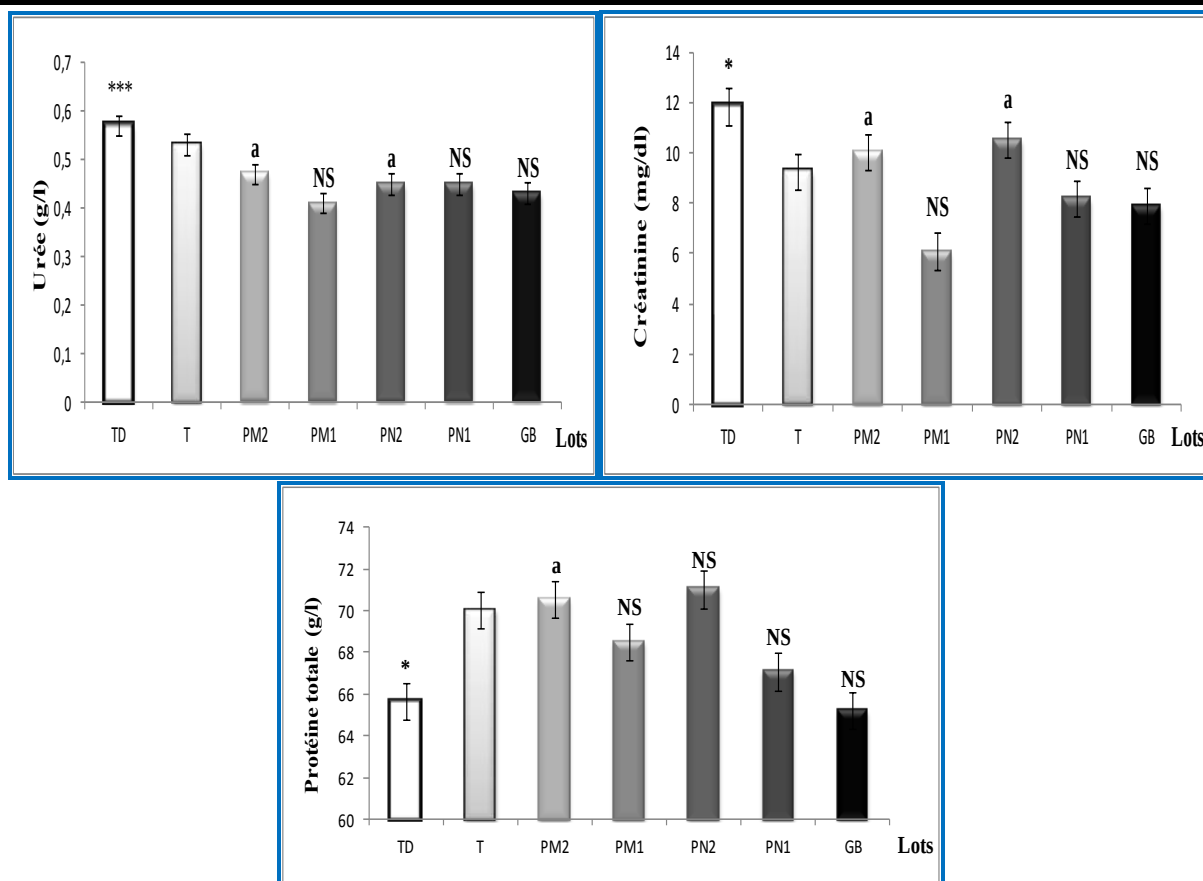


Figure 23 : Teneur plasmatique de l'urée (g/l), la créatinine et les protéines totales chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours. Comparaison avec groupe témoin (T): * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, avec groupe témoin diabétique (TD): ^{NS} $p > 0.05$, ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.001$ et $n = 5$ rats.

On observe une augmentation très hautement significative ($p < 0.001$) de la concentration plasmatique d'urée chez le groupe TD comparé par le groupe T avec un pourcentage de 7%, une diminution significative d'urée chez les groupes PM2 (-21.3%) et PN2 (-26.6%) par rapport au diabétique témoin et aucune différence significative n'a été vu pour les autres groupes.

Par ailleurs le taux plasmatique de créatinine est légèrement significatif ($p < 0.05$) chez le groupe diabétique par rapport au groupe normale, le traitement des rats diabétiques PM2 et PN2 avec deux doses (100mg/kg, 300mg/kg) aboutissant à un changement significatif par rapport au groupe diabétique non traité.

Le taux plasmatique des protéines totales est significativement modifié chez le groupe témoin diabétique par rapport au groupe normal. Les lots diabétiques traités PN1, PN2, PM1 et BG représentent une différence non significative en comparaison avec le lot témoin diabétique. En revanche, on remarque une différence significative chez les lots PM2 par rapport au groupe témoin diabétique.

• Dosage d'hémoglobine glyquée

La figure 24 représente les résultats de l'hémoglobine glyquée chez les différents lots.

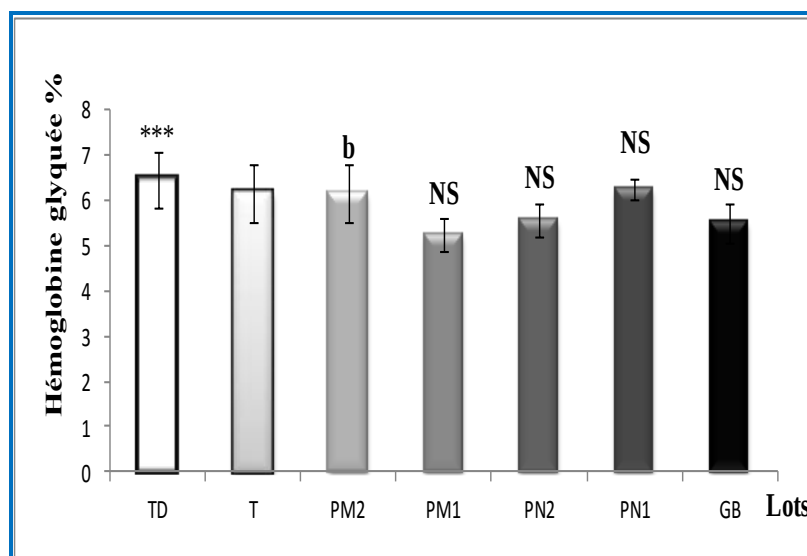


Figure 24 : Pourcentage d'hémoglobine glyquée chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours. Comparaison avec groupe témoin normal (T): *** $p < 0.001$ Comparaison avec groupe témoin diabétique (TD): ^{NS} $p > 0.05$, ^b $p < 0.01$ et $n = 5$ rats.

Une augmentation très hautement significative du taux d'hémoglobine glyquée des rats témoins diabétiques par rapport au rats normaux a été notée, alors qu'il y'est une diminution au niveau du pourcentage de l'hémoglobine glyquée chez les rats traités par l'extrait de *Myrtus* à une dose de 100mg/kg.

• Teneurs plasmatique en lipides

Les résultats des taux du triglycéride (TG), cholestérol (CL), HDL et LDL plasmatiques sont présentés dans la figure 25:

Tableau 14: Concentration sérique des triglycérides(TG), cholestérol (CL), HDL et LDL chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours.

	(Moy± Es)			
	TG (mg/dl)	CL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
TD	0,57 ± 0,021 ***	1,08 ± 0,049 **	0,37± 0,028 *	40,033± 0,21 **
T	0,45 ± 0,021	0,45 ± 0,063	0,43 ± 0,02	29,3± 0.854
PM2	0,38 ± 0,028 ^a	0,49 ± 0,113 ^a	0,45 ± 0,035 ^a	25,23± 1.16 ^b
PM1	0,48 ± 0,205 ^{NS}	0,53 ± 0,170 ^{NS}	0,44 ± 0,04 ^{NS}	28,467± 0.65 ^b
PN2	0,47 ± 0,021 ^c	0,38 ± 0,028 ^a	0,44 ± 0,025 ^a	25,47± 1.04 ^b
PN1	0,79 ± 0,269 ^{NS}	0,66 ± 0,148 ^{NS}	0,36 ± 0,026 ^{NS}	33,67± 1.5 ^a
GB	0,48 ± 0,09 ^{NS}	0,48 ± 0,035 ^{NS}	0,37 ± 0,015 ^{NS}	36,87± 1,3 ^{NS}

Comparaison avec groupe témoin (T): * p < 0.05, ** p < 0. 01, *** p < 0.001, avec groupe témoin diabétique (TD): ^{NS} p > 0.05, ^a p < 0.05, ^b p < 0.01, ^c p < 0.001 et n= 5 rats.

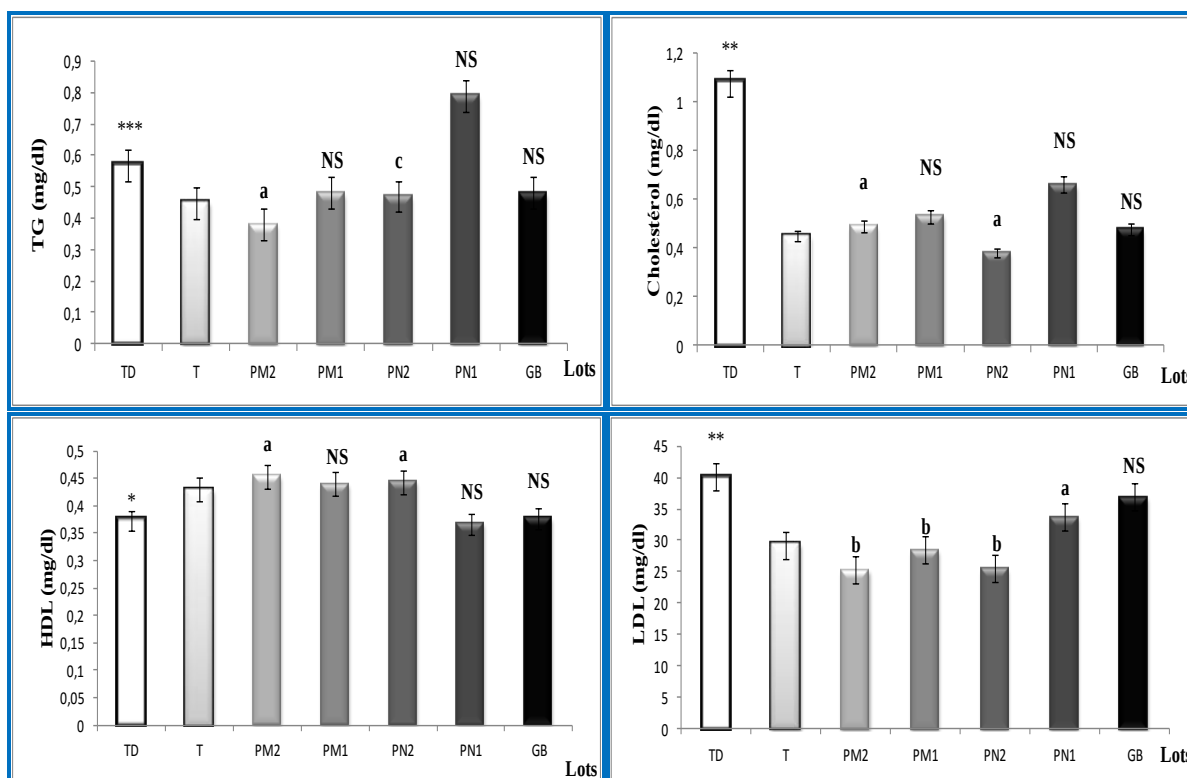


Figure 25: Concentration sérique des triglycérides(TG), cholestérol (CL), HDL et LDL chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours. Comparaison avec groupe témoin (T): * p < 0.05, ** p < 0. 01, *** p < 0.001, avec groupe témoin diabétique (TD): ^{NS} p > 0.05, ^a p < 0.05, ^b p < 0.01, ^c p < 0.001 et n= 5 rats.

Le taux des triglycérides plasmatiques présentent une augmentation hautement significative chez les rats témoins diabétiques par rapport aux rats normales à un pourcentage (+21.05%), chez les rats du lots PM2 et le lot PN2 présentent une diminution significative et très hautement significative du taux du triglycéride plasmatique respectivement par rapport aux rats témoins diabétiques et aucune différence significative n'a été notée entre les trois lots PM1, PN1 et GB par rapport aux rats témoins diabétiques.

Les rats témoins diabétiques présentent toujours une hypercholestérolémie (+58.33%) comparés aux rats normaux et aucune différence significative n'a été notée chez les trois lots PM1, PN1 et GB par rapport aux rats témoins diabétiques. Chez les rats du groupe PM2 présentent une diminution significative du taux de cholestérol plasmatique par rapport des rats témoins diabétiques. Nous avons noté également que les rats du lot PN2 ont une diminution très hautement significative du taux de cholestérol par rapport aux rats diabétiques.

Nous avons remarqué une diminution significative de concentration plasmatique de HDL chez le groupe TD (-15.18%) par rapport au groupe T, cependant, cette concentration augmenté de façon significative chez les rats du groupe PN2 (+15.79%) et PM2 (+17.64%) ($p < 0.05$) et de façon non significative chez le groupe PN1, PM1 et GB par rapport au groupe TD.

L'étude statistique montre que la concentration sérique des LDL est augmentée de façon très significative chez le groupe TD par rapport T à (+26.81%). D'autre par on remarque une diminution significative dans le groupe PN1 et très significative chez les groupes PM1 (-40.62%), PN2(-57.17%), et PM2 (-58.67%), et d'une façon non significative chez le GB par rapport aux témoins diabétiques.

I.7.4. Evaluation des paramètres du stress oxydant

I.7.4.1. Concentration du malondialdéhyde (MDA)

Le tableau ci-dessous résume les résultats du taux de malondialdéhyde chez tous les groupes au niveau tissulaire.

Tableau 15: Concentrations tissulaires de malondialdéhyde chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours.

	Lots						
	TD	T	PM2	PM1	PN2	PN1	GB
	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es
Foie	0,545± 0,047**	0,099± 0,002	0,125± 0,031 ^b	0,217± 0,015 ^b	0,11719± 0,0534 ^b	0,3923± 0,01402 ^b	0,306± 0,046 ^a
Reins	0,302± 0,053*	0,155± 0,032	0,201± 0,088 ^{NS}	0,293± 0,011 ^{NS}	0,2414± 0,008 ^{NS}	0,25805± 0,011 ^{NS}	0,298± 0,010 ^{NS}
Pancréas	0,502± 0,012***	0,122± 0,015	0,126± 0,012 ^c	0,095± 0,008 ^c	0,135± 0,0177 ^c	0,1394± 0,0173 ^c	0,171± 0,015 ^c
Rate	0,319± 0,010***	0,195± 0,008	0,084± 0,019 ^c	0,181± 0,006 ^c	0,161± 0,008 ^c	0,193± 0,048 ^a	0,237± 0,040 ^{NS}
Cœur	0,704± 0,013***	0,077± 0,014	0,051± 0,009 ^c	0,126± 0,002 ^c	0,069± 0,018 ^c	0,151± 0,005 ^c	0,619± 0,057 ^a

Comparaison avec groupe témoin (T): * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, avec groupe témoin diabétique (TD): NS p > 0.05, a p < 0.05; b p < 0.01, c p < 0.001 n= 3 rats.

Nous avons constaté une augmentation très hautement significative (P< 0.001) du taux du MDA dans le pancréas (+75.65%), la rate (+38.76%) et le cœur (+88.97%) de façon très significative (p< 0.01) au niveau hépatique (+81.68%) et significative (p< 0.05) au niveau rénal (+ 48.63%) chez les rats diabétiques témoins par rapport aux rats sains témoins.

Par ailleurs, nous avons noté une diminution très hautement significative dans le pancréas, la rate et le cœur et de façon très significative au niveau hépatique, et significative au niveau rénal chez les rats administré 100mg/kg de *Myrtus nivellei* en comparaison avec les diabétiques témoins. D'autre par, chez le groupe PM2 on constate une diminution très hautement significative dans le taux de malondialdéhyde au niveau du pancréas (-74.95%), la rate (-33.49%), et le cœur (-92.7%) et très significative au niveau hépatique (-77.02%) et sans de signification au niveau rénal.

De même, nos résultats montrent une différence très hautement significative dans le pancréas et le cœur et au niveau hépatique, significative dans la rate et non significative au niveau rénal chez le groupe PN1. Chez le groupe PN2 nous avons remarqué une diminution très hautement significative dans le taux de malondialdéhyde au niveau du pancréas (-73.14%), la rate (-49.54%), et le cœur (-90.1%) et de façon très significative dans le foie (-78.5%) et non significative au niveau rénal.

Chez les rats traités par glibenclamide, nous n'avons pas noté de différence significative dans le taux de malondialdéhyde au niveau des reins et la rate, et significative au niveau hépatique et cardiaque par rapport aux groupe TD.

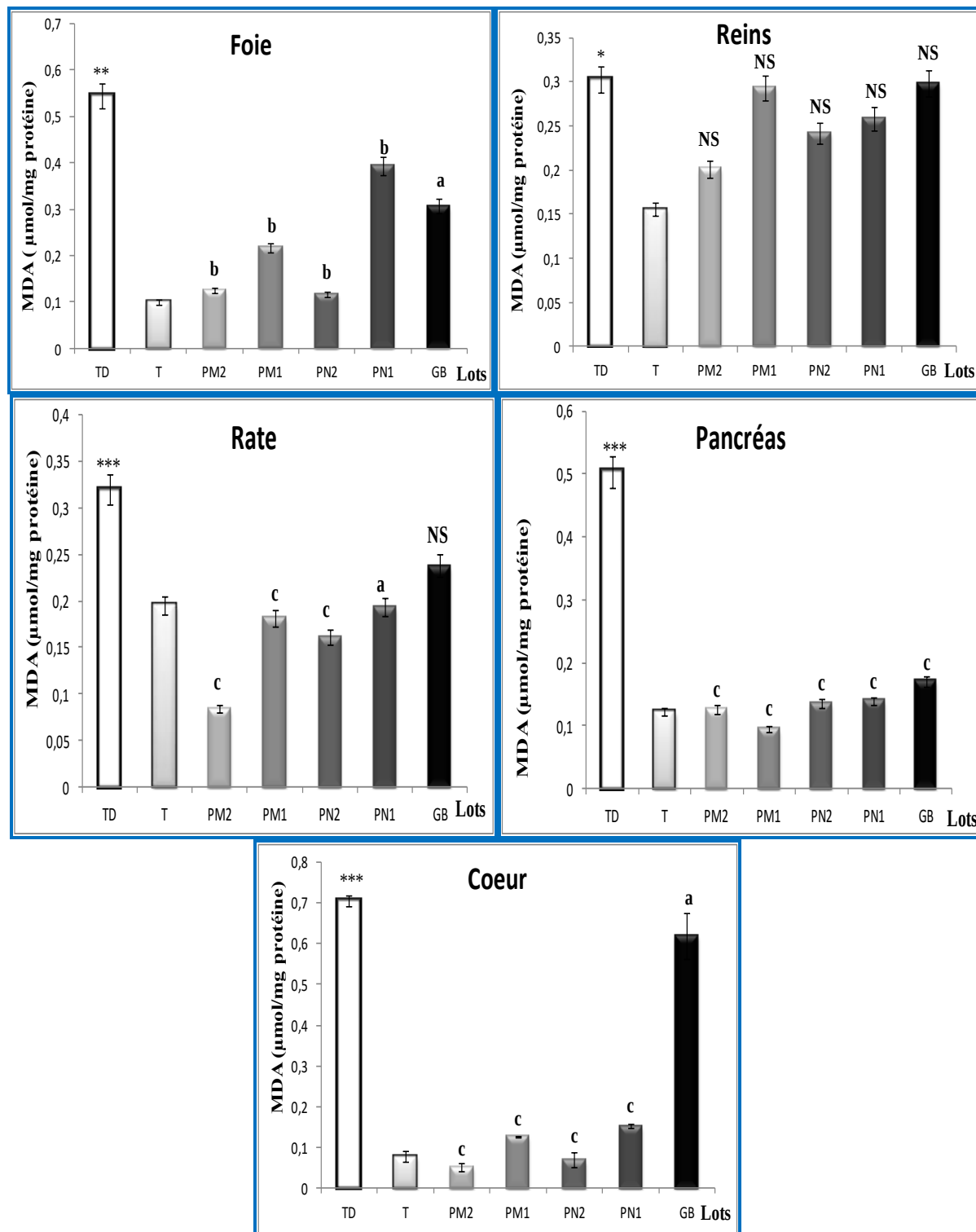


Figure 26:Concentrations tissulaires de malondialdéhyde chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours. Comparaison avec groupe témoin (T): * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, avec groupe témoin diabétique (TD): NS $p > 0.05$, a $p < 0.05$; b $p < 0.01$, c $p < 0.001$ n= 3 rats.

I.7.4.2. Concentration du Glutathion réduit (GSH)

Les résultats de l'étude de l'influence d'un traitement de trois semaines par l'extrait aqueux de *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* sur le taux tissulaire du GSH sont rassemblés dans le tableau 16.

Tableau 16: Concentrations de glutathion réduit tissulaires chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours.

	Lots						
	TD	T	PM2	PM1	PN2	PN1	GB
	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es
Foie	0,125± 0,005*	0,255± 0,047	0,319± 0,076 ^a	0,205± 0,032 ^{NS}	0,332± 0,030 ^b	0,127± 0,016 ^{NS}	0,220± 0,026 ^a
Reins	0,058± 0,012**	0,170± 0,021	0,213± 0,052 ^b	0,177± 0,005 ^{NS}	0,213± 0,003 ^c	0,122± 0,020 ^a	0,137± 0,035 ^{NS}
Pancréas	0,010± 0,001*	0,126± 0,028	0,131± 0,028 ^a	0,084± 0,029 ^a	0,085± 0,009 ^b	0,026± 0,009 ^{NS}	0,050± 0,016 ^{NS}
Rate	0,115± 0,051*	0,346± 0,023	0,446± 0,164 ^{NS}	0,195± 0,008 ^{NS}	0,315± 0,005 ^b	0,441± 0,040 ^a	0,189± 0,061 ^{NS}
Cœur	0,114± 0,011***	0,375± 0,003	0,301± 0,057 ^a	0,194± 0,021 ^a	0,247± 0,101 ^a	0,200± 0,009 ^b	0,191± 0,021 ^a

Comparaison avec groupe témoin (T): * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, avec groupe témoin diabétique (TD): NS p > 0.05, ^a p < 0.05; ^b p < 0.01 n= 5 rats.

Chez les rats diabétiques témoins TD, nous avons constaté une diminution significative du taux du GSH hépatique, pancréatique et dans la rate (p<0.05), et de façon très significative dans les reins (p<0,01), et au niveau du cœur une diminution très hautement significative (p<0,001) par rapport aux témoins sains T. Par contre chez les rats traités par *Myrtus nivellei* à la dose 300mg/kg(PM2) nous avons observé une augmentation significative au niveau de GSH dans le foie (+60.77%), le pancréas (+91.94%) et le cœur (+62.1%) et très significative dans les reins (+72.8%), et de façon non significative au niveau de la rate (+74.24%) par rapport à celui enregistré chez les rats diabétiques non traités. De plus, nous avons noté que le taux de GSH chez les rats administrés 100mg/kg d'extrait aqueux de *Nauplius graveolens* (PN1), une augmentation significative au niveau de GSH dans les reins et la rate, une augmentation très significative dans le cœur en comparaison avec le lot diabétique.

D'autre part, dans le foie (+62.64%), le pancréas (+87.65%) et la rate (+73.9%) la teneur en GSH est crue de façon très significative (p<0,01), significative dans le cœur (+53.8%), très

hautement significative au niveau des reins (+72.8%) chez les rats de groupe PN2 par rapport les diabétiques non traités. Par contre aucune variation significative chez les rats traités par glibenclamide sauf que dans le foie (+43.17%)et le cœur (+40.54%) de façon significative ($p < 0.05$) en comparaison avec le lot diabétique.

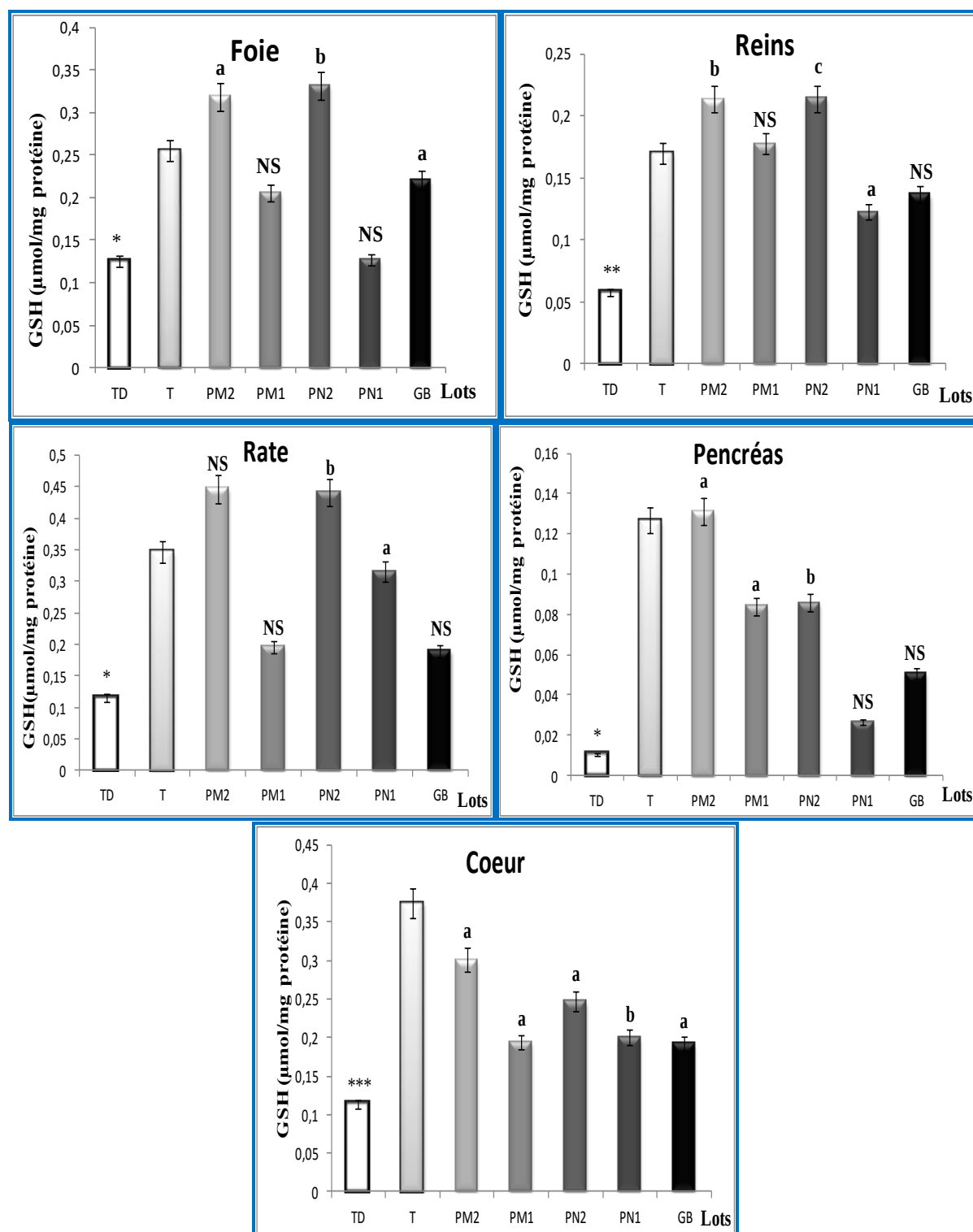


Figure 27:Concentrations de glutathion réduit tissulaires chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours. Comparaison avec groupe témoin (T): * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, avec groupe témoin diabétique (TD): NS $p > 0.05$, a $p < 0.05$; b $p < 0.01$ n= 5 rats.

I.7.4.3. Activité enzymatique de la catalase (CAT)

Les résultats de l'étude de l'influence d'un traitement de trois semaines par l'extrait aqueux de *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* sur le taux tissulaire du CAT sont rassemblés dans le tableau 17.

Tableau 17: Activité tissulaire du catalase chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours.

	Lots						
	TD	T	PM2	PM1	PN2	PN1	GB
	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es
Foie	9,69± 2,75**	41,25± 1,04	39,5± 3,23 ^c	14,22± 1,2 ^a	40,22± 2,15 ^c	14,06± 1,64 ^a	30,72± 2,44 ^b
Reins	40,03± 4,97**	157,4± 13,2	115,1± 31,6 ^c	123,26± 6,92 ^{NS}	138,55± 9,45 ^c	137,5± 10,9 ^b	91,2± 11,9 ^a
Pancréas	4,6± 2,85*	14,86± 1,98	22,31± 1,56 ^b	18,19± 2,02 ^b	15,51± 2,19 ^a	15,85± 3,84 ^a	14,34± 3,24 ^a
Rate	5,51± 3,55*	15,9± 4,31	19,7± 1,9 ^b	6,53± 2,78 ^b	16,44± 3,6 ^a	7,63± 3,02 ^{NS}	3,796± 0,498 ^{NS}
Cœur	9,298± 0,745***	43,25± 1,51	61,63± 1,09 ^c	17,01± 3,35 ^{NS}	19,8± 2,11 ^a	9,677± 0,938 ^{NS}	12,24± 1,18 ^a

Comparaison avec groupe témoin (T): * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, avec groupe témoin diabétique (TD): NS p > 0.05, a p < 0.05; b p < 0.01, c p < 0.001 n= 5 rats.

Les résultats obtenus montrent une diminution très hautement significative (p<0,001) de l'activité enzymatique de la catalase (CAT) dans le cœur (-78.5%) et très significative (p<0,01) dans les reins (-74.56%) et le foie (-76.5%), et au niveau pancréatique et la rate chez les diabétique non traités par rapport aux rats témoins.

Nous avons noté une différence significative de l'activité de la CAT au niveau hépatique et très significative dans le pancréas (+74.71%) et la rate (+15.62%) chez les rats du groupe PM1 par rapport les rats du groupe TD (p<0.05) et chez les rats du groupe PM2 une augmentation très hautement significative de l'activité de la CAT dans les organes foie (+75.46%), reins (+67.52%) et cœur (+84.91%) et très significative dans le pancréas (+79.38%) et la rate (+72.03%).

D'autre par nous avons remarqué chez le groupe traités par 100mg/kg d'extrait de *Nauplius graveolens* (PN1), aucune différence significative dans l'activité enzymatique du catalase dans le cœur et la rate et une augmentation significative dans le pancréas et le foie et très significative au niveau rénal, dans le cas d'administration de la deuxième dose (PN2) nous

avons observé une augmentation très significative de l'activité enzymatique au niveau hépatique (+75.9%) et rénal (+71.1%), et de façon significative dans le pancréas (+70.34%), la rate (+66.48%), et le cœur (+53.04%).

En revanche, une différence significative dans l'activité de CAT au niveau des reins, pancréas et cœur et de façon très significative dans le foie et non significative dans la rate chez les rats traités par glibenclamide en comparaison au groupe TD.

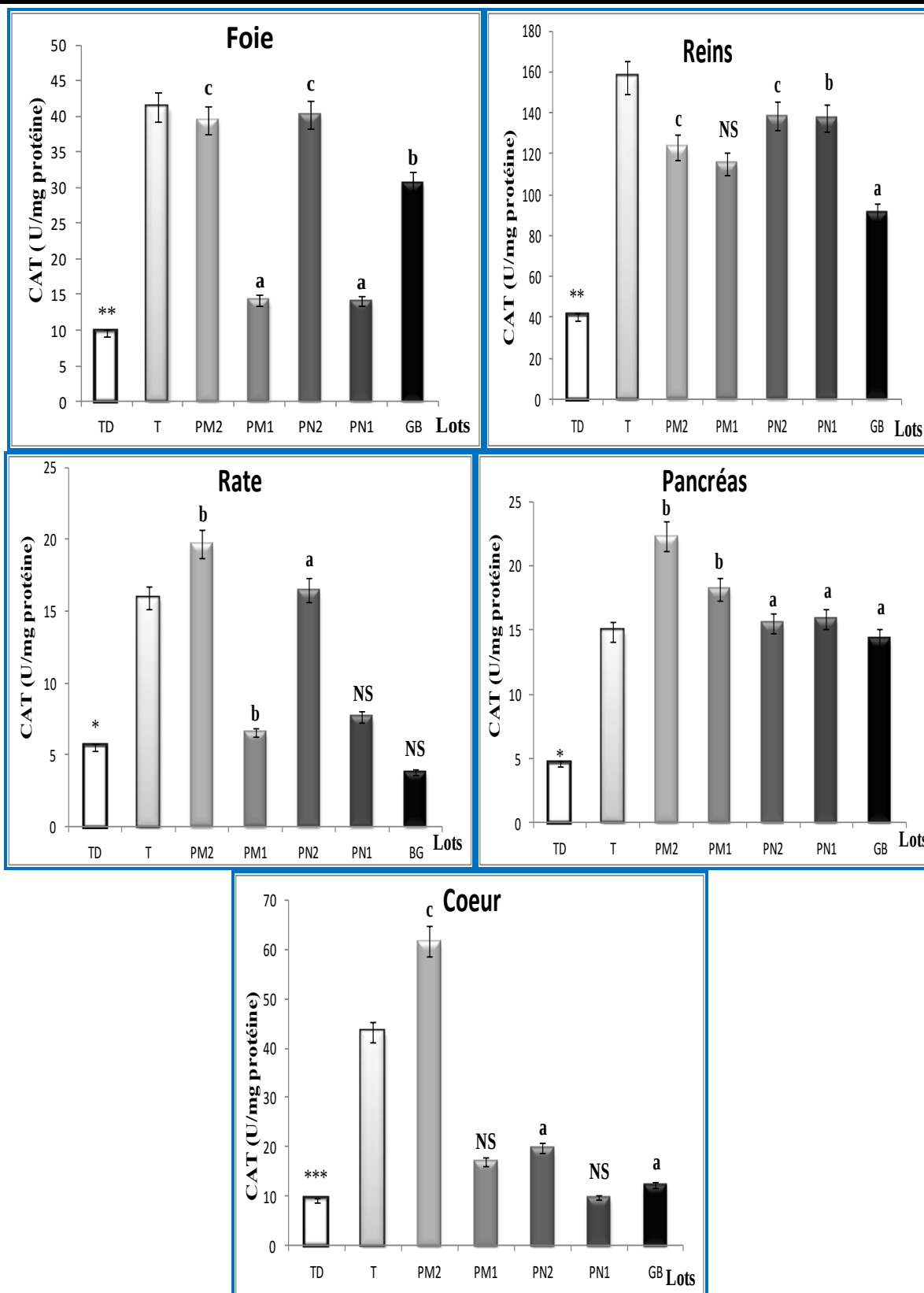


Figure 28: Activité tissulaire de catalase chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours. Comparaison avec groupe témoin (T): * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, avec groupe témoin diabétique (TD): NS $p > 0.05$, a $p < 0.05$; b $p < 0.01$, c $p < 0.001$ $n = 5$ rats.

I.7.4.4. Activité enzymatique de glutathion peroxydase (GPx)

Les résultats de l'activité enzymatique de GPx de chaque lot sont donnés dans le tableau 18.

Tableau 18: Activité tissulaire de glutathion peroxydase chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours.

	Lots						
	TD	T	PM2	PM1	PN2	PN1	GB
	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es	Moy± Es
Foie	9,37± 1,03 [*]	31,21± 5,77	28,23± 2,04 ^c	23,24± 1,47 ^b	22,95± 0,654 ^c	12,13± 0,479 ^{NS}	14,466± 0,881 ^b
Reins	15,353± 0,952 [*]	29,81± 4,5	37,4± 5,13 ^a	19,35± 1,24 ^a	20,473± 0,779 ^b	17,1± 1,57 ^{NS}	15,07± 1,79 ^{NS}
Pancréas	4,364± 0,329 ^{***}	8,888± 0,283	26,5± 5,61 ^a	7,27± 1,35 ^{NS}	18,47± 6,6 ^{NS}	10,3± 1,12 ^a	10,94± 1,59 ^a
Rate	12,71± 1,18 [*]	23,67± 2,93	50,4± 4,75 ^b	15,84± 3,19 ^{NS}	38,83± 4,8 ^a	34,48± 5,99 ^a	12,92± 0,919 ^{NS}
Cœur	7,63± 1,3 ^{***}	20,43± 1,1	27,41± 2,03 ^b	27,27± 1,12 ^b	18,48± 1,6 ^c	15,56± 2,32 ^c	16,6± 2,71 ^a

Comparaison avec groupe témoin (T): * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, avec groupe témoin diabétique (TD): NS $p > 0.05$, a $p < 0.05$; b $p < 0.01$, c $p < 0.001$ n= 5 rats.

D'après les résultats obtenus, nous avons remarqué une diminution de l'activité tissulaire de glutathion peroxydase de façon très hautement significative ($p < 0.001$) au niveau du pancréas (-50.9%) et le cœur (-62.65%) et de façon significative ($p < 0.001$) au niveau hépatique, rénal et la rate chez les rats diabétique non traités par rapport aux groupe T.

Nous avons noté également une augmentation significative de l'activité de la GPx chez le groupe PM1 au niveau rénal, et très significative au niveau hépatique (+59.68%) et cardiaque (+72.02%) par contre aucune signification au niveau du pancréas et la rate. En outre, une augmentation significative dans les reins (+58.94%) et le pancréas (+83.53%), et très significative dans la rate (+74.78%), le cœur (+72.16%) et au niveau hépatique (+66.80%) chez le groupe PM2.

D'autre par, nous avons remarqué une élévation très hautement significative ($p < 0.001$) de GPx chez les rats PN1 par rapport au groupe recevant l'alloxane et non traité, au niveau cardiaque, et une augmentation significative dans le pancréas (+57.63%) et la rate (+54.06%).

Par contre, aucune variation significative de GPx n'est constatée dans le foie et les reins. En outre, nous avons noté une augmentation très hautement significative dans le cœur et le foie (+59.17%) et de façon non significative, significative et très significative dans le pancréas, la rate, et les reins respectivement chez le groupe PN2 en comparaison avec celui du groupe TD.

D'un autre coté, aucune signification au niveau du rate et reins, et significative dans le cœur et pancréas et très significative au niveau hépatique chez les rats de groupe GB par rapport au rats TD.

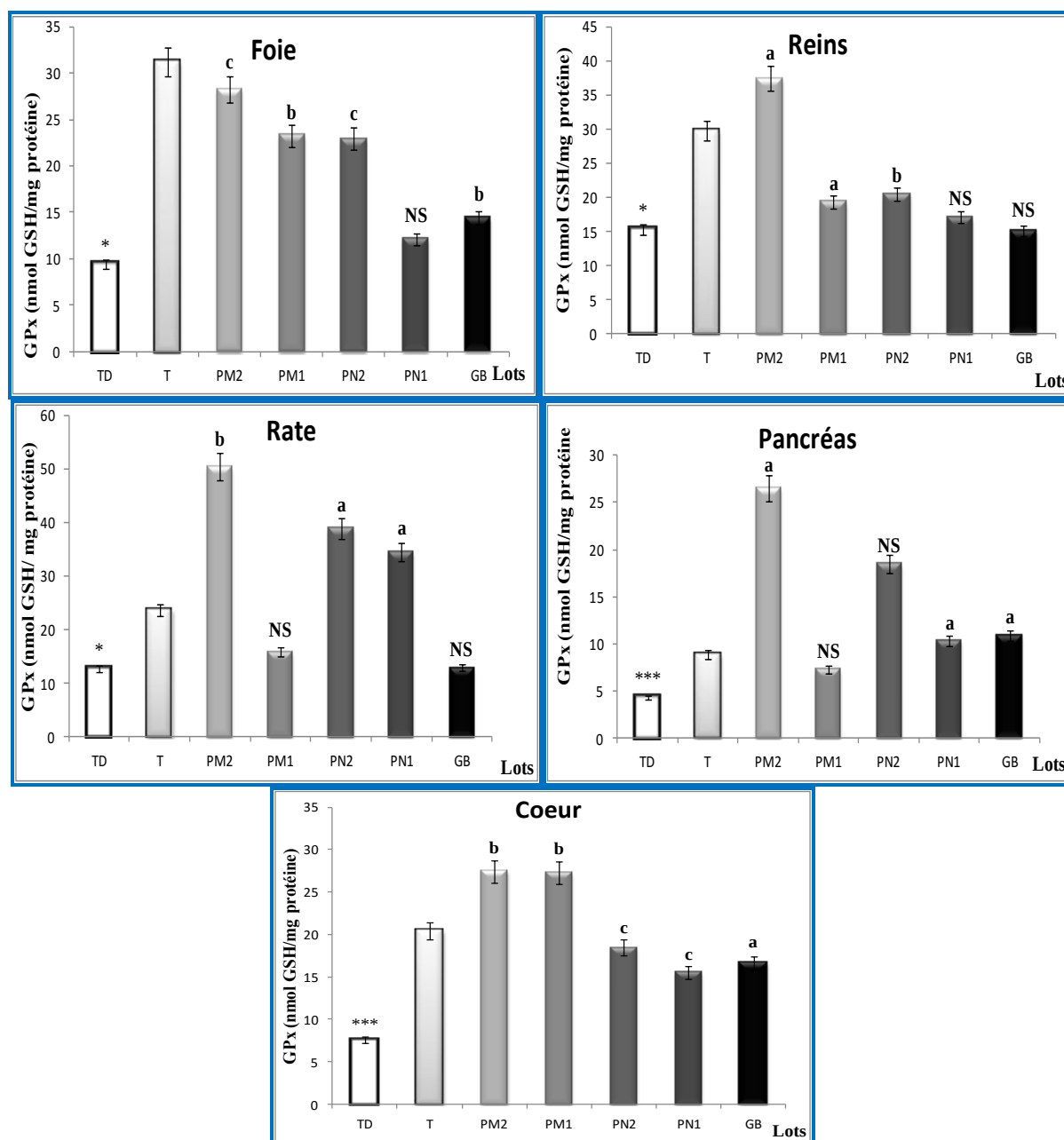


Figure 29: Activité tissulaire de glutathion peroxydase chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 21 jours. Comparaison avec groupe témoin (T): * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, avec groupe témoin diabétique (TD): NS $p > 0.05$, a $p < 0.05$; b $p < 0.01$, c $p < 0.001$ n = 5 rats.

I.8. Etude histologique

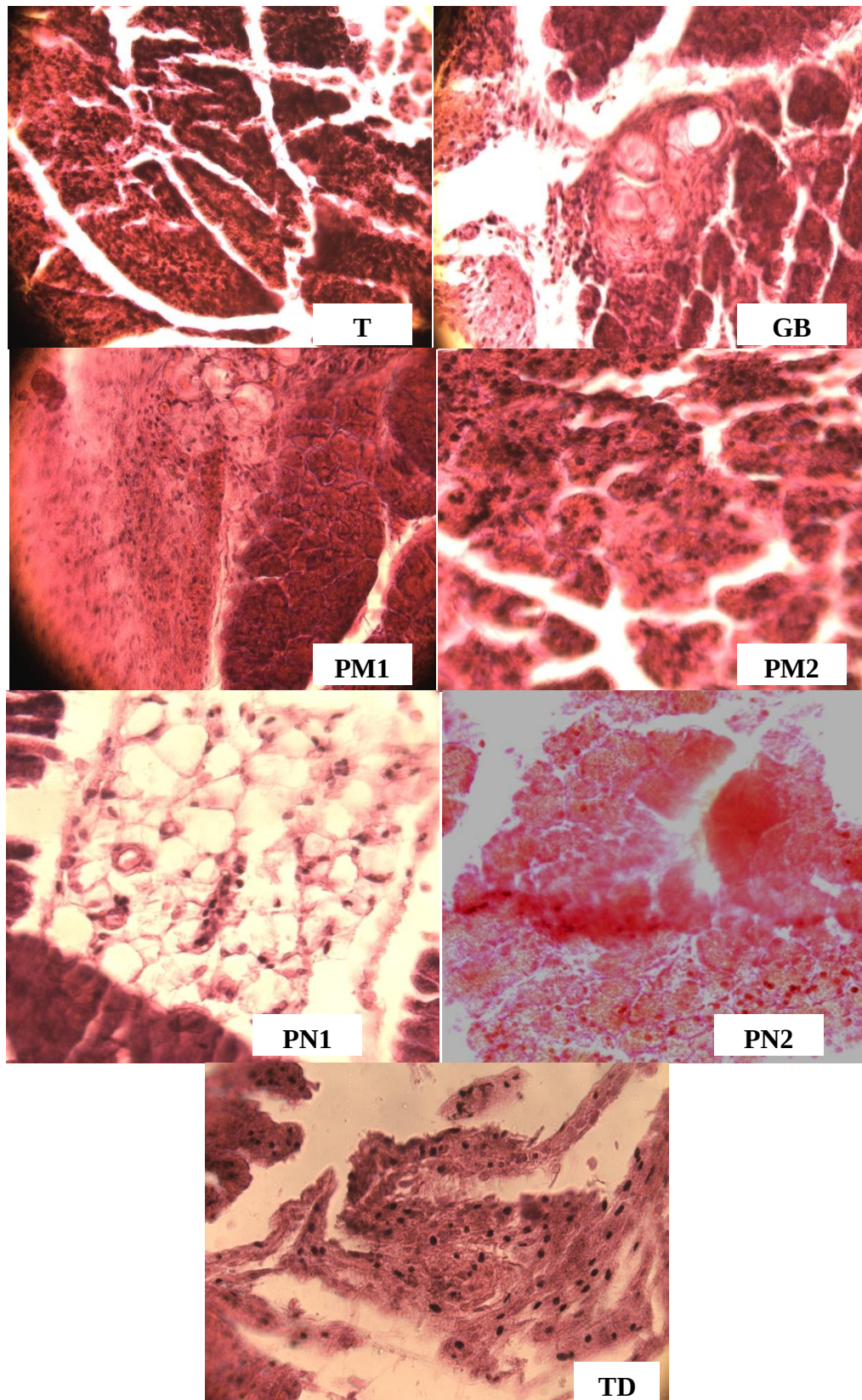


Figure 30 : Les coupes histologiques de pancréas de différents groupes (x400) .

On observe la nécrose cellulaire au niveau des tissus pancréatiques dans les groupes TD, GB, PM1, et PN1 par contre les restes des groupes, les cellules sont en forme normale (figure 30).

II. Discussion

Les plantes médicinales constituent un patrimoine précieux pour l'humanité et plus particulièrement pour la majorité des communautés démunies, des pays en voie de développement qui en dépendent pour assurer leurs soins de santé primaires et leurs subsistances. Elles utilisent la plupart des espèces végétales, tant ligneuses qu'herbacées, comme médicaments. Une croyance bien répandue est que toute plante soigne. (**Souad et al., 2010**). Plusieurs pays d'Afrique y compris l'Algérie mènent des investigations visant à développer des médicaments issus de plantes de médecine traditionnelle (**David et al., 2003**), en réalisant des études phytochimiques, pharmaco-toxicologiques et cliniques pour la mise au point de médicaments traditionnels améliorés (**M.T.A**) (**Sanogo., 2014**). Les plantes élaborent une vaste gamme de produits naturels, dont beaucoup ont évolué pour conférer un avantage sélectif contre les attaques microbiennes (**Richard., 2001**).

La méthode d'extraction doit permettre l'extraction complète des composés d'intérêt et doit éviter leur modification chimique. L'eau, les mélanges aqueux de l'éthanol, du méthanol et de l'acétone sont généralement utilisés pour l'extraction. La solubilité des composés phénoliques est en fonction de leur degré de polymérisation, l'interaction avec les autres constituants et le type de solvant utilisé (**Sun et al., 2005**).

Selon la littérature **Kaneria., (2012)**, la décoction dans l'eau est une méthode convenable et plus utilisée pour la préparation des remèdes traditionnels, en revanche l'utilisation des solvants organiques a montré un bon rendement en extrait et activité biologique importante en comparaison avec l'eau.

Le rendement en extrait aqueux était plus important que l'extrait hydroéthanolique pour les plantes étudiées, mais ce rendement n'est que relatif et dépend de la méthode et des conditions dans lesquelles l'extraction a été effectuée. A l'égard des résultats obtenus la présence des polyphénols, flavonoïdes.... et stéroïdes dans les quatre plantes investiguées montrent bien leur richesse en métabolites secondaires. Ces résultats sont concordent avec ceux trouvés par **Touaibia et al (2014)** sur *Myrtus nivellei* , par **Salwa et al (2009)**, **Jorge et al (2010)**, **Hakim et al (2014)** sur les autres espèces.

Le contenu phénolique d'une plante dépend d'un certain nombre de facteurs, citons la température et le temps. Notons que l'augmentation de la température favorise l'extraction en améliorant à la fois la solubilité du corps dissous et le coefficient de diffusion. Cependant, une température trop élevée, peut également induire la dégradation de quelques composés phénoliques (**Ya-Qin et al., 2008**)

Dans cet essai les antioxydants réduits et décolorent le radical DPPH, à un composé jaune le diphenyl picryl hydrazine, l'ampleur de la réaction dépendra de la capacité des antioxydants de donner l'hydrogène (**Ardestani et al., 2007**).

Cet activité peut être due à la richesse de ces extraits en composés phénoliques. Ces composés ont été rapportés ayant des effets biologiques multiples, y compris l'activité antioxydante. Les constituants antioxydants de plantes sont également susciter l'intérêt pour le maintien de la santé et la protection contre les maladies (**Kähkönen et al., 1999**). Selon (**Turkmen et al., 2007**) les polyphénols semblent être des donateurs efficaces d'hydrogène au radical DPPH, en raison de leur chimie structurale idéale. La polarité des solvants change la capacité de dissoudre un groupe choisi de composés antioxydants, ce qui influe l'évaluation de l'activité anti-oxydante.

Les alcaloïdes ont été utilisés comme médicaments, relaxants musculaires, analgésiques et psychotropes. Tous les alcaloïdes possèdent une activité biologique et des propriétés antibiotiques ce qui suggère un moyen de défense contre les infections microbiennes (**Hopkins, 2003**).

Les plantes contiennent de nombreux composés doués d'une action antimicrobienne, ces constituants comprennent les composés phénoliques, les flavonoïdes, les alcaloïdes et les triterpénoïdes (**Rojas et al., 1992**).

Une activité modérée de nos extraits a été observée sur les souches testées. Généralement les bactéries Gram (+) sont plus sensibles que les bactéries Gram(-). Ceci peut s'attribuer à la différence dans les couches externes. L'hypersensibilité de la souche *Staphylococcus aureus* ATCC principalement de l'extrait de *Myrtus nivellei* peut s'expliquer par la probabilité de sensibilité des bactéries Gram (+) aux changements environnementaux externes, tels que la température, le pH et les extraits naturels dus à l'absence de la membrane externe (**Balentine et al., 2006**).

L'activité antibactérienne des flavonoïdes est de plus en plus documentée. L'étude de Mori et ses collègues ont montré que la synthèse d'ADN a été fortement inhibée par les flavonoïdes chez la bactérie *Proteus vulgaris*, tandis que la synthèse de l'ARN a été le plus affecté chez *Staphylococcus aureus*. Dans une enquête sur l'action antimicrobienne, Mirzoeva et ses collègues ont montré qu'un flavonoïde, la quercétine, a provoqué une augmentation de la perméabilité de la membrane bactérienne interne et une dissipation du potentiel membranaire (**Tim et al., 2005**).

Le stress oxydant est une circonstance anormale dans laquelle sont placés les tissus de notre organisme lorsqu'ils sont face à un flux accru de radicaux libres, et qu'ils n'arrivent plus à

piéger ou à détruire. **(Auberval, 2010)**. Les radicaux attaquent les protéines, les lipides et les acides nucléiques et provoquent les dommages. Les produits oxydés diminuent l'activité biologique, conduisant à la perte du métabolisme énergétique, la signalisation cellulaire, le transport, et d'autres fonctions principales. L'accumulation de telles blessures conduit finalement une cellule de mourir à travers des mécanismes nécrotiques ou apoptotiques **(Vincent et al., 2004)**.

L'hyperglycémie provoque un stress oxydatif dans les tissus sujets à des complications chez les patients atteints de diabète. **(Venkat et al., 2003)**. Au cours du diabète le stress oxydant peut être partiellement réduit par les antioxydants. Une supplémentation par des antioxydants, tel que la vitamine C et E, a été proposée comme un traitement complémentaire **(Bonnetfont-Rousselot et al., 2000)**.

La partie principale de notre étude était consacrée à l'évaluation de l'activité antihyperglycémiant et antioxydante *in vivo* en utilisant des rats *Wistar* albinos. Les rats sont rendus diabétiques par injection de l'alloxane est largement utilisé pour induire un diabète expérimental chez l'animal. Le mécanisme de son action dans les cellules β du pancréas a été intensivement étudié et est maintenant assez bien compris. L'action cytotoxique de cet agent diabétogène est médiée par des espèces réactives de l'oxygène. Ces radicaux sont soumis à une dismutation de peroxyde d'hydrogène. Par la suite, les radicaux hydroxyles hautement réactifs sont formés par la réaction de Fenton. L'action des espèces réactives de l'oxygène avec une augmentation massive simultanée de la concentration en calcium cytosolique provoque la destruction rapide des cellules β **(Szkudelski., 2001 et Lenzen.,2008)**.

L'injection de 150 mg/kg d'alloxan **(Bensaid et al., 2010)**, Il établit un cycle d'oxydoréduction et détruit rapidement les cellules β des îlots de Langerhans **(Ammon H.P. et al., 1983)**. Résultant des effets toxiques directs associés à une formation accrue des radicaux libres il inhibe les enzymes thiol-dépendants telles que la glucokinase et l'hexokinase **(Jörns et al., 1997)**. L'alloxane induit la formation d'espèces réactives de l'oxygène (des radicaux superoxydes, le peroxyde d'hydrogène et des radicaux hydroxyles) **(Duncan et al., 2012)**

La recherche de l'effet antihyperglycémiant des deux régimes préparés à base de deux plantes *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* chez le rat *Wistar* rendu diabétique par l'injection de l'alloxan a été étudié et comparé par glibenclamide, un médicament sulfonylurée utilisé dans le diabète de type 2. Il est maintenant généralement admis que ces médicaments hypoglycémiant provoquent la réduction de la glycémie à prédominance via la stimulation de la libération d'insuline à partir de cellules β du pancréas **(Günter., 2000 et Giulia et al., 2013)**. Nos données montrent que, le glibenclamide a un effet hypoglycémiant, mais n'a pas atténué le stress

oxydatif dans le pancréas des rats diabétiques, nos résultats concordent avec ceux de **Erejuwa et al., (2011)**. Le contrôle de variation de la glycémie dans les sept groupes révéla que *Myrtus nivellei* possède une capacité antidiabétique plus que *Nauplius graveolens*. Il est également intéressant de mentionner que, malgré l'hyperglycémie réduite, les niveaux de glucose sanguin chez les rats diabétiques traités par glibenclamide étaient encore plus élevés que celles des rats témoins non diabétiques même dans l'étude de **Erejuwa et al., (2011)**.

La surveillance de poids corporel des rats pendant les trois semaines montre une perte de poids chez les témoins diabétiques et les traités par glibenclamide. De même, **Sathishsekar et Subramanian., (2005)** et **Taleb-Senouci et al., (2009)** ont eux aussi enregistré des résultats similaires et suggèrent que la perte de poids corporel chez le groupe diabétique témoin peut être expliquée par le résultat du catabolisme des lipides et des protéines structuraux dus au manque des carbones hydratés qui sont utilisés comme source d'énergie.

Les résultats obtenus montrent que les poids relatifs du foie, du cœur, et de la rate et du pancréas ne présentent aucune variation significative. On note que le risque associé à l'excès du poids relatif des reins pour les rats diabétiques témoins dû de la complication du diabète associé aux reins.

L'hyperglycémie est associée à la glycation non enzymatique des protéines HbA1c (l'hémoglobine A1c) comme indiquent nos résultats une valeur élevée de HbA1c chez les rats TD et GB, ce qui aboutit à des modifications structurelles, et donc fonctionnelles (conformation, activité enzymatique, capacités à être dégradées, à se lier à un récepteur ou à lier un ligand, etc.), de ces molécules (**Ronan., 2009**). Dans cet étude les rats diabétiques non traités et les rats administrés le glibenclamide, leur taux d'hémoglobine est diminué par rapport aux rats normaux, mais ce n'est pas le cas aux rats traités par les deux plantes. Les mécanismes qui pourraient expliquer les élévations émoussées dans le taux de synthèse des protéines ne sont pas claires, mais peuvent centrer sur le rôle de l'insuline qui intervient dans la régulation de premières étapes dans la traduction de l'ARNm (**Peter et al., 1998**). La traduction de l'ARNm est un processus complexe et très réglementé. La cellule réagit avec de nombreuses hormones, y compris l'insuline et le facteur de croissance analogue à l'insuline I (IGF-I), qui exerçant un contrôle réglementaire partielle en fonction du besoin physiologique d'augmenter, diminution, ou maintenir des taux de synthèse protéique. Des études montrent clairement que les taux de synthèse des protéines dans le muscle squelettiques sont plus faibles chez les rats sévèrement hypoinsulinémiques. Plus d'informations sont nécessaires sur les effets de l'hypoinsulinémie modérée sur le métabolisme des protéines (**Sandrine et al., 1999**).

Comme montrent l'étude de **Syed et al (2005)**, le taux sérique d'urée et de créatinine sont élevés chez les témoins diabétiques. De profonds changements dans le métabolisme des protéines mentionnées dans le diabète sucré se reflètent nettement dans un bilan azoté négatif. Il ne sait pas si cela est dû à la synthèse des protéines déprimée ou à l'augmentation du catabolisme des protéines. Les expériences de **David et al (1957 et 1958)** concordent avec notre résultat, présentent une production anormalement élevée d'urée d'azote endogène chez les rats diabétiques induit par l'alloxane. En bref, ce rapport indique que l'augmentation de la production d'urée-azote dans le diabète peut être expliquée par une augmentation de catabolisme des protéines plasmatiques et hépatiques (**Morris et al., 1960**). L'évaluation de la fonction rénale est nécessaire, basée notamment sur le dosage de créatinine sérique (**Krzesinski et al., 2005**). D'après les résultats obtenus la concentration de la créatinine est plus élevée chez les groupes TD et GB. La présente étude indique également que *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* peuvent inhiber partiellement la toxicité rénale d'alloxan comme nous observons à partir des taux d'urée et de créatinine sérique (**Nagappa et al., 2003**).

En présence de diabète de type 2, l'anomalie des lipides la plus courante est une hypertriglycémie accompagnée d'un faible taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et d'un taux plasmatique normal de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL). Toutefois, même si l'hypertriglycémie est légère, les particules de C-LDL sont généralement petites et denses, et peuvent être plus susceptibles d'être oxydées (**Lawrence et al., 2008**). Les lipoprotéines de haute densité (HDL) est diminuée dans les diabétiques liés à une augmentation du catabolisme des particules HDL. L'un des mécanismes responsables de l'augmentation du catabolisme des HDL est une hypertriglycémie et la stimulation de la protéine de transfert d'ester de cholestéryle (CETP) pour transfert des triglycérides (TG) à partir d' HDL et la formation de TG, qui sont de très bons substrats pour la lipase hépatique, une enzyme en charge du catabolisme du HDL. La réduction du niveau de l'adiponectine, observée dans le diabète de type 2 peut être un autre mécanisme impliqué dans la diminution du cholestérol HDL (**Vergés, 2009**). Les résultats de ce travail ont révélé que les extraits aqueux des deux plantes *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* ont permis de réduire le taux du cholestérol, triglycérides et LDL qui peut être expliqué que ces plantes contiennent des saponosides qui sont responsable de diminuer la teneur en cholestérol sanguin (**Hopkins, 2003**).

Une chaîne de réaction conduisant à la décomposition particulièrement des acides gras polyinsaturés plus sensibles aux réactions oxydantes. Leur dégradation induit la formation d'une grande variété de composés comme le malondialdéhyde (MDA) qui est le plus important et plus étudié (**Amiard et al., 2008**). Ces résultats peuvent être expliqués chez les rats

diabétiques; l'hypoinsulinémie augmente l'activité de l'enzyme fatty acyl coenzyme A oxydase, qui initie la β oxydation lipidique des acides ce qui provoque une augmentation de la peroxydation lipidique (**Sivajothi et al., 2008**). Les résultats obtenus dans notre étude ont révélé que les extraits aqueux des deux plantes *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* ont permis de réduire d'une manière significative le taux du MDA dans le foie, les reins, le cœur, la rate et le pancréas. Nos résultats suggèrent aussi que les extraits aqueux de *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* induisent un effet antioxydant, qui peut être dû à la richesse de ces plantes en composés bioactifs et en antioxydant qui inhibent la lipoperoxydation et l'altération causées par la production excessive des radicaux libres. Les niveaux de glucose sanguin chez les rats diabétiques traités par glibenclamide étaient plus élevées par rapport les rats témoins non diabétiques. Ceci suggère que le pancréas des rats diabétiques traités par glibenclamide était encore sensible au stress oxydatif comme en témoigne les niveaux accrus de MDA. Donc on peut signaler l'échec de glibenclamide pour améliorer le stress oxydatif qui est montré des niveaux élevés de MDA par **Erejuwa et al., (2011)**.

Les mécanismes et les séquences d'événements par lequel les radicaux libres interfèrent avec les fonctions cellulaires ne sont pas entièrement compris, mais une des plus importants événements semble être la peroxydation des lipides (MDA) (**Robert et al., 2001**). Il y a une altération de la membrane cellulaire qui est la base de la perte des fonctions biochimiques et physiologiques de la cellule qui produit la nécrose cellulaire (**Abba et al., 2014**).

Le GSH a des rôles multiples comme un agent antioxydant. Il fonctionne en tant que capteur de ROS. En outre, le GSH est un co-substrat pour la désintoxication de la GPx. Par conséquent, la GPx est impliquée dans la réduction des peroxydes de lipides empêchant la peroxydation ainsi que la dégradation des phospholipides de la membrane et la formation subséquente de MDA (**Juan et al., 2002**). La catalase est le régulateur du métabolisme du peroxyde d'hydrogène qui peut, en excès, causer des dommages graves à des lipides, l'ARN et l'ADN (**Patel et al., 2013**). Le niveau élevé de ROS dans le diabète peut être dû à une diminution et de la destruction de l'activité des antioxydants; de catalase (CAT) et de la glutathion peroxydase (GSH-Px). La variation des taux de ces enzymes rend les tissus sensibles au stress oxydatif conduisant au développement des complications diabétiques (**Maritim et al., 2002**).

Les changements induites par l'hyperglycémie fonctionnels, la production de peroxyde d'hydrogène, superoxyde mitochondrial, polarisation de la membrane, et les empreintes digitales de l'expression des gènes, d'enzymes apparentées dans les cellules endothéliales suggèrent que

l'hyperglycémie a augmenté la production de peroxyde d'hydrogène et baissé l'expression du gène CAT (**Patel et al., 2013**).

Une diminution a été remarquée dans l'activité de GPx, CAT, et dans la teneur en GSH par contre le contenu de MDA est augmenté chez les groupes TD et GB. En revanche, chez les groupes traités par les plantes ont montré une amélioration de l'activité enzymatique et la réduction d'état de stress.

Les polyphénols sont les antioxydants les plus abondants dans les plantes comme le cas de notre plantes. Des études expérimentales sur des animaux ou des cultures de lignées cellulaires humaines soutiennent le rôle de polyphénols dans la prévention des maladies de diabète. Comme antioxydants, les polyphénols peuvent protéger les constituants cellulaires contre les dommages oxydatifs et, par conséquent, limiter le risque de diverses maladies dégénératives associées au stress oxydatif (**Augustin et al., 2005**). Les antioxydants présentent dans les deux espèces *Myrtus nivellei* et *Nauplius graveolens* peuvent aider à limiter les dommages cellulaires en agissant directement sur les espèces réactives de l'oxygène ou en stimulant les systèmes de défense endogène. Les groupes phénoliques peuvent accepter un électron pour former des radicaux phénoxyles relativement stables, perturbant ainsi les réactions d'oxydation dans les composants cellulaires (**Saikat et al., 2010**).

De nombreuses études rapportent les effets antidiabétiques de polyphénols, peuvent affecter la glycémie par différents mécanismes, y compris l'inhibition de l'absorption du glucose dans l'intestin ou de son absorption par les tissus périphériques (**Kanti et al., 2009**). D'autre suggère que ces effets sont dûs à une inhibition de l' α -glucosidase dans la muqueuse intestinale. L'inhibition de l' α -amylase et de la saccharase chez le rat par un des dérivés de polyphénols. En outre les saponines retardent le transfert du glucose dans l'estomac (**Toshiro et al., 2002**). Une étude est rapporté que des cellules LLC-PK1 (Lignée de cellules épithéliales provenaient de reins de porcs) cultivées dans des taux élevés de glucose induite une cytotoxicité et un stress oxydatif a été inhibée par les polyphénols de pépins de raisin. Le resvératrol est un dérivé phénolique qui inhibe les changements induits par le diabète dans les reins (néphropathie diabétique) et améliore significativement la dysfonction rénale et le stress oxydatif chez les rats diabétiques (**Wen-Pin et al., 2007**).

Les flavonoïdes comprennent un grand groupe de composés polyphénoliques d'origine naturelle (**Mario et al., 2006**). Par rapport à la recherche sur les capacités antioxydantes de flavonoïdes, il y a eu relativement peu de recherches sur d'autres bénéfiques effets des flavonoïdes. Les principaux effets des flavonoïdes peuvent être le résultat de piégeage des radicaux. Un autre mécanisme possible par lequel les flavonoïdes actes, est par l'interaction avec

divers systèmes enzymatiques. En outre, certains effets peuvent être le résultat d'une combinaison de piégeage des radicaux et une interaction avec des fonctions enzymatique. Une autre caractéristique de flavonoïdes est une réduction de la libération de la peroxydase (**Robert et al., 2001**).

Les flavonoïdes peuvent piéger les radicaux hydroxyles et autres réactifs d'espèces produites par la réaction de $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2$ et O_2 en agissant comme donneurs d'hydrogène. Les flavonoïdes peuvent également agir comme désactivateurs des radicaux libres, Ce qui a un effet direct sur la formation de malondialdéhyde (**Kwang et al., 2003**). Les flavonoïdes possèdent la capacité d'inhiber les enzymes impliquées dans la production d'ERO, qui est microsomale monooxygénase, la glutathione S-transférase, succinoxidase mitochondrial NADH oxydase, etc (**Shashank et al., 2013**). Ils permettent de réduire ou retarder l'apparition de nombreuses maladies chroniques et ils réduisent les effets néfastes dus stress oxydant issus des radicaux libres (**Auberval ., 2010**).

Une étude histologique de pancréas réalisée en utilisant la coloration par l'hématoxyline et éosine selon la méthode de Conn a montré différents aspect de dommages et a différents degrés.

Au niveau du pancréas, une prévention significative des dommages oxydatifs a été notée pour les lots diabétiques traités par glibanclamide et les rats diabétiques non traités avec plus d'efficacité pour l'extrait de *Myrtus nivellei* à la dose (300mg/ml). Ces résultats peuvent être dûs à l'effet hypoglycémiant et antioxydant accomplis par cette plante par rapport *Nauplius graveolens* de même dose.

Ces résultats peuvent être expliqués par l'activité des polyphénols et flavonoïdes qui est traduit par l'effet significativement positif sur la sécrétion des cellules β et la glycémie. Cet effet est dû au pouvoir antioxydant et cytoprotecteur des composés phénoliques porté sur les cellules β intoxiquées par l'alloxane se traduisant par la réduction de la production du MDA en empêchant donc la lipoperoxydation et la normalisation du niveau cytosolique du système antioxydant (GSH-PX, CAT et GSH). Ces effets sont susceptibles de maintenir, par conséquent, un statut redox cellulaire en équilibre après l'administration de l'alloxane en association aux flavonoïdes comme montré l'étude de **Kebièche et al (2011)**.

Conclusion

Conclusion générale

Les plantes médicinales furent le principal, voire l'unique recours de la médecine de nos grands parents, cependant le développement de l'industrie pharmaceutique qui a permis à la médecine moderne de traiter un grand nombre de maladies qui étaient souvent mortelles.

Plusieurs traitements ont été trouvés pour le diabète sucré, les antidiabétiques oraux et l'insuline sont les principaux représentants. La complexité de la maladie rend son contrôle difficile, les recherches sont accentuées pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires de la maladie et pour trouver d'autres cibles thérapeutiques et d'autres traitements plus efficaces.

Dans notre étude, nous avons examiné deux extraits aqueux obtenus par décoction de : *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* pour leur activité antidiabétique et étudié leurs activités biologiques: (antioxydante et antimicrobienne) en plus d'extraits hydro-éthanoliques obtenus par méthode ultrasonique des deux plantes: *Artemisia judaica* et *Cymbopogon schoenanthus*. Ces plantes sont récoltées au Sahara algérien de la wilaya de Tamanrasset utilisées dans la pharmacopée traditionnelle pour le traitement de plusieurs pathologies.

L'extraction réalisée à partir de la partie aérienne des plantes étudiées dans ce travail a permis d'obtenir des différents rendements d'aspect et de couleur variables qui sont (*Artemisia judaica* est 16,56 %, *Cymbopogon schoenanthus* est 4,23, *Nauplius graveolens* est 19,84% et *Myrtus nivellei* est 20,81%).

Les principaux résultats de l'analyse phytochimique de différentes plantes : *Cymbopogon schoenanthus*, *Artemisia judaica*, *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* montrent bien l'abondance et la richesse de ces espèces en composés bioactifs (polyphénols, alcaloïdes, les flavonoïdes, stéroïdes et sucres réducteurs) mais les polyterpènes ont été absents dans les extraits aqueux des deux plantes *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* par contre les stérol ont été absents dans les extrait des deux plantes *Cymbopogon schoenanthus* et *Artemisia judaica*, en revanche, les saponosides ont été absents dans la plante *Cymbopogon schoenanthus* et présents dans le reste des plantes. La présence des ces composés montrent bien leur rôle important dans la plante, et comme des substances bioactives.

La teneur en polyphénols totaux et des flavonoïdes pour les différents extraits a été estimée par la méthode colorimétrique de Folin-Ciocalteu et la méthode de trichlorure d'aluminium (AlCl_3) respectivement, nous avons remarqué que *Myrtus nivellei* présente le taux le plus élevé

en polyphénols et flavonoides alors que le reste des extraits a révélé des quantités modérée en polyphénols et flavonoides.

L'effet des extraits phénoliques sur le pouvoir antioxydant *in vitro* par les trois méthodes utilisées (molybdate, DPPH et FRAP) ont montré que les deux extraits de *Myrtus nivellei* et *Nauplius graveolens* possèdent une activité antioxydante très importante grâce à leur taux élevé en composés phénoliques principalement les flavonoides.

L'activité antimicrobienne a été déterminée sur des souches bactériennes ATCC, selon la méthode de diffusion sur disque, a montré que la plante *Myrtus nivellei* a une activité modérée contre *Serratia marcescens*. Egalement, *Cymbopogon schoenanthus* et *Artemisia judaica* contre les bactéries *Escherichia coli* ATCC25922 et *Enterococcus faecalis*. Mais l'activité importante a été observée pour l'extrait de *Myrtus nivellei* contre *Staphylococcus aureus* ATCC25923.

L'alloxan, est une molécule d'induction de diabète expérimental que nous avons l'utilisé, a montré l'installation d'un syndrome diabétique à dose 150mg/kg chez des rats non diabétique, se caractérise par une augmentation du taux de la glycémie et chute du poids corporel. Mais, nous observons d'après notre résultats que les extraits aqueux de *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* à une dose de 300mg /kg ont entraîné un effet hypoglycémiant et une augmentation du poids corporel et le taux d'hémoglobine également, et une diminution du pourcentage d'hémoglobine glyquée. Ces espèces ont montré également une réduction significative des concentrations d'urée, créatinine, cholestérol, triglycéride et de LDL chez les rats diabétiques.

Nous avons remarqué également que l'extrait aqueux de *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei*, ont réduit la peroxydation lipidique et ont amélioré l'état de stress oxydatif dans les organes: foie, reins, rate, cœur et pancréas contre les pathologies liés aux effets délétères des espèces réactives de l'oxygène (ERO). D'autre part ces extraits ont amélioré l'activité du système antioxydant chez les rats.

Au vu de ce travail, ces plantes représentent une source naturelle et prometteuse de molécules chimiques qui possède des activités biologiques très importantes.

Références bibliographiques

1. **Abba, P. , Lydie, B., Gervais, M., Sekou, D., Tanoh ,H., Allico, J.,et Jean D. (2014).** Hepatoprotective and antioxidant activities of hibiscus sabdariffa petal extracts in wistar rats. *Int J Basic Clin Pharmacol*,3(5),774-780. doi: 10.5455/2319-2003.ijbcp20141034
2. **Adewusi EA, Moodley N, Steenkamp V. (2011).** In vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from southern Africa. *Asian Pac J Trop Med.* ;4:829–835. En ligne: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014742>
3. **Agence Nationale d’Intermédiation et de Régulation Foncière [ANI] , (2011).** Rubrique Monographie Wilaya de Tamanrasset. 6p.
4. **Agence Nationale de Développement de l’Investissement [ANDI], (2014).** Entretien avec Monsieur CHATER Abdelhakim, Wali de Tamanrasset. 11p.
5. **Agence Nationale de Développement de l’Investissement [ANDI], (2013).** Invest in Algeria wilaya de Tamanrasset.23p.
6. **Ahmad, S., Abdul-Nasser, Amreen., et Shatha, H.(2016).** Antihyperlipidemic effects of ginger extracts in alloxan-induced diabetes and propylthiouracil-induced hypothyroidism in (rats). *Pharmacognosy Res* , 5(3),157-161. doi: 10.4103/0974-8490.112419.
7. **Akin, M., Aktumsek, A., et Nostro, A.(2010).** Antibacterial activity and composition of the essential oils of *Eucalyptus camaldulensis* Dehn. and *Myrtus communis* L. growing in Northern Cyprus. *African Journal of Biotechnology*, 9 (4), 531-535.En ligne: <http://www.ajol.info/index.php/ajb/article/viewFile/77980/68378>.
8. **Akinnuga, A., Jeje, S.,Bamidele, O., Amaku, E., Otego, F. et Sunday V. (2014).** Virgin Coconut Oil: Remedial Effects on Renal Dysfunction in Diabetic Rats. *Physiology Journal* , 2014 (2014), 5 .En ligne : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/495926>.
9. **Allain, C. C. et al. (1974).** Clin. Chem, 20/4, p : 470-475. Cite par fiche technique BIOLABO. Réf : 80106.
10. **Amiard, J-C., Amiard-Triquet, C. (Ed.). (2008).** Les biomarqueurs dans l'évaluation de l'état écologique des milieux aquatiques. Paris : Lavoisier.
11. **Ammon, H., Hagele, R. et Youssif, N. (1983).** A possible role of intracellulair and membrane thiols of rat pancreatic islets in calcium uptake and insulin release. *Endocrinology*. vol.112 (10): 720-6. En ligne: <http://dx.doi.org/10.1210/endo-112-2-720>
12. **Andrej, F., David, S., et Ralf, H.(2005).** Site-specific synthesis of Amadori-modified peptides on solid phase. *Journal of Peptide Science*, 12(6), 389–395. doi: 10.1002/psc.739 .

13. **Ankur, R. et Shahjad, A.(2012).** Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 3 (2),819-823. En ligne : <http://ijrpbsonline.com/files/59-3290.pdf>.
14. **Anne, F., Isabelle, R., Sandrine, F., et Candice, R.(2010).** Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. *Maladies chroniques et traumatismes*. **En ligne** : http://212.234.146.165/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf.
15. **Ardestani, A., Yazdanparast, R. (2007).** Antioxidant and free radical scavenging potential of Achillea santolina extracts. *Food Chem*,104,21-29. doi:10.1016/j.foodchem.2006.10.066
16. **Auberval , N. (2010).** Prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle. Thèse de doctorat en Sciences de la Vie et de la Santé. Université de Strasbourg .
17. **Audouin, I., Bourdon, A., Brongniart, D.G., Dela fosse, Deshayes, E. Deslonchamps, Drapiez, Dumas, Edwards, H-M., Edwards , A., Fée, D, Geoffroy ,S., Geoffroy ,S., Guérin, A., Prévost, A., et Bory, s-v. (Eds). (1827).** *Dictionnaire classique d'histoire naturelle*. Paris : Rey et Gravier, libraires.
18. **Augustin, S., Claudine, M., Christine, M., et Christian, R.(2005).**Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45:287–306. doi: 10.1080/1040869059096.
19. **Aurousseau, B. Durand, D. Gruffat, D. (2007).** Contrôle des phénomènes oxydatifs pendant la gestation chez les monogastriques et les ruminants. *INRA Prod. Anim.* 17(5), 339-354.En ligne <https://www6.inra.fr/productions-animales/2004-Volume-17/Numero-5-2004/Controle-des-phenomenes-oxydatifs-pendant-la-gestation>.
20. **Aurousseau, B., (2002).** Les radicaux libres dans l'organisme des animaux d'élevage : conséquences sur la reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits. *INRA Prod. Anim.*, 15(1) , 67-82. En ligne: <http://www6.inra.fr/productions-animales/2002-Volume-15/Numero-1-2002/Les-radicaux-libres-dans-l-organisme-des-animaux-d-elevage>.
21. **Avril, J. L., Dabernat, H., Denis, F., Monteil, H. (Eds.). (2000).** Bactériologie clinique. 3ème édition. Paris :Ellipses.
22. **Avril, M-F. (Ed.). (2002).** Soleil et peaux: bénéfices, risques et prévention. Paris : Masson.
23. **Badimon, L. L., Badimon , L., Fuester, V., (1990).** Regression of atherosclerotic lesions by HDL plasma fraction in the Cholesterol-fed rabbit, *Journal of clinical investigation*, , 85, p.1234-1241. Cite par fiche technique BIOLABO. Réf :90406.
24. **Badr, S., Abdellah, F. et Mohammed, T.(2006).** Effet de la distillation fractionnée sur la composition chimique et l'activité antimicrobienne des huiles essentielles du Myrte (*Myrtus*

- communis L.) du Maroc. *Acta Botanica Gallica*, 153(2), 235-242. doi: 10.1080/12538078.2006.10515539.
25. **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.
26. **Bahorun, T., Gressier, B., Trotin, F., Brunet, C., Dine, T., Luyckx, M., Vasseur, J., Cazin, M., Cazin, J. C., Pinkas, M. (1996).** Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arznei. Forschung*. Vol. (46): 1086-1089. En ligne <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8955870>
27. **Bahrke, S.(Ed). (2008).** *Natural Sources of Flavours*. Paris: Strasbourg.
28. **Balentine, C., Crandall, G., O'Bryan, A., Duong, Q., Pohlman, W. (2006).** The pre- and post-grinding application of rosemary and its effects on lipid oxidation and color during storage of ground beef. *Meat Science*, 73, 413-421. doi:10.1016/j.meatsci.2005.12.003
29. **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 benthiana* (Baill.) Herend. et Zarucchi (Caesalpiniaceae). *Sciences & Nature Vol. 4 N°2* : 217 – 225.
30. **Benabadji, N. Benmansour, D. Bouazza, M. (2007).** La flore des monts d'Ain Fezza dans L'ouest Algérien, biodiversité et dynamique. *Sciences & Technologie* ,26, 47-59.En ligne : <http://revue.umc.edu.dz/index.php/c/article/viewFile/376/482>
31. **Benammar, C.E. (2011).** Effets antioxydants et immunomodulateurs d'une plante medicinale nord africaine, zizyphus lotus l. (sedra): étude des différents extraits. Thèse doctorat: Biologie Moléculaire et Cellulaire.
32. **Benchelah, A.-C., Bouziane, H., Maka, M. (2004).** Fleurs du Sahara, arbres et arbustes, voyage au cœur de leurs usages avec les Touaregs du Tassili. *Phytothérapie*,(6), 191-197. doi 10.1007/s10298-004-0052-z.
33. **Besnier, E., Delile, E., Coquerel, D., et Tamion, F.(2015).** Les voies du monoxyde d'azote dans le sepsis. *Réanimation*, 24(2) , 191-200 . doi 10.1007/s13546-015-1044-8.
34. **Bidie, A. P., N'guessan, B. B., Yapo, A. F., N'guessan, J. D. et Djaman, A. J. (2011).** Article original Activités antioxydantes de dix plantes medicinales de la pharmacopée ivoirienne.*Sciences & Nature Vol. 8 N°1*: 1 – 11.
35. **Bolanle, I., Gabriel, O., Makinde, O. (2013).** Anti-diabetic and antioxidant effects of virgin coconut oil in alloxan induced diabetic male Sprague Dawley rats . *Journal of Diabetes Mellitus* ,3 (4), 221-226. En ligne: <http://dx.doi.org/10.4236/jdm.2013.34034>.

36. **Bonnaillie, C ., Salacs, M., Vassiliova, E., Saykova, I. (2012).** Etude de l'extraction de composés phénoliques à partir de pellicules d'arachide (*Arachis hypogaea* L.). *Revue de génie industriel* , 7, 35-45. En ligne : <http://www.revue-genie-industriel.info>
37. **Bonnefont-Rousselot, D ., Jacqueline, P., Jean-Louis, B., Patrice, T., et Alain, L., Jacques, D.(2002).** Stress oxydant, fonctions vasculaires et athérosclérose. *Nutrition clinique et métabolisme* , 16(4) , 260–267 . doi:10.1016/S0985-0562(02)00169-3 .
38. **Bonnefont-Rousselot, D ., Bastard, JP ., Jaudon, MC., Delattre, J. (2000).** Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes & Metabolism (Paris)*,26 ,163-176. En ligne : <http://www.em-consulte.com/en/article/79877>
39. **Bonnefont-Rousselot, D.(2014).**Obésité et stress oxydant. *Obésité*, 9, 8-13. Springer-Verlag . doi 10.1007/s11690-013-0408-3.
40. **Borel, J-P., Randoux, A. (Ed.). (1997).** *Biochimie dynamique*. Paris : Bruxelles.
41. **Bossu, A (Ed.). (1872).** *Traité des plantes médicinales indigènes : précédé d'un cours élémentaire de botanique*. Paris :Rue saint- Benoit.
42. **Boudon, C., Leverage, X., Cosnes, J., Piotrowski, M.-P., Erny, P., Hasselmann, M. (Eds.). (2001).** *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. France : Springer Science & Business Media.
43. **Bougandoura, N., Bendimerad, N. (2013).** Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha ssp.Nepeta* (L.) Briq. *Nature & Technologie*, n° 09, 14-19.En ligne http://www.univ-chlef.dz/revuenatec/issue_09_art_b_03.pdf
44. **Bradford, MM.(1976).** A rapid and sensitive method for the quantities of microgram quantities of protein utilising the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem*, 72, 248- 254.
45. **Brownlee, M. (2001).** Biochemistry and molecular cellular biology of diabetic complications. *Nature*, 414: 813 - 20. doi:10.1038/414813a.
46. **Brownlee, M. (2005).** The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 54,6,1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615
47. **Carlo, I., Antonella, R., Ersilia, B., Maria, P., Angela, A., Filippo, M., et Maria, A.(2010).**Chemical composition and antioxidant activities of *Myrtus communis* L. berries extracts. *Food Chemistry*, 123, 1242 1251. doi:10.1016/j.foodchem.2010.05.094.
48. **Chakib, M. (2011).** Prévalence du diabète en Algérie : La valse des chiffres. *Santé-Mag* ,01. En ligne : <http://www.santemag-dz.com/nv/ev7.html> .

49. **Chenoune, K. (2005).** La flore et la végétation du Hoggar. *Bois et forêts des tropiques*, 284 (2), 79-83. En ligne http://bft.cirad.fr/cd/BFT_284_79-83.pdf.
50. **Christelle, K.R. (2006).** Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme*, 20(4), 165–177. doi:10.1016/j.nupar.2006.10.178.
51. **Christopher, E., Ernest, E., Nyebuk, E. (2014).** Phytochemical Constituents, Therapeutic Applications and Toxicological Profile of *Cymbopogon citratus* Stapf (DC) Leaf Extract. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 3 (1): 133-141. En ligne :http://www.phytojournal.com/vol3Issue1/Issue_may_2014/32.1.pdf.
52. **Claiborne, A. (1985).** Catalase activity. In: Greenwald, R.A., Ed., CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research, CRC Press, Boca Raton, 283-284.
53. **Claudine, B., Marie-Jeanne, R, Veronique, G, Catherine, G et Alain, F .(2004) .** Enzymatic antioxidant balance and cognitive decline in aging - the EVA study. *European Journal of Epidemiology*, 19 (2), 133-138. doi 10.1023/B:EJEP.0000017830.27594.e9 .
54. **Crini, G., Badot, P-M. (2007).** Traitement et épuration des eaux industrielles polluées: procédés membranaires, bioadsorption et oxydation chimique. France : Presses Univ. Franche-Comté.
55. **Dario, G., René, E. Merv, S., Bala, R., William, F., Carsten, K., Brad, M., et Alexander A.(2012).** Progress in Myrtaceae genetics and genomics: Eucalyptus as the pivotal genus. *Tree Genetics & Genomes*, 8, 463–508 doi 10.1007/s11295-012-0491-x
56. **David, E., et Leon, L.(1957).** Alloxan diabetes and demonstrated direct action of insulin on metabolism of isolated perfused rat liver. *American Journal of Physiology*, 192, 33-42. En ligne: <http://ajplegacy.physiology.org/content/192/1/33.abstract>
57. **David, E., et Leon, L.(1958).** Enhanced sugar uptake fails to simulate the insulin effect on lipogenesis in the isolated perfused rat liver. *American Journal of Physiology*, 193, 469-475 .En ligne: <http://ajplegacy.physiology.org/content/193/3/469.abstract>.
58. **David, J., et Gordon, M. (2007).** Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. *J. Nat. Prod.* 70, 461-477. doi: 10.1021/np068054v
59. **David, J., Gordon, M. , et Kenneth, M.(2003).** Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *J. Nat. Prod.*, 66 (7), 1022-1037. doi: 10.1021/np030096l
60. **Defraigne, J.O., Pincemail, J. (2007).** Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités. *Med Liege*, 4, 1-10.
61. **Delattre, J., Thérond, P., Bonnefont-Rousselot, D. (Eds.). (2005).** Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Paris : Lavoisier.

62. **Droge, W. (2002)** . Free radicals in physiological control of cell function. *Physiol.Rev*, 82 :47-95.doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
63. **Duncan, M.M., Morris, K., Faraj, O. A. (2012)**. Peculiar glycemc patterns in alloxan induced diabetes animal model. Matheka et al. *Afr. J. Pharmacol. Ther.* ; 1(1): 30-34.En ligne :
https://www.researchgate.net/publication/223154361_Peculiar_glycemc_patterns_in_alloxan-induced_diabetes_animal_model
64. **Durand, G., Beaudeau, J-L. (Ed.). (2008)**. *Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives*. Paris : Elsevier.
65. **Dwassy, A., (2014)**. Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Thèse doctorat en pharmacie.134p.
66. **Eddouks, M., Ouahidi, M.L., Farid, O., Moufid, A., Khalidi, A., Lemhadri, A.(2007)**. L’utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc. *Phytothérapie*, Vol.(5): 194–203. DOI 10.1007/s10298-007-0252-4
67. **Edeas, M.(2007)** .Les polyphénols et les polyphénols de thé. *Phytothérapie*, 5, 264–270 . doi 10.1007/s10298-007-0268-9.
68. **Erejuwa, O., Sulaiman,S.,Wahab, M., Sirajudeen, K., Salleh, M., Gurtu, S.(2011)**. Effect of glibenclamide alone versus glibenclamide and honey on oxidative stress in pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *International journal of applied research in natural products*, 4 (2), 1-10. En ligne:
<https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=http://ijarnp.org/index.php/ijarnp/article/viewFile/5/5>
69. **Eva, C., Patrick, P., et Miriam, P.(2014)**. Diversity of pyrrolizidine alkaloids in native and invasive *Senecio pterophorus* (Asteraceae): Implications for toxicity. *Phytochemistry*,108 , 137–146. En ligne:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.09.006>.
70. **Fabiny, D. L., Ertingshausen, G. (1971)**. Clin. Chem. 17, p: 696-700. Cite par fiche technique BIOLABO. Réf : 80107.
71. **Fatmah, A., Siti, B., Zariyantey, A., Nasar, A., Jamaludin, M.(2012)**. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications. *REVIEW*, 12(1),5-18. En ligne: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3286717/pdf/squmj-12-5.pdf>.
72. **Favier, A .(2003)**. Le stress oxydant. *l’actualité chimique*,11(12) , 108-115. doi: 10.1155/2013/150780.
73. **Flohel., Gunzler (1984)**. Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*, 105,114-121.

74. **Fossati, P., Prencipe, L. (1982).** Clin. Chem. 28, p : 2077-2080. Cite par fiche technique BIOLABO. Réf : 80019.
75. **Garrett, R. H., Grisham, C.M.(Ed.). (2000).** Biochimie. Paris :Bruxelles.
76. **Giulia, P., Loredana, U.,Pierfranco, C., et Adolfo, F.(2013).** Effects of sulfonylureas on tumor growth: a review of the literature. *TheOncologist*,18,1118–1125. En ligne: <https://theoncologist.alphamedpress.org/content/18/10/1118.full.pdf+html>.
77. **Glimn-Lacy, J., Kaufman, P-B. (Eds.). (2006).** *Botany Illustrated: Introduction to Plants, Major Groups, Flowering Plant Families 2nd Edition*.USA: Springer Science & Business Media.
78. **Goetz, P.(2007).** Phytothérapie du diabète. *Phytothérapie*, 5(4),212-217.doi :10.1007/s10298-007-0255-1
79. **González, R., Barnett, J., Aguayo, H., Cheng, L., et Chylack, J. (1984).** Direct measurement of polyol pathway activity in the ocular lens, *Diabetes*, 33 : 196 - 199. En ligne: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/33/2/196.long>.
80. **Gotto, A.M., (1988).** Lipoprotein metabolism and the ethiology of hyperlipidemia, *Hospital Practice*, 23 ; Suppl. 1, 4 Cite par fiche technique BIOLABO. Réf :80816.
81. **Goudable, J., Favie, A. (1996).** Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 11, 2, 115-120. doi:10.1016/S0985-0562(97)80058-1.
82. **Gregory, C., Mohamed, Z., Lhou, M., Hamid, M., Pierre, T., Jean, C., et Julien, P. (2012).** Chemical Diversity of Essential Oils from *Asteriscus graveolens* (FORSSK.) LESS.: Identification of cis-8-Acetoxychrysanthenyl Acetate as a New Natural Component. *Chemistry & Biodiversity*, 9,727-738. doi: 10.1002/cbdv.201100118.
83. **Greuter, W (Ed.). (1997).** Save *Asteriscus*, sink *Nauplius* (Composiwe). *Flora Mediterranea*, 7, 41-48. En ligne <http://www.herbmedit.org/flora/7-041.pdf>.
84. **Grimaldi, A., Hartemann-Heurtier, A (Eds.). (2009).** *Guide pratique du diabète 4e edition*. Paris : Elsevier Masson.
85. **Guido, F., Pier, L., Ivano, M., Simonetta, M., Rosa, B.(2004).** Phytochemical typologies in some populations of *Myrtus communis* L. on Caprione Promontory (East Liguria, Italy). *Food Chemistry*, 85, 599–604. doi:10.1016/j.foodchem.2003.08.005.
86. **Guignard, J-L., Dupont, F(Eds). (2011).** *Botanique - Systématique moléculaire 14^{eme} édition*. Paris : Masson.
87. **Günter Müller.(2000).**The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug amaryl .*Molecular Medicine* ,6(11),907–933.En linge: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1949923/pdf/11147570.pdf>.

88. **Hakim, A., Bouchaib, B., Lalla, M., et Noureddine, B. (2014).** Screening phytochimique et identification spectroscopique des flavonoïdes d'*Asteriscus graveolens* subsp. *odorus*. *Afrique Science*, 10(3), 316 – 328. En ligne: <http://www.ajol.info/index.php/afsci/article/viewFile/109750/99498>
89. **Haleng, J. Pincemail, J., Defraigne, J.O., Charlier, C., et Chapelle, J.P. (2007).** Le stress oxydant. *Med*, 62(10), 628-638. En ligne: http://www.chu.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/201001/stress_oxydant_rmlg_2007.pdf.
90. **Hambaba, L. Boudjellal, K., Abdeddaim, M., Aberkane, M., et Boudiaf K. (2012).** Étude in vitro des activités antimicrobienne et antioxydante des extraits du fruit d'*Elaeagnus angustifolia* L. *Phytothérapie*, 10, (6), 350-356. doi:10.1007/s10298-012-0737-7.
91. **Harborne, J.B. (1973).** *Phytochemical methods*, London. Chapman and Hall, Ltd. pp. 49-188.
92. **Haroon, K. (2015).** Brilliant future of phytomedicines in the light of latest technological developments. *Phytopharmacology*, 4, 58-60. En ligne http://www.phytopharmajournal.com/Vol4_Issue1_10.pdf.
93. **Hassania, K., Mohamed, G., Badr S., Abderrahman, A. et Abdelaziz, C. (2012).** Antimicrobial activity of the essential oil of an endemic plant in Morocco, *Artemisia mesatlantica*. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, 81, 4 – 21. En ligne : <http://popups.ulg.ac.be/0037-9565/index.php?id=3556&file=1&pid=3554>
94. **Hennen, G. (Ed.). (2001).** *Endocrinologie*. Paris : Bruxelles.
95. **Hopkins, W. G. (Ed.). (2003).** *Physiologie végétale*. Bruxelles : De Boeck supérieur.
96. **Huang, D., Prior, R. L. (2005).** The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53, 1841–1856. DOI: 10.1021/jf030723c
97. **Huet, O., Duranteau, J. (2008).** Dysfonction endothéliale : rôle des radicaux libres. *Réanimation*, 17(4), 387—392. doi:10.1016/j.reaurg.2008.03.020.
98. **Ilhami, G., Zubeyr, H., Mahfuz, E., et Hassan, Y. A. (2009).** Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. *Arabian Journal of Chemistry*, 3(1), 43–53. doi:10.1016/j.arabjc.2009.12.008.
99. **Illarion, V., Sisi, M., et Ferid, M. (2001).** Diabetes-associated nitration of tyrosine and inactivation of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA-transferase. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 281 : 6, H2289-H2294. En ligne: <http://ajpheart.physiology.org/content/ajpheart/281/6/H2289.full.pdf>.

100. **Jadot, G. (Ed.). (1994).** *Antioxydants et vieillissement*. Paris : John Libbey Eurotext.
101. **Jayaprakasha, G.K., Rao, L. J ., Sakariah, K.K. (2006).** Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *Food Chemistry* 98 720–724. En ligne: www.elsevier.com/locate/foodchem.
102. **Jeanette, S., Alex, K ., David J., et Advie, E. (2005).** Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology*, 4:5, 11-11. doi:10.1186/1475-2840-4-5.
103. **Jean-Louis, S.(2014).** Diabète et phytothérapie : les faits Herbal therapies for diabetes mellitus: The facts. *Médecine des Maladies Métaboliques* ,8(1), 101–106. doi:10.1016/S1957-2557(14)70696-0.
104. **Joël, P., Fabian, D., Sylvain, V., Christian, M., Nicolas, P., et Jean-Olivier, D. (2007).** Effet d’une alimentation riche en fruits et légumes sur les taux plasmatiques en antioxydants et des marqueurs des dommages oxydatifs. *Nutrition clinique et métabolisme*, 21, 66–75. doi:10.1016/j.nupar.2007.04.005
105. **Jorge, F., Devanand, L., Tomikazu, S., et Arne, H. (2010).** Flavonoids from *Artemisia annua* L. as antioxidants and their potential synergism with Artemisinin against Malaria and cancer. *Molecules* ,15, 3135-3170; doi:10.3390/molecules15053135.
106. **Jörns, A., Munday, R., Tiedge, M., Lenzen, S. (1997).** Comparative toxicity of alloxan, Nalkylalloxans and ninhydrin to isolated pancreatic islets *in vitro*. *Journal of Endocrinology*, 155 : 283–293. En ligne: https://www.researchgate.net/publication/13815316_Comparative_toxicity_of_alloxan_N-alkyl-alloxans_and_ninhydrin_to_isolated_pancreatic_islets
107. **Joseä, C., Cristina, T., Jaime, R., et Guillermo, S. (2005).** Free Radical Scavengers and Antioxidants from Lemongrass (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.). *J. Agric. Food Chem.*, 53, 2511-2517. doi: 10.1021/jf0479766.
108. **Josem, M., Cristina, P., et Ignacio, N. (1999).** Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, 32 (8), 595–603, doi: 10.1016/S0009-9120(99)00075-2 .
109. **Juan, D., Rosario, J., Francisco, O., Milagros, G.,Raquel, P., Felix, V., Francisco, P.,Antonio, Z., et Juan, T.(2002).** Protective effects of the flavonoid quercetin in chronic nitric oxide deficient rats. *Journal of Hypertension*, 20 (9),1843–1854 .En ligne:https://www.researchgate.net/profile/Francisco_Ovalle2/publication/11193394_Protective_effects_of_the_flavonoid_quercetin_in_chronic_nitric_oxide_deficient_rats/links/00b7d5229a0ba61763000000.pdf

110. **Kähkönen, M., Hopia, A., Vuorela, H.J., Jussi-Pekka R., Kalevi, P., Tytti, S., et Marina, H. (1999).** Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *J. Agric. Food Chem*, 47, 3954-3962. doi : 10.1021/jf990146l CCC: \$18.00
111. **Kanti, B., et Syed, I.(2009).** Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2 (5) , 270-278. En ligne : <http://dx.doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>
112. **Katarzyna, L., Henryk, S., Bożena, T., Ryszard, Z., Ans, E., Ivonne, M. (2001).** The influence of pH on antioxidant properties and the mechanism of antioxidant action of hydroxyflavones. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(7) , 869–881. doi:10.1016/S0891-5849(01)00638-4.
113. **Katikia, L., Chagas,S., Takahira, R., Juliani, H., Ferreira, J., et Amarantef A. (2012)** .Evaluation of Cymbopogon schoenanthus essential oil in lambs experimentally infected with Haemonchus contortus. *Veterinary Parasitology*, 186, 312– 318. doi:10.1016/j.vetpar.2011.12.003.
114. **Kelly, E., Anthony, R., Dennis, J. (2002).** Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(10), 572–584 . doi: 10.1016/S0955-2863(02)00208-5.
115. **Ki-Joong, K., Keung-Sun, C., et Robert, K. (2005).** Two Chloroplast DNA Inversions Originated Simultaneously During the Early Evolution of the Sunflower Family (Asteraceae) . *Mol. Biol. Evol.* 22(9),1783–1792. doi:10.1093/molbev/msi174
116. **Koechlin-Ramonatxo, C.(2006).** Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 20(4) ,165–177. doi: 10.1016/j.nupar.2006.10.178 .
117. **Krzesinski, J., Weekers, L.(2005).** Hypertension et diabète. *Rev Med Liege* , 60 (5) , 572-577. En ligne : <http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/6105/1/Hypertension%20et%20diab%C3%A8te.pdf>
118. **Kwang,G., Takayuki, S., Gary, R.,Sung,E., Jeong,H., et Byeoung S. (2003).** Inhibitory Effects of Plant-Derived Flavonoids and Phenolic Acids on Malonaldehyde Formation from Ethyl Arachidonate. *J. Agric. Food Chem*, 51, 7203-7207. **doi:** 10.1021/jf0345447.
119. **Labbé, D. et al. (1996).** Ann. Biol. Clin. 54, p: 285 – 298. Cite par fiche technique BIOLABO. Réf : 80107.
120. **Lacollry,P., Babuty,D., Boulanger, C., Chaler, B.,Loirand, C.,Pinet, F., Samuel, J-L. (Eds.). (2007).** *Biologie et pathologie du Coeur et des vaisseaux* . Paris : John Libbey Eurotext.

121. **Lawrence, A., Jacques, G., Stewart B., Gary, L., Ruth, M., George, S., et Vincent, W.(2008).** Dyslipidémie. *Canadian Journal of Diabetes*, 32(1).S117-S125. En ligne : <http://www.diabeteseducation.ca/images/CPG%202008%20-%20french.pdf#page=153>.
122. **Lenzen, S. (2008).** The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* , 51,216–226. doi 10.1007/s00125-007-0886-7
123. **Li, H.B., Cheng, K.W., Wong, C.C., Fan, K.W., Chen, F., et Jiang, Y.(2007).** Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fractions of selected microalgae. *Food chemistry*, 102,771-776
124. **Mahmoud, B., Junkyu, H., Abdelfatteh, E., Riadh, K., Mohamed, N., et Hiroko, I. (2013).** Antistress Effects of the Ethanolic Extract from *Cymbopogon schoenanthus* Growing Wild in Tunisia. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 1-9. En ligne : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/737401>.
125. **Mahmoudi, S ., Khali, M. et Mahmoudi, N.(2013).** Etude de l'extraction des composés phénoliques de différentes parties de la fleur d'artichaut (*Cynara scolymus* L.). *Nature & Technologie*, 35-40. En ligne: http://www.univchlef.dz/revuenatec/issue_09_art_b_06.pdf.
126. **Marcel, B.R., Véronique, C., D.(Ed.). (2008).** *Aliments fonctionnels (2e ed)*. Paris : Lavoisier.
127. **Maria, A., Edilberto, R., Daniel , U., Telma G., Elnatan ,B., Gilvandete, M., et Otilia D.(2004).** Chemical Composition and Larvicidal Activity of the Essential Oils from *Eupatorium betonicaeforme* (D.C.) Baker (Asteraceae). *Agricultural and Food Chemistry*, 52, 6708-6711. doi: 10.1021/jf0352881.
128. **Mario, A., Sonia, R., Raquel, M., Ana, B., Laura, B., et Luis, G.(2006).** Quercetin protects human hepatoma HepG2 against oxidative stress induced by tert-butyl hydroperoxide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 212 110 – 118. doi:10.1016/j.taap.2005.07.014
129. **Maritim, A., Sanders, R., et Watkins, J. (2002).** Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Molecular Toxicology*, 17 (1), 24-38. doi: 10.1002/jbt.10058.
130. **Martin , B (Ed.). (2006).** *Diabétologie Clinique*. Paris: De Boeck Supérieur.
131. **Mason, T. J., Paniwnyk, L. et al. (1996).** The uses of ultrasound in food technology. *Ultrasonics Sonochemistry* 3: 253-260. doi: 10.1016/S1350-4177(96)00034-X.
132. **Massimo, M. (1996).** Chemotaxonomic significance of leaf wax alkanes in the Gramineae. *Biochemical System&s and Ecology*, 24(1), 53-64. doi: 10.1016/0305-1978(95)00102-6

133. **Meddour, A., Yahia, M., Benkiki, N., Ayachi, A. (2013).** Étude de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits d'un ensemble des parties de la fleur du *Capparis Spinosa* L. *Lebanese Science Journal*. Vol. (14): 49-60. En ligne <http://www.cnrs.edu.lb/info/LSJ2013/No1/meddour.pdf>
134. **Melekmi, N., Saad, A., Belboukhari, N., et Cheriti A.(2006).** Antimicrobial activity of the essential oil of *Bubonium graveolens*. *Annales de l'Université de Bechar*,2,22-24. En ligne :https://www.researchgate.net/profile/Nasser_Belboukhari2/publication/260105463_Antimicrobial_activity_of_the_essential_oil_of_Bubonium_graveolens/links/0a85e532371673249f000000.pdf.
135. **Miroslav, R., Marko, S., et Milica, P.(2016).** Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 78,13–31. En ligne: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vascn.2015.11.004>.
136. **Mohora, M. Greabu, M., Muscurel, C., Duñă, C., et Totan, A. (2007).** The sources and the targets of oxidative stress in the etiology of diabetic complications. *Romanian J. Biophys*, 17 (2) ; 63 - 84. En ligne: <http://www.rjb.ro/articles/177/mmoh.pdf>.
137. **Molino, P (Ed). (2005).** *A guide to medicinal plants in North Africa*. Spain: Malaga.
138. **Molyneux, P. (2004).** The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin J. Sci. Technol.* 26(2),212-218. En ligne :<http://rdo.psu.ac.th/sjstweb/journal/26-2/07-DPPH.pdf>.
139. **Mónica, G., Sandra, V., Patricia, I., et Cesar, G.(2010).** Antioxidant actions of flavonoids: Thermodynamic and kinetic analysis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 501(1) , 23–30 .doi:10.1016/j.abb.2010.04.005.
140. **Morris G., et Leon L.(1960).**Protein catabolism and protein synthesis in perfused livers of normal and alloxan-diabetic rats. *The journal of biological chemistry*, 235 (11), 235:3202-3208. En ligne: <http://www.jbc.org/content/235/11/3202.full.pdf>.
141. **Moussard, C. (Ed.).(2006).** *Biochimie structurale et métabolique*. Paris : Bruxelles.
142. **Nagappa, A., Thakurdesai, P., Venkat, R., et Jiwan, S.(2003).** Antidiabetic activity of *Terminalia catappa* Linn fruits. *Journal of Ethnopharmacology*, 88 , 45–50. doi:10.1016/S0378-8741(03)00208-3.
143. **Naima H.,Mahfoud, H., Farah, R., et Alia, T. (2016).** Antimicrobial and antioxidant activities of *Cymbopogon schoenanthus* (L.) spreng. essential oil, growing in Illizi - Algeria .*Journal of Medicinal Plants Research*, 10(14), 188-194. doi: 10.5897/JMPR2015.5985.
144. **Nauciel, C., Vildé, J.-L. (Eds.). (2005).** *Bactériologie médicale* 2^{ème} édition. Paris : Masson.

145. **Negrelle, R., et Gomes, E.(2007).** Cymbopogon citratus (DC.) Stapf : chemical composition and biological activities. *Bras. Pl. Med., Botucatu*, 9(1) ,80-92.En ligne: http://www.sbpmed.org.br/download/issn_07_1/revisao_v9_n1.pdf.
146. **Norman, R., Olayiwola, A., Audrey, S., Djaja, D., et Zhengang, G. (1985).** Medicinal plants in therapy. *Bull World Health Organ*, 63, 965–981. En ligne <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2536466/>.
147. **Patel, H., Chen, J., Kumuda, C ., et Mahendra, K. (2013).** Hyperglycemia induces differential change in oxidative stress at gene expression and functional levels in HUVEC and HMVEC. *Cardiovascular Diabetology*, 12 (142),1-14. En ligne: <http://www.cardiab.com/content/12/1/142>
148. **Paul, G., et Kamel, G.(2012) .** Phytothérapie anti-infectieuse. Sepringer (Ed). France
149. **Peter, A., Mark J., Thomas C., Scot, R., et Leonard, S.(1998).** Effects of intensity of acute-resistance exercise on rates of protein synthesis in moderately diabetic rats. *the American Physiological Society* , 85(6) ,2291-2297 . En ligne : <http://jap.physiology.org/content/85/6/2291.short>
150. **Pincemail, J., Karine, B., Karine, C., et Defraigne, J.O.(2002) .** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16, 233–239. doi:10.1016/S0985-0562(02)00166-8.
151. **Pincemail, J., Meurisse, M., Limet, R., et Defraigne, J.(1999) .** L'évaluation du stress oxydatif d'un individu: une réalité pour le médecin. *Vaisseaux, Coeur, Poumons* , 4 (5). En ligne http://www.probiox.com/uk/pdf/realite_generaliste46.pdf.
152. **Poisson, C. (2013).** Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité du l'uranium après exposition chronique. Thèse de doctorat en pharmacologie et toxicologie, Université paris-sud 11.
153. **Poortmans, J. R., Boisseau, N. (Eds.). (2003).** *Biochimie des activités physiques*. Paris : Bruxelles.
154. **Prieto, P., Pineda, M., Aguilar, M., (1999).** Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a Phosphomolybdenum Complex: Specific application to the determination of vitamin E. *Analytical Biochemistry*. Pp 337-341. doi:10.1006/abio.1999.4019
155. **Raphaël, P.(2014).** *Le diabète n'est pas une fatalité* . Lanor, Paris.208p.
156. **Rastogi, R. k.(Ed.). (2009).** *Diversity and Systematics of Seed Plants*. India: New delhi.
157. **Ré, D., Nafia, I., Nieoullon, A., Kerkerian Le Goff , L., Had-Aissouni, L. (2005).** Stress oxydatif cérébral : les astrocytes sont-ils vulnérables aux faibles concentrations

- intracellulaires de glutamate ? Implications sur la survie neuronale. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* , 24, 502–509. doi:10.1016/j.annfar.2005.03.004.
- 158.**Réka, S., et Ilona, S.(2002).** Total antioxidant power in some species of Labiatae (Adaptation of FRAP method). 46(3-4):125-127. En ligne: <http://www.sci.u-szeged.hu/ABS>.
- 159.**Revuz, J. (Ed.). (2009).** Traité EMC : cosmétologie et dermatologie esthétique. Paris : Elsevier Masson.
- 160.**Richard, A. (2001)** . Progress natural products and plant disease resistance. *Nature*, 411, 843-847. doi:10.1038/35081178.
- 161.**Richard, S.(2002).** Diabète de type 2 et stress. Diabète et société,47(4),38-40. En ligne : http://www.idf.orAg/sites/default/files/attachments/article_108_fr.pdf.
- 162.**Robert ,J ., Els, v., Danny ,E., Petra, G., et Paul A. (2001).** Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* ,74,418–25.En ligne: <http://ajcn.nutrition.org/content/74/4/418.full.pdf+html>
- 163.**Rojas. F., Maria, E., et Ines, M.(1992).** Regulation of cyclic adenosine monophosphate synthesis in human ejaculated spermatozoa. II. The role of calcium and bicarbonate ions on the activation of adenylyl cyclase. *Hum. Reprod.*, 7 (8), 1131-1135.En ligne : <http://humrep.oxfordjournals.org/content/7/8/1131.full.pdf+html>
- 164.**Ronan, R.(2009).** Hyperglycémie et mécanismes des complications vasculaires. *La Lettre du Cardiologue Risque Cardiovasculaire*, 423,16-19.En ligne : <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/15187.pdf>
- 165.**Ronicely, P., Evandro, M., Luiz, C., Ricardo, H., Paulo, R., Rivanildo, D., et Adalberto, S.(2014).** Influence of plant age on the content and composition of essential oil of *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. *Academic* 8(37),1121-1126. doi: 10.5897/JMPR2013.5549.
- 166.**Saikat, S., Raja, C., Sridhar , C., Reddy, Y., et Biplab, D.(2010).** Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect . *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*,3(1),91-100.En ligne:<http://www.global-researchonline.net/journalcontents/volume3issue1/Article%20021.pdf>
- 167.**Salwa, M., Sawsan, S., Mahmoud, A. Ramadan, G.,et Rehab, F. (2009).** Anti-Diabetic effect of *Artemisia judaica* extracts. *Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 4(1): 42-48.En ligne:

- https://www.researchgate.net/profile/Gamal_Soliman/publication/228361958_Anti-Diabetic_Effect_of_Artemisia_judaica_Extracts/links/0deec52cc837ced00c000000.pdf
168. **Sandrine, S., Miche, L., Gerard, B., Dominique, D., Thomas, C., Scot, R., Leonard, S., et Jean, G. (1999).** Diazoxide-induced insulin deficiency greatly reduced muscle protein synthesis in rats: involvement of eIF4E. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 276 (1), E50-E61. En ligne : <http://ajpendo.physiology.org/content/276/1/E50.short>
 169. **Sanogo, R., (2014).** Pteolopsis suberosa Engl. and Diels (Combretaceae): a plant with antiulcer and anti Helicobacter pylori activity. *Hegel*, 4, 2, 148-153. doi : 10.4267/2042/53781
 170. **Sathishsekar, D., et Subramanian, S. (2005).** Antioxidant properties of *Momordica Charantia* (bitter gourd) seeds on Streptozotocin induced diabetic rats. *Asia Pac J Clin Nutr*, 14 (2):153-158. En ligne : <http://211.76.170.15/server/APJCN/14/2/153.pdf>
 171. **Satish, K., Srivastava, K., Ramana, V., et Aruni, B. (2005).** Role of Aldose Reductase and Oxidative Damage in Diabetes and the Consequent Potential for Therapeutic Options. *Endocrine Reviews*, 26 (3) : 380 - 392. doi: 10.1210/er.2004-0028.
 172. **Searcy, R.L., Reardon, J.E., Foreman, J.A., Amer, J. (1967).** Méd. Techn. 33,p :15-20. Cite par fiche technique BIOLABO. Réf : 80221.
 173. **Serteyn, D., Mouithys-Mickalad, A., Franck, T., Grulke, S., Lamy, M., Deby, C., Deby-Dubont, G. (2002).** La nature chimique et la réactivité de l'oxygène. *Ann. Méd. Vét*, 146, 137-153. En ligne: http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2002_146_3_01.pdf.
 174. **Shah, G., Shri, R., Panchal, V., Sharma, N., Singh, B., and Mann, A. S. (2011).** Scientific basis for the therapeutic use of *Cymbopogon citratus*, stapf (Lemon grass). *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 2(1), 3–8. doi:10.4103/2231-4040.79796.
 175. **Shashank. K., et Abhay, K. (2013).** Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, 2013 (2013), 16. En ligne: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/162750>
 176. **Sined, M., Mejda Daami, R., Hayfa J., Hichem, B., et M'hamed, A. (2012).** Chemical composition, Antimicrobial and anti-acetylcholinesterase activities of essential oils from the Tunisian *Asteriscus maritimus* (L.) Less. *Mediterranean Journal of Chemistry*, 2(2), 459-470. En ligne : <http://dx.doi.org/10.13171/mjc.2.2.2012.21.12.08>.
 177. **Sivajothi, V; Dey, A; Jayakar, B; Raj Kapoor, B. (2008).** Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effect of *phyllanthus rheedii* on streptozotocin induced

- diabetic rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 7 (1) : 53 - 59. En ligne: http://ijpr.sbm.ac.ir/article_744_7.html
178. **Sofia, S., Luis, R., Joaquin, A., Manuel, N., Aldolfo, S., et Eusebio, C.(2004).** Composition and infraspecific variability of *Artemisia herba-alba* from southern Spain. *Biochemical Systematics and Ecology*, 32 , 265–277. doi:10.1016/j.bse.2003.09.002.
179. **Sònia, G., José, L., Jiri, S., et Ales, K. (2010).** Repeated reunions and splits feature the highly dynamic evolution of 5S and 35S ribosomal RNA genes (rDNA) in the Asteraceae family. *BMC Plant Biology*, 10(176), 1-18. doi: 10.1186/1471-2229-10-176.
180. **Souad, S., Mohamed, F., Lahcen, Z., et Allal, D.(2010).** Etudes floristique et ethnobotanique des plantes médicinales de la ville de Kénitra (Maroc) . *LAZAROA*, 31, 133-146. doi:10.5209/rev_LAZA.2010.v31.9
181. **Sourav, D.(2012).** *Artemisia annua* (Qinghao): A pharmacological review. *IJPSR*, 3(12): 4573-4577. En ligne : [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3\(12\).4573-77](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3(12).4573-77).
182. **Sun, Y., Jinlong, C., Aimin, L., Fuqiang, L., Quanxing, Z.(2005).** Adsorption of resorcinol and catechol from aqueous solution by aminated hypercrosslinked polymers. *Reactive and Functional Polymers*, 64(3), 63–73. doi:10.1016/j.reactfunctpolym.2005.03.004
183. **Suzy, A., et Comhair, S.(2002).** Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology Published* , 283 (2), 246 -255 . doi:10.1152/ajplung.00491.2001.
184. **Syed, M., Vrushabendra, S., Gopkumar, R., et Chandrashekar, V.(2005).** Anti-diabetic activity of *Terminalia catappa* linn. leaf extracts in alloxan-induced diabetic rats. *Iranian journal of pharmacology & therapeutics*, 4(1). 36-39. En ligne : <https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/8929/1/pt05009.pdf>
185. **Szkudelski, T.(2001).** The Mechanism of alloxan and streptozotocin action in b cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.* 50: 536-546. En ligne: <http://www.biomed.cas.cz/physiolres/s.htm>
186. **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>.
187. **Taleb-Senouci, D., Ghomari, H., Krouf, D., Bouderbala, S., Prost, J., Lacaille-Dubois, M., et Bouchenak, M. (2009).** Antioxidant effect of *Ajuga iva* aqueous extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* , 16 , 623–631. doi:10.1016/j.phymed.2008.12.004

188. **Tela Botanica.(2013).** *Artemisia judaica* L. Flore, la flore électronique de Tela Botanica.1-4.
189. **Tessier, F., et Marconnet, P .(1995).** Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Science & Sports*, 10(1) , 1-13. doi: 10.1016/0765-1597(96)89350-6.
190. **Thiebault, C.M. Sprumont, P. (Eds.).(1998).** *L'enfant et le sport: Introduction à un traité de médecine du sport chez l'enfant*. Paris : Bruxelles.
191. **Tietz, N.W. (1999).** Text book of clinical chemistry, 3rd Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saundersp. 819-850. Cite par fiche technique BIOLABO. Réf :80816.
192. **Tim, T., et Andrew, J.(2005).** Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26, 343–356. doi:10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002.
193. **Tomasina, F., Carabio, C., Celano, L., and Thomson, L.(2012).** Analysis of Two Methods to Evaluate Antioxidants. The International Union of Biochemistry and Molecular Biology, AND MOLECULAR BIOLOGY EDUCATION Vol. 40, No. 4, pp. 266–270, En ligne : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bmb.20617/pdf>
194. **Tomasz, J., Shafi, M., Daniela, G., Jerzy, S. Chandi, R., Ravi, P., et Keith, M.(2002).** Mechanisms of Increased Vascular Superoxide Production in Human Diabetes Mellitus: Role of NAD(P)H Oxidase and Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation*;105:1656-1662. doi: 10.1161/01.CIR.0000012748.58444.08
195. **Toshiro, M., Sumi, E., Moi, K., Keiichi, F., Koichi ,S., Norihiko, T. ,§ et Kiyoshi, M.(2002).** Anti-hyperglycemic Effect of Diacylated Anthocyanin Derived from *Ipomoea batatas* Cultivar Ayamurasaki Can Be Achieved through the α -Glucosidase Inhibitory Action. *J. Agric. Food Chem.*, 50 (25), 7244–7248. doi: 10.1021/jf025913m
196. **Touaibia, M., et Chaouch , F.(2015).** Anti-inflammatory effect of *Myrtus nivellei* Batt and Trab (Myrtaceae) methanolique extract. *J Fundam Appl Sci*, 7(1), 77-82. En ligne : <http://www.ajol.info/index.php/jfas/article/viewFile/120692/110136>.
197. **Trinder, P. (1969).** Ann. Clin. Biochem. 6, p : 27-29. Cite par fiche technique BIOLABO. Réf : 80019.
198. **Turkmen, N., Velioglu, Y., Sari, F., Polat, G. (2007).** Effect of Extraction Conditions on Measured Total Polyphenol Contents and Antioxidant and Antibacterial Activities of Black Tea. *Molecules*, 12,484-496. doi:10.3390/12030484
199. **Valéry, A., Romuald, C., Dragoslav, M., Pascal, C., et Abderrahim, L.(2007).** Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Rhumatisme* ,74(7) , 636–643. doi:10.1016/j.rhum.2006.12.009

200. **Venkat, N., James, P., Theodore, J., Stephen, W., et David, F.(2003).** Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*, 290(14):1884-1890. doi:10.1001/jama.290.14.1884.
201. **Vergely, C., Rochette, L. (2003).** Stress oxydant dans le domaine cardiovasculaire. *Médecine thérapeutique Cardiology*, 1,3 :131-139.
202. **Vergés, B.(2009).** Lipid modification in type 2 diabetes: the role of LDL and HDL. *Fundam Clin Pharmacol*, 23(6):681-5. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00739.x.
203. **Vinatoru, M., Toma, M., Radu, O., Filip, P.I., Lazurca, D. and Mason, T.J. (1997).** The use of ultrasound for the extraction of bioactive principles from plant materials. *Ultrasonics Sonochemistry*, 4(2), 135-139. doi: 10.1016/S1350-4177(97)83207-5.
204. **Voyer, M., Magny, J-F. (Ed.). (1998).** *Prématurité: le préterme*. Paris : Elsevier.
205. **Vuorela, S. (Ed.). (2005).** *Analysis, isolation, and bioactivities of rapeseed phenolics*. Finland: Helsinki.
206. **Wacim, B., Khaled, H., Riadh Ben, S., et Hichem, C. (2013).** Lactobacillus plantarum TN627 significantly reduces complications of alloxan-induced diabetes in rats. *Anaerobe*, 24 ,4-11. En ligne <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.08.006>.
207. **Wang, L. et Weller, C.L. (2006).** Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. *Trends in Food Science & Technology*, 17(6), 300 312. doi: 10.1016/j.tifs.2005.12.004.
208. **Wats, A., Jigisha, P., et Kumar, D. (2014).** Modelling and optimization studies on extraction of lemongrass oil from *Cymbopogon flexuosus* (Steud.). *chemical engineering research and design*, 92, 793–803. En ligne : <http://dx.doi.org/10.1016/j.cherd.2013.08.011>.
209. **Weckbercker, G., Cory JG. (1988).** Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione dependent mouse leukaemia L 1210 cells in vitro. *Cancer Lett*, 40, 257-264.
210. **Wen-Pin, C., Tzong-Cherng, C., Lee-Ming, C., et Ming-Jai, S.(2007).** Resveratrol enhances insulin secretion by blocking K_{ATP} and K_V channels of beta cells. *European Journal of Pharmacology*, 568(1), 269–277. doi:10.1016/j.ejphar.2007.04.062.
211. **Xiaosuo, W., Vimal, K., et George A.(2003).** Extraction and Chromatography-Mass Spectrometric Analysis of the Active Principles from Selected Chinese Herbs and Other Medicinal Plants. *The American Journal of Chinese Medicine*, 31(6), 927–944. doi: 10.1142/S0192415X0300165X.

212. **Yabe-Nishimura C (1998)**. Aldose reductase in glucose toxicity: a potential target for the prevention of diabetic complications. *Pharmacological Reviews*, 50 (1) ; 21 - 33. En ligne: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/50/1/21.full.pdf+html>.
213. **Yagi, K. (1976)**. Simple Fluorometric Assay for lipoperoxyde in blood plasma. *Biochemical. Medecine*, 15, 212-216.
214. **Yahia, M. (1990)**. *La thérapeutique par les plantes communes en algérie*. Palais du livre. (Vols 22-16). Algérie
215. **Zhishen, J., Mengcheng, T., Jianming, W. (1999)**. The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food chemistry*, 64, 555-559. En ligne: [http://dns2.asia.edu.tw/~ysho/YSHO-English/1000%20China%20\(Independent\)/PDF/Foo%20Che64,%20555.pdf](http://dns2.asia.edu.tw/~ysho/YSHO-English/1000%20China%20(Independent)/PDF/Foo%20Che64,%20555.pdf)

Annexes



Photo :Evaporateur rotatif (Büchi Rotavapor R- 200) (Originale, 2016)



Photo: Etuve (Originale, 2016)

Tableau: Résultat des tests phytochimiques des extraits investigués.

	<i>Nauplius graveolens</i>	<i>Myrtus nivellei</i>	<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	<i>Artemisia judaica</i>
Alcaloïdes				
Polyphénols				
Flavonoïdes				
Polyterpènes				
Stérols				
Saponosides				
Stéroïdes				
Sucres réducteurs				

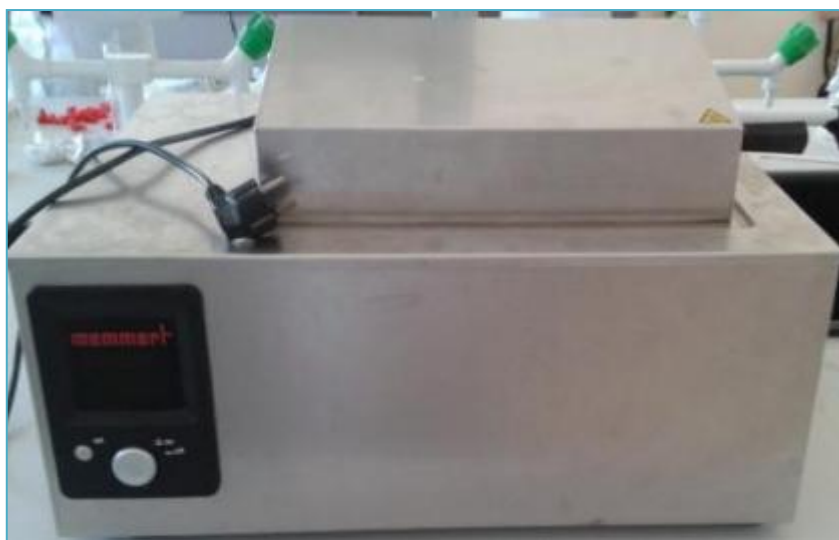


Photo: Bain Marie (Originale, 2016)



Photo : Injection intrapéritonéale d'alloxan pour induction du diabète (Originale, 2016)



Photo : Administration des extraits par gavage gastrique (Originale, 2016)



Photo: Appareil MINDRAY pour FNS.(Originale, 2016)



Photo : Appareil CERAGEM pour la détermination du pourcentage d'hémoglobine glyquée
(Originale, 2016)



Photo: Centrifugeuse (Originale, 2016)

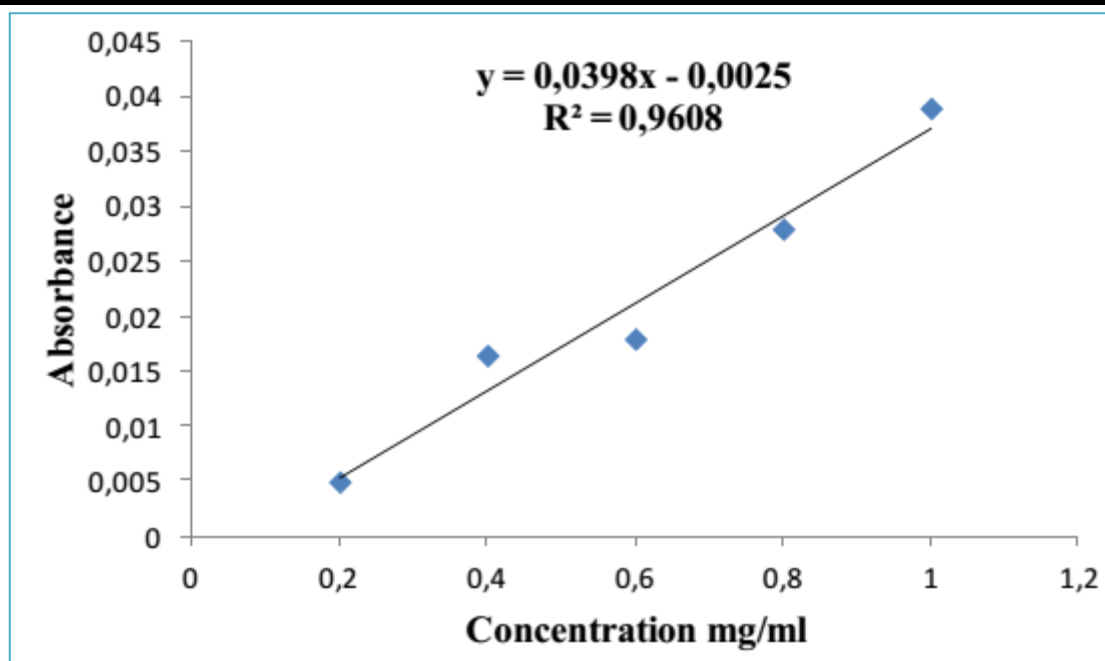


Figure : Courbe d'étalonnage utilisée pour le dosage des protéines tissulaire.

Résumé

Ce travail a pour objectif d'évaluer quelques activités biologiques de quatre plantes sahariennes, il s'agit de : *Nauplius graveolens*, *Myrtus nivellei*, *Cymbopogon schoenanthus* et *Artemisia judaica* d'une part, et de tester les effets d'extraits aqueux de *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* sur certains paramètres biochimiques et le statut redox d'autre part chez des rats rendus diabétiques par injection de l'alloxane. L'analyse phytochimique réalisée sur les extraits obtenus a montré leur richesse en composés phénoliques tels que les tannins et les flavonoïdes. La teneur en phénols totaux, tanins totaux et en flavonoïdes des différents extraits a été déterminée par des méthodes de Folin-Ciocalteu, chlorure d'aluminium respectivement qui ont indiqué la présence d'une importante teneur en ces principes dans l'extrait de *Myrtus nivellei*. L'activité antioxydante a été évaluée par des tests chimiques tels que les tests de PM, DPPH et le FRAP qui ont montré que *Myrtus nivellei* a une activité antioxydante remarquable par rapport à celle des autres espèces. En plus, l'activité antibactérienne a montré que la plante *Myrtus nivellei* a une activité modérée contre *Serratia marcescens*. Egalement, *Cymbopogon schoenanthus* et *Artemisia judaica* contre les bactéries *Escherichia coli* et *Enterococcus faecalis*. Mais l'activité importante a été observée pour l'extrait de *Myrtus nivellei* contre *Staphylococcus aureus*. L'effets anti-hyperglycémiant des extraits aqueux (deux doses différentes) de *Nauplius graveolens* et *Myrtus nivellei* a été illustré chez les rats diabétiques traités par gavage gastrique pendant 21 jours, en comparaison avec un lot témoin diabétique sans traitement et un deuxième lot a été traité par glibenclamide 5 mg/kg. Un autre lot témoin non diabétique a reçu l'eau physiologique uniquement. Les concentrations de glucose, urée, créatinine, hémoglobine glyquée, triglycérides cholestérol et LDL sont diminuées significativement par contre une augmentation des taux des protéines totaux, HDL et le poids corporel des rats traités aux extraits par rapport aux témoins, ces extraits ont permis de réduire l'état de stress oxydant au niveau tissulaire causé par le diabète se traduisant par une réduction de la production du MDA et une augmentation au niveau cytosolique du système antioxydant (CAT, GSH et GSH-PX). En conclusion que les plantes médicinales étudiées représentent une source importante de substances et de composés naturels bioactifs.

Mots-clés: *Nauplius graveolens*, *Myrtus nivellei*, *Cymbopogon schoenanthus* et *Artemisia judaica*, diabète, stress oxydant, alloxane, glibenclamide, activité antioxydante, activité antidiabétique et activité antibactérienne.

ملخص

يهدف هذا العمل إلى تقييم بعض الأنشطة البيولوجية لأربع نباتات صحراوية، وهم: *Nauplius graveolens*، *Myrtus nivellei*، *Artemisia judaica* و *Cymbopogon schoenanthus* على بعض التحاليل البيوكيميائية وحالة الأكسدة من جهة أخرى لدى جرذان مصابة بداء السكري عن طريق حقن الألوكسان. وأظهر التحليل الكيميائي الذي أجري على النباتات الحصول على تراكيز عالية من مركبات الفينول مثل العفص وفلافونيدات. وقد تم تحديد المحتوى الإجمالي من مركبات الفينول، العفص والفلافونيدات في المستخلصات المختلفة عن طريق استعمال طريقة Folin-Ciocalteu، كلوريد الألومنيوم، على التوالي، والتي أشارت إلى وجود محتوى كبير من تلك المركبات في مستخلص *Myrtus nivellei*. تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة عن طريق اختبارات كيميائية مثل PM، DPPH و FRAP التي أظهرت أن *Myrtus nivellei* لديها نشاط مضاد للأكسدة ملحوظ مقارنة مع الأنواع الأخرى. وبالإضافة إلى ذلك، أظهر تقييم النشاط المضاد للبكتيريا أن *Myrtus nivellei* لها نشاط ضد السراطينة الذابلة. أيضاً، *Cymbopogon schoenanthus* و *Artemisia judaica* ضد البكتيريا القولونية البرازية والمكورات المعوية. ولكن لوحظ نشاط كبير لمستخلص *Myrtus nivellei* ضد المكورات العنقودية الذهبية. وقد لوحظ تأثير خافض للسكر في الدم لمستخلصات (جرعتين مختلفتين) من *Nauplius graveolens* و *Myrtus nivellei* لدى الجرذان المصابة بداء السكري تتلقاها بواسطة أنبوب تغذية في المعدة لمدة 21 يوماً مقارنة مع مجموعة الشاهد المصاب بالسكري من دون علاج و مجموعة ثانية تعامل بالغليبينكلاميد 5 ملغ/كغ. مجموعة أخرى شاهد غير مصاب بالسكري تتلقى ماء ملحي فقط. تراكيز الجلوكوز، اليوريا، الكرياتينين، الهيموجلوبين السكري والدهون الثلاثية، الكوليسترول والليبوبروتينات ذات الكثافة المنخفضة انخفضت بشكل ملحوظ مقابل زيادة في البروتين الكلي، الليبوبروتينات ذات الكثافة العالية ووزن الجسم للجرذان المعاملة بالمستخلصات مقارنة مع الشاهد غير المصاب، خفضت هذه المستخلصات حالة الأكسدة الناجمة عن مرض السكري في الأنسجة مما أدى إلى انخفاض MDA وزيادة في مستوى النظام الخلوي مضاد للأكسدة (CAT، GSH و GSH-PX). استنتجنا أن النباتات الطبية المدروسة هي مصدرا هاما لمواد ومركبات طبيعية نشطة بيولوجيا.

كلمات مفتاحية: *Nauplius graveolens*، *Myrtus nivellei*، *Cymbopogon schoenanthus*، *Artemisia judaica*، مرض السكري، الإجهاد التأكسدي، الألوكسان، غليبينكلاميد، النشاط المضاد للأكسدة، مضاد السكري والنشاط المضاد للبكتيريا.