

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



## Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Science Biologique

**Spécialité/Option:** Biologie Moléculaire et Cellulaire

**Département :** Biologie

### Thème

## Étude de l'effet antidiabétique et antioxydant d'une plante médicinale de la région de Guelma

**Présenté par :**

- Benterraze Sabrina
- Lachtar Ilham

**Devant le jury composé de :**

<b>Président :</b>	Mme Messiad. R	<b>M.C.B</b>	<b>Université de Guelma</b>
<b>Examineur :</b>	Mme Rouaiguia. M	<b>M.C.B</b>	<b>Université de Guelma</b>
<b>Encadreur :</b>	Mme Zidi. S	<b>M.C.B</b>	<b>Université de Guelma</b>

**Juin 2024**

## Remerciements

Tout d'abord nous tenons à **remercier DIEU** le tout puissant de nous avoir donné le courage et la volonté de terminer ce travail.

Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de jury d'avoir bien voulu accepter de juger ce modeste travail en espérant être à la hauteur de leur confiance.

Nous exprimons toute notre profonde gratitude à **Mme Messiad. R** pour l'honneur qu'elle nous fait de présider ce jury.

Nous adressons nos sincères remerciements à **Mme Rouaiguia. M**, d'avoir accepté d'examiner ce mémoire. Qu'elle soit assurée de notre respectueuse et très sincère gratitude.

Nos profonds remerciements vont à notre promotrice **Mme Zidi. S** qui nous a guidées à la réalisation de ce projet de fin d'étude avec rigueur scientifique et grande patience. Nous tenons à la remercier pour ses conseils et sa grande disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Nous adressons nos sincères remerciements et notre profonde gratitude à tous ceux qui nous ont aidées à l'accomplissement de ce travail. En particulier : À **Madame Hamdiken. M** et **Madame Boumaaza. A** pour leur disponibilité et leur aide précieuse. À tous les membres et techniciens de laboratoires du département de Biologie en particulier à **Mme Nassima, Mme Ratiba, Mme Hayate, et M Mehdi** pour leur gentillesse et leur permanente disponibilité.

À tous les employés du laboratoire de biochimie et de l'anatomopathologie de l'hôpital Ibn Zohr -Guelma pour leurs valeureux conseils.

Une pensée particulière pour l'ensemble des enseignants ayant contribué à notre formation durant notre cycle d'étude qu'ils trouvent ici notre sincère et profonde gratitude.

Nous tenons également à **remercier spécialement nos familles** qui nous ont toujours encouragées, ils ont toujours été là pour nous sans faille. Et surtout pour tout l'amour et le soutien qu'ils nous ont apporté à tous les moments de notre vie. Ils ont toujours été une source de tendresse et un modèle de travail, de sagesse et d'humilité.

Nos sincères remerciements vont aussi : à nos frères, à nos sœurs, et à nos amies et camarades.



## *Dédicace <sup>01</sup> :*

*Toutes les lettres ne peuvent pas trouver les bons mots...*

*Et tous les mots ne peuvent pas exprimer la gratitude, l'amour, le respect et l'appréciation...*

*C'est pourquoi je dédie simplement ce Mémoire.*

*A mon très cher père et à ma très chère mère,*

*De nombreuses phrases et expressions, aussi éloquentes soient-elles, ne peuvent montrer l'étendue de l'amour et de l'affection et exprimer ma gratitude et mon appréciation.*

*Toi qui as attendu patiemment et sacrifié les fruits de ta bonne éducation. De vous, une graine a germé et poussé, et grâce à vos soins, votre soutien et vos bénédictions, elle a pu pousser.*

*Vous avez su m'inculquer le sens des responsabilités, l'optimisme et la confiance en moi face aux difficultés de la vie. Vos conseils ont toujours guidé mes démarches vers la réussite.*

*Votre patience sans fin, votre compréhension et vos encouragements sont pour moi le soutien essentiel que vous avez toujours su m'apporter. Je vous dois à la fois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir. Que Dieu vous bénisse de santé, de bonheur et de tranquillité d'esprit, et que Dieu vous protège de tout mal.*

*À mes frères et sœurs. En guise d'expression de mon respect et de ma gratitude. Que Dieu vous protège, vous garde avec nous et vous garde en bonne santé et heureux.*

*À la mémoire de mon cher frère Amer, que Dieu lui fasse miséricorde toujours et pour toujours. Tu seras mon avec moi pour le reste de ma vie.*

*À mon binôme Ilham et à toute sa famille.*

*À mes très chers professeurs que j'ai rencontrés au cours de ce voyage  
À tous mes amis et collègues*

*À tous ceux qui m'ont aidé à réaliser ce travail*

*Sabrina*

## *Dédicace<sup>02</sup> :*

*A mes très Chers Parents*

***MED TAHAR, NADIA***

*Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de vos sacrifices, de l'amour et de l'affection dont vous n'avez jamais cessé de m'entourer tout au long de ces années d'études.*

*J'espère que vous trouvez dans ce travail un vrai témoignage de mon profond amour et éternelle reconnaissance.*

*A ma chère sœur **BEKHTA** et mon cher frère **MED AMINE**, que Dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur*

*A ma chère tante **LOUBNA** et ses enfants **MAJDA, LAMIS** et **ZINOÛ** ainsi que son mari **MONCEF***

*A ma chère tante **NARIMA** et **GHEZALLA** et ses petits-enfants **SALAH** et **ZIAD***

*A toute ma famille*

*Merci pour l'amour et l'encouragement.*

*A ma chère **grand-mère maternelle** que Dieu la garde pour nous.*

*A mes chers **grands parents** et mon **cher oncle** ; paix à leurs âmes, vous resterez toujours gravés dans nos cœurs.*

*A toutes mes chères amies Pour tous les instants inoubliables que j'ai passés avec vous, je vous remercie **NORHANE, HAYEM***

*Sans oublier ma binôme **SABRINA** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*A tous ceux qui m'aiment. A tous ceux que j'aime.*

***Ilham***

## Résumé

Le diabète est l'une des maladies chroniques les plus courantes dans le monde. Il est en progression rapide et est considéré comme un problème majeur de santé publique. Plusieurs études considèrent le stress oxydatif comme une source d'apparition et de progression de cette maladie. Notre étude vise à évaluer l'activité antidiabétique et antioxydante d'une plante comestible et médicinale répandue dans la région de Guelma (*Quercus suber L* ou le chêne liège). Pour cela, nous avons testé deux doses (250 mg/kg et 500 mg /kg) d'un extrait aqueux des feuilles de cette plante, sur des rats femelles Wistar avec un diabète induit à l'alloxane. L'extrait semble être riche en composés ayant une forte capacité antioxydante telle que les polyphénols totaux, les flavonoïdes et les tanins. La dose 250 mg/kg semble curieusement être la plus efficace. En effet, elle diminue l'hyperglycémie, améliore le bilan lipidique, l'évolution du poids corporel ainsi que le bilan hépatique et rénal des rats diabétiques. Cette étude a été confortée par des coupes histologiques des îlots de Langerhans presque normaux des rats diabétiques traités à cette dose. Il est fort probable qu'en raison de sa forte teneur en principes actifs antioxydants, cet extrait réduit la concentration des produits finaux de la peroxydation lipidique telle que le MDA, améliore la synthèse des enzymes antioxydantes telles que la catalase (CAT) et des peptides antioxydants endogènes tel que le GSH au niveau des cellules hépatiques. Finalement nos résultats indiquent que l'extrait utilisé restaure la balance prooxydant-antioxydant.

**Mots clés:** *Quercus suber L*, phytothérapie, diabète, stress oxydatif, principes actifs.

## Abstract

Diabetes is one of the most common chronic diseases in the world. It is rapidly developing and is considered a major public health issue. Several studies consider oxidative stress to be a source of the onset and progression of this disease. Our study aims to evaluate the anti-diabetic and antioxidant activity of an edible and medicinal plant widespread in the region of Guelma (*Quercus suber* L or oak oak). To do this, we tested two doses (250 mg/kg and 500 mg /kg) of aqueous extract from the leaves of this plant, on Wistar female rats with alloxane-induced diabetes. The extract appears to be rich in compounds with high antioxidant capacity such as total polyphenols, flavonoids and tannins. The dose of 250 mg/kg seems curiously to be the most effective. In fact, it decreases hyperglycaemia, improves the lipid balance, the evolution of body weight as well as the liver and kidney balance of diabetic rats. This study was supported by histological cuts of near-normal Langerhans islets from diabetic rats treated with this dose. It is highly likely that due to its high content of antioxidant active ingredients, this extract reduces the concentration of end-products of lipid peroxidation such as MDA, improves the synthesis of anti-oxidant enzymes such as catalase (CAT) and endogenous anti-oxidant peptides such as GSH in liver cells. Finally, our results indicate that the extract used restores the prooxidant-antioxidant balance.

**Keywords:** *Quercus suber* L, herbal therapy, diabetes, oxidative stress, active ingredients

## المُلخَص

يعتبر السكري واحد من اكثر الامراض المزمنة انتشارا في العالم. حيث ان انتشاره في تزايد مما جعله مشكلة كبيرة في الصحة العامة. وتعتبر العديد من الدراسات أن الإجهاد التأكسدي يعد مصدرًا لظهور وتطور هذا المرض. تهدف دراستنا إلى تقييم نشاطه المضاد للسكري والمضاد للأكسدة من نبات غذائي منتشر في منطقة قالمة المعروف باسم بلوط الفلين. لذا قمنا باختبار هاتين الجرعتين (250 ملغ/ كيلوغرام و 500 ملغ/ كيلوغرام) من المستخلص المائي من أوراق هذا النبات ، على اناث فئران ويستار، مع مرض السكري المزمن الناجم عن الالوكسان. تبين أن هذا النبات غني بالمركبات ذات القدرة المضادة للأكسدة العالية مثل البوليفينولات الكاملة ، الفلافانويد و التانينات. حيث أن الجرعة 250 ملغ/ كيلوغرام هي الأكثر فعالية في الواقع، فهو يقلل من ارتفاع السكر في الدم، ويحسن مستوى الدهون، وتطور وزن الجسم، وكذلك توازن الكبد والكلى لدى الجرذان المصابة بالسكري تم دعم هذه الدراسة من خلال أقسام نسيجية لجزر لانجرهانس الطبيعية تقريباً من الفئران المصابة بداء السكري التي عولجت بهذه الجرعة. من المحتمل جداً أنه نظراً لمحتواه العالي من المكونات النشطة المضادة للأكسدة، فإن هذا المستخلص يقلل من تركيز إنتاج بيروكسيد الدهون مثل MDA، ويحسن تخليق الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل الكاتالاز CAT والبيبتيدات المضادة للأكسدة مثل GSH في خلايا الكبد و أخيراً تشير نتائجنا إلى أن المستخلص المستخدم يعيد التوازن بين مضادات الأكسدة.

**الكلمات المفتاحية:** بلوط الفلين، طب الأعشاب، مرض السكري، الإجهاد التأكسدي، المكونات النشطة.

# **Sommaire**

# Sommaire

Introduction.....	1
-------------------	---

## Le diabète sucré

1. Histoire du diabète .....	3
2. Définition et pathogenèse du diabète.....	3
3. Différents types de diabète .....	4
3.1. Diabète type 1.....	4
3.2. Diabète type 2.....	5
4. Etiologie et facteurs de risque du diabète .....	5
4.1. Etiologie du diabète de type 1 .....	5
4.1.1. Facteurs environnementaux et génétiques .....	5
4.1.2. Infections virales .....	6
4.1.3. Facteurs immunitaires.....	7
4.2. Etiologie du diabète type 2 .....	7

## Stress oxydatif

1. Définition .....	13
2. Radicaux libres.....	13
2.1. Types des radicaux libres .....	13
2.1.1. Espèces réactives de l'oxygène (ERO).....	13
2.1.1.1. Espèces radicalaires .....	14
2.1.1.2. Espèces non radicalaires .....	14
2.1.2. Espèces réactives de L'azote (ERN).....	14
2.1.2.1. Monoxyde d'azote (NO·).....	14
2.2. Source des radicaux libres .....	14
2.2.1. Source externe .....	14
2.2.2. Source interne.....	14
2.3. Rôles des radicaux libres .....	15
3. Cibles biologiques du stress oxydant.....	15
3.1. Lipides.....	15
3.2. ADN.....	16
3.3. Protéines.....	16
3.4. Lipoprotéines.....	16
3.5. Sucres .....	16
4. Les Antioxydants .....	17
4.1. Définition .....	17
4.2. Classification des antioxydants.....	17
4.2.1. Antioxydants enzymatiques.....	17
4.2.1.1. Superoxyde dismutase (SOD).....	17
4.2.1.2. Catalase (CAT).....	18
4.2.1.3. Glutathion peroxydases (GPx).....	18
4.2.1.4. Glutathion réductase (GR) .....	18
4.2.1.5. Thioridoxine peroxydases (Trx).....	19
4.2.2. Antioxydants non enzymatiques .....	19
4.2.2.1. Antioxydants non enzymatiques endogènes.....	19
4.2.2.2. Antioxydants non enzymatiques exogènes .....	20
5. Maladies liées au stress oxydatif .....	21
6. Implication du stress oxydant dans le diabète (Glucotoxicité liée à l'hyperglycémie).....	22
6.1. Activation de la voie des polyols.....	22
6.2. Production de produits terminaux de glycation (AGE).....	22
6.3. Auto-oxydation du glucose.....	23
6.4. Activation de la protéine kinase C (PKC).....	23

## Les plantes médicinales et La phytothérapie

1. Phytothérapie.....	24
-----------------------	----

2. Métabolites secondaires .....	24
2.1. Composés phénoliques .....	25
2.1.1. Acides phénoliques.....	25
2.1.2. Flavonoïdes .....	26
2.1.3. Tanins.....	27
2.1.4. Coumarines.....	27
2.2. Les composés non phénoliques .....	28
2.2.1. Terpenoïdes .....	28
2.2.2. Saponosides.....	29
2.2.3. Alcaloïdes.....	30
3. Activités biologiques des composés phénoliques .....	31
4. Généralité sur la plante choisie dans l'étude.....	32
4.1. Genre <i>Quercus</i> .....	32
4.2. Historique de l'utilisation de chêne liège .....	32
4.3. Origine .....	33
4.4. Étymologie .....	33
4.5. Description botanique.....	33
4.6. Systématique .....	35
4.7. Mode de multiplication.....	36
4.8. Répartition géographique en Algérie .....	37
4.9. Récolte .....	37

### **Les modèles Animaux dans le Diabète**

1. Modèles <i>in vivo</i> .....	38
1.1. Modèles animaux de diabète induit par des substances chimiques .....	38
1.1.1. Rats avec un diabète induit par la streptozotocine (STZ).....	38
1.1.2. Rats avec un diabète induit par l'alloxane .....	38
1.2. Modèles animaux de diabète spontané .....	38
1.3. Modèles de diabète à caractère génétique.....	39
1.3.1. Souris transgéniques .....	39
1.3.2. Souris ob/ob et db/db.....	39
1.3.3. Rats Goto-Kakizaki (GK) .....	39
1.3.4. Rats Zucker .....	39
1.4. Modèles animaux dans le diabète induit par pancréatectomie .....	40
1.5. Modèles animaux de diabète induits par un régime alimentaire.....	40
2. Modèles <i>in vitro</i> .....	41

### **Matériel Et Méthodes**

1. Matériel .....	42
1.1. Matériel animal .....	42
1.2. Matériel végétal.....	42
2.1. Extraction et préparation de l'extrait aqueux .....	43
2.2. Rendement de l'extraction.....	44
2.3. Détermination des constituants phytochimiques de la plante (Screening phytochimique).....	44
2.3.1. Tests phytochimiques sur la poudre de plante .....	44
2.3.2. Tests phytochimiques sur l'extrait de plante.....	46
2.4. Etude de l'activité antioxydante de la plante .....	48
2.4.1. Dosage des polyphénols totaux.....	49
2.4.2. Dosage des flavonoïdes .....	49
2.4.3. Dosage des tanins .....	50
2.4.4. Test de piégeage du radical libre DPPH .....	50
2.4.5. Test du piégeage du peroxyde d'hydrogène H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	52
2.5. Traitement des rats Wistar .....	52
2.5.1.....	53
2.5.2. Détermination de certains paramètres durant la période de traitement.....	53
2.5.2.1. Poids corporels .....	54

2.5.2.2. Glycémie .....	54
2.5.3. Détermination des paramètres après sacrifice des rats .....	54
2.5.3.1. Prélèvement sanguin .....	54
2.5.3.2. Prélèvement des organes .....	55
2.5.3.3. Détermination des paramètres biochimiques .....	55
2.5.3.4. Dosage des paramètres du stress oxydatif au niveau du foie .....	57
2.5.3.5. Etude histologique .....	60
2.6. Analyse statistique des résultats .....	63

## **Résultats et discussion**

1. Etude phytochimique.....	64
1.1. Rendement d'extraction.....	64
1.2. Tests phytochimiques sur la poudre de plante .....	64
1.3. Tests phytochimiques sur l'extrait aqueux.....	64
2. Evaluation de l'activité antioxydante de la plante .....	65
2.1. Dosage des Polyphénols .....	65
2.2. Dosage des flavonoïdes .....	66
2.3. Dosage des Tanins.....	66
2.4. Evaluation de l'activité antioxydante par la méthode du DPPH .....	67
2.5. Evaluation de l'activité antioxydante par la méthode du peroxyde d'hydrogène (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) .....	69
3. Evaluation de l'activité antidiabétique du chêne liège .....	70
3.1. Etude des paramètres avant sacrifice .....	70
3.1.1. Evolution du poids corporel des rats pendant la période de traitement .....	70
3.1.2. Evolution de la glycémie pendant la période de traitement.....	73
3.2. Etude des paramètres biochimiques après sacrifice .....	76
3.2.1. Glycémie .....	76
3.2.2. Triglycérides.....	77
3.2.3 Protéines totales.....	78
3.2.4. Bilirubine.....	79
3.2.5. Urée.....	79
3.2.6. Créatinine .....	79
4. Evaluation des paramètres du stress oxydatif au niveau du foie .....	82
4.1. Dosage du MDA.....	82
4.2. Dosage du glutathion.....	84
4.3. Dosage de la catalase (CAT) .....	86
5. Etude histologique.....	87

## **Conclusion et perspectives**

## **References bibliographiques**

## Liste Des Figures :

<b>Figure 1</b> : Régulation de la glycémie (Ayel et al., 2020).....	4
<b>Figure 2</b> : Interaction entre facteurs génétiques, environnementaux et système immunitaire lors de la destruction auto-immune des cellules $\beta$ de Langerhans (01).....	7
<b>Figure 3</b> : Interaction entre facteurs génétiques et environnementaux dans la pathogénèse du diabète de type2 (01).....	8
<b>Figure 4</b> : Association entre les facteurs de risques génétiques et les modifications épigénétiques (Bernard et al., 2013).....	12
<b>Figure 5</b> : Relation entre diabète et stress oxydatif (Yasuhiro et al., 2009).....	23
<b>Figure 6</b> : Formule générale des acides phénoliques (Macheix et al., 2005). ....	26
<b>Figure 7</b> : Les différentes familles et structure de base de flavonoïdes (02).....	26
<b>Figure 8</b> : Structure de l'acide gallique (A) et structure de l'acide ellagique (B) et des tanins condensés (C) (Gavot, 2009 ; Dias, 2011). ....	28
<b>Figure 9</b> : Structure de base des coumarines (Harkati, 2011).....	28
<b>Figure 10</b> : Les alcaloïdes (04).....	30
<b>Figure 11</b> : Tronc de <i>Quercus suber</i> L. (Photo personnelle, 2024).....	34
<b>Figure 12</b> : Morphologie des feuilles de <i>Quercus suber</i> L. (Photo personnelle, 2024). ....	35
<b>Figure 13</b> : Aspect du fruit de <i>Quercus suber</i> L.(05).....	35
<b>Figure 14</b> : Carte de distribution des forêts de chêne-liège en Algérie (Abbas, 2013). ....	37
<b>Figure 15</b> : Préparation de l'extrait aqueux (Kasmi et al., 2017). ....	43
<b>Figure 16</b> : La forme réduite et non réduite de la molécule du DPPH (Molyneux, 2004).....	51
<b>Figure 17</b> : Pourcentage d'inhibition du radical DPPH par l'acide ascorbique et l'extrait aqueux des feuilles du chêne liège. ....	68
<b>Figure 18</b> : Résultats de la méthode de piégeage du peroxyde d'hydrogène .....	70
<b>Figure 19</b> : Évaluation des poids corporels des différents lots de rats femelles pendant la période de traitement .....	71
<b>Figure 20</b> : Evolution de la glycémie des différents lots de rats femelles pendant la période de traitement .....	74
<b>Figure 21</b> : Concentrations des différents paramètres biochimiques étudiés des lots des rats femelles après sacrifice.....	81
<b>Figure 22</b> : Taux d'MDA hépatique chez les lots (TN), (N250), (N500), (TDTM), (TD), (DT250) et (DT500) après 15 jours de traitement. ....	84
<b>Figure 23</b> : Taux de GSH hépatique chez les lots (TN), (N250), (N500), (TDTM), (TD), (DT250) et (DT500) après 15 jours de traitement. ....	85
<b>Figure 24</b> : Taux de catalase hépatique chez les lots (TN), (N250), (N500), (TDTM), (TD), (DT250) et (DT500) après 15 jours de traitement. ....	87
<b>Figure 25</b> : Coupe histologique du pancréas.....	89

## Liste Des Tableaux :

<b>Tableau 1</b> : Quelques exemples des différents types de Terpenoïdes ( <b>03</b> ).....	29
<b>Tableau 2</b> : Activités biologiques des composés phénoliques .....	31
<b>Tableau 3</b> : Le rendement d'extrait aqueux de <i>Quercus suber L.</i> .....	64
<b>Tableau 4</b> : Résultats des tests phytochimiques.....	65
<b>Tableau 5</b> : Teneur de l'extrait de Quercus Suber L en polyphénols, flavonoïdes et tanins. ....	67
<b>Tableau 6</b> : Les <b>IC50</b> de l'acide ascorbique et de l'extrait aqueux de <i>Q. suber L.</i> .....	68
<b>Tableau 7</b> : Evolution de la glycémie pendant les 15 jours de traitements .....	73
<b>Tableau 8</b> : La concentration des différents paramètres biochimiques-plasmatiques des différents lots étudiés. ....	80
<b>Tableau 9</b> : La concentration des différents paramètres du stress oxydatif des différents lots rats. ....	82

## **Liste des abréviations :**

**1O<sub>2</sub>** : Oxygène singulet

**4-AP** : 4-aminophénazone

**AGE** : Glycation

**AlCl<sub>3</sub>**: Chlorure d'Aluminium

**Anti IA2** : Anticorps dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules bêta de Langerhans

**BB** : Biobreeding

**BBC** : Bleu de Coomassie

**BH<sub>4</sub>**: Tétrahydrobioptérine

**BMI**: Body Mass Index

**C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>OH**: Alcool allylique

**CAT**: Catalase

**CDNB**: 1-Chloro-2, 4-Dinitrobenzène

**CHCl<sub>3</sub>** : Chloroforme

**CMH**: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**CML** : CarboxyMéthylLysine

**COA** : Acétyl ou Malonyl

**D250**: Diabétiques Traités par la dose de 250mg de l'extrait

**D500**: Diabétiques Traités par la dose 500mg de l'extrait

**Db/db**: Diabétique

**DID**: Diabète Insulinodépendant

**DNID** : Diabète Non Insulinodépendant

**DPPH** : Diphénylpicrylhydrazyle

**DT2** : Diabète de type 2

**DTNB** : Acide 5,5Di-Thio-bis-2-NitroBenzoïque

**EDTA** : Acide Ethylène Diamine Tétracétique

**EOA** : Époxydes d'Oxygène

**ERN** : Espèces réactives de L'azote

**ERO** : Espèces Réactives de l'Oxygène

**FAD** : Flavine-Adénine-Dinucléotide

**FeCl<sub>3</sub>**: Chlorure Ferrique

**GAD**: Anticorps anti-Acide glutamique Décarboxylase

**GK** : Goto-Kakizaki

**GLDH** : Glutamate Déshydrogénase

**GOD** : Glucose Oxydase

**GPX** : Glutathion peroxydase

**GR** : Glutathion réductase

**GSH** : Glutathion

**GSSG** : Disulfure de Glutathion

**GST** : Glutathion S-transférase

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'Hydrogène

**H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>** : Acide sulfurique

**HCl** : Chlorure d'Hydrogène

**HgCl<sub>2</sub>** : Chlorure Mercurique

**HLA** : Système de l'Human Leucocyte Antigène

**HOCl** : Acide hypochloreux

**HTA** : Hypertension Artérielle

**IC<sub>50</sub>** : Concentration inhibitrice de 50 %

**ICA:** Anticorps anti-îlots

**IMC :** Indice de Masse Corporelle

**KCl :** Chlorure de Potassium

**KI :** Iodure de potassium

**LCD :** Ecran à cristaux liquides

**LDL :** Low Density Lipoprotein

**MDA :** Malondialdéhyde

**Me :** Masse de l'extrait sec

**MI:** Millième

**MODY:** Maturity Onset Diabetes of the Young

**MoO4-2 :** Molybdate

**MP :** Masse de la poudre végétale utilisée pour l'extraction

**MTP :** Processeur de tissus à carrousel

**N250 :** Témoins Non Diabétiques Traités par la dose de 250mg de l'extrait

**N500 :** Témoins Non Diabétiques Traités par la dose de 500mg de l'extrait

**NAD<sup>+</sup> :** Nicotinamide Adénine Dinucléotide

**NADPH :** Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

**-NH<sub>2</sub> :** Groupe amine

**NH<sub>4</sub>OH :** Ammoniaque

**NO :** Nitric Oxide (monoxyde d'azote)

**NOD :** Diabétiques Non Obèses

**NOS :** Nitric Oxyde Synthase

**NOXs :** Oxydes d'azote

**Ob/ob:** Obèse

**ONOO<sup>-</sup>** : Peroxyde d'azote

**PKC** : Protéine kinase C

**POD** : Peroxydase

**PUFA** : Acide Gras Polyinsaturé

**Rd** : Rendement

**RNS**: Reactive Nitrogen Species

**RO<sub>2</sub>**: Peroxydes organiques

**ROH**: Radical hydroxyle

**ROO<sup>o</sup>**: Peroxyle

**ROOH**: Peroxyde Organique

**ROS**: Reactive Oxygen Species

**Se**: Sélénium

**-SH**: Groupes thiol

**SOD** : Superoxyde Dismutase

**STZ** : Streptozotocine

**TBA** : Thiobarbiturique

**TCA** : Acide Trichloracétique

**TD** : Témoins Diabétiques Non Traités (TD).

**TDTM**: Témoins Diabétiques Traités par la Metformine

**TN** : Témoins Normaux Sains

**TNF- $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumorale alpha

**TRX** : Thioridoxine peroxydase

**VHC** : Virus de l'hépatite C

**WO<sub>4</sub>-2** : Phosphotungstic

# *INTRODUCTION*

## **Introduction**

Depuis quelques années, le diabète est devenu un enjeu majeur pour de santé publique. Il s'agit d'une maladie qui se manifeste par une hyperglycémie persistante. Elle est considérée parmi les trois causes principales de décès après le cancer et les maladies cardiovasculaires. Une enquête réalisée en 2016-2017 par le ministère de la Santé, avec l'OMS, a révélé que plus de 14 % des Algériens âgés de 18 ans à 69 ans souffrent de diabète, et ce nombre ne cesse d'augmenter (**Barouki et al., 2022**).

L'hérédité, la sédentarité conduisant à l'obésité sont considérés comme étant des facteurs augmentant le risque de développement de cette maladie (**Reilly, 2006 ; Kelishadi, 2007**).

Comme toute maladie chronique, la prise en charge du diabète est coûteuse. Elle nécessite le recours à vie à l'insuline pour le diabète de type 1 et l'utilisation de médicaments tel que le glucophage pour le diabète de type 2. L'utilisation prolongée des médicaments n'étant pas sans risque c'est pour cela qu'on s'est intéressé à la recherche de nouvelles molécules naturelles moins coûteuses et avec moins d'effets secondaires que les produits chimiques de synthèse (**Saint-Maurice, 2002 ; Ricci et al., 2010**).

De tout temps, les plantes médicinales ont eu une grande influence sur l'homme et ont occupé une place importante dans sa vie quotidienne, dans le monde et particulièrement en Algérie (**Guelailia et Belabid, 2021**).

Chaque culture possède son propre passé d'utilisation des plantes médicinales pour soigner les affections. L'approche ethnobotanique est d'une grande importance dans le domaine de la médecine traditionnelle. Les informations ethnobotaniques recueillies dans plusieurs régions du monde permettent de recenser des remèdes thérapeutiques et de constituer une base de données de plantes médicinales (**Bailey et Day, 1989 ; Eddouks et al., 2007 ; Bouyahya et al., 2021**).

En Algérie, on dispose d'une flore singulièrement riche et variée ; on compte environ 3000 espèces de plantes dont 15% endémiques et appartenant à plusieurs familles botaniques mais le recours à la médecine conventionnelle est à l'origine d'un délaissement de ces pratiques ancestrales (**Karouche et al., 2022**).

Au fil des années, plusieurs études se sont intéressées au potentiel antidiabétique des plantes médicinales (**Lawaly et al., 2017**).

Notre travail vise à étudier et à évaluer l'effet antidiabétique et antioxydant des feuilles d'une plante très répandue en Algérie et particulièrement dans la région de Guelma, mais pas suffisamment étudiée : *Quercus suber L* (Chêne liège). C'est une espèce largement répandue en Algérie appartenant à la famille des fagacées. Elle renferme une variété de principes actifs, notamment des tanins et d'autres composés phénoliques tels que les flavonoïdes, dont la communauté scientifique reconnaît les propriétés antioxydants remarquables. Leur capacité à prévenir les dommages cellulaires associés au processus de vieillissement et aux maladies telles que le cancer et le diabète a été démontrée dans plusieurs études (**Mandal et al., 2015**).

Cette présente étude a porté sur :

- La détermination des constituants chimiques (Screening phytochimique) de la poudre des feuilles de la plante ainsi que de son extrait aqueux.
- Le dosage de certains métabolites secondaires (polyphénols totaux, flavonoïdes et tanins)
- L'évaluation du potentiel antioxydant de la plante par la méthode du DPPH et du piégeage du peroxyde d'hydrogène.
- L'évaluation des activités biologiques (l'effet antidiabétique et antioxydant) de deux doses (250mg/ml et 500 mg/ml) choisies de l'extrait aqueux préparé à partir des feuilles de cette plante sur un modèle de rats *Wistar* femelles en calculant la concentration de certains paramètres biochimiques sériques importants tels que : la glycémie, les triglycérides, les protéines totales, l'urée, la créatinine et la bilirubine.
- Le dosage dans le foie de certains paramètres du stress oxydant : MDA, GSH et Catalase.
- Et enfin la confection de coupes histologiques de pancréas.

# *Le diabète sucré*

## 1. Histoire du diabète

Le diabète a été pour la première fois évoqué dans un papyrus égyptien datant d'environ 1500 av. J.-C. Le terme "diabète sucré" a été introduit par Thomas Willis, un médecin britannique du XVIIe siècle, en référence à la douceur de l'urine des patients diabétiques, dérivant du mot latin "Mel" signifiant "miel". Willis a également observé une augmentation de sa prévalence malgré sa rareté dans les temps anciens. Ce n'est qu'à la fin du XIXe siècle que Joseph von Mering et Édouard Hedon ont découvert le lien entre le diabète et le pancréas, mettant fin à des siècles de mystère quant à sa cause (**Dardari, 2021**).

En 1893, Gustave-Édouard Languisse, un pathologiste français, a fait la découverte selon laquelle la régulation de la glycémie dépendait d'une hormone produite par le pancréas, appelée insuline (**Dardari, 2021**).

## 2. Définition et pathogenèse du diabète

Le diabète sucré comme un trouble métabolique complexe, aux causes diverses, caractérisé par une hyperglycémie chronique et des perturbations dans les métabolismes des glucides, des lipides et des protéines. Ces déséquilibres résultent de défauts dans la sécrétion d'insuline, une inefficacité dans son action, ou dans les deux processus simultanément (**Israe, 2022**).

Produite dans les cellules des îlots de Langerhans du pancréas, l'insuline, accompagnée d'une autre hormone produite par les cellules  $\alpha$  du pancréas, le glucagon, sont responsables de maintenir l'équilibre de la glycémie. A long terme, le diabète (niveaux élevés persistants de glucose dans le sang) affecte les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins. Il se manifeste par des niveaux élevés de glucose dans le sang, définis par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) et une glycémie élevée à n'importe quel moment de la journée dépassant 2 g/l (11,1 mmol/l) (**Wass et al., 2016 ; Barka, 2024**).

L'excès de glucose dans le sang déclenche la sécrétion d'insuline, qui agit ensuite via des récepteurs spécifiques situés dans les muscles, les tissus adipeux et le foie pour favoriser l'absorption des glucides, en particulier du glucose (**Figure 1**). Deux voies principales conduisent à l'hyperglycémie chronique dans le diabète : d'une part, la destruction des cellules  $\beta$  et la baisse de la production d'insuline ; d'autre part, une action insuffisante de l'insuline due à des problèmes dans sa sécrétion et/ou son efficacité (**Henri, 2011**).

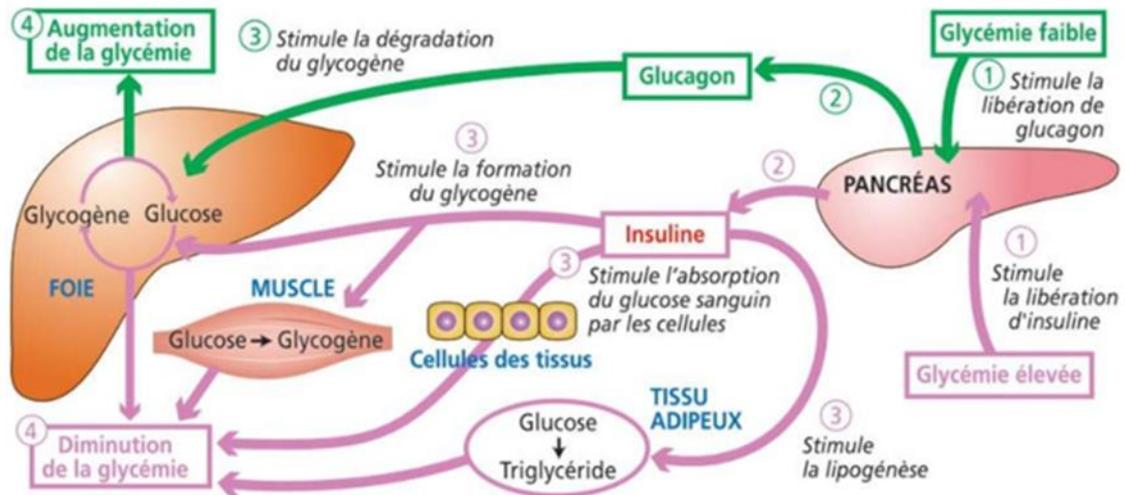


Figure 1 : Régulation de la glycémie (Ayel et al., 2020).

### 3. Différents types de diabète

La classification du diabète est fondée sur les origines de la maladie. On distingue quatre types : le type 1, le type 2, le diabète gestationnel, ainsi que d'autres types englobant des déficiences génétiques, des altérations des cellules bêta pancréatiques, des diabètes mitochondriaux et diverses endocrinopathies ou affections pancréatiques (Haefliger et al., 2005). La grande majorité des cas de diabète se concentrent dans les types 1 et 2 (environ 15% et 80% respectivement), tandis que les autres formes, comme le MODY (diabète de type « maturity-onset diabètes of the young »), représentent moins de 5 % des cas (Bonfont-Rousselot et al., 2004).

#### 3.1. Diabète type 1

Le diabète de type 1 survient généralement durant l'enfance ou au début de l'âge adulte, touchant principalement les jeunes. Souvent désigné sous les termes "diabète sucré" ou "diabète juvénile", il requiert des injections quotidiennes d'insuline ou l'usage d'une pompe à insuline pour assurer la survie. C'est pourquoi on le qualifie de "insulinodépendant" (DID) (Punthakee et al., 2018). Il se manifeste par la destruction graduelle de la cellule bêta pancréatique, entraînant ainsi une diminution de la production d'insuline. Il représente environ 5 à 10 % des cas de diabète. Cette affection résulte d'une prédisposition génétique, probablement en réaction à un facteur environnemental encore inconnu (Mehida et Melaikia, 2017 ; Zerif, 2017). La présence d'anticorps circulants spécifiques, la prédisposition génétique, principalement associée au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), et le rôle

## **Chapitre I : le diabète sucré**

---

de l'immunité cellulaire suggèrent fortement une origine auto-immune. Ces autoanticorps circulants permettent de prédire l'apparition du diabète chez les populations à risque avant même que la glycémie ne soit élevée (**Todd et Bluestone, 2010**). De nombreuses stratégies d'intervention précoce, avant ou au début du diabète clinique, n'ont pas réussi à ralentir la diminution des cellules bêta. Pour évaluer le risque de diabète de type 1, il est nécessaire d'examiner les antécédents familiaux de la maladie, en considérant le sexe et l'âge des membres de la famille au moment du diagnostic, ainsi que d'analyser le profil immunitaire et les marqueurs génétiques du patient. (**Ekocé et al., 2013 ; Marchand et Thivolet, 2016**).

### **3.2. Diabète type 2**

Le diabète type 2, anciennement nommé Diabète non insulino-dépendant (DNID) est une maladie hétérogène, non auto-immune (**Naim et al., 2020**). Le diabète de type 2 se caractérise par une élévation durable du taux de sucre dans le sang, due à l'incapacité de l'organisme à répondre efficacement à l'insuline, et résultant de deux dysfonctionnements liés, l'insulinorésistance et l'insulino-déficience. Cette hyperglycémie est accompagnée de divers symptômes tels que la soif excessive (polydipsie), une augmentation de la production d'urine (polyurie), la fatigue (asthénie), une augmentation de l'appétit (polyphagie), une perte de poids ou une obésité, et des altérations de la conscience pouvant conduire à un coma fatal. Souvent, le diabète de type 2 reste asymptomatique pendant de nombreuses années, avec près de la moitié des cas non diagnostiqués. Il apparaît généralement après l'âge de 40 ans et représente entre 90 et 95 % des cas de diabète. Sa prévalence augmente en parallèle avec le vieillissement de la population, l'urbanisation, la sédentarité et l'obésité croissante (**Mohammed Aggad et Benarbia, 2019**).

## **4. Etiologie et facteurs de risque du diabète**

Le diabète peut se présenter sous divers types, chacun ayant ses propres causes (**Savard, 2015**). Ci-dessous, nous décrivons les facteurs déclencheurs de chaque type de diabète.

### **4.1. Etiologie du diabète de type 1**

#### **4.1.1. Facteurs environnementaux et génétiques**

Le diabète de type 1 est une condition auto-immune qui se caractérise par la destruction progressive des cellules bêta dans le pancréas, présentes dans les îlots de Langerhans. Bien que nous comprenions de mieux en mieux le processus auto-immun, des incertitudes persistent quant aux déclencheurs, notamment en ce qui concerne les facteurs

## Chapitre I : le diabète sucré

---

environnementaux pouvant jouer un rôle chez les individus à risque. La découverte des marqueurs HLA associés à une prédisposition génétique à développer le diabète de type 1 a été une avancée majeure dans la compréhension de cette maladie complexe (**Abbou et al., 2021**). Cependant, la présence de marqueurs génétiques de prédisposition ne conduit pas automatiquement au développement de la maladie. De plus, l'augmentation marquée de l'incidence du diabète de type 1 dans certains pays ne peut être uniquement attribuée à des facteurs génétiques. Ainsi, des éléments environnementaux comme certaines infections virales, des toxines alimentaires, le recours à l'allaitement artificiel chez les nourrissons ou encore une carence en vitamine D ont été identifiés comme des facteurs potentiels (**Figure 02**) (**Pundziute-Lycka et al., 2002; Weets et al., 2002**). La vitamine D est essentielle pour maintenir la tolérance du corps envers ses propres tissus et pour prévenir les réponses auto-immunes. Il est également notable qu'un site de réponse à la vitamine D existe dans la région promotrice du gène HLA-DRB1\*0301. Les cellules du système immunitaire infiltrent les îlots pancréatiques, phénomène appelé insulite, où elles peuvent exercer une action cytotoxique sur les cellules et provoquer une inflammation chronique (**Daems et al., 2019**).

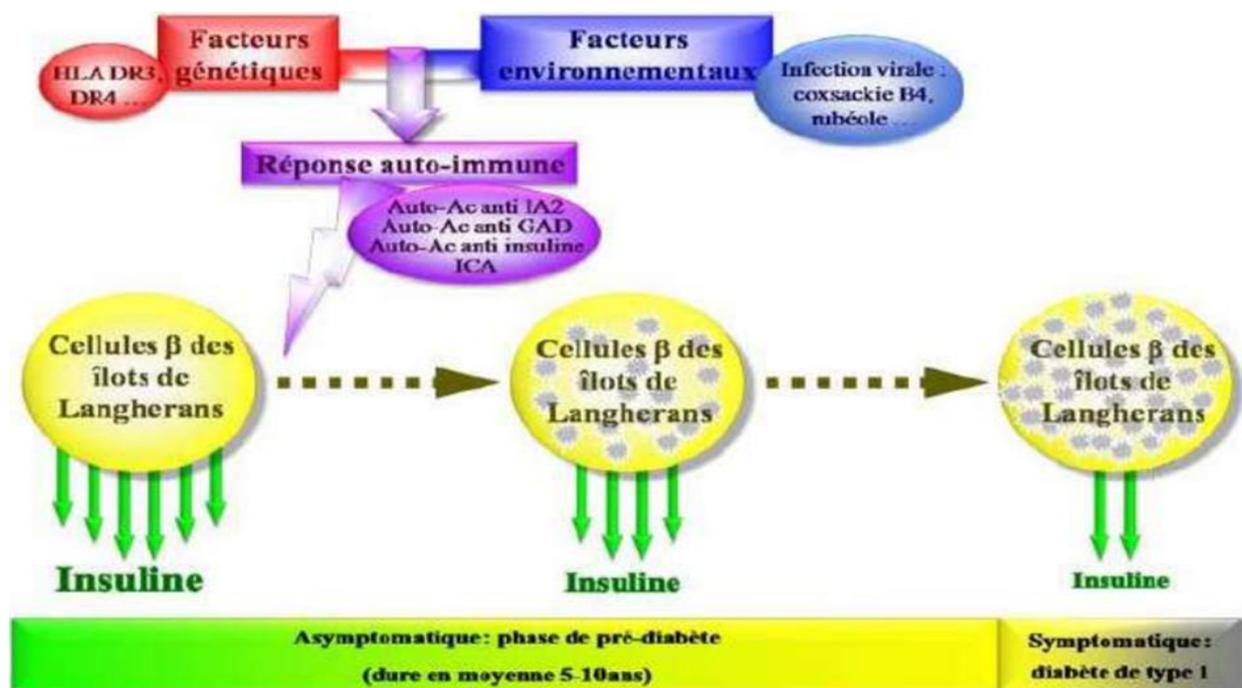
### 4.1.2. Infections virales

Outre les influences génétiques sur le diabète insulino-dépendant, les chercheurs explorent de manière active les facteurs environnementaux, en particulier viraux, susceptibles d'être impliqués dans son développement (**Figure 2**). Les entérovirus sont parmi les principaux candidats, étant donné que leur présence génomique a été observée chez de nombreux patients récemment diagnostiqués, et des études expérimentales ont confirmé leur capacité à déclencher le diabète dans certains modèles (**Geravandi et al., 2020**). Les entérovirus ciblent spécifiquement la cellule bêta du pancréas, entraînant une diminution de la synthèse d'insuline. En outre, ils pourraient déclencher une réaction auto-immune en imitant certains antigènes viraux similaires à ceux présents dans la cellule bêta pancréatique, ce qui provoque une attaque du système immunitaire contre ces cellules. (**Dubois-Laforgue et Timsit, 2000 ; Van Belle et al., 2011**). Par ailleurs, l'infection persistante par le virus de l'hépatite C (VHC) est liée à une hausse de l'incidence de l'insulinorésistance et du diabète sucré. Entre 10 % et 30 % des patients porteurs d'une infection chronique par le VHC développent un diabète sucré, selon le degré de l'atteinte hépatique. Les altérations métaboliques associées à cette infection semblent résulter de l'effet direct du virus C sur les voies de signalisation de l'insuline. L'infection par le VHC accentue l'insulinorésistance, de manière indépendante des autres caractéristiques du syndrome métabolique (**Petit, 2018**).

# Chapitre I : le diabète sucré

## 4.1.3. Facteurs immunitaires

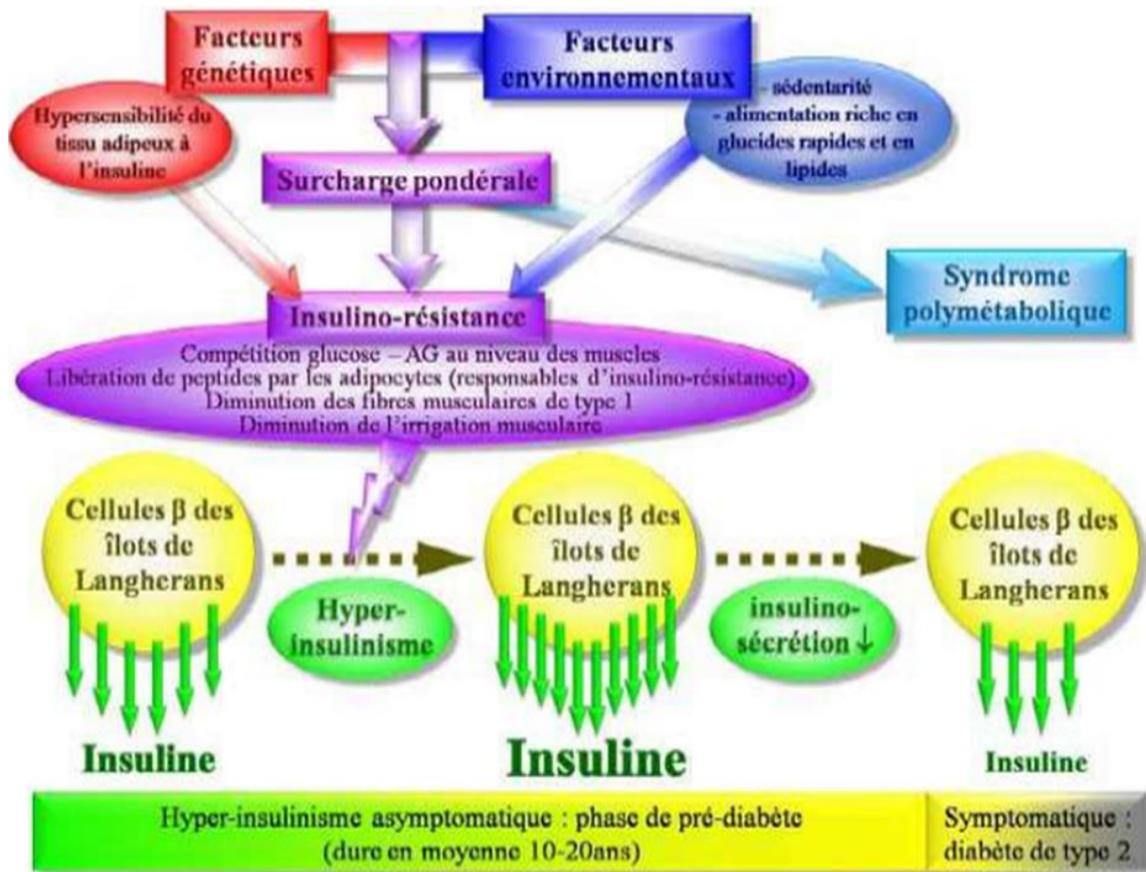
Le diabète de type 1 peut être lié à d'autres troubles auto-immuns tels que les maladies thyroïdiennes, la maladie cœliaque et certains types d'anémie. Ces maladies sont généralement déclenchées par des anticorps impliqués dans le processus auto-immun tels que : les anticorps anti-îlots (ICA), les anticorps anti-GAD (anticorps dirigés contre une enzyme ubiquitaire exprimée au niveau des cellules pancréatiques dans les processus auto-immun), les auto-anticorps anti-insuline (retrouvés surtout chez l'enfant), l'anticorps anti-IA2 (anticorps dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules bêta de Langerhans) (Figure 2) (Allan, 2008 ; Carneir et Dumont, 2009 ; Grimaldi et Hartemann-Heutier, 2013; Dubois, 2010).



**Figure 2** : Interaction entre facteurs génétiques, environnementaux et système immunitaire lors de la destruction auto-immune des cellules  $\beta$  de Langerhans (01).

## 4.2. Etiologie du diabète type 2

Le diabète de type 2, aussi appelé diabète non insulino-dépendant, est la forme la plus répandue de diabète, touchant environ 90 % des cas. Il survient généralement chez les adultes de 40 ans et plus, avec comme principaux facteurs de risque le surpoids, l'obésité et le manque d'activité physique. Contrairement au diabète de type 1, le diabète de type 2 est davantage lié à des facteurs environnementaux qu'à des prédispositions génétiques (Slama, 2000). Parmi ces facteurs nous pouvons citer (Figure 3) :



**Figure 3:** Interaction entre facteurs génétiques et environnementaux dans la pathogénèse du diabète de type2 (01).

### ▪ Obésité

L'indice de masse corporelle (IMC) est utilisé pour mesurer l'obésité en divisant le poids (en kilogrammes) par le carré de la taille (en mètres). Un IMC égal ou supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> est le seuil définissant l'obésité chez les adultes des deux sexes (Amelus, 2016). L'IMC, ou Indice de Quételet (BMI : body mass index), est largement utilisé comme référence internationale. Il est calculé pour évaluer le pourcentage de graisse corporelle et le risque de décès (Logue et al., 2011).

Ainsi, La définition de l'obésité se base principalement sur les risques pour la santé plutôt que sur la quantité absolue de graisse corporelle (Boirie, 2009). Pour les adultes, on prend actuellement en compte que:

- L'intervalle de l'IMC associé au moindre risque pour la santé est situé entre 18,5 et 24,9 kg/m<sup>2</sup> et le « surpoids » correspond un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m<sup>2</sup> ;
- L'obésité est définie par un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>.

## Chapitre I : le diabète sucré

---

- L'obésité sévère par un IMC  $> 35 \text{ kg/m}^2$  et  $< 40 \text{ kg/m}^2$  et « l'obésité massive » par un IMC  $> 40 \text{ kg/m}^2$ .

Les changements dans l'équilibre métabolique contribuent à une détérioration graduelle du métabolisme des glucides, en particulier la diminution de la fonction de la cellule bêta du pancréas. Les caractéristiques biologiques du diabète chez les individus obèses incluent une hyperglycémie prolongée, une dyslipidémie, un excès d'acides gras et de triglycérides circulants, ainsi que des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires associées à l'insulinorésistance (**Wandell et al., 2014**). Une élévation chronique de la glycémie présente un risque toxique pour divers tissus et organes, y compris les cellules bêta (phénomène de glucotoxicité). De même, une exposition prolongée des cellules bêta à des concentrations anormalement élevées d'acides gras induit des altérations morphologiques et fonctionnelles (phénomène de lipotoxicité), particulièrement lorsque l'hyperlipidémie et l'hyperglycémie sont simultanées. Enfin, Plusieurs études ont indiqué que l'obésité abdominale est liée à un état inflammatoire de faible intensité persistant, ce qui joue un rôle dans le développement de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2. (**Bernard et al., 2013**). L'insulinorésistance est un trait commun au diabète de type 2 et à l'obésité ; elle résulte d'une diminution de la réactivité de l'insuline dans les tissus cibles tels que le foie, les tissus adipeux et les muscles squelettiques. (**Tan-Chen et al., 2020**). Le surplus de poids ou la prise de poids favorisent l'accumulation de graisse dans la région abdominale, identifiable cliniquement par un tour de taille excessif, contribuant ainsi à l'insulinorésistance. De plus, une sécrétion augmentée d'adipokines telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine 6 et la résistine pourrait également participer à ce mécanisme (**Stumvoll et al., 2005**). À l'inverse, le tissu adipeux sécrète moins d'adiponectine insulino-sensibilisatrice au cours de l'obésité (**Kadowaki et al., 2006**).

- **Âge**

La prévalence du diabète diminue après 75 ans en raison d'une surmortalité liée à la maladie, avec la majorité des patients âgés entre 55 et 75 ans. Cependant, l'augmentation de l'espérance de vie joue également un rôle dans cette épidémie. Toutefois, le diabète est très présent chez les enfants (**Sinha et al., 2002**). 25 % des enfants obèses présentent une intolérance au glucose détectée par des tests d'hyperglycémie orale, tandis que 4 % des adolescents développent un diabète de type 2. Avec l'avancée en âge, il y a une diminution naturelle de la sécrétion d'insuline, une réduction de la masse musculaire qui consomme le

## Chapitre I : le diabète sucré

---

glucose, et peut-être une diminution de la sensibilité à l'insuline, tous ces facteurs favorisant l'apparition de la maladie (**Rigalleau et al., 2003**).

### ▪ Glycémie

Les études prospectives ont démontré qu'un niveau de glycémie légèrement inférieur au seuil définissant le diabète, aussi bien à jeun qu'après un test de tolérance au glucose, était associé à un risque nettement accru de développer la maladie (**Klaa et Menia, 2022**).

### ▪ Facteurs génétiques

La présence d'un membre atteint de diabète de type 2 au sein d'une famille augmente le risque de survenue de la maladie chez les autres membres de cette famille, ce qui suggère une composante génétique dans le développement du diabète de type 2 (**Lange, 2004**). Des études ont révélé l'influence des variations génétiques sur la régulation de la sécrétion d'insuline et son interaction avec les tissus cibles, soulignant ainsi l'importance de la génomique nutritionnelle dans la susceptibilité au diabète de type 2 (DT2), son évolution et l'obésité. Cette branche de la science explore comment les nutriments, qu'ils soient macro ou micronutriments ainsi que le stress et les toxines provoquent la modification et l'expression des gènes qui contrôlent le métabolisme et l'équilibre énergétique. Cette modification peut être, soit transitoire, soit permanente, et donc transmissible à la génération suivante (**Figure 04**) (**Bernard et al., 2013**).

### ▪ Grossesse

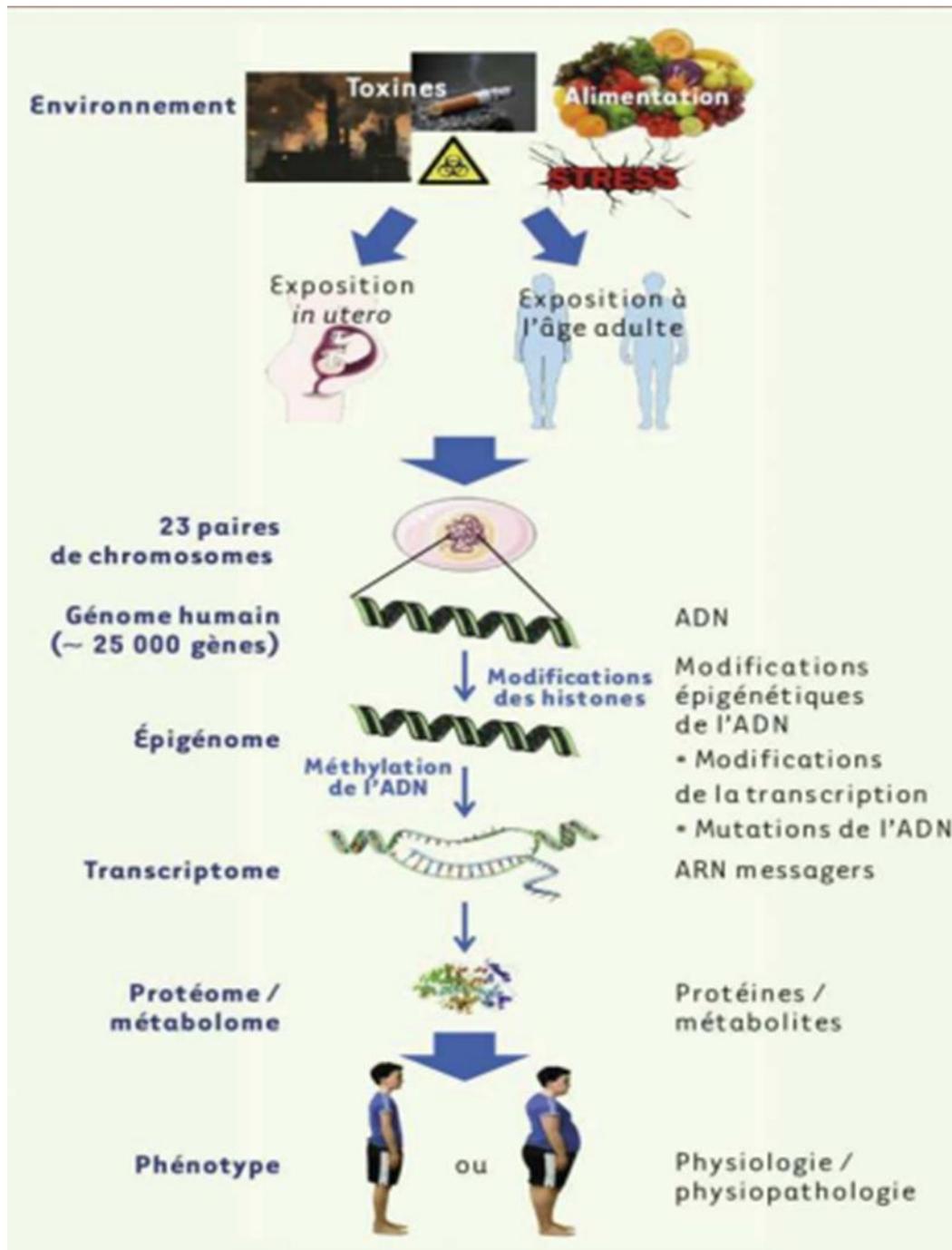
Le diabète gestationnel peut être identifié dès la 24<sup>ème</sup> semaine de grossesse par un test de glycémie à jeun. Environ 3 % des femmes enceintes en sont affectées, mais il tend à disparaître après l'accouchement. Cependant, il constitue un facteur de risque accru de diabète de type 2 à l'avenir, tout comme la naissance d'un enfant de plus de 4 kg (**Grimaldi, 2020**).

Le diabète gestationnel se manifeste par une intolérance au glucose détectée pour la première fois pendant la grossesse. Sa prévalence varie considérablement mais augmente dans le monde entier, en raison de l'épidémie croissante d'obésité et de diabète. Sa physiopathologie est similaire à celle du diabète de type 2, impliquant une résistance accrue à l'insuline suivie d'un déficit de la fonction des cellules bêta pancréatiques (**Zhu et Zhang, 2016**). Les mesures hygiéno-diététiques restent la principale approche thérapeutique, complétée par l'insulinothérapie en cas de besoin. Un suivi post-partum est indispensable pour

les patientes en raison du risque élevé de développer un diabète dans le futur (**Pirson et al., 2016**).

- **Hypertension artérielle**

Le diabète et l'hypertension artérielle (HTA) sont fréquemment associés en raison de plusieurs facteurs communs tels que le surpoids, l'obésité et la sédentarité. Environ 80 % des personnes atteintes de diabète de type 2 ont également de l'hypertension, et vice versa. Souvent, l'hypertension se manifeste même avant l'apparition du diabète. De plus, le diabète peut contribuer à la rigidité des artères, augmentant ainsi la pression artérielle (**Bonnet, 2013**). La pathogenèse de l'hypertension chez les diabétiques est complexe, impliquant divers facteurs biologiques, environnementaux et une prédisposition génétique. Par conséquent, l'hypertension chez les diabétiques est associée à un risque accru de complications et de problèmes de santé. Les diabétiques dont la pression artérielle n'est pas contrôlée (c'est-à-dire avec une valeur cible de moins de 130/80 mm Hg) ont un risque de mortalité et de morbidité plus élevé (**Campbell et al., 2011**). Il est crucial de prendre en compte simultanément, sans établir de priorité, la pression artérielle, la glycémie et le taux de LDL-cholestérol, tout en modifiant les habitudes hygiéno-diététiques et d'identifier précocement les patients les plus à risque et de commencer rapidement un traitement combiné avec des objectifs de traitement stricts (**Yannoutsos et al., 2012**).



**Figure 4:** Association entre les facteurs de risques génétiques et les modifications épigénétiques (Bernard *et al.*, 2013)

*Stress oxydatív*

### 1. Définition

Le stress oxydant se caractérise par une accumulation excessive de radicaux libres dans l'organisme, résultant en un déséquilibre entre les espèces réactives de l'oxygène et les mécanismes de défense antioxydants. Ce déséquilibre peut être induit par divers facteurs tels que le stress chronique, l'inflammation persistante, et l'exposition à des agents toxiques environnementaux (**Pincemail et al., 2002 ; Brenneisen et al., 2005**). Des recherches ont révélé que les facteurs alimentaires, en particulier les micronutriments, jouent un rôle dans la régulation de ce processus (**Berger, 2006**).

Le terme "prooxydant" fait référence à toute substance réactive à l'oxygène et à l'azote, qu'elle soit sous forme radicale ou non radicale (**Achach, 2006**).

### 2. Radicaux libres

Un radical libre est une entité chimique, qu'il s'agisse d'une molécule ou d'un atome, qui possède un ou plusieurs électrons célibataires et peut exister de manière autonome. Ces radicaux libres sont instables et hautement réactifs, avec une durée de vie très brève. Pour atteindre la stabilité, ils ont toujours tendance à remplir leur orbitale en capturant un électron, généralement par l'oxydation d'un autre composé (**Malardé, 2012**). Cette capacité rend les radicaux libres capables d'interagir avec diverses molécules et éléments constitutifs des cellules, tels que l'acide nucléique, les lipides, les protéines et les glucides (**Merabet et al., 2007**).

#### 2.1. Types des radicaux libres

Dans les systèmes biologiques, les espèces les plus significatives de radicaux libres sont les espèces réactives de l'oxygène (ROS, pour "reactive oxygen species") et les espèces réactives de l'azote (RNS, pour "reactive nitrogen species") (**Ré et al., 2005**).

##### 2.1.1. Espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Même si l'oxygène est nécessaire à la vie, il peut avoir des effets nocifs sur l'organisme en créant des radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (**Haleng et al., 2007**).

Les "ERO" peuvent être sous forme de radicaux ou non, et elles sont plus réactives énergétiquement que l'oxygène moléculaire. Leur formation peut être déclenchée par divers facteurs, qu'ils soient internes comme les réactions enzymatiques ou externes tels que l'exposition aux rayons UV et la présence de traces de métaux (**Henri, 2010**).

## Chapitre II : Stress oxydatif

---

### 2.1.1.1. Espèces radicalaires

#### ➤ Radical super oxyde ( $O^{\cdot-}$ )

Sa production intervient dans les réactions métaboliques cellulaires, soit par auto-oxydation, soit grâce à l'action d'enzymes comme les oxydases (**Boyer, 2016**).

#### ➤ Radical hydroxyle ( $OH^{\cdot}$ )

Il apparait lors de diverses réactions chimiques cellulaires impliquant l'hydrogène, étant ainsi parmi les radicaux libres les plus réactifs (**Boussayoud et Chaibeddra, 2021**).

### 2.1.1.2. Espèces non radicalaires

D'après la classification de **Haton (2005)**, ils ne sont pas considérés comme des radicaux proprement dit, mais ils demeurent toxiques et ont la capacité de réagir pour engendrer d'autres radicaux libres : Oxygène singulier ( $^1O_2$ ), Peroxyle ( $ROO^{\circ}$ ), Peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), Hypochloreux ( $HOCl$ ) et l'Hydro peroxyde organique ( $ROOH$ ).

### 2.1.2 Espèces réactives de L'azote (ERN)

#### 2.1.2.1. Monoxyde d'azote ( $NO^{\cdot}$ )

Le monoxyde d'azote est un radical libre présent partout et sous forme gazeuse, hautement diffusible. Il est produit à partir de la L-arginine par les NO synthèses (NOS), en utilisant des cofacteurs tels que le NADPH, le FAD, la calmoduline et la tétrahydrobioptérine ( $BH_4$ ) (**Gardès-Albert, 2006**).

## 2.2. Source des radicaux libres

### 2.2.1. Source externe

Plusieurs éléments favorisent la production de radicaux libres, notamment la pollution atmosphérique, la fumée de cigarette, la consommation d'alcool, un taux élevé de sucre dans le sang, une alimentation riche en acides gras polyinsaturés, l'exposition aux radiations, un apport excessif ou insuffisant en oxygène dans le corps, des exercices physiques intenses et prolongés, une surconsommation ou une insuffisance d'antioxydants (**Favier, 2003**).

### 2.2.2. Source interne

Les (ROS) sont générées par diverses enzymes telles que la NADPH oxydase (NOXs), l'acide lipoxygénase, les cyclo-oxygénases, les lipoxygénases, le cytochrome P450, la NO

## Chapitre II : Stress oxydatif

---

synthèse endothéliale et les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale (**Drummond et al., 2000**). Environ 2 % de l'oxygène utilisé au niveau mitochondrial est converti en espèces réactives de l'oxygène (ERO) (**Chima et Kebir, 2023**). La production de monoxyde d'azote (NO·) est réalisée par la transformation de la L-arginine en L-citrulline en deux étapes : commençant par l'hydroxylation d'un azote du groupe guanidine de la L-arginine en formant un composé intermédiaire instable appelé Ng-OH-L-arginine, qui se décompose ensuite en L-citrulline et en monoxyde d'azote (NO·) (**Darblade et al., 2000**).

### 2.3. Rôles des radicaux libres

Les radicaux libres sont impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques essentielles, telles que la phagocytose et la régulation de la croissance (**Belafrites et al., 2008**), ils contribuent au fonctionnement de certaines enzymes, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à l'apoptose des cellules tumorales, à la régulation de la dilatation capillaire, au fonctionnement des neurones, notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule, et à la régulation des gènes (**Favier, 2003**). Les radicaux libres jouent un rôle dans la production d'énergie et la signalisation intracellulaire. Cependant, un déséquilibre peut survenir, soit par manque d'antioxydants, soit par une surproduction de radicaux, ce qui est connu sous le nom de "stress oxydant" (**Ardestani et Yazdanparast, 2007**). Certains radicaux libres visent les mitochondries, perturbant ainsi leur capacité à générer de l'énergie. D'autres s'attaquent à l'ADN (**Bechan et al., 2014**).

## 3. Cibles biologiques du stress oxydant

L'excès de radicaux libres entraîne des dommages directs sur les molécules biologiques, tels que l'oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides et des glucides. De plus, il provoque des dommages secondaires en libérant des métabolites cytotoxiques et mutagènes, en particulier lors de l'oxydation des lipides. En réponse à ces composés anormaux, l'organisme peut produire des anticorps, mais ceux-ci peuvent malheureusement devenir des auto-anticorps, déclenchant ainsi une troisième phase d'attaque chimique (**Favier, 2003**).

### 3.1. Lipides

Les acides gras polyinsaturés, tels que l'acide linoléique ou l'acide icosapentaénoïque, sont les principales cibles des espèces réactives de l'oxygène (ROS) en raison de leurs multiples liaisons doubles. Les réactions radicalaires entraînent la peroxydation lipidique, responsable du rancissement, notamment en milieu *in vitro* (**Daniel, 2014**).

## Chapitre II : Stress oxydatif

---

### 3.2. ADN

La guanosine, l'une des quatre bases constitutives de l'ADN, est vulnérable à l'attaque des espèces réactives de l'oxygène (ERO), se convertissant en 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OHdG). Lors de la réplication de l'ADN, le couplage de la 8-OHdG avec l'adénine induit une mutation G-T dans le brin complémentaire de l'ADN (**Pincemail et al., 2009**).

### 3.3. Protéines

Les acides aminés présentent des sensibilités variables aux espèces réactives de l'oxygène (ERO). Les plus réactifs incluent l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine. L'attaque radicalaire d'un acide aminé conduit à l'oxydation de certains résidus, entraînant la formation de groupes carbonylés, des ruptures de chaînes peptidiques et la formation de ponts bi-tyrosine intra- et inter-chaînes. La plupart de ces dommages sont irréparables et peuvent entraîner des altérations fonctionnelles significatives, telles qu'une incapacité à reconnaître un ligand par un récepteur ou une perte d'activité enzymatique. Certaines protéines oxydées ne sont que peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent tant dans les cellules ainsi que dans le milieu extracellulaire (**Haleng et al., 2007**).

### 3.4. Lipoprotéines

Lorsque les lipoprotéines circulantes subissent une attaque radicalaire, cela conduit à la formation de LDL oxydées, qui sont ensuite captées par des récepteurs spécifiques présents sur les macrophages. Contrairement à d'autres récepteurs, l'activité de ceux-ci n'est pas régulée par la concentration intracellulaire en cholestérol. Ce processus entraîne progressivement la transformation des macrophages en cellules spumeuses, ce qui joue un rôle crucial dans les premières phases de l'athérosclérose. De plus, ces LDL oxydées ont des propriétés immunogènes, et les complexes immuns ainsi formés peuvent déclencher la voie classique du complément et induire la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (**Haleng et al., 2007**).

### 3.5. Sucres

En présence de métaux, l'oxydation du glucose peut générer des céto-aldéhydes, du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et des anions superoxydes (OH<sup>•</sup>). Cela peut également entraîner

la fragmentation des protéines et leur glycation par liaison avec les céto-aldéhydes (**Bennouar et al., 2022**).

### 4. Les Antioxydants

#### 4.1. Définition

Les antioxydants sont des composés chimiques qui ont la capacité de neutraliser ou de réduire les dommages provoqués par les radicaux libres dans le corps, tout en contribuant à maintenir des concentrations d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) non toxiques au sein des cellules (**Favier, 2003**). Ces composés sont employés pour prévenir le processus de vieillissement, ainsi que de nombreuses affections cardiovasculaires et neurodégénératives, ainsi que l'inflammation, résultant de la surproduction de radicaux libres. Ils sont également ajoutés aux aliments pour prévenir le rancissement et la décoloration, généralement causés par l'oxydation induite par l'exposition à l'oxygène, à la lumière, à la chaleur et éventuellement à certaines enzymes (**Scarim et al., 2019**).

Les antioxydants englobent une grande variété de substances, comprenant des petites molécules liposolubles telles que la vitamine E et le  $\beta$ -carotène, ou hydrosolubles comme la vitamine C et l'acide urique, ainsi que des protéines dotées d'une activité enzymatique telles que le super oxyde dismutase, le glutathion peroxydase, la catalase, etc. Ils peuvent également être non enzymatiques, agissant comme des chélateurs de métaux. Ces antioxydants peuvent être produits naturellement par l'organisme (endogène) ou provenir de sources externes (exogène), et ils peuvent être d'origine naturelle ou synthétique (**Guo et al., 2006**).

#### 4.2. Classification des antioxydants

Les principales sources des antioxydants sont :

##### 4.2.1. Antioxydants enzymatiques

Ce sont des antioxydants endogènes constituent la première barrière de défense de notre organisme contre les ERO (**Baba et Mc-Grath, 2008 ; Bensakhria, 2018**).

##### 4.2.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)

La SOD est une métalloprotéine qui agit en éliminant l'anion super oxyde par un processus de dismutation. Ce mécanisme entraîne la formation d'une molécule d'oxygène et d'une molécule de peroxyde d'hydrogène à partir de deux molécules de super oxyde (**Hocine et Gorine, 2017**).



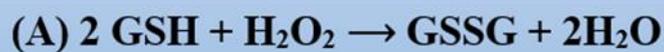
### 4.2.1.2. Catalase (CAT)

Cette enzyme est principalement présente dans les peroxysomes, les hépatocytes, les érythrocytes et les tissus rénaux. Elle favorise la conversion du peroxyde d'hydrogène en oxygène et en eau (Mahieddine, 2017).



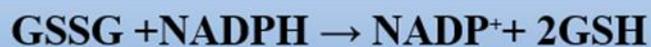
### 4.2.1.3. Glutathion peroxydases (GPx)

Les glutathion peroxydases favorisent la réduction du peroxyde d'hydrogène (A) en oxydant deux molécules de glutathion GSH réduites en GSSG. De manière plus générale, elles assurent la conversion des hydro peroxydes organiques, notamment des lipides de type ROOH, en alcools (ROH) (B) (Dubois, 2015).



### 4.2.1.4. Glutathion réductase (GR)

La glutathion réductase participe de manière indirecte à la défense antioxydants en régénérant le glutathion réduit (GSH) à partir du glutathion oxydé (GSSG), en utilisant le NADPH comme donneur d'électrons. Étant donné que la concentration cellulaire en glutathion est limitée, il est essentiel de le maintenir réduit en permanence pour que la glutathion peroxydase puisse continuer à fonctionner efficacement (Garait, 2006).



### 4.2.1.5. Thioridoxine peroxydases (Trx)

Il s'agit d'une sélénoenzyme dépendante du NADPH qui est responsable de la réduction et de l'élimination du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), des hydro peroxydes organiques (ROOH) et du peroxyde d'azote (ONOO<sup>-</sup>) (Bensakhria, 2018).



### 4.2.2. Antioxydants non enzymatiques

Certains composés chimiques de faible poids moléculaire agissent comme antioxydants sans jouer de rôle catalytique. On distingue deux catégories : les antioxydants non enzymatiques endogènes, que la cellule eucaryote est capable de synthétiser, et les antioxydants non enzymatiques exogènes, provenant de l'alimentation (Sharifi et al., 2020).

#### 4.2.2.1. Antioxydants non enzymatiques endogènes

Il existe plusieurs agents réducteurs endogènes capables de protéger l'organisme contre les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Parmi les plus importants figurent le glutathion, la bilirubine, l'acide urique, la coenzyme Q, la mélatonine et l'acide lipoïque (Sharifi et al., 2020).

##### ❖ Glutathion (GSH)

Le glutathion, un tri peptide, participe à de nombreux processus intracellulaires. Son rôle dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène et d'autres hydro peroxydes par voie enzymatique est bien établi, tout comme son implication dans la protection des lipides, des protéines et des acides nucléiques contre l'oxydation (Delattre et al., 2005 ; Hervé, 2006).

##### ❖ Acide urique

L'acide urique résulte de l'accumulation finale du catabolisme des purines et est notable dans le plasma humain avant son excrétion par les reins (Lacolley et al., 2007). Sous forme d'urate dans un environnement physiologique, l'acide urique démontre des propriétés antioxydants contre les radicaux hydroxyles (HO<sup>•</sup>) et les peroxydes organiques (RO<sub>2</sub>) *in vitro* (Delattre et al., 2005).

### ❖ Bilirubine

Elle existe sous deux formes, oxydée et réduite, capable de neutraliser les radicaux hydroxyles ( $\text{HO}\bullet$ ), peroxydes organiques ( $\text{ROO}\bullet$ ), hypochlorites ( $\text{HOCl}\bullet$ ) et l'oxygène singulet ( $\text{O}_2\cdot$ ) (**Packer et al., 2001**). De plus, il peut chélate les métaux lourds tels que le fer et le cuivre, et régénérer certains antioxydants endogènes et exogènes comme les vitamines C et E (**David, 2015**).

#### 4.2.2.2. Antioxydants non enzymatiques exogènes

Étant donné que leurs principales voies de synthèse se trouvent souvent uniquement dans les cellules microbiennes ou végétales, les antioxydants exogènes doivent être constamment apportés par l'alimentation (**Sharifi et al., 2020**). De nombreux composés présents dans notre alimentation, tels que les vitamines, les nutriments et les composés naturels, sont considérés comme des antioxydants (**Laib et Megag, 2020**).

Les antioxydants exogènes les plus populaires sont :

#### ✚ Vitamine C

L'acide ascorbique, plus communément appelé vitamine C, est un antioxydant puissant caractérisé par ses propriétés hydrosolubles. Il agit en inhibant la peroxydation des lipides dans le plasma (**Fatmi, 2014**).

Présente dans le cytosol et dans le liquide extracellulaire, la vitamine C a la capacité de capturer directement les radicaux libres tels que  $\text{l'O}_2\cdot$  et  $\text{l'OH}\cdot$ . En plus de sa fonction dans la production de vitamine E, elle peut réduire d'autres biomolécules oxydées et agir comme un piège direct pour les radicaux libres (**Evans et al., 2002**).

#### ✚ Vitamine E

La vitamine E, faisant partie de la famille des tocophérols, est une molécule naturelle lipophile présente dans l'alimentation (**Toussaint et al., 2003**). En tant que substance liposoluble, elle se lie aux membranes cellulaires, ce qui lui permet de piéger les radicaux libres et d'empêcher la propagation des réactions de peroxydation lipidique (**Evans et al., 2002**).

### **β-Carotène**

Outre son rôle de précurseur de la vitamine A, elle a également la capacité de piéger les molécules d'oxygène singulet. On la retrouve dans les légumes verts, les épinards, la salade, les carottes, les abricots, le melon, la papaye et d'autres fruits jaunes (**Ahmet, 2003**).

### **Sélénium**

Le sélénium (Se) est un élément minéral essentiel pour l'organisme, jouant un rôle crucial dans la protection des cellules et de leurs composants contre les dommages causés par les radicaux libres. De plus, il agit en tant qu'agent de détoxification et de neutralisation des métaux lourds tels que le cadmium, le mercure et le plomb, tout en activant l'oxydation des xénobiotiques organiques. Le sélénium (Se) se trouve dans les aliments riches en protéines animales tels que la viande, les œufs, les poissons et le lait, ainsi que dans les céréales et certains fruits secs (**Delattre et al., 2005**).

### **Polyphénols**

Ces composés peuvent exercer une action en tant qu'antioxydants en prévenant la formation d'espèces radicalaires. Ils y parviennent en inhibant les enzymes impliquées dans la production de radicaux libres, telles que la xanthine oxydase et la protéine kinase C, en chélatant les métaux lourds, ou en agissant comme donneurs d'hydrogène dans les milieux aqueux ou lipidiques (**RochaGuzman et al., 2007**).

Les plus courants parmi ces composés sont les anthocyanes, les tanins et les flavonoïdes ; ces derniers étant dotés d'une activité biologique significativement influencée par le type et la position des substituants, en particulier la présence des groupes hydroxyles (**Boizot et Charpentier, 2006 ; Bouchouka, 2016**).

## **5. Maladies liées au stress oxydatif**

Le stress oxydatif est impliqué dans un large éventail de maladies, soit en tant que déclencheur, soit en contribuant à leurs complications. La plupart des maladies liées au stress oxydatif surviennent avec l'âge, car le processus de vieillissement diminue les capacités de défense antioxydants (**Sohal et al., 2002**).

Le stress oxydatif est également un facteur qui favorise l'émergence de maladies multifactorielles telles que le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires (**Florence, 2016**).

Les principales causes de ce stress oxydatif peuvent être soit nutritionnelles, dans le cas de carences en vitamines et oligo-éléments, ou au contraire de surcharges en facteurs pro-oxydants tels que le fer et les acides gras. Elles peuvent aussi être accidentelles, résultant d'une inflammation, d'une exposition à des xénobiotiques pro-oxydants, ou avoir une origine génétique. Souvent, une combinaison de ces différents facteurs contribue au mécanisme pathogène (Berger, 2006).

### 6. Implication du stress oxydant dans le diabète (Glucotoxicité liée à l'hyperglycémie)

De nombreuses affections, dont le développement est lié au stress oxydant, ont été identifiées. Outre les maladies cardiovasculaires, où l'oxydation des lipides est impliquée, et le cancer, où l'oxydation de l'ADN joue un rôle crucial, des avancées significatives ont été réalisées dans le domaine du diabète, notamment en ce qui concerne l'obésité et le syndrome métabolique (Haleng *et al.*, 2007).

Plusieurs mécanismes pathogéniques contribuent à accroître le stress oxydant et semblent jouer un rôle dans l'apparition des complications liées au diabète (Figure 5) (Haleng *et al.*, 2007).

#### 6.1. Activation de la voie des polyols

En situation d'hyperglycémie, l'hexokinase, responsable de la phosphorylation du glucose pour son utilisation dans les voies de la glycolyse et des pentoses phosphates, atteint sa saturation. Par conséquent, le glucose est converti en sorbitol puis en fructose, respectivement par l'action de l'aldose réductase et du sorbitol déshydrogénase. Ces réactions entraînent une augmentation du rapport NADH/NAD<sup>+</sup>, ce qui inhibe la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase et accentue la formation de produits de glycation avancée (AGE). De plus, les niveaux cellulaires de NADPH (nicotinamide dinucléotide phosphate réduit), une coenzyme nécessaire à l'activité de la glutathion réductase pour la régénération du GSH, ainsi qu'à l'activité de l'ascorbate réductase et de la NO-synthase, diminuent, entraînant une réduction des capacités antioxydants (Haleng *et al.*, 2007).

#### 6.2. Production de produits terminaux de glycation (AGE)

Le glucose peut interagir aisément avec les groupements aminés libres des protéines, créant ainsi des composés appelés "produits d'Amadori". Ces derniers sont assez instables et évoluent en produits avancés de glycation (AGE) ou produits de Maillard. Des études récentes

## Chapitre II : Stress oxydatif

ont démontré que les AGE, présents en concentrations élevées dans la rétine et les glomérules rénaux, contribuent significativement au développement de complications associées au diabète (Haleng *et al.*, 2007).

### 6.3 Auto-oxydation du glucose

En présence de fer, le glucose subit une oxydation, engendrant la formation d'époxydes d'oxygène (EOA), ainsi que la production de la forme aldéhyde du glucose, le glyoxal. Cette substance se lie rapidement aux protéines contenant un résidu de carboxyméthyllysine (CML). Ce groupe a une forte affinité pour le cuivre, déclenchant ainsi des réactions de type Fenton qui génèrent des radicaux libres : cela entraîne une augmentation de la peroxydation lipidique. Ce processus pourrait expliquer en partie l'association fréquente du diabète avec des complications cardiovasculaires (Haleng *et al.*, 2007).

### 6.4. Activation de la protéine kinase C (PKC)

L'élévation du taux de glucose à l'intérieur des cellules provoque l'activation de la PKC, ce qui contribue aux perturbations des flux sanguins locaux. Ces perturbations résultent de la diminution du monoxyde d'azote (NO·) et/ou de la libération d'endothéline-1 (Haleng *et al.*, 2007).

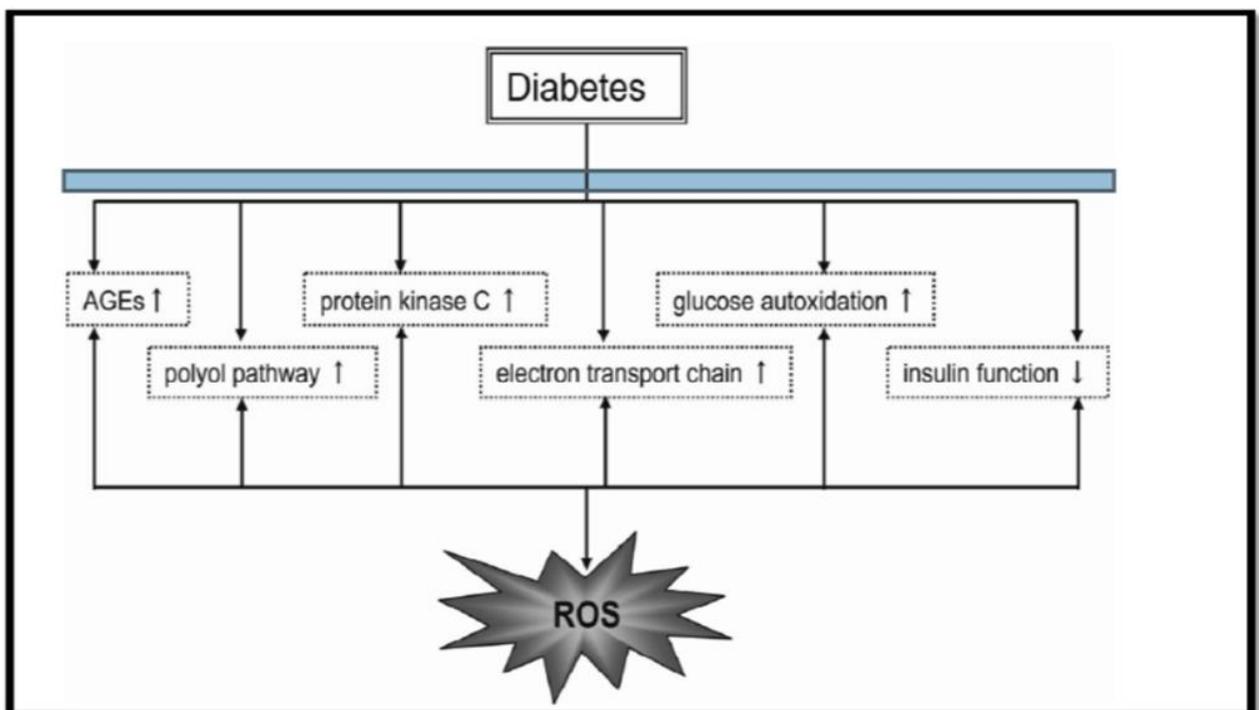


Figure 5 : Relation entre diabète et stress oxydatif (Yasuhiro *et al.*, 2009)

*Les plantes  
médicinales et La  
phytothérapie*

## Chapitre III : Les plantes médicinales et La phytothérapie

---

Depuis des temps immémoriaux, les plantes ont été utilisées comme la première source de médicaments pour les humains, et elles ont persisté à offrir à l'humanité de nouveaux et originaux remèdes thérapeutiques (**Mahfoufi, 2019**). Durant ces dernières décennies, la recherche en phytothérapie devient une des plus grandes préoccupations scientifiques (**Baroukiet al., 2022**). En effet, l'OMS a développé une stratégie visant à optimiser l'utilisation de la médecine traditionnelle en tant que source de soins de santé et à garantir la préservation des ressources naturelles, particulièrement celles liées aux plantes médicinales (**OMS, 2002**).

### 1. Phytothérapie

La phytothérapie provient étymologiquement de deux mots grecs « phyton » qui signifie plante et « therapein » qui signifie soigné (**Carillon, 2009**). Les premières traces de l'utilisation des plantes médicinales ont été découvertes en Chine, 5000 ans avant Jésus-Christ. Il existe 250000 espèces de plantes sur terre dont plus de 85000 espèces sont médicinales (**Sangeeta et al., 2016**). Ces dernières sont toutes des plantes qui contiennent une ou plusieurs substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse des drogues utiles (**Sofowora, 2010**). Selon l'OMS, plus de 80% de la population mondiale ont recours à la médecine et à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de santé (**Sangeeta et al., 2016**).

Dans le domaine de soin par les plantes, deux tendances majeures se distinguent :

- ✓ **Phytothérapie traditionnelle** : cette approche reprend des usages ancestraux, empiriques et qui repose sur une démarche holistique, elle utilise les effets de la plante totale sur l'individu dans sa globalité (**Carillon, 2009**).
- ✓ **Phytothérapie moderne** : ce concept s'appuie sur des connaissances biochimiques, cherchant à soulager des symptômes grâce à des principes actifs identifiés, testés cliniquement et contenus dans les plantes médicinales (**Sangeeta et al., 2016**).

### 2. Métabolites secondaires

La montée en puissance de la phytothérapie moderne a souligné le rôle crucial des métabolites végétaux secondaires dans les propriétés thérapeutiques des plantes médicinales. Ces substances chimiques sont générées par les cellules végétales à travers des voies métaboliques spécifiques (**Akkal, S. 2022**). Il a été démontré que les métabolites végétaux secondaires possèdent une gamme d'effets biologiques, fournissant ainsi une base scientifique

## Chapitre III : Les plantes médicinales et La phytothérapie

---

à l'utilisation des herbes dans la médecine traditionnelle par de nombreuses communautés anciennes. Ces métabolites sont décrits comme ayant des propriétés antibiotiques, antifongiques et antivirales, offrant ainsi une protection aux plantes contre les agents pathogènes (**Kra, 2016**). Les métabolites secondaires ont joué un rôle important dans la médecine traditionnelle et moderne, ils ont fourni des composés principaux pour la production de médicaments destinés au traitement de diverses maladies. Leurs principales familles sont les polyphénols les alcaloïdes, les terpènes et stéroïdes (**Chaachouay et al., 2020**).

### 2.1. Composés phénoliques

Les polyphénols représentent l'un des groupes les plus abondants et largement répartis dans le monde végétal, comptant environ 8000 structures phénoliques connues. La présence d'acide phénol est caractéristique de tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique (**Halmi, 2015**). Les polyphénols sont des produits du métabolisme secondaire des végétaux et sont présents dans toutes les parties de la plante (**Lugasi, et al., 2003**). Parmi les composés phénoliques nous pouvons citer :

#### 2.1.1. Acides phénoliques

Le terme d'acide-phénol peut s'appliquer à tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxyle et un hydroxyle phénolique (**Brunton, 2009**). Les acides phénoliques sont présents en abondances dans les aliments et divisés en deux classes : les dérivés de l'acide benzoïque et les dérivés de l'acide cinnamique (**Figure 6**). Les acides hydroxy cinnamiques sont plus fréquents que les acides hydroxy benzoïques et comprennent essentiellement l'acide p-coumarique, caféique, férulique et sinapique (**Pandey et Rizvi, 2009**).

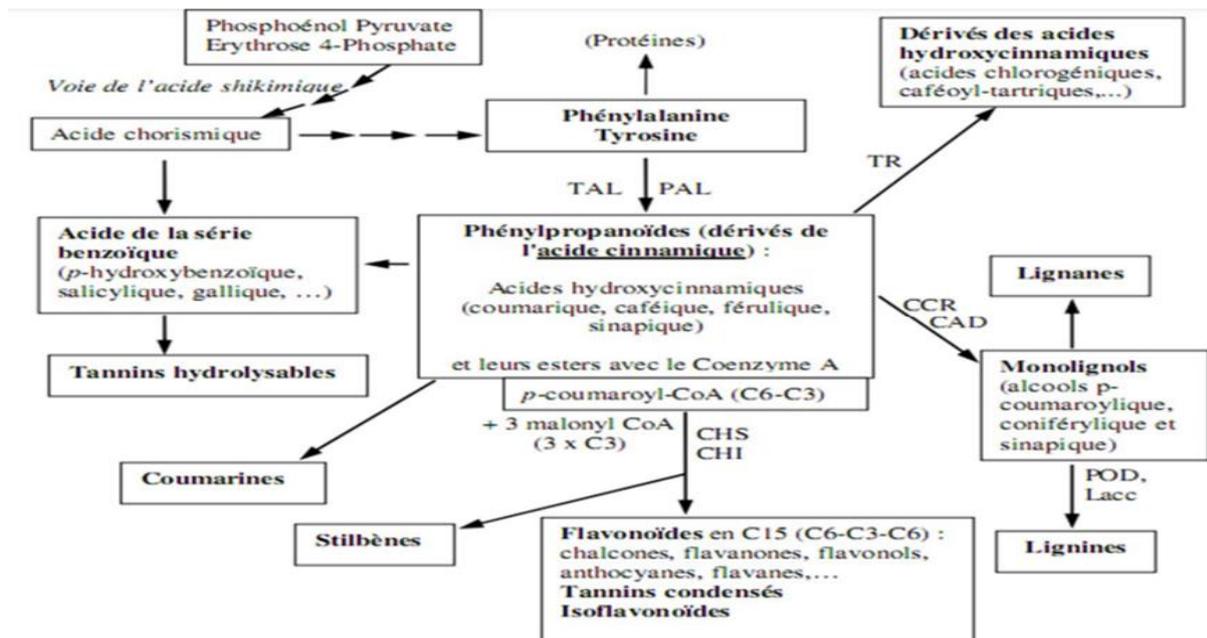


Figure 6 : Formule générale des acides phénoliques (Macheix et al., 2005).

## 2.1.2. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont les principaux métabolites secondaires végétaux (Ralston et al., 2005). C'est une classe importante de composés phénoliques avec une structure benzo- $\gamma$  pyrone. Ils sont largement présents dans les plantes. Les flavonoïdes sont issus de la phénylalanine, de la tyrosine et du malonate. La structure de base des flavonoïdes est le noyau flavane, composé de trois cycles (C6-C3-C6) appelés cycle A, cycle B et cycle C, totalisant 15 atomes de carbone (Figure 7) (Stalikas, 2007).

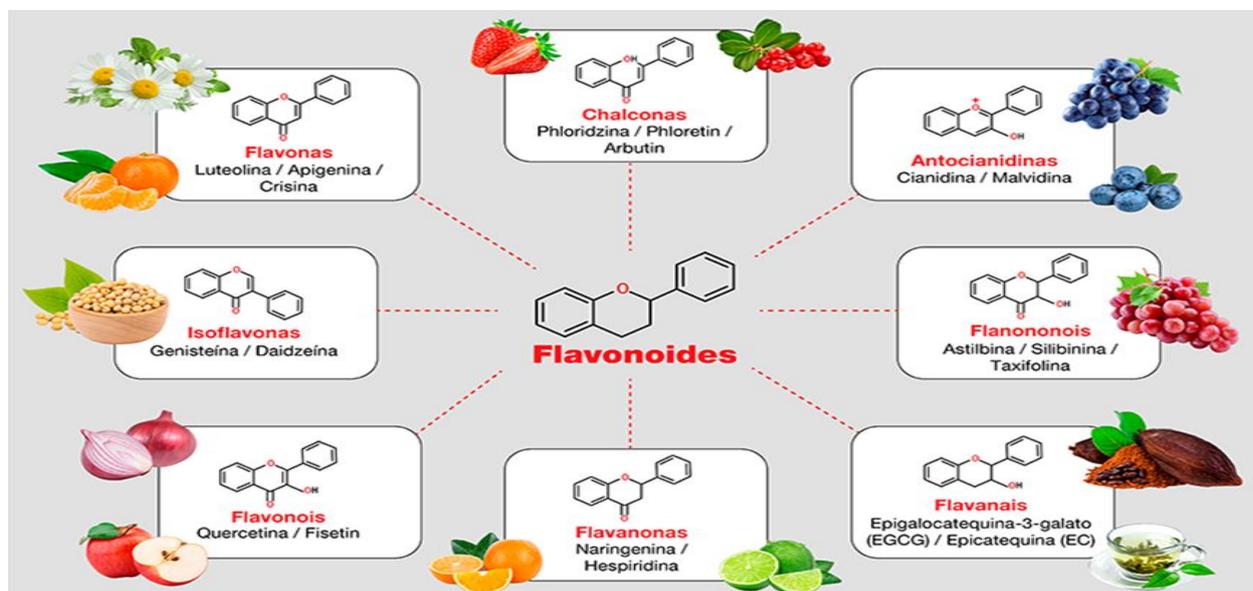


Figure 7 : Les différentes familles et structure de base de flavonoïdes(02).

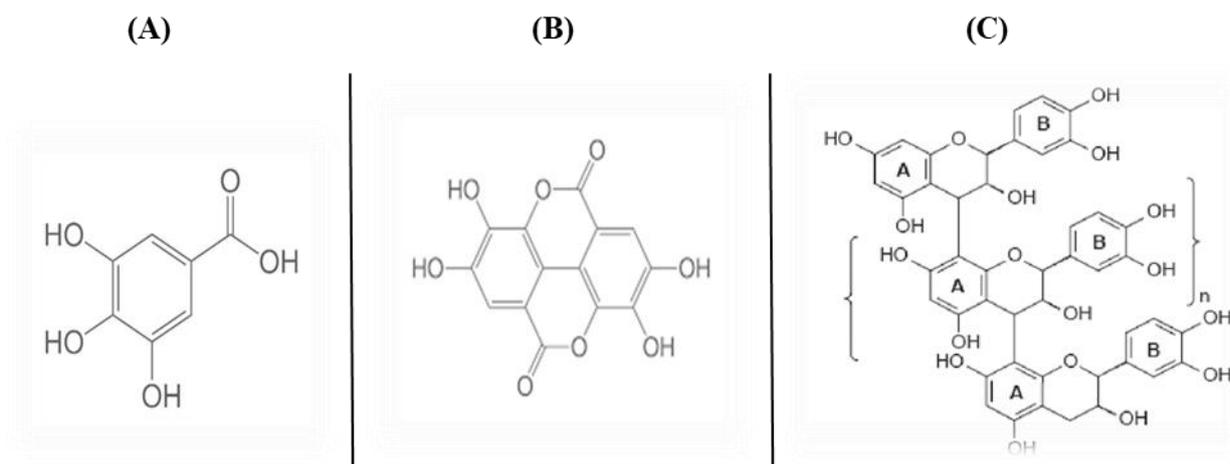
### 2.1.3. Tanins

Les tannins (ou tanins) sont des substances d'origine végétale, appartenant aux polyphénols (Élie, 2022), solubles dans l'eau (Akiyama *et al.*, 2001). Selon Fekrar et Sidi Ahmed (2022), leurs poids moléculaires s'étendent de 500 à 3000 Da. On distingue deux sortes de tanins les tanins hydrolysables qui sont subdivisés en tanins galliques et ellagique et des tanins condensés qui sont des polymères d'unités flavonoïdes reliées par des liaisons fortes de carbone, non hydrolysables caractérisés par l'absence de sucre, pouvant être oxydées par les acides forts libérant des anthocyanidines (Figure 8) (Hopkins, 2003 ; Allal, 2016 ; Katoet *al.*, 2017). Ils ont la propriété de transformer la peau fraîche en un matériau imputrescible : le cuir (Vissac *et al.*, 2017).

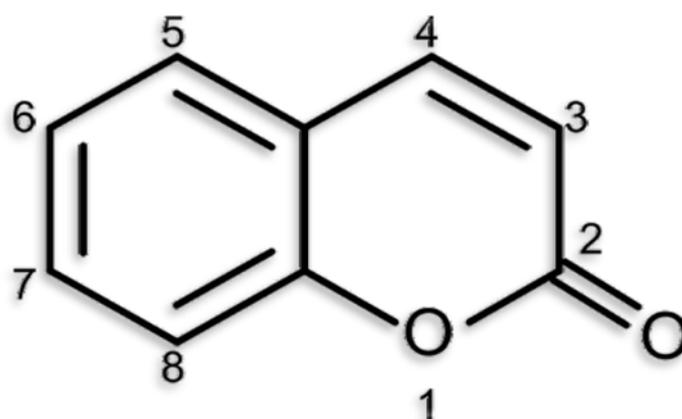
Les tanins présentent aussi des propriétés antiseptiques, antibiotiques, astringentes, anti-inflammatoires, anti-diarrhéiques, hémostatiques et vasoconstrictrices (Ali-dellile, 2013). D'après Tondi *et al.* (2013), selon Bouchenaket *al.*, 2020 les tanins remplissent une double fonction : ils préservent les plantes des effets nocifs des rayons UV et des radicaux libres, tout en les protégeant contre les attaques des agents pathogènes tels que les animaux, les insectes, les champignons et les bactéries. De plus, ils sont reconnus pour leur capacité à aider certaines plantes à survivre à la sécheresse en activant diverse mécanismes moléculaires.

### 2.1.4. Coumarines

Les coumarines sont des substances phénoliques des végétaux, dérivant des acides hydroxycinnamiques par cyclisation interne de la chaîne latérale (Bouchelouhet Hala, 2020). Portant un noyau benzopyrone dans leur structure (Alignan, 2006). Ils sont substitués par un hydroxyle ou plus sur les six positions disponibles. La majorité des coumarines sont substituées en C-7 par un hydroxyle (Figure 9) (Seridi, 2018). Dans la cellule végétale elles sont principalement présentes sous forme glycosylée (Hoffman, 2003).



**Figure 8** : Structure de l'acide gallique (A) et structure de l'acide ellagique (B) et des tanins condensés (C) (Gavot, 2009 ; Dias, 2011).



**Figure 9** : Structure de base des coumarines (Harkati, 2011).

### 2.2. Les composés non phénoliques

Parmi ces composés nous pouvons citer :

#### 2.2.1. Terpénoïde

Les Terpénoïde et les stéroïdes constituent sans doute la plus grande catégorie de composés secondaires dans le règne végétal. Ils dérivent des mêmes précurseurs et se forment à partir d'unités ramifiées de cinq carbones, issues du 2-méthylbutadiène (les polymères de l'isoprène). La diversité des classes de terpènes est définie par le nombre d'unités d'isoprène (**Tableau 1**) (Krief, 2003). Ils constituent le principe odoriférant des végétaux (Limonène de citron) (Meullemiestre, 2014). Les Terpénoïde sont synthétisés à partir de l'acétyl CoA ou le

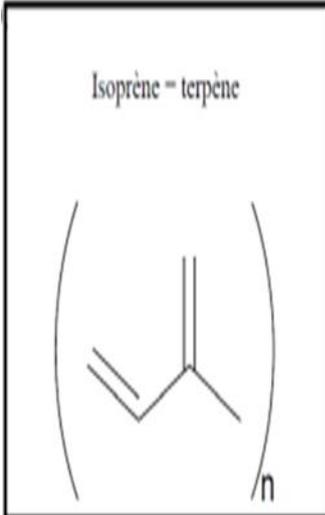
## Chapitre III : Les plantes médicinales et La phytothérapie

malonyl CoA. Néanmoins, ils ne sont pas spécifiques pour les végétaux puisque le squalène, le cholestérol ou encore des sesquiterpènes et les diterpènes se rencontrent chez les animaux (Nelson et Cox, 2008).

Dans la nature, les terpènes peuvent assumer diverses fonctions chimiques, comme les alcools, les oxydes, les aldéhydes, les cétones, les acides carboxyliques et les esters. Ils constituent le groupe le plus important de produits naturels, totalisant environ 30 000 composés (Gestion, 2015). Cependant, un grand nombre d'entre eux possède des propriétés antiseptiques (Klaas et al., 2002).

**Tableau 1 :** Quelques exemples des différents types de Terpenoïde (03).

N	Squelette carboné	Type de terpenoïdes	Exemple de molécule
1	C5	Hemiterpene	Isoprène
2	C10	Monoterpène	Nérol, citronnelle, huiles essentielles
3	C15	Sesquiterpène	$\beta$ -Cadinène
4	C20	Diterpène	Sclaréol, phytol
6	C30	Triterpène	Lanostérol
8	C40	Tetraterpène	Caroténoïdes
>8	>40	Polyterpène	Caoutchouc



Isoprène = terpène

### 2.2.2. Saponosides

Les saponines sont un vaste groupe d'hétérosides courants chez les plantes, connus pour leurs propriétés tensioactives qui leur permettent de se dissoudre dans l'eau et de former des solutions moussantes (Brunton, 2009). Ils constituent un vaste groupe de glycosides, largement distribués chez les plantes supérieures (Retimiet Sedjrari 2019). Ils ont un large éventail de propriétés, qui incluent leur goût doux et amer (Betina-Bencharif, 2014). Des études portant sur les saponines ont révélé que cette catégorie de molécules présente différentes activités biologiques, telles que des effets molluscicide, anti-inflammatoires, antifongiques, antimicrobiens, antiparasitaires, cytotoxiques, anti-tumorales, immunostimulantes et immun modulatrices (Lacaille-Dubois, 2005 ; Seile et al., 2022).

Les Saponosides possèdent également des activités hémolytiques. Ils forment des complexes avec le cholestérol de la membrane des érythrocytes formant des creux et des

## Chapitre III : Les plantes médicinales et La phytothérapie

trous, ce qui conduit à une augmentation de la perméabilité et l'hémolyse (Chwalek *et al.*, 2004). En plus de sa valeur biologique importante cette catégorie possède des propriétés pharmacologiques telles que les effets analgésiques et antidépresseurs (Tiendrebeogo, 2012). Elles agissent comme une barrière chimique dans la plante et forment le système de défense contre les agents pathogènes et les herbivores (Augustin *et al.*, 2011).

### 2.2.3. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des produits naturels contenant de l'azote, basiques, dont l'atome d'azote est incorporé dans un système hétérocyclique, et qui présentent une activité pharmacologique significative (Figure 10) (Krief, 2003). En général, ils portent le nom du végétal qui les contient (Kunkele et Lobmeyer, 2007). Ils sont issus uniquement du règne végétal. Ils existent à l'état de sels et l'on peut ajouter qu'ils sont bio-synthétiquement formés à partir d'un acide aminé (Amel et Bouafia, 2019). La plupart des alcaloïdes sont solubles dans l'eau et l'alcool et ont un goût amer et certains sont fortement toxiques et on les trouve dans plusieurs familles des plantes (Wichtl et Anton, 2009). Tous les alcaloïdes ont une action physiologique intense, médicamenteuse ou toxique. Très actifs, ils ont donné naissance à de nombreux médicaments (Ali-dellile, 2013). Certains sont employés dans la médecine pour leurs propriétés analgésiques, dans le cadre de protocoles de sédation (anesthésie) souvent accompagnés des hypnotiques, ou comme agents antipaludéens ou agents anticancéreux (Pengelly, 2020).



Figure 10 : Les alcaloïdes(04).

### 3. Activités biologiques des composés phénoliques

Les principales activités biologiques des composés phénoliques sont représentées dans le **tableau 2** suivant :

**Tableau 2** : Activités biologiques des composés phénoliques

<b>Polyphénols</b>	<b>Activités</b>	<b>Exemple de plantes</b>
Acides phénols (Cinnamiques et benzoïques)	Antibactériennes	<i>Paronychia argentea</i> <b>(Bouanani et al., 2010)</b>
	Antifongiques	<i>Daphne gnidium</i> <b>(Cottiglia et al., 2001)</b>
	Antioxydants	<i>Tamarix pauciovulata</i> <b>(Younos et al., 2005)</b>
Coumarines	Protectrices vasculaires antiœdémateuses	<i>Calendula officinalis</i> <b>(Bouchta et al., 2023)</b>
Flavonoïdes	Anti-inflammatoires Anti tumorales	<i>Haloxylon scoparium</i> <b>(El-Shazli et al., 2005)</b>
	Anti oxydantes	<i>Thymelaea hirsute</i> <b>(Dohou et al., 2003)</b>
	Hypotenseurs et diurétiques	<i>Malva parviflora</i> <b>(Boual et al., 2013)</b>
Anthocyanes	Protectrices capillaroveineux	<i>Inula crithmoides</i> <b>(Belloum et al., 2013)</b>
Tannins galliques etcatéchiques	Anti oxydantes	<i>Paronychiachlorothyrsa et</i> <i>Capparis Spinoza</i> <b>(Chaudhri et al., 1988 ;</b> <b>Meddour et al., 2013)</b>

### 4. Généralité sur la plante choisie dans l'étude

#### 4.1. Genre *Quercus*

Le genre *Quercus* est certainement l'un des genres d'arbres forestiers les plus abondamment peuplés en espèces, mais il est aussi l'un des sujets plus controversé (**Pardo, 2005**).

On compte entre 394 et 448 espèces de chênes dans le monde, principalement réparties dans l'hémisphère boréal. Elles prédominent dans les régions tempérées du Nord de l'Amérique, de l'Europe et de l'Asie, mais sont également présentes dans des zones tropicales et subtropicales en Amérique centrale et méridionale, en Afrique du Nord et en Asie (**Bussotti et Grossoni, 2002 ; Auger, 2018**).

Ces espèces de chênes se caractérisent par la robustesse, la ténacité et la qualité esthétique de leur bois. Leur écorce est une source de liège et de tanins utilisés dans les tanneries pour traiter les cuirs. Les glands, parfois comestibles, ainsi que les feuilles, servent dans de nombreux pays à nourrir les animaux (**Black et al., 2018**).

#### 4.2. Historique de l'utilisation de chêne liège

Le mot "chêne" dérive du gaulois, ce qui témoigne de la conservation de son nom indigène et de son statut sacré depuis l'époque des druides. Les Grecs accordaient un grand respect aux chênes, croyant qu'ils étaient le foyer des nymphes et les Hamadryades, dont la destinée était étroitement liée à celle de ces arbres, mouraient en même temps qu'eux (**Lefka, 2018**).

Depuis des temps immémoriaux, l'existence du chêne-liège en Algérie a été façonnée par l'intervention humaine. À travers les âges, cette essence a été confrontée à des épreuves constantes, reflétant étroitement le destin de la population dont le mode de vie traditionnel était profondément lié à cet arbre (**Fouka, 2020**).

Aujourd'hui, le chêne-liège est célèbre dans tous les pays du Maghreb pour ses bénéfices médicaux et nutritionnels, surtout en interne pour soigner les problèmes gastro-intestinaux (**Kemmoum, 2022**).

### 4.3. Origine

Autrefois très répandue dans la partie occidentale du bassin méditerranéen, cette espèce se trouvait principalement au Portugal, en Espagne, en Corse et en Sardaigne (**Bayer et al., 2001 ; Bussotti et Grossoni, 2002**).

### 4.4. Étymologie

Les noms vernaculaires du chêne liège sont multiples:

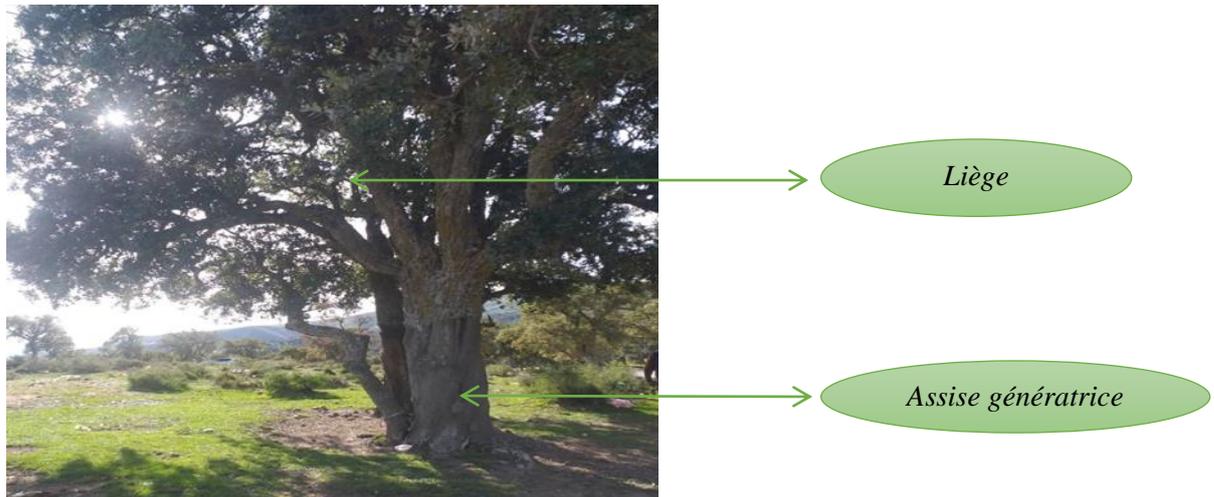
- **Nom Français:** chêne liège, chêne à glands doux, *Quercus suber L.* (**Boudjellaba et Zeboudji, S. 2015**).
- **Nom Targui ou Berbère:** taswklet, tasaft, taballothet, avlot (**Aït Youssef, 2006**).
- **Nom vernaculaire Arabe :** šajarat al-bellût, bellut, fernan (**Aït Youssef, 2006 ; Bessikri, 2014**).

### 4.5. Description botanique

Le chêne liège est un arbre de grande envergure, habituellement mesurant entre 10 et 22 mètres de haut (**Bouiedda, 2019**).

Le tronc est relativement court, avec une circonférence typique d'environ 70 cm à l'âge de 30 à 40 ans, en fonction des conditions de croissance (**Figure 11**). (**Ahlem, 2021**). En revanche, dans les vieux peuplements, l'arbre atteint jusqu'à 5 m de haut (**Aït Si Slimane et Chabane, 2018**).

L'écorce est épaisse, présentant une faible inflammabilité et une isolation efficace. Elle brûle seulement en surface et protège à la fois les vaisseaux conducteurs de sève et la couche génératrice du liège (**Figure 11**) (**Brosse, 2010**). Le bois est idéal pour le chauffage ; il est dense, compact, difficile à travailler et a tendance à se fissurer profondément en séchant (**Bessikri, 2014**).



**Figure 11 :** Tronc de *Quercus suber* L. (Photo personnelle, 2024).

Les feuilles (Figure : 12) sont hautement variées dans leur apparence, avec une texture coriace et une bordure dentelée variable. Leur dessus est d'un vert brillant, tandis que leur dessous est pubescent. Leur taille varie entre 3 et 6 cm de longueur et entre 2 et 4 cm de largeur, avec un pétiole pouvant atteindre jusqu'à 2 cm (Marcel et Roger 1980). L'arbre fructifie à partir de 15 à 20 ans et se poursuit au-delà de 100 ans (Bessikri, 2014).

Le chêne liège est une espèce monoïque, ce qui signifie que sur un même arbre, on trouve à la fois des fleurs mâles regroupées en chatons pendants le long des branches et des fleurs femelles solitaires (Soukkou et al., 2018). Les fleurs sont jaunes. Elles éclosent au printemps, et une fois fécondées, elles donnent naissance à des glands (Figure 13) qui se développent et arrivent à maturité entre octobre et janvier (Soukkou et al., 2018). Leur taille peut varier, avec une forme allongée et une extrémité courte et velue. La production de glands est généralement plus abondante chez les arbres âgés de 30 à 40 ans, se produisant de façon irrégulière mais de bonne qualité tous les 2 à 4 ans (Roula, 2010).



**Figure 12 :** Morphologie des feuilles de *Quercus suber* L. (Photo personnelle, 2024).



**Figure 13 :** Aspect du fruit de *Quercus suber* L.(05)

L'**enracinement** du chêne liège est pivotant, avec une racine principale épaisse qui stabilise l'arbre même dans des sols rocheux. Cette structure lui permet d'absorber l'eau et les minéraux essentiels pour sa croissance (**Bessikri, 2014**).

La durée de vie de l'arbre peut s'étendre jusqu'à 250 à 300 ans, cependant, cette longévité peut être significativement réduite par les régénérations successives, les incendies potentiels et les conditions environnementales (**Tabti, 2021**).

### 4.6. Systématique

Le chêne liège, identifié scientifiquement comme *Quercus suber* L., a été catalogué par Linnéen 1753. Il appartient au sous-genre Cerise, regroupant les chênes reconnaissables par leur cupule velue (**Bessikri, 2014**). C'est une variété appartenant à l'ordre des Fagales et à

## Chapitre III : Les plantes médicinales et La phytothérapie

---

la famille des Fagacées, avec une classification établie selon les travaux de Linné (**Brosse, 2010**).

**Règne:** Planta

**Embranchement:** Spermaphytes

**S/Embranchement:** Angiospermes

**Classe :** Dicotylédones

**Ordre :** *Fagales*

**Famille :** *Fagacées*

**Genre :** *Quercus*

**Espèce :** *Quercus suber L.*

### 4.7. Mode de multiplication

Comme la plupart des arbres à feuilles caduques, le chêne liège se régénère naturellement de deux manières : par semis spontané et par repousse des souches. Cependant, en Algérie, le premier mode est peu fiable en raison de la rareté des périodes de fructification, de la surpâture, et parfois d'une densité excessive d'arbres, dépassant 600 arbres adultes par hectare (**Nsibi et al., 2000**).

En outre, cette problématique est amplifiée par la mauvaise qualité des glands (petite taille, faible potentiel de germination) et par les dommages causés par les attaques d'insectes sous forme de piqûres (**Chouial, 2004**).

La durabilité naturelle de l'essence peut être maintenue grâce à la repousse des souches. Cependant, cette technique de régénération doit être appliquée avec prudence dans les peuplements où les souches ont plus de 80 ans (**Bessikri, 2014**).

Dans les zones planes, la régénération assistée peut se faire par la plantation directe ou par la méthode de semis direct. Pour les terrains présentant des pentes légères à moyennes, on privilégie la méthode en bandes alternées (**Roula, 2010**).

### 4.8. Répartition géographique en Algérie

Le chêne liège est une espèce forestière majeure en Algérie en raison de son étendue et de son importance historique et économique. À l'origine, il était réparti sur une superficie de 470 000 hectares (Hessad, 2023). Actuellement, seules environ 229 000 hectares de cette étendue sont réellement constitués de subéraies productives, représentant ainsi la moitié de la superficie initiale (Aranbarri et al., 2019).

Le chêne liège prospère le long d'une étroite bande côtière sur des sols siliceux, principalement dans la région orientale du littoral algérien, où le climat varie de subhumide à humide. Cette zone forme un ensemble continu de plus de 130 000 hectares s'étendant de l'est du pays jusqu'aux frontières tunisiennes, avec une densité moindre au centre et quelques îlots isolés dans la région occidentale (Figure 14) (Pervillé, 2003).

### 4.9. Récolte

Pour un usage médicinal, on collecte l'écorce des jeunes rameaux au printemps, les feuilles en été, et les glands une fois parfaitement mûrs, c'est-à-dire lorsqu'ils se détachent naturellement de la cupule (Bérenghère et al., 2008 ; Djerroumi et Nacef, 2012).

Pour les noix de galle, il est conseillé de les récolter avant que l'insecte n'en sorte, donc lorsque la galle est intacte (Aït Youssef, 2006).

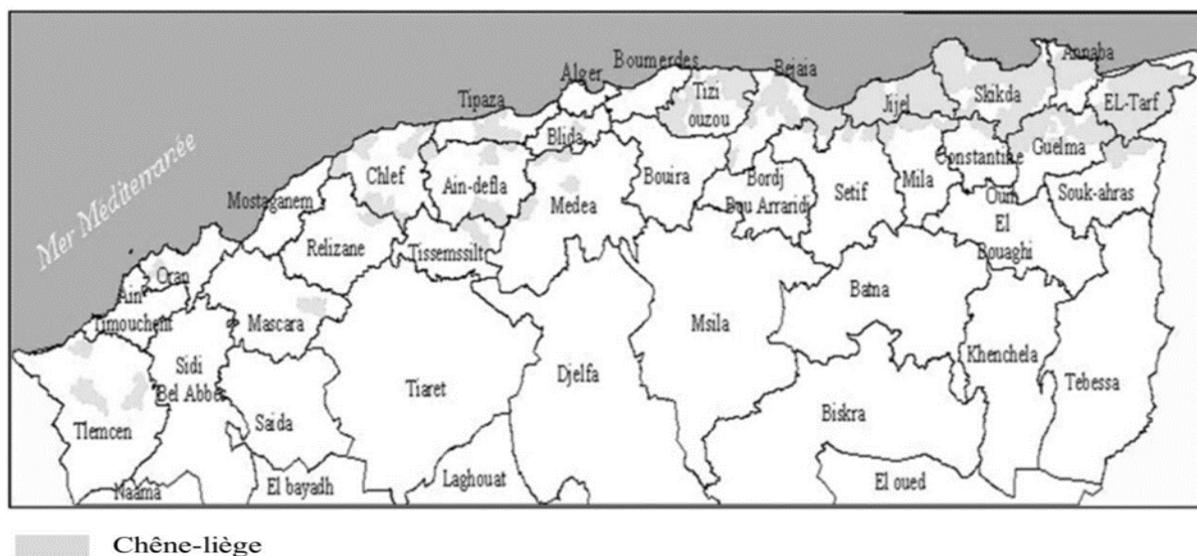


Figure 14 : Carte de distribution des forêts de chêne-liège en Algérie (Abbas, 2013).

*Les modèles*  
*Animaux dans le*  
*Diabète*

### 1. Modèles *in vivo*

Les modèles animaux de diabète *in vivo* sont essentiels pour la recherche en diabétologie, car ils permettent aux scientifiques d'étudier les mécanismes de la maladie et de tester de nouvelles thérapies (**Hamdi, 2021**). Voici quelques-uns des modèles animaux les plus couramment utilisés pour étudier le diabète :

#### 1.1. Modèles animaux de diabète induit par des substances chimiques

Certains composés chimiques sont employés afin de provoquer le diabète chez les animaux de laboratoire, et sont ainsi désignés comme des agents diabétogènes. Parmi eux, la streptozotocine et l'alloxane sont largement utilisés pour induire le diabète par voie parentérale. La dose de ces deux agents peut varier en fonction de l'espèce animale et de la méthode d'administration (**Ighodaro et al., 2017**).

##### 1.1.1. Rats avec un diabète induit par la streptozotocine (STZ)

Ce modèle induit le diabète de type 1 chez les rats en détruisant sélectivement les cellules bêta du pancréas responsables de la production d'insuline. Il est couramment utilisé pour étudier le diabète de type 1 et pour tester de nouvelles thérapies visant à restaurer la fonction des cellules bêta. (**Roberto, 2017**).

##### 1.1.2. Rats avec un diabète induit par l'alloxane

Le diabète sucré induit par l'alloxane est un modèle couramment utilisé pour étudier le diabète de type 1 chez les rats. Il est créé par injection d'alloxane, une substance toxique pour la cellule bêta pancréatique, qui est responsables de la production d'insuline. La destruction de ces cellules entraîne une carence en insuline, ce qui se traduit par une hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang), caractéristique du diabète (**Benkhedir et Bennedjoue, 2016**).

#### 1.2. Modèles animaux de diabète spontané

Bien que les données provenant d'études humaines soient essentielles pour comprendre l'étiologie du diabète de type 2, les modèles de rongeurs spontanés sont largement utilisés dans la recherche sur cette maladie. Parmi ces modèles, les souris diabétiques non obèses (NOD) et les rats Biobreding (BB) sont particulièrement importants. Ces souches spontanées ont été développées en sélectionnant soigneusement des individus prédisposés au diabète de type 2 à partir de populations animales normales. De manière similaire aux humains, certains animaux de ces souches de rongeurs peuvent développer le diabète. Par le biais de la

## **Chapitre IV : Les modèles Animaux dans le Diabète**

---

reproduction sélective (consanguinité), un pourcentage plus élevé de descendants est prédisposé à développer la maladie. Ces modèles présentent des similitudes significatives au niveau des gènes, des facteurs environnementaux et de la pathogenèse de la maladie par rapport au diabète de type 2 chez l'homme (**Acharjee et al., 2013**).

### **1.3. Modèles de diabète à caractère génétique**

#### **1.3.1. Souris transgéniques**

Les souris transgéniques sont des modèles génétiquement modifiés dont la modification est transmise à leur descendance. Le processus implique l'utilisation de cultures de cellules souches embryonnaires, isolées au stade de blastocyste. Un vecteur est construit pour introduire, modifier ou supprimer une séquence spécifique entre deux séquences génétiques identiques. Ce vecteur est inséré dans les cellules souches, où une recombinaison homologue remplace le gène cible par une cassette de sélection. Les cellules "recombinées" sont ensuite injectées dans un embryon pour produire des souris "mosaïques". Cette technique permet diverses modifications du génome, comme des mutations nulles ou l'insertion de copies multiples de gènes. Les souris transgéniques sont utilisées pour étudier les phénotypes résultant de ces modifications, analyser les facteurs de contrôle de la synthèse protéique et identifier les gènes essentiels au développement (**Hamza, 2011**).

#### **1.3.2. Souris ob/ob et db/db**

Ces souris présentent des mutations génétiques qui entraînent une obésité massive et un diabète de type 2. Elles sont souvent utilisées pour étudier les aspects métaboliques et les complications du diabète de type 2 (**Kahoul, 2023**).

#### **1.3.3. Rats Goto-Kakizaki (GK)**

Ces rats sont une souche de rat génétiquement prédisposée au diabète de type 2. Ils sont souvent utilisés pour étudier les mécanismes sous-jacents au diabète de type 2 et pour tester de nouvelles thérapies (**Hamza, 2011**).

#### **1.3.4. Rats Zucker**

Ces rats ont également une prédisposition génétique à l'obésité et au diabète de type 2. Ils sont souvent utilisés dans les études sur l'obésité et le diabète (**Le Gléau, 2021**).

## Chapitre IV : Les modèles Animaux dans le Diabète

---

### 1.4. Modèles animaux dans le diabète induit par pancréatectomie

Une autre méthode employée pour induire le diabète consiste en l'ablation complète du pancréas, également appelée pancréatectomie. Les chercheurs ont récemment utilisé ce modèle pour étudier les effets de produits naturels sur différentes espèces animales telles que les rats, les porcs, les chiens et les primates (**Choi et al., 2004 ; Rees et Alcolado, 2005 ; Masiello, 2006**).

Les défis associés aux modèles animaux de diabète induit par pancréatectomie comprennent un niveau élevé de compétence chirurgicale requis, le besoin d'une salle d'opération appropriée, le risque élevé d'infection post-opératoire chez les animaux, ainsi que l'administration d'antibiotiques et d'analgésiques après l'intervention, en plus de suppléments en enzymes pancréatiques pour prévenir la malabsorption des aliments. En effet, la pancréatectomie partielle a été utilisée chez les rats pour induire une hyperglycémie plus ou moins sévère, accompagnée d'une hypo insulinémie significative (**Masiello, 2006 ; Choi et al., 2004**).

### 1.5. Modèles animaux de diabètes induits par un régime alimentaire

Dans le modèle de diabète induit par l'alimentation, les souris et les rats sont les principaux animaux utilisés pour induire l'obésité et les affections associées. Les **souris C57BL/6J**, par exemple, développent une obésité lorsqu'elles ont un accès libre à un régime riche en matières grasses, tandis qu'avec un régime normal, leur poids reste dans la normale (**Hamza, 2011**).

Comparativement à ces souris, d'autres souches telles que les **souris A/J** ou **C57BL/KJ** présentent une relative résistance lorsqu'elles sont soumises à un régime riche en matières grasses. L'obésité observée chez les **souris C57BL/6J** est attribuée à l'hypertrophie et à l'hyperplasie des adipocytes, avec un dépôt de graisse particulièrement important au niveau mésentérique. Le gain de poids de ces souris en réponse à un régime riche en matières grasses est attribué à l'apport énergétique élevé du régime et à une diminution du catabolisme par rapport aux souris témoins (**Hamza, 2011**).

### 2. Modèles *in vitro*

Les modèles animaux de diabète *in vitro* sont employés en recherche et développement pour évaluer des agents antidiabétiques agissant sur divers tissus impliqués dans la physiopathologie du diabète, comme le pancréas, le foie, les muscles et les tissus adipeux. Plusieurs méthodes d'expérimentation *in vitro* sont distinguées :

- ✓ Utilisation d'îlots de Langerhans isolés pour explorer les voies de l'insulinosécrétion en réponse à divers sécrétagogues, comme le D-glucose et la L-arginine, à des concentrations variables.
- ✓ Étude dynamique de la libération d'insuline par un pancréas isolé et perfusé ou par des îlots de Langerhans perfusés pour évaluer l'activité sécrétoire de nouveaux composés antidiabétiques (**Hamza, 2011**).

*Matériel*

*Et*

*Méthodes*

## Chapitre V : Matériel Et Méthodes

---

Nous avons réalisé notre partie expérimentale au niveau du laboratoire de biochimie et l'animalerie de l'Université du 08 Mai 1945- Guelma. L'objectif de notre travail est d'évaluer pendant deux semaines successives, l'effet antihyperglycémiant et antioxydant de deux doses d'un extrait aqueux de chaîne liège sur des rats *Wistar* femelles, en leur induisant le diabète par injection de l'alloxane.

### 1. Matériel

#### 1.1. Matériel animal

Notre étude a été réalisée sur 28 rats femelles adultes, de la souche *Albinos Wistar* (*Rattus norvegicus alpinus*), âgés de 12 semaines, pesant entre 129 - 190 grammes, provenant de l'institut pasteur d'Algérie-Cheraga.

- **Condition d'élevage**

Quatre rats femelles ont été hébergées dans 7 cages standards en polyéthylène, tapissées d'une litière composée de copeaux de bois et soumis à une période d'adaptation d'un mois environ, aux conditions de notre animalerie (Faculté SNV-STU de l'Université du 08 mai 1945 – Guelma), avec accès libre à l'eau et à la nourriture. Ces rats ont été maintenus à une température ambiante de 18°C avec un cycle naturel de lumière et d'obscurité.

Un jour sur deux, les cages ont été nettoyées et la litière changée. La nourriture apportée aux animaux est confectionnée sous forme de bâtonnets constituée de maïs, d'orge, de lait et de compléments vitaminés, quant à l'eau, elle est présentée dans des biberons adaptés aux cages. Les aliments et l'eau sont servis *ad libitum*.

#### 1.2. Matériel végétal

- **Séchage et conservation**

Les feuilles de *Quercus suber L* (partie choisie de la plante) ont été récoltées le mois de février 2024 au niveau de la montagne de Maouna de la wilaya de Guelma.

La plante a été nettoyée puis mise à sécher à température ambiante dans un endroit aéré à l'ombre pendant 14 jours. Une fois que les feuilles ont été desséchées, elles ont été par la suite réduites en poudre par broyage. Le broyat va constituer la matière sèche qui sera conservée dans une boîte en verre stérile qui va servir à la préparation de l'extrait aqueux.

Méthodes

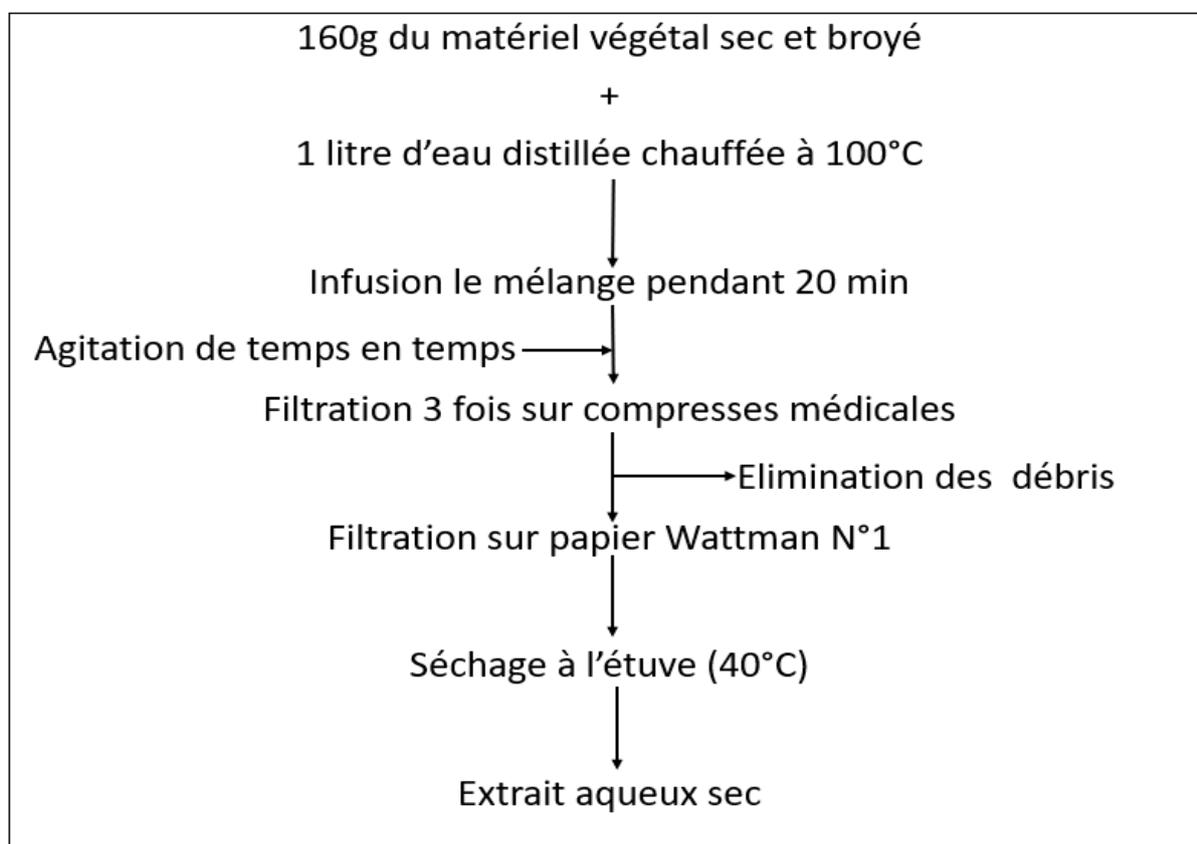
## Chapitre V : Matériel Et Méthodes

### 2.1. Extraction et préparation de l'extrait aqueux

L'extraction des substances bioactives des feuilles de la plante est réalisée en utilisant la méthode d'infusion dans de l'eau distillée bouillante (**Figure15**).

On prend 160g de poudre de feuilles de la plante sèche qu'on plonge dans 1L d'eau distillée bouillante (chauffée à 100°C à l'aide d'une plaque chauffante). On laisse le mélange en infusion pendant 20 minutes avec une agitation de temps en temps. Après cette étape, l'extrait aqueux obtenu est filtré trois fois à travers des compresses médicales, puis filtré à nouveau à l'aide du papier Whatman N°01. Le filtrat final est ensuite séché à l'étuve à une température de 40°C (**Kasmi et al., 2017**).

La poudre obtenue constitue l'extrait aqueux de la plante. C'est une poudre qu'on doit peser et diluer par la suite dans un volume d'eau distillée pour avoir des concentrations de la plante étudiée (extrait aqueux finaux).



**Figure 15** : Préparation de l'extrait aqueux (**Kasmi et al., 2017**).

### 2.2. Rendement de l'extraction

Le rendement d'extraction est déterminé en divisant la masse de l'extrait sec obtenu après évaporation du solvant par la masse de la poudre végétale utilisée, selon la formule suivante:

$$\mathbf{Rd\ (\%)\ =\ (Me/MP)\ \times\ 100}$$

Avec :

**Rd (%)** : Rendement en%

**Me** : Masse de l'extrait sec (en g),

**MP** : Masse de la poudre végétale utilisée pour l'extraction (en g).

### 2.3. Détermination des constituants phytochimiques de la plante (Screening phytochimique)

#### 2.3.1. Tests phytochimiques sur la poudre de plante

Plusieurs tests sont utilisés pour déterminer la présence ou l'absence des principes actifs au niveau de la poudre de plante. Ils sont répertoriés comme suit :

##### ✓ **Alcaloïdes**

Une quantité de 2 mg du matériel végétal est mise dans un bécher de 50 ml avec 10 ml d'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (10%), l'ensemble est porté sur un agitateur pendant 3 heures.

Ensuite, le mélange est filtré et réparti dans un tube, on ajoute 1ml de filtrat plus 5 gouttes du réactif de Mayer un test positif est révélé par l'apparition d'un précipité blanc ou blanc – jaunâtre (**Bendif, 2017**).

##### ✓ **Saponosides**

On prend 2g de la poudre, et on ajoute 80 ml d'eau distillée et on met le mélange à ébullition. Après filtration, on laisse refroidir la solution. Par la suite on agite le filtrat verticalement. L'apparition d'une mousse qui dure quelques instants indique la présence des saponines (**Koffi et al., 2009**).

La teneur en saponosides est évaluée comme suit :

**Pas de mousse** = test faiblement positif.

## Chapitre V : Matériel Et Méthodes

---

**Mousse moins de 1cm** = test positif

**Mousse de 1-2 cm** = test positif

**Mousse plus de 2 cm** = test très positif (Seladji, 2013).

### ✓ **Tanins**

On prend 10g de poudre de plante, on extrait les tanins avec 200 ml d'une solution aqueuse de  $C_2H_5OH$  à 1%. On filtre et on teste le filtrat avec quelques gouttes d'une solution aqueuse de  $FeCl_3$ . L'apparition d'une couleur verte indique la présence de tanins (Bouchouka, 2016).

### ✓ **Flavonoïdes**

À 10g de la poudre de plante, sont ajoutés 150 ml d'HCL à 1%, le mélange est laissé pendant 24h, puis filtré. On prend 10 ml du filtrat qu'on va rendre basique par l'ajout du  $NH_4OH$ . Un test positif est révélé par l'apparition d'une couleur orangée.

### ✓ **Mucilage**

À 1mg de poudre de plante, on ajoute 5ml d'alcool absolu. L'apparition de précipités floconneux montre la présence de mucilage.

### ✓ **Stérols et Terpènes**

On dissout dans 210 ml d'éther de pétrole, 5g de poudre sèche de plante. On filtre, puis on évapore. Le résidu obtenu est dissout dans 0,5 ml d'acide acétique et ensuite dans 0,5 ml de  $CHCl_3$ . Les deux solutions sont transférées dans un tube à essai. On ajoute par la suite, 1ml de  $H_2SO_4$  concentré.

Un cercle violet ou marron est formé dans la zone de contact entre les deux liquides il devient gris par la suite. Ceci indique la présence de stérols et terpènes.

### ✓ **Coumarines**

Dans un tube à essai on ajoute 5mg de poudre, on extrait les coumarines avec l'éther de pétrole. On filtre, puis on évapore. 2ml d'eau chaude est ajoutée au résidu. La solution est partagée entre deux tubes à essai. Au contenu de l'un des tubes sont rajoutés 0,5 ml de  $NH_4OH$  à 25%. La fluorescence est observée sous U.V à 360nm. Une fluorescence intense dans le tube où il a été ajouté de l'ammoniaque indique la présence de coumarine.

### ✓ Composés réducteurs (sucres réducteurs)

Leur détection consiste à introduire 2mg de la poudre de plante dans un tube à essai, puis 2ml de liqueur de Fehling sont ajoutés (0,5ml réactif A et 0,5ml réactif B) et incubé l'ensemble 08 min dans un bain marie bouillant. L'apparition d'un précipité rouge brique indique la présence des composés réducteurs (**Karumi et al., 2004**).

### ✓ Terpenoïde (test de Slakowski)

Dans un tube à essai, ajouter à 2 mg de poudre de plante, 2ml de chloroforme et 2 ml d'acide sulfurique concentré. La formation d'un anneau marron-rouge à l'interphase indique la présence des Terpenoïde (**Khan et al., 2011**).

### 2.3.2. Tests phytochimiques sur l'extrait de plante

#### ✓ Alcaloïdes

Il existe deux tests d'identification des alcaloïdes. Ils sont réalisés par des réactions de précipitation soit avec le réactif de Mayer ou bien celui de Wagner. 1ml de l'extrait est divisé en deux volumes égaux. Un volume est traité par 0,5 ml de réactif de Wagner. L'apparition d'un précipité blanc avec le premier réactif ou bien brun avec le deuxième réactif révèle la présence des alcaloïdes (**Haoulia, 2015**).

Les deux réactifs sont préparés comme suit :

**Réactif de Mayer** : 5g de KI et 1.35g de HgCl<sub>2</sub> sont solubilisés dans 100 ml d'eau distillée.

**Réactif de Wagner** : 2g de KI et 1.27g de I<sub>2</sub> sont solubilisés dans 100 ml d'eau distillée.

#### ✓ Saponosides

Dans un tube à essai on ajoute 10ml de l'extrait et 10 ml d'eau distillée. On Agite pendant 2 min. La formation d'une mousse persistante après 15min de repos confirme la présence des Saponosides (**Karumi et al., 2004**).

## Chapitre V : Matériel Et Méthodes

---

### ✓ Tanins

Mélanger 1ml de l'extrait avec 2ml d'H<sub>2</sub>O dans un tube à essai et ajouter 2 à 3 gouttes de FeCl<sub>3</sub> à 2%. Une coloration verdâtre ou bleue – noire indique la présence de tanins (Edeogal et al., 2005).

### ✓ Flavonoïdes

#### a) Anthocyanes

À 5 ml d'extrait aqueux on ajoute 5 ml d'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) puis 5 ml d'hydroxyde d'ammonium (NH<sub>4</sub>OH). Une coloration rouge en milieu acide et bleue violacée en milieu basique témoigne de la présence d'anthocyanes

#### b) Réaction à la cyanidine

À 5 ml d'extrait aqueux, on ajoute 5 ml d'éthanol chlorhydrique (éthanol à 95°, eau distillée et acide chlorhydrique en volume égales de 5 ml) ensuite quelques copeaux de magnésium sont ajoutés ainsi qu'1 ml d'alcool iso-amylque.

L'apparition d'une coloration sur la couche surnageant d'alcool iso-amylque indique la présence des flavonoïdes libres (génine).

-Une coloration rose-orangée indique la présence des flavones.

-Une coloration rose-violacée indique la présence des flavanones.

-Une coloration rouge indique la présence des flavonols et des flavononols.

On effectue la réaction de la cyanidine sans ajouter des copeaux de magnésium et on chauffe pendant 10 minutes au bain-marie. En présence de leuco-anthocyanes, il se développe une coloration rouge cerise ou violacée ; les catéchols donnent une teinte brune-rouge (Mibindzou Mouellet, 2004).

### ✓ Mucilages

Dans un tube à essai, mélanger 1 ml d'extrait et 5 ml d'éthanol absolu. Après une dizaine de minutes, l'obtention d'un précipité floconneux dans le mélange, indique la présence de mucilages (Karumi et al., 2004).

### ✓ Stérols et triterpènes

Dans un bécher, introduire 5ml de l'extrait à analyser, ajouter 5ml d'anhydride acétique, 5ml de chloroforme et 1 ml d'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) concentré dans la paroi du bécher sans agiter. Laisser reposer 20 min. La formation d'un anneau rouge brunâtre à la zone de contact des deux liquides et une coloration violette de la couche surnageant révèlent la présence de stérols et triterpènes (**Karumi et al., 2004**).

### ✓ Coumarine

Dans un tube à essai on ajoute à 5mg d'extrait, 2ml d'eau chaude. La solution est partagée entre 2 tubes à essais. Au contenu de l'un des tubes, on ajoute 0.5ml de NH<sub>4</sub>OH à 25%. La fluorescence est observée sous U.V à 360 nm. Une fluorescence intense dans le tube où il a été ajouté de l'ammoniaque indique la présence de coumarine (**Haoulia, 2015**).

### ✓ Composés réducteurs

Introduire 1ml d'extrait dans un tube à essai, ajouter 2ml de liqueur de Fehling (1ml réactif A et 1ml réactif B), incubé l'ensemble pendant 8 min dans un bain marie bouillant. L'apparition d'un précipité rouge brique indique la présence des composés réducteurs (**Karumi et al., 2004**).

### ✓ Terpenoïde

À 5ml d'extrait est ajouté à 2ml de chloroforme et 3ml d'acide sulfurique concentré. La formation de deux phases et une couleur marronne à l'interphase indique la présence des Terpenoïde (**Karumi et al., 2004**).

## 2.4. Etude de l'activité antioxydants de la plante

L'objectif de cette étude est d'analyser la quantité de composés antioxydants naturels (les polyphénols totaux, les flavonoïdes et les tanins) présents dans l'extrait des feuilles du chêne-liège et d'évaluer le potentiel antioxydant de cet extrait en utilisant certains tests tels que le test DPPH et le test de piégeage du peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

### 2.4.1. Dosage des polyphénols totaux

#### ✓ Principe

La teneur en composés phénoliques d'un extrait standards (1mg/ml) de *Quercus Suber L*, a été estimée par la méthode de Folin-ciocalteu selon **Li et al., (2007)** et **Bouchenak et al., (2020)**. Cette méthode basée sur la réduction en milieux alcalin de la mixture phosphotungstic (WO<sub>4</sub>-2) et phosphomolybdic (MoO<sub>4</sub>-2) du réactif de Folin par les groupements oxydables des composés polyphénoliques, conduisant à la formation de produits de réduction de couleur bleue. Ces derniers présentent un maximum d'absorption dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de polyphénols présents dans l'échantillon (**Georgé et al., 2005**).

#### ✓ Protocole

1 ml de réactif de Folin (dilué 10 fois) est ajouté à 200 µl d'échantillon ou de standard (préparés dans le méthanol) avec des dilutions convenables. Après 4 min, 800 µl d'une solution de carbonate de sodium (0,75%) sont additionnés au milieu réactionnel. Après 2 heures d'incubation à température ambiante, l'absorbance est mesurée à 765nm.

La concentration des polyphénols totaux est calculée à partir de la droite d'étalonnage établie avec l'acide gallique (0-200 µg/ml) et est exprimée en mg d'équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait sec.

### 2.4.2. Dosage des flavonoïdes

#### ✓ Principe

Les flavonoïdes possèdent un groupement hydroxyle (OH) libre, en position 5 qui est susceptible de donner, avec le groupement CO, un complexe de couleur jaunâtre en présence d'aluminium.

#### ✓ Protocole

Selon le protocole de **Branz (2012)**, un volume de 2 ml de l'extrait standard (1mg/ml) est mélangé à 1 ml de la solution de trichlorure d'aluminium AlCl<sub>3</sub> à 2% (dans le méthanol). Après incubation à l'obscurité pendant 15 min et à température ambiante, l'absorbance est mesurée à 430 nm. La quantité de flavonoïdes est exprimée en µg équivalent de quercétine par gramme d'extrait sec se référant à une courbe d'étalonnage provenant de la régression linéaire des valeurs obtenues réalisée avec une solution standard de quercétine(40µg/ml).

### 2.4.3. Dosage des tanins

#### ✓ Principe

La teneur en tanins condensés a été déterminée selon la méthode décrite par **Julkunen-Titto (1985)**. Le contenu en tanins condensés des extraits est mesuré par la méthode colorimétrique en utilisant la vanilline avec l'HCl. Cette méthode dépend de la réaction de la vanilline avec le groupement flavonoïde terminal des tanins condensés et la formation de complexes rouges (**Makkar 2000 ; Schofield, 2001**), cela s'explique par la propriété des tanins à se transformer en anthocyanidols de couleur rouge par réaction avec la vanilline (**Sun et al., 1998**).

#### ✓ Mode opératoire

Une quantité de 0,5 ml de l'extrait standard (1mg/ml) a été ajoutée à 1,5 ml d'une solution de vanilline à 4% (préparée dans le méthanol). Le mélange résultant est vigoureusement agité et un volume de 750 µl d'Hcl concentré est ajouté. Le mélange obtenu est laissé au repos pour réagir à température ambiante pendant 20 min dans une chambre noire. L'absorbance a été mesurée à une longueur d'onde de 500 nm contre un blanc constitué de la solution de 4% de vanilline.

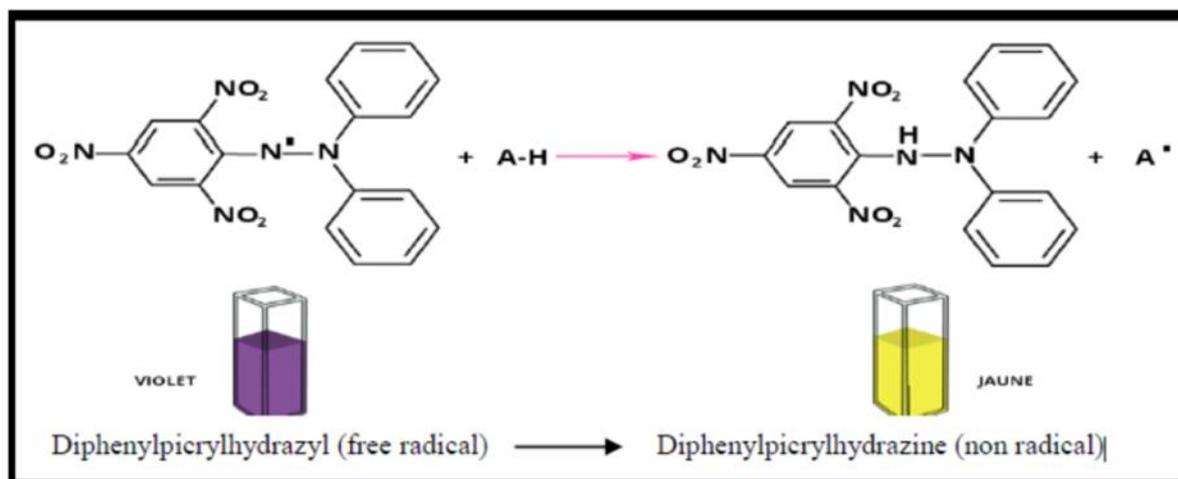
On prépare la solution mère de catéchine (1mg/ml), différentes concentrations des échantillons à tester sont préparées dans le méthanol une gamme de 0-1000µg/ml.

### 2.4.4. Test de piégeage du radical libre DPPH

#### ✓ Principe

Le DPPH (2,2'-diphényl-1-picrylhydrazyl) est un radical synthétique se présentant, à l'état oxydé avec une couleur violette intense. La réduction de cette molécule par les protons à partir de substances antioxydants induit la disparition de la coloration violette dont la dégradation (transformation en couleur jaune) est en fonction de la richesse de l'extrait en molécules capables d'inhiber ce radical (**Figure 16**). La cinétique de dégradation de la couleur est déterminée par spectrophotométrie par comparaison à un témoin (sans extrait) selon l'équation suivante :





**Figure 16 :** La forme réduite et non réduite de la molécule du DPPH (Molyneux, 2004).

### ✓ Protocole

Selon le protocole décrit par **Mansouri et al., (2005)**, la solution de DPPH est préparée par solubilisation de 2,4 mg de DPPH dans 100 ml de méthanol ( $6 \times 10^{-5}$  M).

- ✓ 25  $\mu$ l de la solution d'extrait ou standard (acide ascorbique) sont ajoutés à 975  $\mu$ l de DPPH.
- ✓ On laisse le mélange à l'ombre pendant 30 minutes et on mesure la décoloration par rapport au contrôle négatif contenant la solution de DPPH et du méthanol à 517 nm.

L'activité anti radicalaire est estimée selon l'équation ci-dessous :

$$\% \text{ d'activité anti radicalaire} = \frac{(\text{Abs contrôle}) - (\text{Abs échantillon})}{(\text{Abs contrôle})} \times 100$$

Pour l'évaluation de cette activité, on a préparé une gamme de dilutions allant de 0 à 2 mg/ml pour l'acide ascorbique et l'extrait de la plante.

Les variations des densités optiques ont été utilisées pour créer une courbe exponentielle, indiquant ainsi une relation proportionnelle entre le pourcentage de réduction du radical libre et la concentration de l'extrait dans le milieu réactionnel.

### ❖ Calcul des IC50

**IC50** (concentration inhibitrice de 50 %), est la concentration de l'échantillon testé, nécessaire pour réduire 50% de radical DPPH.

Les IC50 sont calculées graphiquement par des pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations de l'extrait testé (**Torres et al., 2006**).

**N.B :** L'acide ascorbique est utilisé comme contrôle positif.

### 2.4.5. Test du piégeage du peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

#### ✓ Principe

L'absorption du peroxyde d'hydrogène est basée sur l'absorption de cette molécule dans le domaine ultraviolet. Lorsque la concentration de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> diminue en raison du composé de piégeage, la valeur de l'absorbance à 230 nm de ce dernier est également réduite. Toujours assez normalement, l'échantillon absorbe également à cette longueur d'onde, il est donc nécessaire de mettre en œuvre des mesures blanches. La réalisation d'une telle méthode nécessite beaucoup de rigueur au moment de la manipulation (**Bach-Nga Pham, 2003**).

#### ✓ Protocole

L'essai de réduction du peroxyde d'hydrogène a été effectué suivant la méthode de (**Ruch et al., 1989**). 3,4 ml des extraits à différentes concentrations (0-100µg/ml) préparés dans une solution tampon phosphate à 0,1 M (pH 7,4) sont mélangés avec 600 µl d'une solution de peroxyde d'hydrogène à 43 mM (préparée dans le même tampon phosphate). Après 20min l'absorbance est mesurée à 230 nm. Dans les mêmes conditions opératoires, l'acide ascorbique est utilisé comme contrôle positif. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition selon la formule suivante :

$$\% \text{ du piégeage du H}_2\text{O}_2 = [(\text{Abs contrôle} - \text{Abs extrait}) / \text{Abs contrôle}] \times 100$$

### 2.5. Traitement des rats Wistar

Ces animaux ont été subdivisés en 7 lots de quatre (**D250, N250, D500, N500, TD, TN, TDTM**). Afin de suivre individuellement les animaux, ces derniers ont été marqués à l'aide de feutres permanents.

### 2.5.1. Administration de l'alloxane

Le diabète a été induit chez des rats ayant un niveau normal de glycémie (taux de glycémie variant généralement entre (70 mg/dl-190mg/dl) par injection intrapéritonéale d'Alloxane monohydrate à raison de 150 mg/kg de poids corporels. Après 07 jours, nous avons mesuré la glycémie à jeun de tous les rats de façon individuelle, selon (**Manjunath et al., 2016**).

Les taux de glycémie dépassant largement ceux des rats témoins normaux ont été classés comme diabétiques et inclus dans l'étude. Dans notre cas, les valeurs enregistrées au-dessus de 200 mg/dl sont considérées comme diabétiques. Autrement, de l'Alloxane sera ré-administré jusqu'à ce que le diabète se développe.

### 2.5.2. Détermination de certains paramètres durant la période de traitement

28rats sont répartis en sept lots égaux (04rats /lot) :

- **Lot A** : rats non diabétiques (TN : Témoins normaux sains).
- **Lot B** : rats non diabétiques (normaux sains) traités par la dose de 250mg de l'extrait de plante /10ml/kg (**N250**) (**Abdulahad et al., 2015**).
- **Lot C** : rats non diabétiques traités par la dose de 500mg de l'extrait de plante /10ml/kg (**N500**) (**Abdulahad et al., 2015**).
- **Lot D** : rats diabétiques traités une fois par jour par la dose de metformine de 200mg/10ml/kg (**TDTM**) (**Mebrek, 2019**).
- **Lot E** : rats témoins diabétiques non traités (**TD**).
- **Lot F** : rats diabétiques traités une fois par jour par la dose de 250mg de l'extrait de plante/10ml/kg(**D250**).
- **Lot G** : rats diabétiques traités une fois par jours par la dose 500mg de l'extrait de plante/10ml/kg d'extrait (**D500**).

Le traitement a été effectué par gavage pendant 15 jours, pendant lesquels plusieurs paramètres ont été mesurés :

### 2.5.2.1. Poids corporels

Nous avons noté le poids des rats femelles quotidiennement à intervalles réguliers avant l'apparition du diabète et avant le début du traitement, couvrant la période du premier au quinzième jour de l'expérience. Au total, nous avons effectué 15 mesures.

### 2.5.2.2. Glycémie

Pendant une période expérimentale de 15 jours, la glycémie des rats a été mesurée huit fois à jeun à 8h, à l'aide d'un glucomètre *Kit Check3*. L'objectif était en premier lieu d'évaluer le développement du diabète chez les rats traités à l'Alloxane en comparant leurs niveaux de glycémie à ceux du groupe témoin normal. La première mesure a été réalisée 72 heures après l'administration de l'Alloxane et a servi de référence pour détecter la présence de diabète (**Sabu et al., 2002**). Si le test révèle un résultat positif pendant cette période, indiquant ainsi le développement de la maladie, la manipulation (administration des deux doses de l'extrait de plante et de la metformine) débutera le jour même, marquant ainsi le début de la période expérimentale (temps  $t=0$  de la manipulation). Autrement, de l'Alloxane sera réadministré jusqu'à ce que le diabète se développe.

La glycémie est mesurée au niveau de la queue des rats. Après avoir nettoyé la queue avec de l'alcool, une fine aiguille est utilisée pour piquer les rats, et une goutte de sang est recueillie puis déposée sur une bandelette *Kit Check3*. La lecture de la glycémie est effectuée à l'aide du glucomètre adéquat.

La glycémie est déterminée régulièrement chaque deux jours avant chaque traitement (l'extrait de plante ou à la metformine).

### 2.5.3. Détermination des paramètres après sacrifice des rats

#### 2.5.3.1. Prélèvement sanguin

Après 15 jours de traitement, les rats femelles de chaque lot ont été sacrifiés ; le sang est prélevé au niveau du cœur et mis dans des tubes contenant de l'héparine pour prévenir la coagulation. Ces prélèvements sont effectués, sur des rats à jeun (12 heures). Après chaque prélèvement sanguin, le sang est mis dans des tubes héparines, centrifugé à 4000 tours/minute pendant 10 minutes. Le sérum est ensuite récupéré et utilisé pour le dosage des paramètres biochimiques : glycémie, triglycérides et protéine totales, bilirubine, urée, créatinines.

## Chapitre V : Matériel Et Méthodes

### 2.5.3.2. Prélèvement des organes

Le jour du sacrifice (J16) les organes (foie et pancréas) sont récupérés, rincés à l'eau physiologique (0.9 %) puis pesés. Le foie de chaque rat sera conservé à -24°C pour des études ultérieures (paramètres du stress oxydatif). Les pancréas seront mis dans du formol à 10% pour la confection de coupes histologiques.

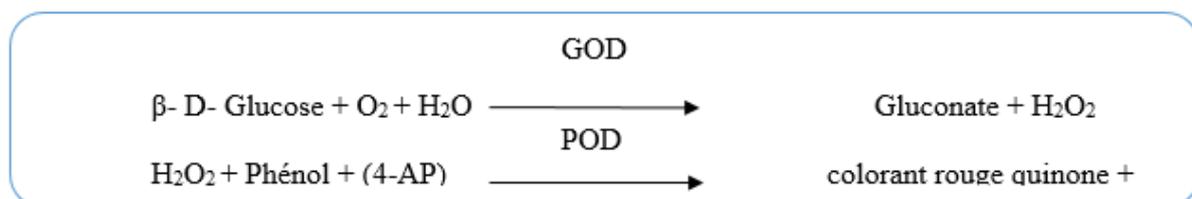
### 2.5.3.3. Détermination des paramètres biochimiques

#### ✓ Glycémie (selon la fiche technique)

Le glucose est le principal glucide présent dans le sang. Son oxydation dans les cellules est la source d'énergie pour l'organisme. Des niveaux accrus de glucose sont observés dans le diabète sucré, l'hyperparathy-rôidisme, pancréatite et insuffisante rénale. Des niveaux diminués sont observés dans les cas d'insuline, d'hypothyroïdie, d'hypopituitarisme et de maladies hépatiques étendues.

#### ✓ Principe

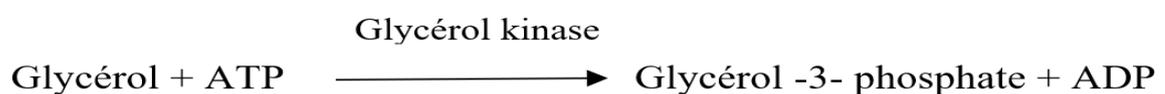
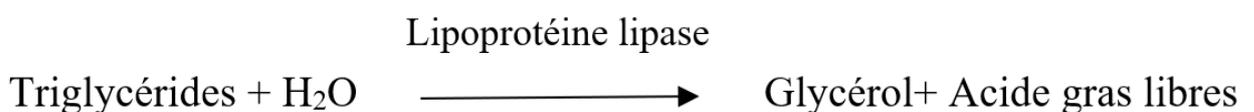
Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose en gluconate. Le peroxyde d'hydrogène formé (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) est détecté par un accepteur d'oxygène chromogène, le phénol, la 4-aminophénazone (4-AP) en présence de peroxydase (POD) :

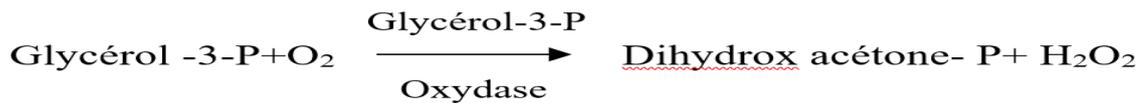


#### ✓ Triglycéride

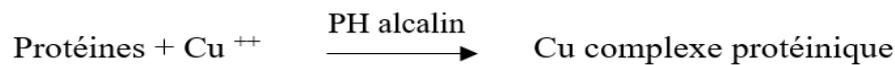
#### ✓ Principe

Les triglycérides sont évalués après une hydrolyse enzymatique par les lipases. L'indicateur est une quinone qui se forme à partir des quatre réactions suivantes (Fossati, 1980) :





En milieu alcalin, les protéines sériques réagissent avec les ions cuivre pour produire un complexe coloré bleu-violet. L'intensité de cette coloration pourpre est directement liée à la quantité de protéines présente dans l'échantillon (**Burtis et al., 1999**).



La lecture de l'absorbance (A) de l'échantillon et de l'étalon est à 540 nm contre le blanc. La couleur est stable pendant 30 min.

### ✓ Bilirubinémie

#### • Principe

Quatre réactifs sont utilisés pour le dosage de la bilirubine. Le premier réactif est un mélange d'acide sulfanilique (30 mmol/l), d'acide chlorhydrique (150 mmol/l) et de diméthylsulfoxyde (7 mmol/l). Le deuxième réactif est un mélange d'acide sulfanilique (30 mmol/l) et d'acide chlorhydrique (150 mmol/l). Le troisième réactif est constitué de nitrite de sodium à 20 mmol/l. Le quatrième réactif est un étalon lyophilisé préparé en les solubilisant dans 3 ml d'eau distillée (**Zergani, 2019**).

### ✓ Urée

#### • Principe

En présence d'eau et d'uréase, l'urée subit une hydrolyse pour produire de l'ammoniac et du dioxyde de carbone. L'ammoniac ainsi produit réagit avec le 2-oxoglutarate et le NADH en présence de la GLDH (Glutamate déshydrogénase) formant du glutamate et du NAD<sup>+</sup>. La réduction de l'absorbance du NADH par unité de temps est proportionnelle à la concentration d'urée (**Thomas, 1998**).





- **Principe**

En milieu alcalin, la créatinine réagit avec l'acide picrique pour former un composé de couleur jaune orangé. L'intensité de l'absorbance à 520/800 nm est directement proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon (**Newman et Price, 1999**)



### 2.5.3.4. Dosage des paramètres du stress oxydatif au niveau du foie

- **Préparation de l'homogénat**

- ❖ **Protocole**

0,5 g de foies provenant des différents groupes d'étude ont été prélevés. Après broyage et homogénéisation des tissus dans un tampon KCL (0,1 M, pH = 7,8), la suspension cellulaire a été centrifugée à 5000 tours par minute à 4°C pendant 15 minutes. Le liquide clair obtenu après centrifugation a été réparti dans des tubes Eppendorf et conservé à -20°C jusqu'au moment du dosage.

- **Dosage du Malondialdéhyde (MDA)**

- ❖ **Principe**

La peroxydation lipidique dans le foie est évaluée par le dosage de Malondialdéhyde (MDA) selon la méthode **d'Ohkawa et al (1979)**. Le MDA, issu de la dégradation des acides gras polyinsaturés (PUFA) sous l'action des radicaux libres générés lors du stress, réagit avec deux molécules de Thio barbiturique (TBA) pour produire un complexe coloré de teinte rose.

- ❖ **Protocole**

- ✓ 0,5 ml de l'homogénat, 0,5 ml d'acide trichloracétique (TCA) 20 % et 1 ml d'acide Thio barbiturique (TBA) à 0,67 % sont additionnés.
- ✓ Le mélange est chauffé à 100 °C pendant 15 minutes, refroidi puis additionné de 4 ml de n-butanol.

## Chapitre V : Matériel Et Méthodes

---

- ✓ Après centrifugation de 15 minutes à 3000 tours/minute, l'absorbance est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 532 nm.

La concentration de MDA est déduite à partir d'une gamme étalon établie dans les mêmes conditions avec une solution de « 1, 3, 3,3-tetraméthoxypropane » qui donne le MDA après son hydrolyse.

- **Dosage des protéines**

L'évaluation des protéines est nécessaire pour le calcul des paramètres antioxydants.

- ❖ **Principe**

La concentration des protéines est évaluée en utilisant la méthode de **Bradford (1976)**. Les protéines réagissent avec un réactif coloré composé d'acide ortho phosphorique, d'éthanol et de bleu de coomassie (BBC). Ce réactif se lie aux groupes (-NH<sub>2</sub>) des protéines, et l'intensité de la couleur obtenue est proportionnelle à la concentration des protéines.

- ❖ **Protocole**

- ✓ 50 µl de l'homogénat sont ajoutés à 2.5 ml de réactif de Bradford.
- ✓ Agitation.
- ✓ Incubation 5 minutes à température ambiante puis lecture de l'absorbance à  $\lambda = 595$  nm contre un blanc réactif.

- **Détermination du glutathion réduit (GSH)**

- ❖ **Principe**

Le dosage du glutathion est réalisé selon la méthode de **Wekberker et Cory (1988)**. Ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance optique de l'acide 2-nitro-5-mercapturique, formé suite à la réduction de l'acide 5,5-dithio-bis-2-nitrobenzoïque par les groupes thiol (-SH) du glutathion.

- ❖ **Protocole**

- ✓ Prélever 0.8 ml de l'homogénat
- ✓ Ajouter 0.2ml de la solution d'acide salicylique (0.25%)
- ✓ Agiter et laisser pendant 15 minutes dans un bain de glace
- ✓ Centrifuger à 1000 tours /min pendant 5 min
- ✓ Prélever 0.5ml du surnageant
- ✓ Ajouter 1 ml du tampon Tris-EDTA à pH 7.4

## Chapitre V : Matériel Et Méthodes

- ✓ Mélanger et ajouter 0.025 ml de l'acide 5,5dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0.01M.

Laisser pendant 5min à une température ambiante et lire les densités optiques à 412 nm contre le blanc réactif.

La concentration du GSH est obtenue par la formule suivante :

$$\text{GSH (n mol/mg protein)} = \text{DO} \times 1 \times 1,525 / 13100 \times 0,8 \times 0,5 \times \text{mg protéine}$$

- **Dosage de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)**

- ❖ **Principe**

L'activité enzymatique de CAT est déterminée par la méthode **d'Aebi (1985)**. Le principe de cette méthode repose sur la réduction de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en présence d'une source enzymatique à 25°C, conformément à la réaction suivante:



- ❖ **Protocole**

- ✓ Dans une cuvette en quartz, 50µl de l'homogénat sont mélangés avec 2.95 ml d'une solution de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 19mmol/ml préparée dans le tampon phosphate de potassium à pH 7.4 (0.1M).
- ✓ Le changement de l'absorbance est suivi pendant une minute à un intervalle de 15 secondes, à une longueur d'onde de 240 nm.

L'activité enzymatique est déterminée par l'utilisation de coefficient d'extinction molaire ( $\epsilon = 0.043 \text{mM}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) et les résultats sont exprimés en µmole d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> décomposés/min/ mg de protéine.

$$\text{Activité CAT} = (\Delta T \times \log (\text{DO1}/\text{DO2})) \times \text{FD} / (\epsilon \times L \times C \text{ proteins})$$

**DO1:** absorbance à 0 minute.

**DO2:** absorbance à 1 minute.

**ΔT :** intervalle de temps en minute.

## Chapitre V : Matériel Et Méthodes

---

**FD** : facteur de dilution ( $V_t/V_s$ ) où  $V_t$  : volume total de milieu réactionnel,  $V_s$  : volume surnageant

**$\epsilon$**  : coefficient d'extinction molaire de  $H_2O_2$  (43,6 M-1cm-1).

**L** : longueur de la cuvette utilisée ( $L=1\text{cm}$ ).

**C protéines** : concentration en protéines (mg/g de tissu).

### 2.5.3.5. Etude histologique

Les coupes histologiques ont été effectuées au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital IBN ZOHR de Guelma, suivant la méthode comprenant les étapes suivantes:

#### ✓ **Fixation des organes**

La fixation est une étape essentielle effectuée juste après le prélèvement de l'échantillon à observer. Elle vise à immobiliser l'échantillon et à le conserver dans un état proche de celui du vivant, préservant ainsi sa structure tissulaire. Cette étape est cruciale pour obtenir des coupes histologiques de qualité.

Le Formol est l'un des nombreux liquides fixateurs utilisés couramment pour cette tâche, permettant la conservation des tissus animaux ou végétaux tout en maintenant leur intégrité structurelle pour une analyse précise.

#### ✓ **Préparation des cassettes**

Avant de débiter la déshydratation, les fragments contenant l'organe entier prélevé sont disposés dans des cassettes spéciales, telles que celles de la marque LEICA, fabriquées en polyacétal et équipées d'un couvercle intégré.

#### ✓ **Déshydratation des échantillons**

Avant l'inclusion dans la paraffine, il est essentiel de déshydrater l'échantillon en remplaçant son eau par de l'éthanol. Ce processus est effectué à l'aide d'un système automatique de préparation d'échantillons par remplissage.

L'utilisation d'un automate tel que le SLEE MTP offre divers avantages, notamment la rapidité, la flexibilité, et des économies de temps et de ressources. Cet automate convivial comprend 12 stations, dont dix béciers pour les réactifs et les solvants de traitement (comme le xylène, l'éthanol et le formol), ainsi que deux pots de paraffine en aluminium. Il peut traiter

## Chapitre V : Matériel Et Méthodes

---

jusqu'à 240 cassettes, ce qui double la capacité standard. Entièrement programmable via un écran LCD, cette méthode implique une rotation des bains pendant environ 16 heures et 40 minutes, garantissant une déshydratation uniforme et efficace des échantillons.

### ✓ Inclusion et réalisation des blocs

Le but de cette procédure est d'incorporer de la paraffine semi-dure dans les échantillons pour obtenir une consistance homogène qui facilite la coupe tout en préservant l'intégrité des tissus et en rendant l'échantillon rigide. Pour ce faire, on utilise une station de paraffinage (SLEE MPS/P1) équipée d'un bac thermostatique, d'une zone d'inclusion et d'une plaque chauffante.

1. L'organe est placé dans un moule métallique en acier inoxydable et rempli de paraffine en appuyant sur une pédale pour distribuer la paraffine fondue, maintenue à une température d'au moins 65°C, provenant d'un réservoir principal de 6 litres situé dans la zone d'inclusion. Ensuite, l'organe est fixé à l'aide d'une pince métallique sur une surface refroidie à -10°C.
2. Une fois le moule recouvert avec le couvercle de la cassette, il est laissé à refroidir brièvement sur une platine réfrigérée, dont la température est maintenue entre 0 et 20°C, pour permettre la solidification de la paraffine et obtenir ainsi les blocs.
3. Les blocs sont ensuite conservés au froid jusqu'au moment de la coupe des pièces.

### ✓ Confection des coupes histologiques

Pour obtenir des coupes histologiques précises, il est nécessaire de retirer l'excès de paraffine des cassettes, laissant une épaisseur de 10 µm.

1. Après ce dégrossissage, l'épaisseur du microtome (LEICA RM 2125RTS) est ajustée entre 0,5 et 0,1 µm, et la cassette est positionnée avec précision à l'aide d'un rasoir.
2. Lorsque le microtome est en marche, des coupes d'une épaisseur de 0,1 à 0,5 µm sont réalisées à chaque passage, formant ainsi un ruban de coupe qui se colle automatiquement.
3. Ce ruban de coupes est déposé sur une lame contenant des gouttes d'eau tiède chauffée à 60°C sur une plaque chauffante, où il est laissé brièvement pour s'aplanir.

## Chapitre V : Matériel Et Méthodes

---

4. Avant de placer les lames dans l'étuve, elles sont égouttées brièvement pour éliminer l'excès d'eau, puis séchées à plat sur la plaque chauffante. Ensuite, elles sont rangées verticalement dans des portoirs pour lames et séchées complètement dans l'étuve.
5. Généralement, les lames sont marquées sur leur bord à l'aide d'un stylo à diamant pour une identification ultérieure.

### ✓ Coloration

Les étapes de coloration nécessitent des coupes de tissus hydratées, ce qui implique de déparaffiner les lames avant de les réhydrater dans des bains d'alcool décroissants.

**Déparaffinage des coupes :** les portoirs contenant les lames sont chauffés dans une étuve PANACEA à une température comprise entre 80 et 100°C pendant 20 minutes

**Réhydratation des coupes :** après le déparaffinage, les portoirs sont transférés directement dans un cristallisateur contenant du xylène pendant 10 à 60 secondes, suivis d'un rinçage dans deux bains successifs, d'abord dans de l'éthanol puis dans de l'eau du robinet pour éliminer toute paraffine résiduelle.

**Coloration au Mayer :** les portoirs sont ensuite plongés dans un bain contenant de l'hématoxyline de Mayer pendant 8 minutes, puis rincés à l'eau du robinet.

**Coloration à l'éosine :** les lames sont immergées dans un cristallisateur contenant de l'éosine pendant 8 minutes.

**Déshydratation :** après la coloration, les lames subissent un deuxième rinçage dans de l'éthanol, du mélange xylène-acétone et du xylène dans cet ordre, pour 4 cristallisateurs d'éthanol, 2 cristallisateurs de xylène-acétone (50% 50%) et enfin 2 cristallisateurs de xylène.

### ✓ Montage

Déposez une goutte de solution adhésive (par exemple, EUKITT) sur la lame, puis placez délicatement une lamelle de couvre-objet propre et sèche. Inclinez progressivement la lamelle pour que la solution s'étale uniformément et recouvrir la coupe sans emprisonner de bulles d'air. Assurez-vous que la solution ne déborde pas. Une fois la lamelle bien fixée, la préparation est prête pour être observée au microscope.

### ✓ Observation au microscope

Les coupes sont analysées au microscope optique, qui est muni d'un appareil photo, permettant ainsi une observation à différents niveaux de grossissement.

### 2.6. Analyse statistique des résultats

Les résultats de cette étude ont été présentés sous forme de moyennes  $\pm$  écarts types grâce au logiciel Excel.

# *Résultats et discussion*

## Chapitre VI : Résultats et discussion

### 1. Etude phytochimique

#### 1.1. Rendement d'extraction

L'opération d'extraction à partir de 160 g du matériel végétal (feuilles) à l'aide de l'eau distillée et après évaporation a permis d'obtenir un résidu sec d'extrait brut.

Le rendement de cet extrait sec exprimé en pourcentage est mentionné dans le **tableau 3** ci-dessous.

**Tableau 3** : Le rendement d'extrait aqueux de *Quercus suber L*

La quantité d'extrait sec à partir de 160 g	<i>Quercus suber L.</i>
Rendement (g)	12,6
Rendement %	7,87

*Quercus suber L.* a donné une masse en extrait sec égale à 12,6 g correspondant à un rendement de 7,87%. Le rendement en extrait aqueux est variable selon l'espèce de la plante (Taib, 2022).

#### 1.2. Tests phytochimiques sur la poudre de plante

Les résultats des tests phytochimique appliqués sur la poudre de plante sont représentés dans le **tableau 4** ci-dessous. Ils montrent la présence des alcaloïdes, Saponosides, tanins, flavonoïdes, stérols et terpènes, coumarines, composés réducteurs, Terpenoïde avec absence des mucilages. Nos résultats concordent avec ceux de **Benhamida et al. (2023)** qui ont identifié au niveau de la poudre des feuilles de *Quercus Suber L* collectés au niveau de la même région (Maouna-Guelma), les mêmes principes actifs trouvés dans notre poudre de plante. La seule différence est l'absence des alcaloïdes.

#### 1.3. Tests phytochimiques sur l'extrait aqueux

Le **tableau 4** ci-dessous montre que l'extrait aqueux contient les mêmes principes actifs que la poudre de plante : Saponosides, tanins, flavonoïdes, stérols et terpènes, coumarines, composés réducteurs et Terpenoïde. Cependant, les alcaloïdes et les mucilages sont absents. En effet, il est connu que les alcaloïdes sont, en général, insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants (Poisson, 2009).

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Benhamida et al. (2023)**, qui ont trouvé au niveau de leur extrait aqueux de *Quercus suber L*, les mêmes principes actifs trouvés dans l'extrait aqueux des feuilles de *Quercus suber L* utilisé dans notre travail. La composition

## Chapitre VI : Résultats et discussion

chimique des plantes peut varier en raison des facteurs géographiques, physicochimiques et biologiques, tels que : le lieu de récolte, l'environnement, l'exposition à la lumière, les précipitations, la topographie, les saisons, le type de sol, le moment de la récolte, le patrimoine génétique de la plante, les méthodes d'extraction des composés, ainsi que la partie de la plante étudiée (Lagha-Benamrouche et al., 2017).

**Tableau 4 : Résultats des tests phytochimiques.**

	<b>Poudre de plante</b>	<b>Extrait aqueux</b>
<b>Flavonoïdes</b>	+	+
<b>Saponosides</b>	+	+
<b>Tanins</b>	+	+
<b>Stérols et terpènes</b>	+	+
<b>Coumarines</b>	+	+
<b>Composés réducteurs</b>	+	+
<b>Terpenoïdes</b>	+	+
<b>Alcaloïdes</b>	+	-
<b>Mucilage</b>	-	-

(+) présence, (-) Absence

## 2. Evaluation de l'activité antioxydants de la plante

Afin d'évaluer le potentiel antioxydant de *Quercus suber L.*, nous avons calculé la teneur en composés polyphénoliques, flavonoïdes et tanins connus pour leur propriété antioxydants élevée (Chebini et Driche, 2019).

Certains tests déterminant ce potentiel ont été également utilisés : le Test du DPPH et le Test de piégeage du peroxyde d'hydrogène.

### 2.1. Dosage des Polyphénols

La quantification des composés phénoliques a été effectuée à l'aide d'une courbe d'étalonnage linéaire ( $y=ax+b$ ), établie à partir d'une solution standard d'acide gallique à différentes concentrations.

La teneur en polyphénols totaux est exprimée en milligramme équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait de la plante étudiée (mg EAG/g).

## Chapitre VI : Résultats et discussion

---

Nos résultats montrent que *Quercus Suber L* contient  $123.48 \pm 3.95$  mg EAG/g (**Tableau 5**). Nos résultats sont supérieurs à ceux trouvés par **Adjami et al. (2016)** qui ont découvert un taux de polyphénols de 108 mg EAG/g dans un extrait aqueux de glands de la même plante, récoltés au mois d'octobre, de la région d'El Kala. Cependant, nos résultats semblent être inférieurs par rapport au taux de polyphénol trouvé dans un extrait aqueux de glands de *Quercus suber L* récolté au mois de décembre d'une région de Tunisie ( $2950.98$  mg EAG/g) (**Mezni et al., 2022**). La quantité de polyphénols varie selon la partie de la plante, la région et la saison de récolte mais aussi le solvant d'extraction (**Nassira, 2022**). Selon **Adjami et al., (2016)**, l'éthanol semble avoir le meilleur rendement en polyphénols, par comparaison à l'eau, à l'acétone et au chloroforme.

### 2.2. Dosage des flavonoïdes

Le dosage des flavonoïdes a été effectué selon la méthode de l' $AlCl_3$ , en se basant sur une courbe d'étalonnage linéaire ( $y=ax+b$ ), utilisant la quercétine comme étalon à différentes concentrations.

La teneur en flavonoïde est exprimée en milligramme équivalent de quercétine par gramme d'extrait de la plante (mg EQ/g).

Les résultats montrent la richesse de l'extrait aqueux de la plante étudiée en flavonoïdes avec une teneur de  $79.45 \pm 3.56$  mg EQ/g d'extrait (**Tableau 5**). La concentration des flavonoïdes dans les extraits dépend de la polarité des solvants utilisés pour la préparation des extraits (**Ali -Rachedi et al., 2018**).

D'après **Di Carlo et al., (1999)** et **Havsteen (2002)**, les flavonoïdes jouent un rôle protecteur contre les effets néfastes des radicaux libres en agissant comme antioxydants. de plus, **Schlesier et al., (2002)** ont également démontré que l'acide gallique est le composé le plus actif dans les tests antioxydants par rapport à d'autres composés phénoliques.

### 2.3. Dosage des Tanins

Les teneurs en tanins condensés de notre extrait aqueux de *Quercus suber L* ont été calculées à partir de l'équation de la courbe d'étalonnage tracée en utilisant la catéchine comme standard.

Les résultats sont exprimés en mg équivalent de catéchine par g d'extrait végétal (mg EC/g).

## Chapitre VI : Résultats et discussion

Les résultats du dosage des tanins condensés (**Tableau 5**) obtenus, montrent que leur teneur est de  $416.99 \pm 14.25$  mg EC /g d'extrait sec) qui est une valeur relativement importante indiquant ainsi la richesse de l'extrait de la plante en ces composés antioxydants (**Ali-Rachedi et al., 2018**). Selon **Peronny (2005)** et **Elansary et al., (2019)**, les tanins possèdent de fortes capacités antioxydants grâce à leurs noyaux phénoliques. De plus, **Okamura et al. (1993)** ont également démontré que les tanins galliques et catéchiques sont des composés antioxydants par excellence. Selon **Ali- Rachédi et al. (2018)**, la teneur de la plante en tanins dépend de la nature chimique du solvant utilisé dans la préparation de l'extrait mais également des conditions opératoires.

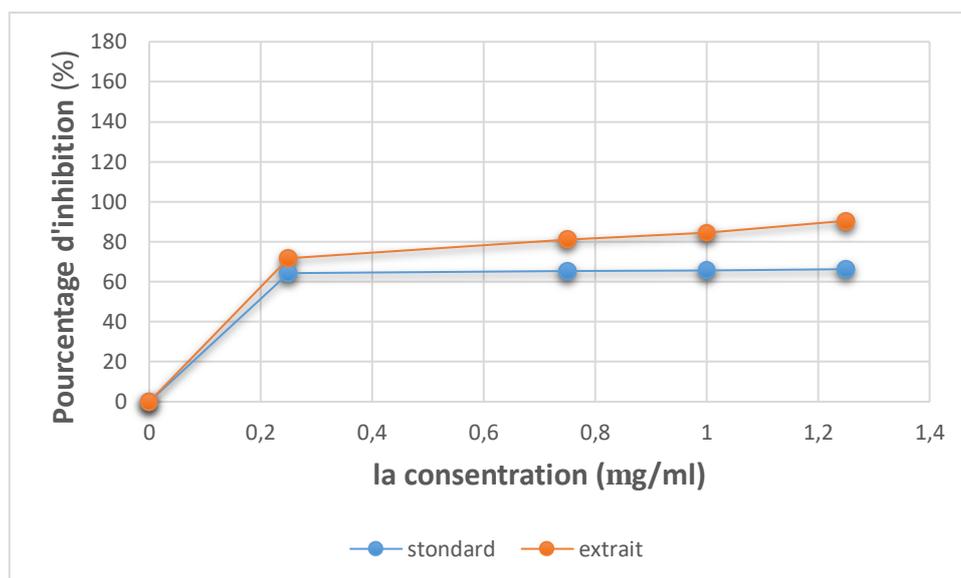
**Tableau 5** : Teneur de l'extrait de *Quercus Suber L* en polyphénols, flavonoïdes et tanins.

	teneurs en polyphénols (mg EAG/g d'extrait sec)	teneurs en flavonoïdes (mg EQ/g d'extrait sec)	teneurs en tanins (mg EC/g d'extrait sec)
<b>Moyenne ±écart-type</b>	$123.48 \pm 3.95$	$79.45 \pm 3.56$	$416.99 \pm 14.25$

### 2.4. Evaluation de l'activité antioxydante par la méthode du DPPH

L'activité antioxydants de nos extraits aqueux de chêne-liège a été évaluée vis-à-vis du radical DPPH. Cette évaluation a été réalisée en suivant la réduction de ce radical, qui se manifeste par un changement de couleur, passant du violet au jaune, mesurable à 517 nm.

Les résultats de cette activité sont illustrés dans la **figure 17** et le **tableau 6**.



**Figure 17 :** Pourcentage d'inhibition du radical DPPH par l'acide ascorbique et l'extrait aqueux des feuilles du chêne liège.

Les **IC50** de nos échantillons sont représentés dans le tableau suivant

**Tableau 6:** Les **IC50** de l'acide ascorbique et de l'extrait aqueux de *Q. suber L.*

Extraits	Acide ascorbique	Plante
<b>IC50 (mg/ml)</b>	65.61%	84.49%

D'après la **figure 16 et le tableau 6**, il est visible que les feuilles de chêne liège sont pourvues d'un pouvoir antioxydant.

À des fins comparatives on a utilisé l'acide ascorbique (Vit C) comme standard, il a montré une activité antioxydants intéressante avec une IC50 de l'ordre 65.61 mg/ml, par rapport notre extrait de plante qui a montré une IC50 de l'ordre 84.49 mg/ml. Nous remarquons donc que l'effet antioxydant de l'acide ascorbique et de l'extrait de la plante est différent.

En effet, l'inhibition de 50% du radical DPPH nécessite une quantité d'extrait de plante légèrement supérieure (à peu près 18.88 mg) à celle de l'antioxydant standard (l'acide ascorbique). Toutefois, ces résultats semblent très prometteurs. Ils indiqueraient que la plante étudiée pourrait être utilisée comme une source naturelle d'antioxydants facilement accessibles.

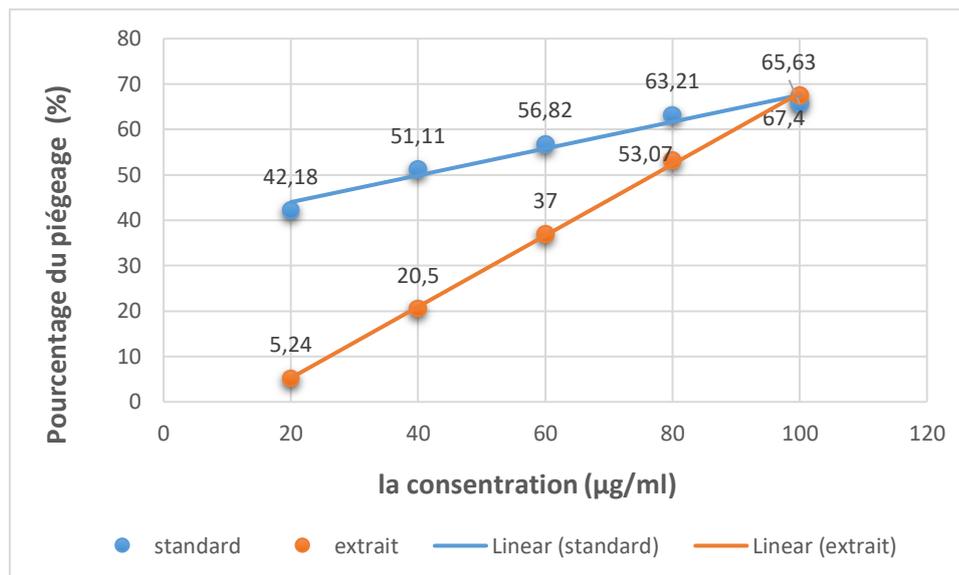
Ces résultats concordent avec ceux de Santos *et al.*, (2009) et Vinha *et al.*, (2016), qui ont démontré à l'aide de diverses méthodes, la possession du chêne-liège Portugais d'un pouvoir antioxydant important. L'équipe de Touati, a découvert que l'extrait hydrométhanolique du liège de *Quercus Suber L* possède un pouvoir antioxydant encore plus élevé que le nôtre avec une valeur d'IC50 de 5.69 µg/ml. Le pouvoir antioxydant d'une plante dépend de plusieurs facteurs : la quantité de principes actifs antioxydants contenus dans l'extrait, la partie de la plante utilisée dans l'extrait et la nature chimique des solvants utilisés pour la confection de l'extrait (Touati *et al.*, 2015).

### 2.5. Evaluation de l'activité antioxydants par la méthode du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Nous avons étudié la capacité de l'extrait de *Quercus suber L* à piéger le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en observant la diminution de l'absorbance de cette molécule à 230 nm.

Les résultats (Figure 18) montrent que notre extrait possède une activité anti radicalaire satisfaisante contre le radical H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, avec une efficacité dépendante de la dose. Cependant aux premières doses (les plus faibles) l'extrait semble être est moins efficace contre ce radical que le standard (acide ascorbique). À la concentration 20 µg/ml par exemple, nous remarquons que l'acide ascorbique piège 42.18% du radical H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tandis qu'à la même concentration, notre extrait a une activité contre ce radical qui est de 5.24%. À la dose la plus élevée, 100 µg/ml, nous avons remarqué avec intérêt que notre extrait aqueux exerce une activité anti radicalaire légèrement supérieure à celle de l'acide ascorbique (67.4% VS 65.63%). Cette activité peut s'expliquer par la richesse de cet extrait en métabolites secondaires tels que les polyphénols, les flavonoïdes et tanins connus pour leurs propriétés antioxydants (Tlili, 2015).

De nombreuses études ont démontré que les composés phénoliques sont de bons donneurs d'électrons et peuvent accélérer la conversion du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O. Grâce à leurs groupes hydroxyles, ces composés phénoliques sont de puissants antioxydants capables de contribuer directement à l'action antioxydants (Wagh *et al.*, 2012). En effet, nos résultats antérieurs montrent que l'extrait aqueux de la plante étudiée est riche en composés phénoliques.



**Figure 18:** Résultats de la méthode de piégeage du peroxyde d'hydrogène

### 3. Evaluation de l'activité antidiabétique du chêne liège

L'évaluation de l'activité antidiabétique des extraits de feuilles du chêne liège n'a été étudiée qu'une seule fois par l'équipe de **Benhamida et al. (2023)** sous la direction de Mme Zidi S. Notre travail vise à approfondir cette étude en y ajoutant d'autres paramètres biochimiques.

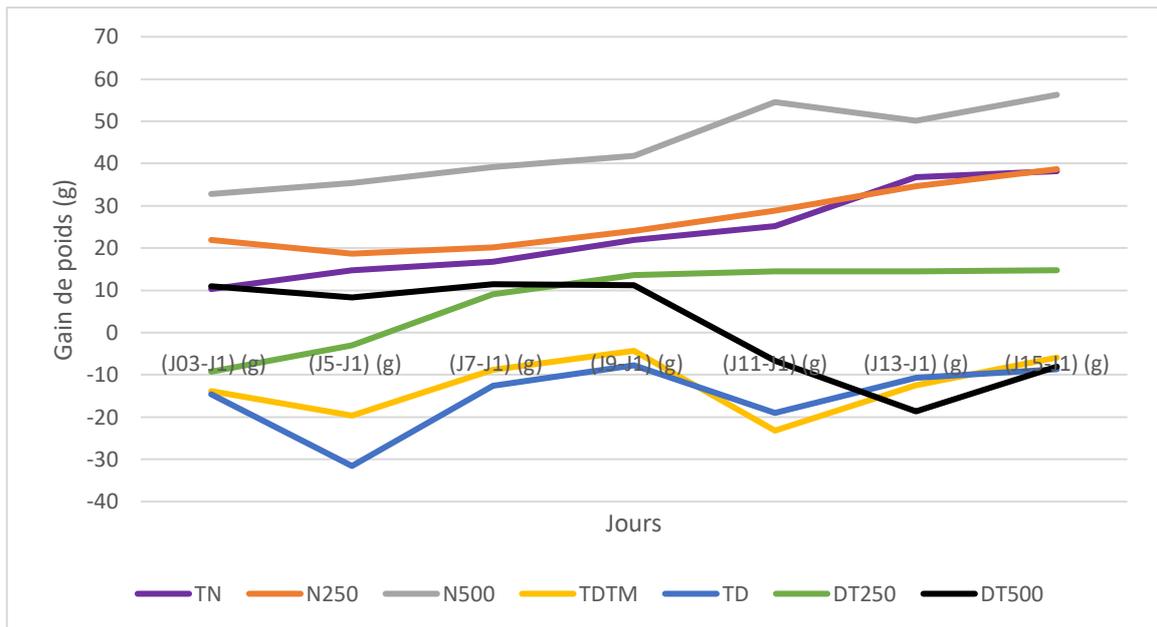
#### 3.1. Etude des paramètres avant sacrifice

Après avoir induit le diabète par l'alloxane et avoir commencé le traitement des rats Wistar femelles, avec les deux doses de l'extrait aqueux des feuilles du chêne liège, pendant une période de 15 jours, deux paramètres ont été pris en considération avant sacrifice des animaux : l'évolution du poids corporel des rats ainsi que l'évolution de leur glycémie.

##### 3.1.1. Evolution du poids corporel des rats pendant la période de traitement

Le poids est l'un des plus importants paramètres qui nous renseigne sur l'apparition et l'évolution du diabète à cause de sa relation directe avec le métabolisme lipidique (**Zohra. 2019**). Pour cela, nous avons suivi cette variation durant toute la période de traitement (**Figure 19**).

## Chapitre VI : Résultats et discussion



**Figure 19 :** Évaluation des poids corporels des différents lots de rats femelles pendant la période de traitement

D'après les résultats représentés dans la **figure 19** ci-dessus, on remarque avec intérêt que :

Les lots non diabétiques : TN (témoins normaux sains), N250 (rats sains traités avec la dose 250 mg/kg de l'extrait de plante) et N 500 (rats sains traités avec la dose 500 mg/kg de l'extrait de plante) montrent une évolution normale et une augmentation du poids corporel par rapport aux lots diabétiques.

Cependant nous remarquons avec intérêt que l'extrait de *Quercus suber L* fait gagner du poids aux deux lots N250 et N500. Ce gain de poids est supérieur à celui des rats TN et est dépendant de la dose administrée aux rats (le gain de poids avec la dose 500 mg/kg est supérieur à celui de 250 mg/kg). Notre résultat ne concorde avec celui de **Rocha-Guzman et al., (2019)**. Contrairement à nos résultats ces derniers n'ont pas remarqué un changement de poids des rats avec les doses (250, 500 et 15000 mg/kg) d'extraits de *Quercus suber L*.

Notre résultat sur le gain de poids des rats sains traités avec l'extrait de la plante aux deux doses choisies, peut être expliqué par la composition de l'extrait de plante en molécules lipidiques tels que les stérols végétaux retrouvés dans notre extrait et dont la concentration augmente avec la concentration de l'extrait. Cette constatation suggère que l'extrait a modifié

## Chapitre VI : Résultats et discussion

---

le métabolisme des animaux traités, ce qui peut éventuellement avoir un impact sur les hormones et le poids corporel (Moinard ; 2020).

Le lot TD (témoin diabétique) manifeste au départ une perte excessive de poids corporel, avec parfois un gain, une stabilité du poids et encore une chute de poids (fluctuations et instabilité du poids). Pendant la période de traitement (du 1 jour au 15 jours), le poids des rats TD reste faible par rapport au poids des rats TN. Notre résultat concorde avec celui de **Benkhedir (2023) et Benhamida et al. (2023)** La perte de poids est l'un des indicateurs spécifiques utilisés pour confirmer l'apparition du diabète (**Harnois-Leblanc, 2023**). Cette perte de poids peut être expliquée par l'action de l'alloxane. En effet, l'administration de cette molécule aux rats provoque la destruction des cellules  $\beta$  de Langerhans et la diminution de la sécrétion d'insuline. Cette diminution dépend de la dose d'alloxane administrée. L'insuline est une hormone anabolique. Sa diminution provoque donc la diminution du stockage des triglycérides sous forme de tissus adipeux et à une perte musculaire accrue due à une dégradation excessive des protéines tissulaires (**Lahaye, 2022**).

Le lot de rats diabétiques traités : TDTM (rats diabétiques traités à la metformine), D250 (rats diabétiques traités à la dose 250 mg/kg de l'extrait de plante) et D500 (rats diabétiques traités à la dose 500 mg/kg de l'extrait de plante) manifestent tous au départ de la période de traitement une perte de poids par rapport au lot témoins sains non diabétique (TN). Ce qui confirme l'installation du diabète chez ces lots. Le poids de ces lots est cependant supérieur à celui des rats TD. Les deux lots TDTM et D500, manifeste des fluctuations du poids corporel : une perte de poids ensuite un gain de poids, une stabilité ensuite une perte et enfin un gain de poids légèrement supérieur à celui du lot TD. La metformine à la dose 250 mg/kg et l'extrait de plante à la dose 500 mg/kg empêchent uniquement une perte de poids supérieure à celle du lot TD. Elles semblent être incapables de faire évoluer le poids des rats diabétiques comme celui des rats TN. Toutefois, curieusement, nous remarquons que le poids du lot diabétique traité à la plus faible dose de l'extrait (250 mg/kg) évolue de la même manière que les rats TN. Il augmente, ensuite il se stabilise mais il n'atteint pas le poids des rats TN.

La prise de poids observée chez les rats diabétiques traités à la dose 250 mg/kg pourrait être expliquée par le pouvoir de la dose 250 mg/kg de l'extrait aqueux des feuilles de *Quercus suber L* à inhiber l'effet de l'alloxane et probablement à restaurer la synthèse

## Chapitre VI : Résultats et discussion

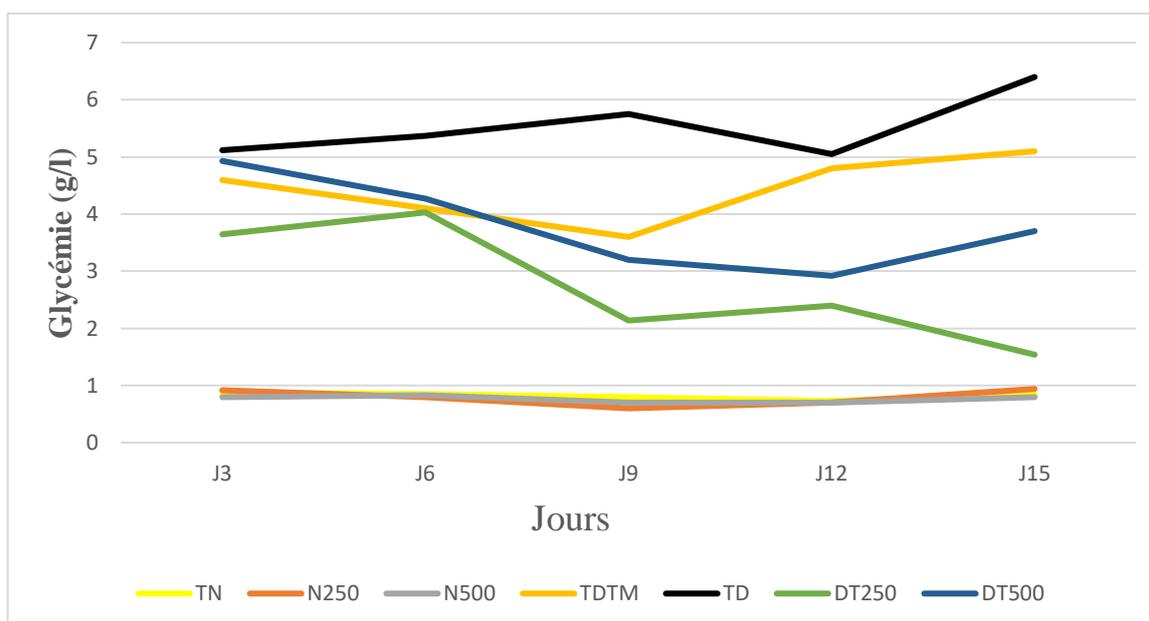
d'insuline , ce qui aboutit à une utilisation tissulaire du glucose, en favorisant la production de glycogène dans le foie et dans les muscles, en inhibant la glycogénolyse musculaire et hépatique , en inhibant la lipolyse dans les tissus adipeux et en stimulant la lipogenèse (Soto et al., 2016, ; Yin et al., 2018). En effet, d'après nos résultats antérieurs, l'extrait aqueux de *Quercus Suber L* est constitué de principes actifs antioxydants (phénols, tanins, flavonoïdes... etc.) pouvant inhiber les radicaux libres générés par l'alloxane et l'hyperglycémie mais aussi ils peuvent jouer un rôle de stimulateurs de croissance (substances anabolisantes qui favorisent l'augmentation de la masse musculaire) (Elansay et al., 2019).

### 3.1.2. Evolution de la glycémie pendant la période de traitement

La figure 20 et le tableau 7 ci-dessous présentent les résultats de l'évolution de la glycémie à jeun des différents lots de rats Wistar femelles sains et diabétiques pendant 15 jours de traitement aux différentes doses choisies de la plante et de la metformine.

**Tableau 7 :** Evolution de la glycémie pendant les 15 jours de traitements

Lots \ Jours	Glycémie g/l						
	TN	N250	N500	TDTM	TD	D250	D500
J3	0.88±0.2	0.92±0.8	0.80±0.5	4.6±1.2	5.12±0.6	3.65±0.4	4.93±0.8
J6	0.85±0.4	0.80±0.3	0.83±0.7	4.1±1	5.37±0.5	4.03±0.6	4.27±0.9
J9	0.80±0.5	0.60±0.4	0.70±0.3	3.6±0.9	5.75±0.7	2.14±0.2	3.2±0.7
J12	0.75±0.2	0.70±0.4	0.70±0.8	4.8±0.8	5.05±0.9	2.4±0.7	2.92±0.7
J15	0.84±0.7	0.94±0.2	0.80±0.5	5.1±0.4	6.4±2	1.54±0.2	3.7±0.5



**Figure 20 :** Evolution de la glycémie des différents lots de rats femelles pendant la période de traitement

Les résultats de l'évolution de la glycémie avant sacrifice, montrent que :

La glycémie des trois lots des rats sains ; TN (témoin normal), N500 et N250 est stable tout au long de la période de traitement (15 jours). Elle est égale en moyenne entre 0.8 et 0.9 g/l. Ce résultat signifie que l'extrait de plante aux deux doses utilisées dans l'étude n'est pas hypoglycémiant. Notre résultat concorde avec celui de **Divi et al. (2012)**, **Muccilli et al. (2017)** et **Sari et al. (2019)**.

En ce qui concerne le lot TD, sa glycémie au J1 est plus élevée que celle du lot TN ( $5.12 \pm 0.6$  g/l VS  $0.88 \pm 0.2$  g/l). Tout au long de la période de manipulation (15 jours), elle reste plus ou moins stable, autour des 5 g/l et toujours supérieure à celle du lot TN, pour atteindre au final au J15 une glycémie plus élevée de  $6.4 \pm 2$  g/l. Selon des études menées par **(Divi et al. (2012) et Musarat et al. (2017))**, les rats atteints de diabète induits par alloxane présenteraient une augmentation de la glycémie, une diminution de l'insulinémie et une difficulté à prendre du poids.

En ce qui concerne les lots diabétiques traités TDTM, D250 et D500, au jour J1, leur glycémie est supérieure à celle du lot TN ( $4.6 \pm 1.2$ ,  $3.65 \pm 0.4$  et  $4.93 \pm 0.8$  VS  $0.88 \pm 0.2$  g/l) mais elle est plus ou moins proche de celle du lot TD ( $5.12 \pm 0.6$ ). Le taux élevé de la glycémie des rats diabétiques traités au J1, confirme bien l'installation du diabète. Tout au long de la période de traitement, nous avons remarqué avec intérêt que la glycémie du lot TDTM baisse légèrement par rapport au J1 (de  $4.6 \pm 1.2$  g/l à  $3.6 \pm 0.9$  g/l au J9) pour

## Chapitre VI : Résultats et discussion

---

augmenter de nouveau au J15 ( $5.1 \pm 0.4$  g/l). Ces résultats montrent bien que la metformine à la dose 250 mg/kg n'a pas été très efficace pour faire baisser la glycémie. Elle a juste maintenu la glycémie stable. En effet du J1 au J15 la glycémie tourne autour de 5g/l. La metformine est un médicament qui traite le diabète de type 2 en inhibant la glycolyse (Couic-Marinier et Pillon, 2017). Son inefficacité pourrait être due à la grande destruction des îlots de Langerhans par l'alloxane ce qui conduit à une baisse excessive de la synthèse d'insuline et l'installation d'un diabète de type 1.

En ce qui concerne le lot D500, la glycémie diminue du J1 au J12 (de  $4.93 \pm 0.8$  g/l à  $2.92 \pm 0.7$  g/l) pour qu'au final elle augmente légèrement ( $3.7 \pm 0.5$  g/l). Ces glycémies sont inférieures à celles du lot TD (glycémies autour de 5g/l) mais restent tout de même supérieures à celles du TN (glycémies autour de 0.8 g/l). Ce résultat montre que la dose 500 mg/kg de l'extrait de *Quercus suber L* a un effet antihyperglycémiant qui reste tout de même inconstant et insuffisant.

Curieusement l'évolution de la glycémie du lot D 250 semble être meilleure que celle du lot D500. En effet, elle augmente légèrement aux premiers jours de traitement, de J3 à J6 ( $3.65 \pm 0.4$  g/l à  $4.03 \pm 0.6$  g/l) pour diminuer significativement au J15 ( $1.54 \pm 0.2$  g/l). Cette dernière glycémie est très faible par rapport à celle du lot TD ( $6.4 \pm 2$  g/l au J15). Elle reste légèrement élevée par rapport au lot TN ( $0.84 \pm 0.7$  g/l). Ces résultats montrent que l'extrait aqueux de *Quercus suber L* à la dose 250 mg/kg a un effet antihyperglycémiant meilleur que celui de la dose 500 mg/kg. Nos résultats concordent avec ceux de Saini et al., (2012) qui ont trouvé des taux de glycémies réduits, après administration de deux doses de 250 mg/kg et 500 mg/kg d'un extrait méthanolique de racines de *Quercus infectoria Olivier* à des rats avec un diabète induit à l'alloxane.

L'étude antérieure phytochimique du *Quercus suber L* a mis en évidence la présence de divers éléments bioactifs tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins, les saponines. Les effets bénéfiques de ces produits phytochimiques peuvent inclure la stimulation du transport du glucose, la régulation de l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme des glucides et la stimulation de la sécrétion d'insuline induite par le glucose à partir des cellules existantes (Yassa et Tohamy, 2014).

### 3.2. Etude des paramètres biochimiques après sacrifice

#### 3.2.1. Glycémie

Le **tableau 08** et la **figure 21** montre les différents résultats obtenus concernant les glycémies des lots étudiés.

Les glycémies des lots TN ( $1.42 \pm 0.43$  g/l), N250 ( $1.43 \pm 0.32$  g/l) et N500 ( $1.42 \pm 0.38$  g/l) sont presque identiques ce qui indique que la plante aux deux doses 250 et 500 n'est pas hypoglycémiantes.

Le lot TD ( $8.31 \pm 1.17$  g/l) présente une augmentation significative de la glycémie par rapport au lot TN ( $1.42 \pm 0.43$  g/l). Ce taux élevé de glycémie pourrait être expliqué par le rôle de l'alloxane qui est un composé pouvant provoquer une nécrose sévère des cellules  $\beta$  pancréatiques, en raison de sa capacité à produire du peroxyde d'hydrogène et d'autres radicaux libres attaquant ces cellules. L'effet peroxydant de l'alloxane et la vulnérabilité des cellules  $\beta$  au stress oxydatif due au faible taux d'antioxydants dans le pancréas comparé à d'autres tissus entraîne une hyperglycémie due à la diminution de la sécrétion d'insuline aggravant ainsi le statut redox par l'auto-oxydation du glucose (**Lenzen et Munday, 1991 ; Lenzen et al., 1996 ; Abir et al., 2005 ; Dhanabal et al., 2007**).

On note avec intérêt que la glycémie des deux lots traités TDTM ( $6.33 \pm 1.12$  g/l) et D500 ( $6.14 \pm 1.97$  g/l) sont presque identiques. Elles sont légèrement réduites par rapport à celle du lot TD ( $8.31 \pm 1.17$  g/l) mais elles restent cependant plus élevées que celle du lot TN ( $1.42 \pm 0.43$  g/l).

Enfin, nous avons remarqué avec intérêt que le lot D250 ( $3.18 \pm 1.82$  g/l) a une glycémie nettement plus faible que celle du lot TD ( $8.31 \pm 1.17$  g/l) et des deux lots D500 ( $6.14 \pm 1.97$  g/l) et TDTM ( $6.33 \pm 1.12$  g/l). Cette glycémie reste cependant légèrement élevée par rapport à celle du lot TN ( $1.42 \pm 0.43$  g/l).

Dans cette étude, nous avons observé que tous les traitements utilisés (metformine et les deux doses de l'extrait de plante) ont joué un rôle crucial dans la réduction de la concentration sérique de glucose. Il est à noter que la dose 250 mg/kg semble être la plus efficace. Cet effet antihyperglycémiant de l'extrait peut être attribué à une stimulation de la sécrétion d'insuline ou à une action extra-pancréatique, influençant ainsi l'absorption et l'utilisation du glucose par les tissus. Un mécanisme supplémentaire potentiel de cet extrait pourrait être son effet sur le foie, modulant ainsi la gluconéogenèse, la glycogénogenèse ou la

## Chapitre VI : Résultats et discussion

---

glycogénolyse. Des études antérieures ont montré que des molécules bioactives de plantes telles que les terpènes et les flavonoïdes, sont antidiabétiques et peuvent agir sur les cellules  $\beta$  du pancréas en les protégeant des radicaux libres générés par l'alloxane et stimuler ainsi la sécrétion d'insuline (Sarkhail et al., 2007 ; Elansary et al., 2019). Certains flavonoïdes, extraits de plantes, ont été observés pour inhiber les transporteurs du glucose dans les intestins, réduire l'expression des gènes régulant la néoglucogénèse, favoriser le stockage du glucose dans le foie et limiter la dégradation du glycogène (Li et al., 2004 ; Saravanan et al., 2005; Sarkhail et al., 2007). Par exemple, la catéchine qui est un flavonoïde, inhibe l'absorption intestinale du glucose, tandis que l'épicatéchine gallate favorise la synthèse hépatique du glycogène, et la quercitrine stimule la synthèse d'insuline (Perez et al., 1998 ; Pinent et al., 2004). En effet, selon nos résultats antérieures, l'extrait aqueux du chêne liège pourrait agir de cette manière en raison de son potentiel antioxydant élevé et sa richesse en composés antioxydants tels que les polyphénols, flavonoïdes et tanins. Cette hypothèse doit être appuyée par des observations au niveau des coupes histologiques du pancréas endocrine, montrant des indications de la préservation de la structure cellulaire et donc potentiellement, une amélioration de la libération d'insuline.

### 3.2.2. Triglycérides

Selon le **tableau 08** et la **figure 21**, nous remarquons avec intérêt que les trois lots TN ( $0.59 \pm 0.09$  g/l), N250 ( $0.57 \pm 0.16$  g/l) ET N500 ( $0.59 \pm 0.15$  g/l) présentent presque la même concentration en triglycérides sériques.

Nous avons également observé une augmentation de la concentration en triglycérides du lot TD ( $1.69 \pm 0.69$  g/l) par rapport au lot TN ( $0.59 \pm 0.09$  g/l).

Les deux lots TDTM ( $0.90 \pm 0.06$  g/l) et D500 ( $0.90 \pm 0.36$  g/l) ont la même concentration en triglycérides. Cette dernière est plus faible que celle du lot TD ( $1.69 \pm 0.69$  g/l) mais elle reste néanmoins plus élevée que celle du lot TN ( $0.59 \pm 0.09$  g/l).

Enfin, nous remarquons avec intérêt que le lot D250 ( $0.7 \pm 0.14$  g/l) présente une concentration en triglycérides plus faible que celle de lot TD ( $1.69 \pm 0.69$  g/l) mais légèrement élevée par rapport à celle du lot TN ( $0.59 \pm 0.09$  g/l).

Le diabète sucré est lié à une hyperlipidémie, entraînant des altérations significatives dans la concentration et la composition des lipides. Ces altérations constituent un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires. Plusieurs études ont souligné que les

## Chapitre VI : Résultats et discussion

---

complications cardiovasculaires liées au diabète résultent des perturbations du métabolisme lipidique (Shamaony *et al.*, 1994 ; Akuyam *et al.*, 2007 ; Qi *et al.*, 2008).

Les résultats de notre étude indiquent une nette augmentation de la concentration sérique du profil lipidique (triglycérides) chez les rats diabétiques. Ces observations concordent avec celles rapportées par Sharma *et al.* (2008) et Ong *et al.* (2010). Cette augmentation peut être expliquée par plusieurs facteurs : d'une part, la carence en insuline, qui est une hormone anabolique et dont l'inhibition de la synthèse lors de la destruction des cellules  $\beta$  de Langerhans par l'alloxane provoquerait une dégradation accrue des composés lipidiques dans les tissus adipeux (Sahraoui, 2019 ; Aya et Boughazi, 2021). Il convient également de noter que l'hyperglycémie peut entraîner des perturbations métaboliques, notamment des altérations dans la voie normale du glucose, où une partie du glucose est convertie en acides gras et glycérol, favorisant ainsi la synthèse de triglycérides et de cholestérol (Patricia *et al.*, 1995).

Les deux doses 250 mg/kg et 500mg/kg et la metformine semblent améliorer le bilan lipidique des rats diabétiques en réduisant les taux de triglycérides dans le sang. La dose 250mg/kg semble être la plus efficace. La baisse des triglycérides est probablement due à l'action de l'extrait aqueux du chêne liège sur les cellules  $\beta$  de Langerhans en restaurant la synthèse de l'insuline. Elle pourrait être due également à la teneur de l'extrait de plante en composés antioxydants hypolipémies : phénoliques, flavonoïdes...etc. (Sarkhail *et al.*, 2007).

### 3.2.3 Protéines totales

L'analyse des résultats présentés par le **tableau 08** et la **figure21** permet de constater une similarité entre la concentration en protéines totales sériques des quatre lots suivants : TN ( $65.5 \pm 2.81$  g/l), TD ( $65.7 \pm 5.06$  g/l) et D250 ( $65.1 \pm 1.79$  g/l) et N250 ( $64.7 \pm 2.13$  g/l) et entre les deux lots : D500 ( $63.8 \pm 0.73$  g/l), N500 ( $63.9 \pm 4.49$  g/l). Ces deux dernières concentrations sont légèrement plus faibles que celle du lot TN ( $65.5 \pm 2.81$  g/l).

On note également une baisse de la concentration en protéines totales du lot TDTM ( $60.8 \pm 1.63$  g/) par rapport au lot TN ( $65.5 \pm 2.81$  g/l). Selon Asayama *et al.*, (1993), la diminution des protéines chez les animaux diabétiques est due à une réduction de leur synthèse dans le foie.

## Chapitre VI : Résultats et discussion

---

### 3.2.4. Bilirubine

Selon les résultats du **tableau 08** et de la **figure 21**, les valeurs de la concentration en bilirubine des 6 lots ; TN ( $1 \cdot 10^{-3} \pm 0.12$  g/l), N250 ( $1.08 \cdot 10^{-3} \pm 0.60$  g/l), N500 ( $1.08 \cdot 10^{-3} \pm 0.17$  g/l), TDTM ( $1.06 \cdot 10^{-3} \pm 0.08$  g/l), D250 ( $1.11 \cdot 10^{-3} \pm 0.50$  g/l) et D500 ( $0.97 \cdot 10^{-3} \pm 0.08$  g/l) sont très proches.

Le lot TD ( $1.28 \cdot 10^{-3} \pm 0.15$  g/l) quant à lui présente une concentration en bilirubine légèrement élevée par rapport au lot TN ( $1 \cdot 10^{-3} \pm 0.12$  g/l).

Nous pouvons attribuer l'augmentation de la bilirubine chez les groupes diabétiques à l'effet toxique de l'alloxane sur les cellules hépatiques (**Kebieche et Meraihi, 2009**).

### 3.2.5. Urée

Les résultats mentionnés sur le **tableau 08** et la **figure 21** montrent que :

Les deux lots N250 ( $0.26 \pm 0.01$  g/l) et N500 ( $0.28 \pm 0.02$  g/l) ont des concentrations en urée sérique similaires à celle du lot TN ( $0.29 \pm 0.03$  g/l).

Nous remarquons avec intérêt une augmentation nette de la concentration en urée sérique du lot TD ( $0.74 \pm 0.06$  g/l) par comparaison à celle du TN ( $0.29 \pm 0.03$  g/l).

Les trois lots TDTM ( $0.56 \pm 0.12$  g/l), D250 ( $0.38 \pm 0.06$  g/l) et D500 ( $0.68 \pm 0.02$  g/l) présentent une baisse de la concentration de l'urée sérique en comparaison celle du lot TD ( $0.74 \pm 0.06$  g/l). Cette baisse est importante pour le lot D250 et légère pour les deux autres lots.

Par rapport au lot TN ( $0.29 \pm 0.03$  g/l), la concentration en urée sérique reste légèrement élevée pour le lot D250 ( $0.38 \pm 0.06$  g/l) mais nettement élevée pour les deux lots TDTM ( $0.56 \pm 0.12$  g/l) et D500 ( $0.68 \pm 0.02$  g/l).

### 3.2.6. Créatinine

D'après le **tableau 8** et la **figure 21**, les résultats de la concentration en créatinine sérique des 4 lots TN ( $3.79 \cdot 10^{-3} \pm 0.44$  g/l), N250 ( $3.85 \cdot 10^{-3} \pm 0.22$  g/l), N500 ( $3.77 \cdot 10^{-3} \pm 0.34$  g/l) et D250 ( $3.80 \cdot 10^{-3} \pm 0.41$  g/l) sont presque identiques.

Le lot TDTM ( $3.64 \cdot 10^{-3} \pm 0.71$  g/l) a une concentration en créatinine sérique légèrement plus faible que celle du lot TN ( $3.79 \cdot 10^{-3} \pm 0.44$  g/l).

## Chapitre VI : Résultats et discussion

Par contre le lot TD ( $4.29 \cdot 10^{-3} \pm 0.23$  g/l) a une concentration en créatinine légèrement élevée par rapport au lot TN ( $3.79 \cdot 10^{-3} \pm 0.44$  g/l). Cette concentration se rapproche de celle du lot D500 ( $4.10 \cdot 10^{-3} \pm 0.69$  g/l).

**Tableau 8 :** La concentration des différents paramètres biochimiques-plasmatiques des différents lots étudiés.

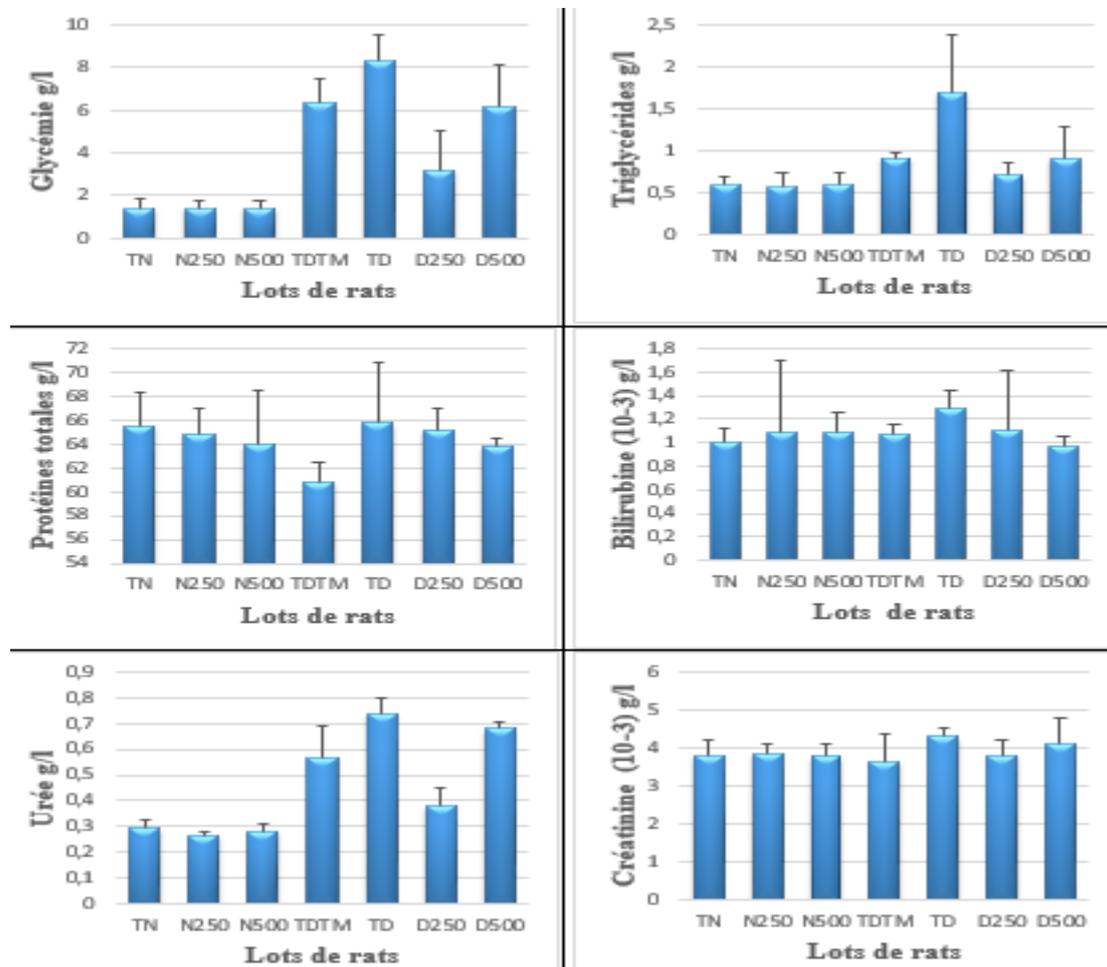
Analyses biochimiques sériques (moyenne $\pm$ écart Types)						
Paramètres Lots	Glycémie (g /l)	TG (g/l)	Protéines totales (g /l)	Urée (g/l)	Créatinine $10^{-3}$ (g/l)	Bilirubine $10^{-3}$ (g/l)
TN	1.42 $\pm$ 0.43	0.59 $\pm$ 0.09	65.5 $\pm$ 2.81	0.29 $\pm$ 0.03	3.79 $\pm$ 0.44	1 $\pm$ 0.12
N250	1.43 $\pm$ 0.32	0.57 $\pm$ 0.16	64.7 $\pm$ 2.13	0.26 $\pm$ 0.01	3.85 $\pm$ 0.22	1.08 $\pm$ 0.60
N500	1.42 $\pm$ 0.38	0.59 $\pm$ 0.15	63.9 $\pm$ 4.49	0.28 $\pm$ 0.02	3.77 $\pm$ 0.34	1.08 $\pm$ 0.17
TDTM	6.33 $\pm$ 1.12	0.90 $\pm$ 0.06	60.8 $\pm$ 1.63	0.56 $\pm$ 0.12	3.64 $\pm$ 0.71	1.06 $\pm$ 0.08
TD	8.31 $\pm$ 1.17	1.69 $\pm$ 0.69	65.7 $\pm$ 5.06	0.74 $\pm$ 0.06	4.29 $\pm$ 0.23	1.28 $\pm$ 0.15
D250	3.18 $\pm$ 1.82	0.7 $\pm$ 0.14	65.1 $\pm$ 1.79	0.38 $\pm$ 0.06	3.80 $\pm$ 0.41	1.11 $\pm$ 0.50
D500	6.14 $\pm$ 1.97	0.90 $\pm$ 0.36	63.8 $\pm$ 0.73	0.68 $\pm$ 0.02	4.10 $\pm$ 0.69	0.97 $\pm$ 0.08

L'urée et la créatinine sont des indicateurs importants de la fonction rénale (**Eidi et al., 2007**). Ces deux paramètres sont issus de la dégradation des protéines puis des acides aminés (**Prangthip et al., 2012**). Il semble que les concentrations en urée et en créatinine dans les deux groupes N250 et N500 soient comparables à celles du groupe TN. Cela indique que notre plante, aux doses de 250mg /kg et 500mg/kg, n'a eu aucun effet toxique sur les reins pendant le période de traitement.

Dans le lot TD, les concentrations d'urée et de créatinine sont plus élevées par rapport au groupe TN. L'élévation de la concentration de ces deux paramètres est à relier au dysfonctionnement rénal chez les diabétiques, résultant de la toxicité de l'alloxane ou du glucose élevé sur les reins (néphropathie) (**Eidi et al., 2009 ; Benkhedir. 2023**). Plusieurs études ont montré la néphrotoxicité de l'alloxane et du glucose sur les reins d'animaux (**Farour et Derai. 2012 ; Orskov et al., 2012**). En prenant en compte les deux paramètres urée et créatinine ensemble, il semble que la dose 250 mg/kg de la plante et la metformine

## Chapitre VI : Résultats et discussion

n'entraînent pas de néphropathie chez les rats diabétiques traités. Ces traitements protégeraient donc les reins contre la toxicité de l'alloxane et de l'hyperglycémie. Notons avec intérêt que le bilan rénal des deux lots D500 et TD semble être identique ce qui indique qu'à la dose 500 mg/kg, les reins ne bénéficiaient pas de protection contre la toxicité potentiellement provoquée par l'alloxane et /ou par la glucotoxicité.



**Figure 21** : Concentrations des différents paramètres biochimiques étudiés des lots des rats femelles après sacrifice.

### 4. Evaluation des paramètres du stress oxydatif au niveau du foie

Pour évaluer le stress oxydatif au niveau des foies des différents lots de rats, nous avons dosé plusieurs paramètres tels que le MDA, GSH et CAT (**Tableau 9, Figures 21.22 et 23**).

**Tableau 9** : La concentration des différents paramètres du stress oxydatif des différents lots rats.

Lots de rats	[MDA] n mol/g de protéines	[GSH] mmol/g de foie	[CAT] UI/mg de protéines
TN	9.50±1.99	9.085.10 <sup>-6</sup> ±3.19.10 <sup>-6</sup>	2.541 .10 <sup>-3</sup> ±1.57.10 <sup>-3</sup>
N250	8.66±2.22	8.66. 10 <sup>-6</sup> ±1.74.10 <sup>-6</sup>	2.480. 10 <sup>-3</sup> ±0.93.10 <sup>-3</sup>
N500	8.64±2.40	7.455. 10 <sup>-6</sup> ±0.424. 10 <sup>-6</sup>	2.300. 10 <sup>-3</sup> ±0.79.10 <sup>-3</sup>
TDTM	12.80±2.35	2.845. 10 <sup>-6</sup> ±0.007. 10 <sup>-6</sup>	1.397. 10 <sup>-3</sup> ±0.78.10 <sup>-3</sup>
TD	15.66±2.004	2.245. 10 <sup>-6</sup> ±4.30. 10 <sup>-6</sup>	0.719. 10 <sup>-3</sup> ±0.58.10 <sup>-3</sup>
D250	10.29±1.51	6.895. 10 <sup>-6</sup> ±3.96. 10 <sup>-6</sup>	1.550. 10 <sup>-3</sup> ±1.51.10 <sup>-3</sup>
D500	13.24±1.09	3.260. 10 <sup>-6</sup> ±0.523. 10 <sup>-6</sup>	1.117. 10 <sup>-3</sup> ±0.98.10 <sup>-3</sup>

#### 4.1. Dosage du MDA

Les MDA sont des sous-produits de la peroxydation des phospholipides membranaires, principalement constitués de peroxydes instables (**Zhang et al., 2003**). Les résultats des MDA des différents lots sont représentés par le **tableau9** et la **figure 22**.

Les valeurs des taux de MDA des trois lots TN, N250 et N500 sont proches (9.50±1.99 VS 8.66±2.22 VS 8.64±2.40 n mol/g de protéines). Ce résultat signifie qu'au niveau du foie, la plante ne provoque pas de peroxydation lipidique.

Le taux de MDA du lot TD (15.66±2.004 n mol/g de protéines) est supérieur à celui du lot TN (9.50±1.99 n mol/g de protéines). La concentration accrue de MDA indique une peroxydation lipidique due à une altération importante du statut redox cellulaire en faveur des pro-oxydants ; l'alloxane étant connu pour générer des radicaux libres. (**Zhang et al., 2003**) Cette augmentation du MDA est donc un échec des mécanismes de défense antioxydants enzymatiques et non enzymatiques (tocophérol et acide ascorbique et autres), censés inhiber la production de ces radicaux et donc de la peroxydation lipidique (**Vertuani et al., 2004 ; Hockenberry et al., 2013 ; Signorini et al., 2013**).

## Chapitre VI : Résultats et discussion

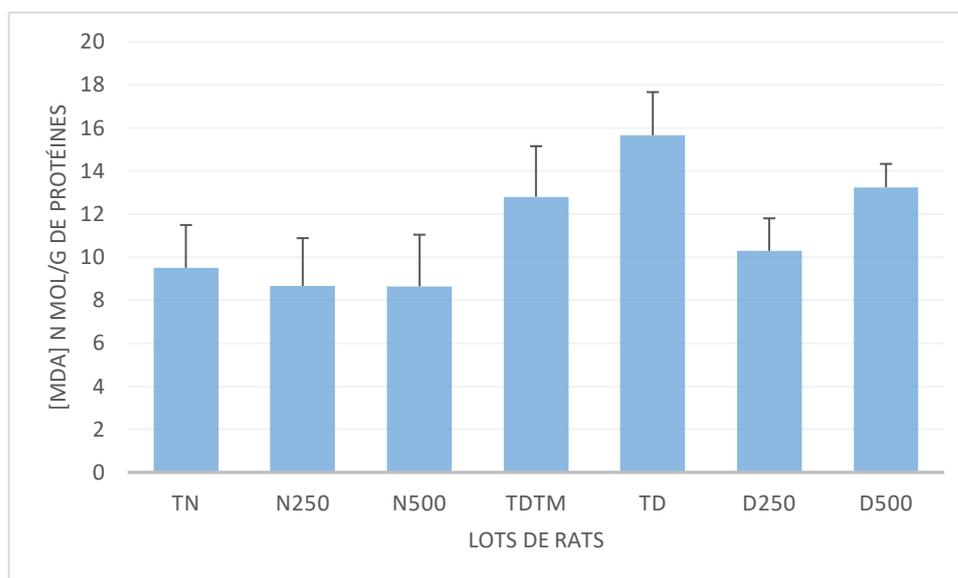
---

Les radicaux libres, par leur pouvoir oxydant, provoquent l'oxydation de l'ADN, des lipides et des glucides, conduisant ainsi à la mort des cellules  $\beta$  et à l'installation du diabète (Vertuani et al., 2004).

Les produits d'oxydation lipidique tel que le MDA peuvent être utilisés comme marqueurs pour le suivi des pathologies ou des traitements (Hockenberry et al., 2013 ; Signorini et al., 2013).

Le taux du MDA des deux lots TDTM ( $12.80 \pm 2.35$  n mol/g de protéines) et D500 ( $13.24 \pm 1.09$  n mol/g de protéines) sont légèrement inférieurs à celui du lot TD ( $15.66 \pm 2.004$  n mol/g de protéines) mais restent supérieurs à celui du lot TN ( $9.50 \pm 1.99$  n mol/g de protéines). Ce résultat pourrait être expliqué par le pouvoir antioxydant insuffisant des mécanismes enzymatiques antioxydants dans ces deux lots mais également à l'activité antioxydants insuffisante de l'extrait de *Quercus suber L* à la dose 500 mg/kg et de la metformine, à inhiber les radicaux libres générés par l'alloxane.

En ce qui concerne le taux du MDA du lot D250, nous remarquons avec intérêt qu'il est inférieur à celui du lot TD ( $15.66 \pm 2.004$  n mol/g de protéines) mais légèrement supérieur à celui du lot TN ( $9.50 \pm 1.99$  n mol/g de protéines). Ce résultat pourrait être expliqué par le pouvoir antioxydant prometteur des mécanismes enzymatiques dans ce lot mais également de l'activité antioxydants assez satisfaisante de l'extrait de la plante à la dose 250 mg/ml et à sa faculté à inhiber les radicaux libres dus à l'action de l'alloxane et à l'installation du diabète. En effet, nos résultats antérieurs montrent l'existence de plusieurs principes actifs antioxydants dans notre extrait de plante (flavonoïdes, polyphénols et tanins).



**Figure 22 :** Taux du MDA hépatique des différents lots de rats

### 4.2. Dosage du glutathion

Selon les résultats représentés dans le **tableau 9** et la **figure 23**, nous remarquons avec intérêt que :

Le taux de GSH des deux lots TN ( $9.085 \cdot 10^{-6} \pm 3.19 \cdot 10^{-6}$  mmol/g de foie) et N250 ( $8.66 \cdot 10^{-6} \pm 1.74 \cdot 10^{-6}$  mmol/g de foie) sont proches. Le GSH est généralement un tripeptide qui est synthétisé par le foie pour prévenir les radicaux libres et les hydro peroxydes lipidiques, d'une manière ou d'une autre (**Pouraboli et al., 2015 ; Benyahia et al., 2021**). Ce résultat indiquerait qu'à la dose 250 mg/kg, l'extrait de *Quercus suber L* n'est pas toxique sur le foie.

Le taux de GSH du lot N500 mg /kg ( $7.455 \cdot 10^{-6} \pm 0.424 \cdot 10^{-6}$  mmol/g de foie) est légèrement faible par rapport au lot TN ( $9.085 \cdot 10^{-6} \pm 3.19 \cdot 10^{-6}$  mmol/g de foie). Cette baisse légère de synthèse pourrait être due à un léger dysfonctionnement du foie, à générer les molécules de GSH.

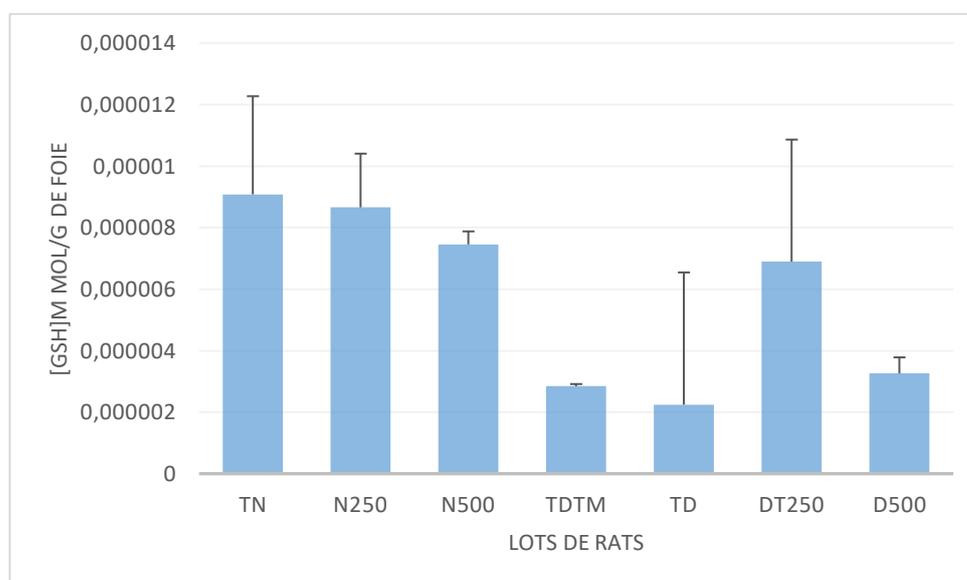
En ce qui concerne le lot TD ( $2.245 \cdot 10^{-6} \pm 4.30 \cdot 10^{-6}$  mmol/g de foie), le taux de GSH est très faible par rapport au lot TN ( $9.085 \cdot 10^{-6} \pm 3.19 \cdot 10^{-6}$  mmol/g de foie). La diminution du glutathion confirme que, dans des conditions d'hyperglycémie, le glucose est utilisé par la voie des polyols, consommant ainsi le NADPH nécessaire à la régénération des molécules de glutathion par la GSH réductase (**Wirt, 2000**). Il a également été suggéré que la baisse du

## Chapitre VI : Résultats et discussion

taux de GSH hépatique pourrait résulter d'une réduction de sa synthèse et/ou d'une dégradation massive due au stress oxydatif chez les diabétiques (Benyahia et al., 2021). Étant donné que le GSH est un cofacteur et un substrat de la glutathion peroxydase (GSH-Px). Une faible teneur en GSH indique une faible activité en GSH-Px (Pouraboli et al., 2015).

En ce qui concerne les deux lots TDTM ( $2.845 \cdot 10^{-6} \pm 0.007 \cdot 10^{-6}$  mmol/g de foie) et D500 ( $3.260 \cdot 10^{-6} \pm 0.523 \cdot 10^{-6}$  mmol/g de foie), les taux de GSH sont presque identiques. Ils sont légèrement supérieurs à celui du lot TD ( $2.245 \cdot 10^{-6} \pm 4.30 \cdot 10^{-6}$  mmol/g de foie) mais restent faible par rapport au lot TN ( $9.085 \cdot 10^{-6} \pm 3.19 \cdot 10^{-6}$  mmol/g de foie). Ce résultat pourrait signifier que la metformine et l'extrait de plante à a dose 500 mg/kg n'ont pas pu corriger l'hyperglycémie et le stress oxydatif ce qui diminue la régénération des molécules de GSH par la GSH réductase ou bien ils ont eu un impact négatif sur les cellules hépatiques qui synthétise ce tripeptide.

En ce qui concerne le lot D250 ( $6.895 \cdot 10^{-6} \pm 3.96 \cdot 10^{-6}$  mmol/g de foie), le taux de GSH est largement supérieur à celui du lot TD ( $2.245 \cdot 10^{-6} \pm 4.30 \cdot 10^{-6}$  mmol/g de foie) mais reste légèrement inférieur à celui du lot TN ( $9.085 \cdot 10^{-6} \pm 3.19 \cdot 10^{-6}$  mmol/g de foie). Ce résultat pourrait être expliqué par l'impact positif de l'extrait aqueux de *Quercus suber L* à la dose 250 mg/kg, à faire baisser la glycémie et à stimuler la régénération du GSH par la GSH réductase. À cette concentration, l'extrait semble stimuler également la synthèse de cette molécule antioxydants par les cellules hépatiques (dose non toxique sur le foie).



**Figure 23 :** Taux du GSH hépatique des différents lots de rats.

## Chapitre VI : Résultats et discussion

---

### 4.3. Dosage de la catalase (CAT)

La catalase (CAT) est une enzyme localisée dans les peroxyosomes des cellules (exp hépatiques) qui catalyse la décomposition du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en eau et en oxygène prévenant ainsi les dommages oxydatifs (**Pouraboli et al., 2015**).

Les résultats représentés par le **tableau9** et la **figure 24** montrent que :

La concentration en catalase des cellules hépatiques des deux lots TN ( $2.541 \cdot 10^{-3} \pm 1.57 \cdot 10^{-3}$  UI/mg de protéines) et N250 ( $2.480 \cdot 10^{-3} \pm 0.93 \cdot 10^{-3}$  UI/mg de protéines) sont presque identiques.

La concentration en catalase du lot N500 ( $2.300 \cdot 10^{-3} \pm 0.79 \cdot 10^{-3}$  UI/mg de protéines) est légèrement faible par rapport au lot TN ( $2.541 \cdot 10^{-3} \pm 1.57 \cdot 10^{-3}$  UI/mg de protéines) mais elle n'est pas très significative.

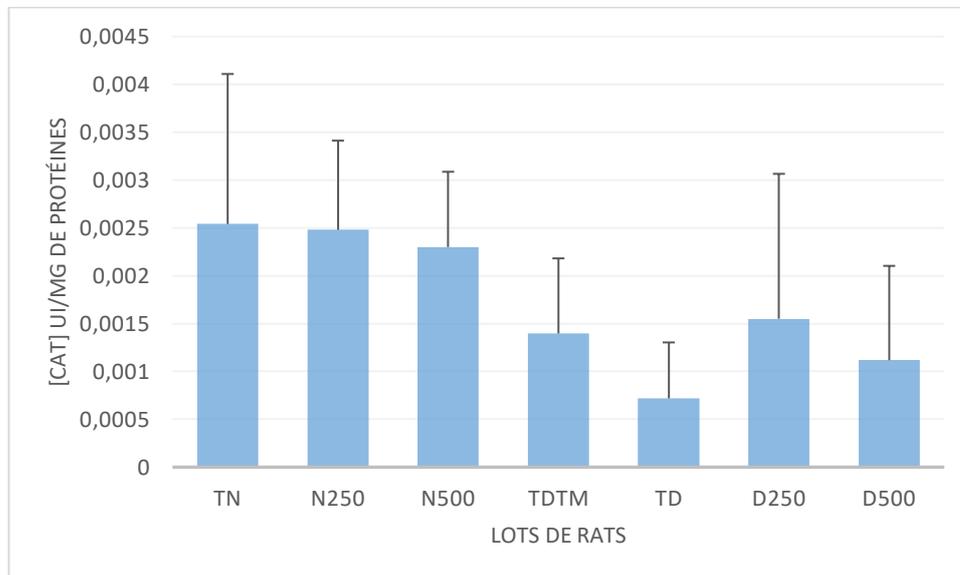
Nous avons remarqué avec intérêt que la concentration de la CAT dans le lot TD ( $0.719 \cdot 10^{-3} \pm 0.58 \cdot 10^{-3}$  UI/mg de protéines) est très faible par rapport au lot TN ( $2.541 \cdot 10^{-3} \pm 1.57 \cdot 10^{-3}$  UI/mg de protéines). Ce résultat pourrait être expliqué par la baisse de synthèse des cellules hépatiques de cette enzyme antioxydants. En effet, le statut antioxydant cellulaire détermine la susceptibilité aux dommages oxydatifs et est généralement altéré en réponse au stress oxydatif qui est dans cette situation généré par l'alloxane et le taux élevé de la glycémie (**Kebièche et al., 2011**).

Les deux lots TDTM ( $1.397 \cdot 10^{-3} \pm 0.78 \cdot 10^{-3}$  UI/mg de protéines) et D500 ( $1.117 \cdot 10^{-3} \pm 0.98 \cdot 10^{-3}$  UI/mg de protéines) ont des concentrations en CAT supérieures à celle du lot TD ( $0.719 \cdot 10^{-3} \pm 0.58 \cdot 10^{-3}$  UI/mg de protéines). Cependant ces taux sont faibles par rapport au lot TN ( $2.541 \cdot 10^{-3} \pm 1.57 \cdot 10^{-3}$  UI/mg de protéines). La metformine et l'extrait de plante à la dose 500 mg/kg ont eu un effet antioxydant moyen sur les cellules hépatiques. Ils semblent réduire légèrement le stress oxydatif et ses dommages sur les cellules hépatiques. Ce rétablissement de l'équilibre pro-oxydant-antioxydant stimulerait la synthèse de cette enzyme antioxydants.

En ce qui concerne le lot D250, nous remarquons avec intérêt une augmentation significative de l'activité catalase dans le foie, par rapport aux rats diabétiques du lot TD ( $1.550 \cdot 10^{-3} \pm 1.51 \cdot 10^{-3}$  UI/mg de protéines VS  $0.719 \cdot 10^{-3} \pm 0.58 \cdot 10^{-3}$  UI/mg de protéines). Cependant elle reste légèrement faible par rapport au lot TN ( $2.541 \cdot 10^{-3} \pm 1.57 \cdot 10^{-3}$  UI/mg de protéines). Ce résultat pourrait être expliqué par la capacité de l'extrait aqueux de *Quercus*

## Chapitre VI : Résultats et discussion

*suber L* à la dose 250 mg/kg à rétablir le déséquilibre entre oxydants et antioxydants provoqués par l'alloxane et l'installation du diabète ce qui réduit les dommages cellulaires (au niveau du foie) et induit de ce fait, les cellules hépatiques à resynthèse la CAT. En effet nos études antérieures montrent bien l'existence de molécules bioactives au niveau de l'extrait de la plante étudiée, ayant un pouvoir antioxydant très élevé telles que les polyphénols, flavonoïdes et tanins.



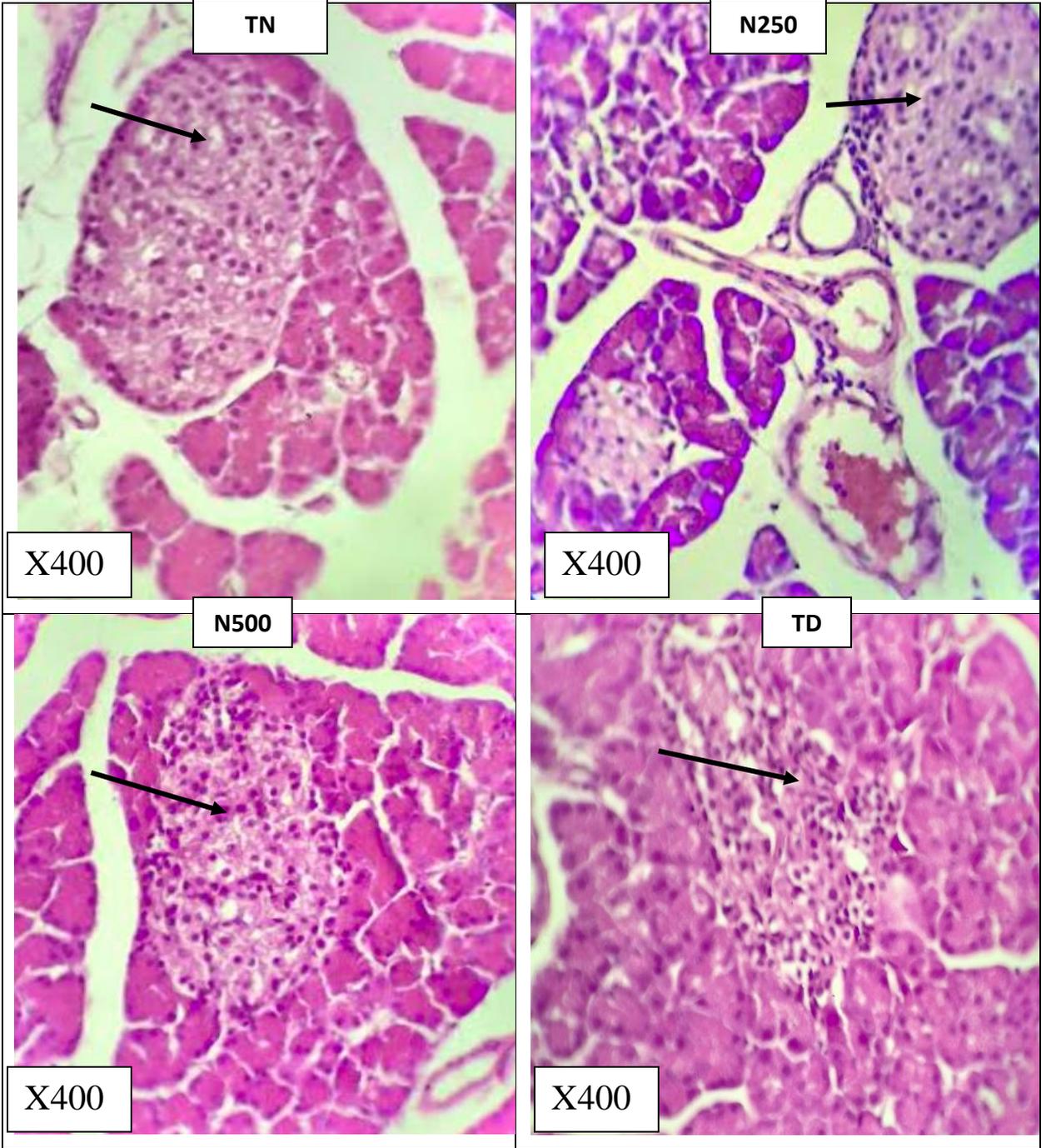
**Figure 24 :** Taux de Catalase hépatique des différents lots de rats

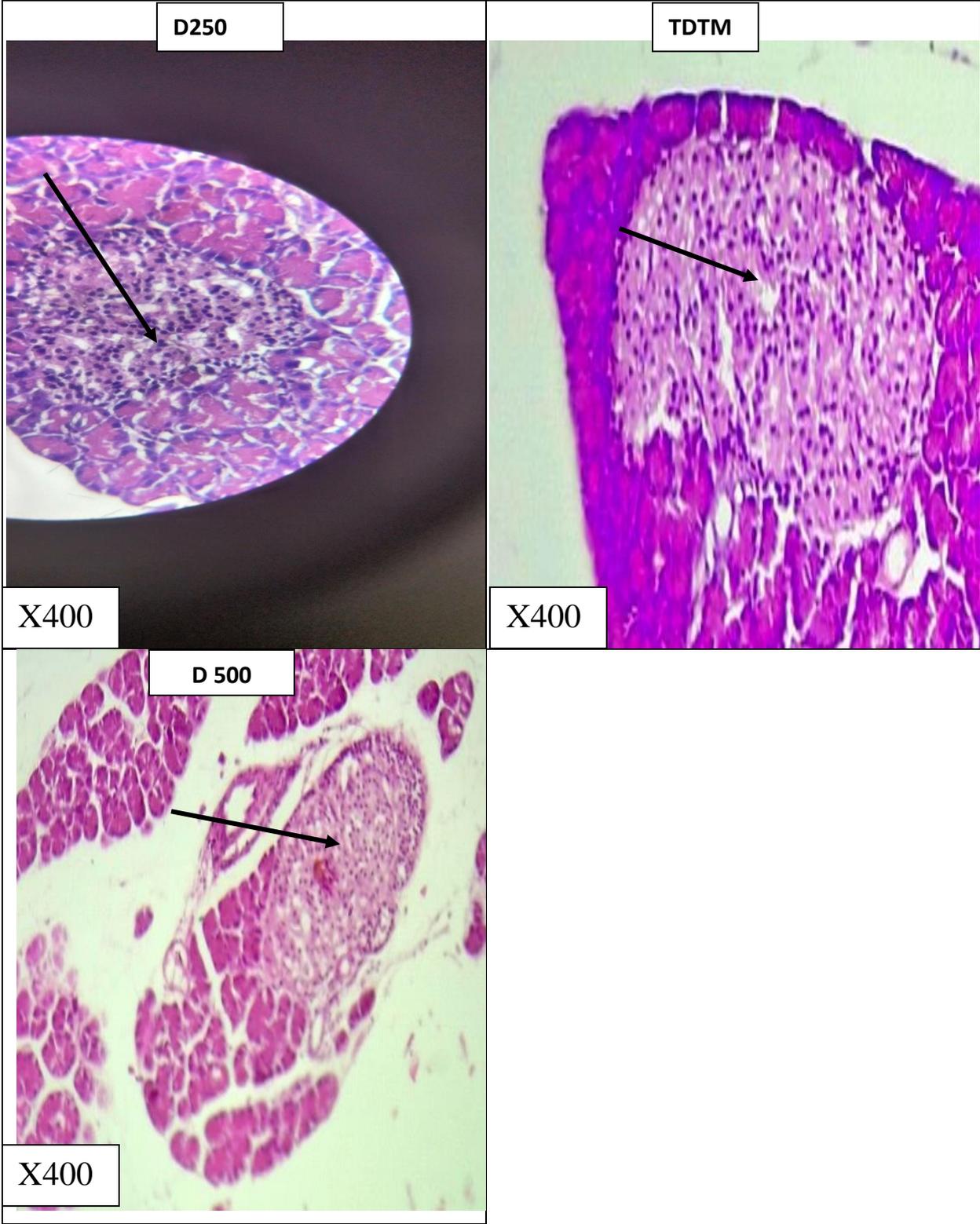
### 5. Etude histologique

Les coupes histologiques des pancréas des différents lots de rats étudiés sont présentées dans la figure 25. Elles montrent que :

Les groupes non diabétiques : lot TN, lot N250 et lot N500 présentent des coupes histologiques de pancréas avec des îlots de Langerhans arrondis et intacts par rapport aux îlots du groupe TD (témoin diabétique) qui ont perdu leur forme arrondie probablement à cause de l'endommagement des cellules  $\beta$  de Langerhans par l'alloxane (nécrose cellulaire).

La forme des autres îlots de Langerhans des trois lots diabétiques traités par la metformine (TDTM) et les deux doses de *Quercus suber L* D250 et D500 semblent moins endommagés que ceux du lot témoin diabétique (TD). Cependant elles semblent légèrement moins arrondies que ceux du lot TN ou légèrement petites pour certaines (l'îlot du groupe D500). Le traitement des rats diabétiques avec les deux doses de l'extrait (250, 500) a permis donc de préserver les îlots de Langerhans des radicaux libres générés par l'alloxane.





→ : Ilot de Langerhans

Figure 25 : Coupe histologique du pancréas des différents lots de rats.

# *Conclusion et perspectives*

## Conclusion et perspective

---

L'utilisation des plantes médicinales est un véritable héritage de l'homme. Leurs effets thérapeutiques sont sans doute liés à la présence de molécules bioactives et antioxydants.

Le diabète figure parmi les affections les plus courantes à travers le monde et en Algérie. Cette maladie progresse de manière croissante et est considérée comme un problème majeur de santé publique. Plusieurs axes de recherches antérieures ont examiné le rôle du stress oxydatif dans l'apparition de cette maladie et sa progression.

Dans cette optique, nous avons testé deux doses d'un extrait aqueux de feuilles de *Quercus suber L* (250mg/kg et 500 mg/kg) sur des rats Wistar femelles avec un diabète induit à l'alloxane, dans un premier but, d'évaluer leurs impacts sur la glycémie, le bilan lipidique, la progression du poids corporel, le bilan protéique et enfin rénal et hépatique et en second lieu, cette étude vise à tester la capacité de cet extrait à réduire le stress oxydatif, généré par l'alloxane et l'hyperglycémie en dosant un produit final de l'oxydation des phospholipides membranaires ; le MDA, une enzyme antioxydants ; la CAT et un tripeptide antioxydant endogène : le GSH au niveau des cellules hépatiques des rats diabétiques traités.

Nos résultats ont montré que :

Le rendement de l'extrait étudié est satisfaisant avec un pourcentage de 7.87%.

L'extrait renferme plusieurs principes actifs tels que les flavonoïdes, Saponosides, tanins, stérols et terpènes, coumarines, composés réducteurs et terpénoïde avec absence d'alcaloïdes et de mucilage.

Il a une forte teneur en composés polyphénoliques, flavonoïdes et tanins avec des concentrations respectives de : 123, 48±3,95 mg EAG/g d'extrait sec, 79, 45±3,56mg EQ/g d'extrait sec et 416, 99± 14, 25 mg EC/g d'extrait sec et dont la capacité antioxydants élevée a été approuvée par les tests du piégeage du radical DPPH et du peroxyde d'hydrogène.

L'évaluation de l'effet antidiabétique des deux doses de l'extrait du chêne liège a montré que curieusement, la dose 250 mg/kg est meilleure que celle de 500 mg/k avec une nette diminution de la glycémie avant et après sacrifice, une amélioration du bilan lipidique et du poids corporel, un bilan protéique quasi normal et un bilan rénal et hépatique satisfaisant. Les coupes histologiques sur le pancréas confortent nos résultats.

## Conclusion et perspective

---

L'évaluation de l'activité antioxydants de l'extrait au niveau hépatique a confirmé l'efficacité de la plante à la dose de 250 mg/ kg. En effet nous avons remarqué une nette diminution du MDA et augmentation de la catalase et GSH par rapport aux rats diabétiques non traités. Ce qui suggère que l'extrait de plante spécialement à la dose 250 mg/kg a un effet cytoprotecteur contre les radicaux libres générés par l'alloxane et l'hyperglycémie en réduisant le taux de peroxydation lipidique et en rééquilibrant la balance entre produits oxydants et antioxydant et ce probablement grâce aux principes actifs fortement dosés contenu dans l'extrait.

Nos résultats sur l'extrait des feuilles de *Quercus suber L* sont très prometteurs et pleins de possibilités thérapeutiques. Ils offrent des opportunités expérimentales à l'avenir qui devraient nous permettre d'identifier de manière précise les molécules impliquées dans les effets antihyperglycémiques, hypolipidémiques et antioxydants de ces plantes, et de progresser vers une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans les effets pharmacologiques observés. Nous pouvons donc :

- Faire une étude détaillée sur la composition des extraits en utilisant une HPLC couplée à la spectroscopie de masse.
- Tester l'extrait *in vitro* sur des tissus pancréatiques.
- Faire une extraction des composés antioxydants et les tester individuellement sur des modèles *in vivo* et/ou *in vitro*.
- Elargir l'échantillonnage en utilisant beaucoup plus de rats
- Utiliser des rats males et voir l'impact de l'extrait sur l'hyperglycémie chez les deux sexes.
- Doser d'autres paramètres antioxydants : GST, GSH-Px.

*REFERENCES*

*BIBLIOGRAPHIQUES*

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

### A

- **Abbas, M. (2013).** Incidence économique des feux de forêts sur les subéraies. Journées d'Etude sur: La.
- **Abbou, N., Mouzouna, L., Mostefaoui, M. 2021.** Etude épidémiologique du DIABETE TYPE 1 chez l'enfant à l'EHS mère et enfant Tlemcen entre Janvier 2019 et décembre 2021. Laboratoire de recherche sur le diabète Univ tlemcen.
- **Abdulahad Dogan, Ismail Celik b,n , Mehmet Salih Kaya c.2015.**
- **Abir, R., Fisch, B., Jin, S., Ben-Haroush, A., Felz, C., Kessler-Icekson, G., and Ao, A. (2005).** Presence of NGF and its receptors in ovaries from human fetuses and adults. *Molecular human reproduction*, 11(4), 229-236.
- **Achach N :** Stress oxydatif et angor instable : Mémoire de fin d'études pharmaceutiques : 2006 ; Faculté de pharmacie de Monastir Tunisie.
- **Acharjee, S., Ghosh, B., et Al-Dhubiab, B. E. (2013).** Utilisation des modèles de rongeurs spontanés dans la recherche sur le diabète de type 2.
- **Adeneye, A. A., & Agbaje, E. O. (2007).** Hypoglycemic and hypolipidemic effects of fresh leaf aqueous extract of *Cymbopogon citratus* Stapf. in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 112(3), 440-444.
- **Aebi, H. (1984).** Catalase *in vitro*. In: *Methods in Enzymology*, vol. 105, pp. 121-126. Elsevier.
- **Ahamet, S. (2003).** Etude phytochimique et des activités biologiques de *Balanites aegyptiaca* L. (Balanitaceae). Thèse Pharmacie, Bamako ; 117P.
- **Ahlem, K. (2021).** Vulnérabilité du chêne liège de la forêt d'Ifri aux incendies Evaluation des risques en cas de futur feu de forêt (Doctoral dissertation).
- **Ait Si Slimane, F., & Chabane, A. (2018).** Contribution à une étude éco-dendrométrique d'une futaie du chêne liège (*Quercus suber*) à Ain el Anseur (Yakouren Tizi-Ouzou) (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- **Aït Youssef, H. (2006).** Contribution à l'étude de la composition chimique et des activités biologiques de *Quercus suber* L. (chêne liège) de la région de Rabat (Doctoral dissertation, Université Mohammed V).
- **Akiyama, H., Fujii, K., Yamasaki, O., Oono, T., & Iwatsuki, K. (2001).** Antibacterial action of several tannins against *Staphylococcus aureus*. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 48(4), 487-491.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Akkal, S. (2022).** Caractérisation phytochimique et évaluation de l'activité antioxydante de *Nicotiana glauca* (Solanaceae) (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- **Akuyam, S. A., Isah, H. S., & Ogala, W. N. (2007).** Evaluation of serum lipid profile of under-five Nigerian children. *Annals of African medicine*, 6(3), 119-123.
- **Alagarsamy, V., Solomon, V. R., & Dhanabal, K. (2007).** Synthesis and pharmacological evaluation of some 3-phenyl-2-substituted-3H-quinazolin-4-one as analgesic, anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(1), 235-241.
- **Algeciras-Schimnich A., Cook W-J., Milz T-C., Saenger A-K et Karon B-S. (2007).** Evaluation of haemoglobin interference in capillary heel-Stick samples collected for determination of neonatal bilirubin. *Clinical Biochemistry*.40: 1311 – 1316.
- **Ali-Delille, L. (2013).** Les plantes médicinales d'Algérie. Berti éditions.
- **Alignan, M. (2006).** Phoma du tournesol: déterminisme de la tolérance de l'hôte à la maladie (Doctoral dissertation).
- **Allal, A. (2016).** Etude phytochimique et activités antioxydantes de quelques extraits d'une plante de la région de Tlemcen: *Psoralea bituminosa* L (Doctoral dissertation).
- **Al-Shamaony, L., Al-Khazraji, S. M., & Twaij, H. A. (1994).** Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba Alba*. II. Effect of a valuable extract on some blood parameters in diabetic animals. *Journal of ethnopharmacology*, 43(3), 167-171.
- **Amel, S., & Bouafia, B. S. A. (2019).** Etude histologique et caractérisation chimique de laurier rose (Doctoral dissertation, Abdelhafid boussouf university Centre mila).
- **Amelus, A. (2016).** Obésité : définition, causes et conséquences. *Perspectives Psy*, 55(2), 125-133.
- **Aranbarri, J., Sancho, C., Arenas, C., Bartolomé, M., Alcolea, M., Celant, A., ... & González-Sampériz, P. (2019).** Reconstrucción de la vegetación asociada a depósitos tobáceos fluviales holocenos del sistema ibérico. In *Acti XV Reunión Nacional Cuaternario* (pp. 293-296).
- **Ardestani, A., Yazdanparast, R. (2007).** Antioxidant and free radical scavenging potential of *Achillea santolina* extracts. *Food Chem*, 104 : 21-29.
- **Asayama, K., Uchida, N., Nakane, T., Hayashibe, H., Dobashi, K., Amemiya, S., ... & Nakazawa, S. (1993).** Antioxidants in the serum of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Free Radical Biology and Medicine*, 15(6), 597-602.
- **Auger, M. (2018).** Pollution, santé et forme urbaine: théorie et application aux villes et métropoles.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Augustin, J. M., Kuzina, V., Andersen, S. B., & Bak, S. (2011).** Molecular activities, biosynthesis and evolution of triterpenoid saponins. *Phytochemistry*, 72(6), 435-457.
- **Aya, B., & Boughazi Darine, S. I. (2021).** Facteurs de risques associés au diabète de type II.
- **Ayel E., Delaguillaumie A., Donio M., Lissandro A.-L., Rousset S. – Delagrave 2020.** Biologie et Physiopathologie Humaines Tale ST2S.

## B

- **Baba, L. Met Grath, IM. (2008).** Oxygen free radicals: effects in the new born period. *Advances in Neonatal Care 8 Journal*. P 256-264.
- **Bach-Nga Pham. (2003).** Analyse Spectrophotométrique de l'Activité Antioxydante : Application au Suivi des Extraits Végétaux. Thèse de Doctorat, Université de Paris-Sud.
- **Bagheri, H., Michel, F., Lapeyre-Mestre, M., Lagier, E., Cambus, J. P., Valdiguie, P., & Montastruc, J. L. (2000).** Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *British journal of clinical pharmacology*, 50(5), 479-484.
- **Bailey, J. A., & Day, M. R. (1989).** Les plantes médicinales et leur rôle dans la médecine traditionnelle. In *La médecine traditionnelle au service de la santé* (pp. 27-41). Editions Karthala.
- **BARKA, A. (2024).** Les complications du diabète type 2 dues à la toxicité de la metformine (Doctoral dissertation, University of Tlemcen).
- **Barouki, A., Mouchahana, S., & Boud, C. (2022).** Étude de l'effet antidiabétique d'une formulation polyherbale, utilisée dans la médecine traditionnelle de la région d'Adrar, sur le rat Wistar (Doctoral dissertation, UNIVERSITE AHMED DRAIA-ADRAR).
- **Bayer, R. J., Puttock, C. F., & Thomas, W. W. (2001).** Molecular systematics of the eastern North American and eastern Asian disjunct genus *Diervilla* (Caprifoliaceae). *Systematic Botany*, 26(4), 743-751.
- **Bechan, S., Sheta, S., Nikhat, J. (2014).** Biomédical Implications of Heavy Metals Indices IMbalances in Redox Systèmes. *Bio Med Research International*.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Belafrites, Rafika, Bensaada, Sihem, Benhabiles, Nabila, et al.** La cytométrie en flux : applications dans le cas du stress oxydatif et de l'apoptose. **2008**. Thèse de doctorat. Université de Jijel.
- **Belloum, Z., Bouheroum, M., Benayache, F., & Benayache, S. (2013).** Secondary metabolites from the aerial part of *Inula crithmoides*. *Chemistry of Natural Compounds*, 49, 763-764.
- **Bendif H. (2017).** Caractérisation phytochimique et détermination des activités biologiques *in vitro* des extraits actifs de quelques Lamiaceae : *Ajugaiva L. Schreb.*, *Teucrium polium L.*, *Thymus munbyanussub sp. coloratus (Boiss & Reut.) Greuter & Burdet* et *Rosmarinu sericalyx Jord & Fourr.* Thèse de Doctorat en biologie. Kouba: l'école normale supérieure de kouba-Algérie, p: 42, 43, 61.
- **Benhamida Rawnak, Bourouh Manar, Maizi Soundous. (2023).** Effet antidiabétique d'une plante médicinale. Université Guelma.
- **Benkhedir, A. (2023).** *Contribution à l'évaluation de l'effet de Thymus numidicus et de Rosmarinus officinalis sur le diabète alloxanique chez les rats* (Doctoral dissertation, Université Echahid Cheikh Larbi-Tebessi-Tébessa).
- **Benkhedir, A. (2023).** *Contribution à l'évaluation de l'effet de Thymus numidicus et de Rosmarinus officinalis sur le diabète alloxanique chez les rats* (Doctoral dissertation, Université Echahid Cheikh Larbi-Tebessi-Tébessa).
- **Benkhedir, Abdelkarim et Bennedjoue, Madiha. (2016).** Contribution à L'Etude De L'Effet Du Thymus Numidicus Sur L'Hepatotoxicite Induite par L'Alloxane chez La Souris. Thèse de doctorat. Université laarbi tebessi tebessa.
- **Bensakhria, A. (2018).** Toxicologie générale-Stress oxydatif. Université atholique Saint Antonio de Murcia.
- **Benyahia, A., Boucetta, M., & LeghouchiL, E. (2021).** *Etude de l'impact de l'exposition sub-chronique de pesticide imidaclopride chez le rat Wistar albinos sur le foie* (Doctoral dissertation, Université-Jijel-).
- **Benyahia, A., Boucetta, M., & LeghouchiL, E. (2021).** *Etude de l'impact de l'exposition sub-chronique de pesticide imidaclopride chez le rat Wistar albinos sur le foie* (Doctoral dissertation, Université-Jijel-).
- **Berger, MM. (2006).** Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances, *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 20, 48–53.
- **Bernard, C., Della Zuana, O., & Ktorza, A. (2013).** Interaction entre facteurs d'environnement et fonds génétique dans le diabète de type 2-L'apport des modèles animaux. *médecine/sciences*, 29(8-9), 791-799.
- **Bessikri S. 2014.** Enquête ethnobotanique, étude phytochimique et thérapeutique d'une plante médicinale *Quercus suber L* (Chêne liège).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Betina-Bencharif, S. B. (2014).** Isolement et caractérisation de saponosides extraits de deux plantes médicinales: *Cyclamen africanum*, *Zygophyllum cornutum* et évaluation de leur activité anti-inflammatoire (Doctoral dissertation, Université de Bourgogne; Université Mentouri-Constantine).
- **Black, D. E., Poynter, Z. W., Cotton, C. A., Upadhaya, S., Taylor, D. D., Leuenberger, W., & Arthur, M. A. (2018).** Post-wildfire recovery of an upland oak–pine forest on the Cumberland Plateau, Kentucky, USA. *Fire Ecology*, 14, 1-12.
- **Boirie, Y. (2009).** Obésité: physiopathologie et conséquences. *Obésité morbide et urgences*, 16.
- **Boizot, N et Charpentier, J-P. (2006).** Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre foustier. *Le cahier des techniques de l'Inra*. P : 79-82.
- **Bonnefont-Rousselot, D., Bastard, J.P., Jaudon, M.C., Delattre, J. (2000).**Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes & Metabolism (Paris)*. 26 : 163-176.
- **Bonnet, F. (2013).** Facteurs de risque de diabète de type 2 chez l'individu non obèse. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 7(1), 53-57.
- **Boual, Z., Kemassi, A., Oudjana, A. H., Michaud, P., & Didi, O. H. M. (2013).** Caractérisation partielle des polysaccharides hydrosolubles des feuilles de *Malva parviflora* l. (Malvaceae): activité prébiotique. *Lebanese Science Journal*, 14(2), 41-51.
- **Bouanani, S., Henchiri, C., Migianu-Griffoni, E., Aouf, N., & Lecouvey, M. (2010).**Pharmacological and toxicological effects of *Paronychia argentea* in experimental calcium oxalate nephrolithiasis in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 129(1), 38-45.
- **Bouchekara, M., Benreguieg, M., Benmohammed, A., Ouldoumna, A., & Kiari, F. Z.** Optimisation et étude physicochimique et microbiologique d'un extrait d'une plante médicinale (*Nigella Sativa*. L) et son pouvoir antioxydant.
- **Bouchelouh, S et Hala, A. (2020).** Etude théorique des propriétés physico-chimiques des flavonoïdes d'une plante (*salvia officinalis*) (Doctoral dissertation, University of Jijel).
- **Bouchenak, M., Louaileche, H., & Benamara, S. (2020).** Phenolic content and antioxidant activities of date palm fruit extracts from Algeria: A comparative study among six varieties. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 14(3), 1160-1170.
- **Bouchouka E. (2016).** Extraction des polyphénols et étude des activités antioxydant et antibactérienne de quelques plantes sahariennes. Thèse Doctorat. Annaba : Université Badji Mokhtar –Annaba – Algérie, p : 48. 69.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Bouchouka, E. (2016).** Extraction des polyphénols et étude des activités antioxydante et antibactérienne de quelques plantes Sahariennes. Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar Annaba. P : 17.
- **Bouchta, K., Boucif, K., & Blaha, S. (2023).** Contribution à l'étude de l'effet hémolytique des extraits aqueux de trois plantes spontanées (Doctoral dissertation, Université Ibn Khaldoun).
- **Boudjellaba, K et Zeboudji, S. (2015).** Contribution à l'étude ethnobotanique de quelques plantes médicinales en Kabylie (Tadmait et Makouda) (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- **Bouiedda, N. (2019).** Biologie, comportement et écologie de reproduction d'Erythromma lindenii (Odonata: Zygoptera) dans le bassin versant de la Seybouse (Doctoral dissertation).
- **Bouyahya, A., El Omari, N., Elmeniy, N., Guaouguaou, F. E., Balahbib, A., Belmehdi, O., ... & Bakri, Y. (2021).** Moroccan antidiabetic medicinal plants: Ethnobotanical studies, phytochemical bioactive compounds, preclinical investigations, toxicological validations and clinical evidences; challenges, guidance and perspectives for future management of diabetes worldwide. Trends in Food Science & Technology, 115, 147-254.
- **Boyer, Florence. (2016).** Stress oxydant et pathologie diabétique : impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses. Thèse de doctorat. Université de la Réunion.
- **Bradford, M. M. (1976).** A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Analytical Biochemistry, 72(1-2), 248-254.
- **Branz, S. (2012).** Quantification of Flavonoids in Plant Extracts: A Comparative Study of Methodologies. Journal of Analytical Techniques, 18(3), 245-250.
- **Brenneisen P, Steinbrenner H, Sies H:** Selenium, oxidative stress, and health aspects: Mol Aspects Med: **2005**; 26: 256-267.
- **Brosse, J. (2010).** Les arbres, entre visible et invisible. Gallimard.
- **Bussotti, F., & Gerosa, G. (2002).** Are the Mediterranean forests in Southern Europe threatened from ozone?. Journal of Mediterranean Ecology, 3, 23-34.

C

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Campbell, N. R., Gilbert, R. E., Leiter, L. A., Laroche, P., Tobe, S., Chockalingam, A., & Harris, S. B. (2011).**L'hypertension chez les diabétiques de type 2. *Can Fam Physician*, 57, e347-53.
- **Carillon, A. (2009, May).** Place de la phytothérapie dans les systèmes de santé au XXI s. In Conférence SIPAM Djerba Island, Island (Vol. 28).
- **Carneiro, M., & Dumont, C. (2009).** Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. *Archives de pédiatrie*, 16(4), 357-359.
- **Chaachouay, N., Douira, A., Hassikou, R., Brhadda, N., Dahmani, J., Belahbib, N., ... & Zidane, L. (2020).** Etude floristique et ethnomédicinale des plantes aromatiques et médicinales dans le Rif (Nord du Maroc) (Doctoral dissertation, Département de Biologie-Université Ibn Tofail-Kénitra).
- **Chaudhri, M. N. (1988).** " *Paronychia chlorothyrsa*" Murbeck subsp. " *chlorothyrsa*" (" Caryophyllaceae") en la Península Ibérica. In *Anales Del Jardín Botánico de Madrid* (Vol. 45, No. 1, p. 361). Real Jardín Botánico.
- **Chima, Bouchair, KEBIR, Mezzane Raouia (2023).** L'effet antioxydant des plantes médicinales sur le stress oxydatif. Thèse de doctorat. university center of abdalhafid boussouf-MILA.
- **Choi, I. Y. (2004).** Effets de produits naturels sur les modèles animaux de diabète induit par pancréatectomie.
- **Chwalek, M., Plé, K., and Voutquenne-Nazabadioko, L., 2004.** Synthèse et l'activité hémolytique de certains diglycosides d'hédéragénine. *Chimiques et Pharmaceutical Bulletin*. 52, 965- 971.
- **Coelho, J. S., Santos, N. D., Napoleão, T. H., Gomes, F. S., Ferreira, R. S., Zingali, R. B., & Paiva, P. M. (2009).**Effect of *Moringa oleifera* lectin on development and mortality of *Aedes aegypti* larvae. *Chemosphere*, 77(7), 934-938.
- **Cottigli, F., Loy, G., Garau, D., Floris, C. O. S. T. A. N. T. I. N. O., Caus, M., Pompei, R. A. F. F., & Bonsignore, L. (2001).**Antimicrobial evaluation of coumarins and flavonoids from the stems of *Daphne gnidium* L. *Phytomedicine*, 8(4), 302-305.
- **Couic-Marinier, F., & Pillon, F. (2017).** Un traitement par liraglutide chez un patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(563), 14-17.

D

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Daems, C., & Moutschen, M. (2019).** Vitamin D and Type 1 Diabetes Mellitus: State of the Art. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 30(1), 42-54.
- **Dambhare, D. G., Wagh, S. V., & Dudhe, J. Y. (2012).** Age at menarche and menstrual cycle pattern among school adolescent girls in Central India. *Global journal of health science*, 4(1), 105.
- **Daniel munro.(2014).** Production des espèces réactives de l'oxygène et composition lipidique des membranes mitochondriales comme déterminants de la longévité et de capacité d'adaptation au froid chez les bivalves vénéroïdes. Thèse de doctorat. Université du Québec à Montréal.
- **Darblade, B., C. Privat, D. Caillaud, J. Rami, et J. F. Arnal. (2000).** « [Clinical and biological investigation of NO] ». *Journal De La Société De Biologie* 194 (3-4) : 151-57.
- **Dardari, D. (2021).** Impact de la normalisation rapide de l'hyperglycémie chronique dans la physiopathologie de la neuroarthropathie de Charcot chez les patients vivant avec un diabète (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).
- **David, G-W. (2015).** *Encyclopedia of Mind Enhancing, Foods, Drugs and Nutritional Substances*. Second edition. Edition Mc Farland et Company, Inc, Publishers Jefferson, North Carolina. P : 166.
- **Delattre, J., Beaudeau, J-L et Bonnefont- Rousselot, D. (2005).** Antioxydants et nutrition. In : Radicaux libres et stress oxydant, Aspects biologiques et pathologiques. Edt Tec Doc. Paris : Lavoisier. P : 45-60 ,261-276.
- **Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A. A., & Capasso, F. (1999).** Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life sciences*, 65(4), 337-353.
- **Dias, C. A. F. (2011).** Avaliação de taninos condensados, antocianinas e precursores de aroma ao longo da maturação em castas tintas: Efeito da altitude da vinha (Doctoral dissertation, Universidade Tecnica de Lisboa (Portugal)).
- **Divi, S. M., Bellamkonda, R. A. M. E. S. H., & Dasireddy, S. K. (2012).** Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic potential of aqueous extract of *Moringa oleifera* in fructose fed insulin resistant and STZ induced diabetic wistar rats: a comparative study. *Asian J Pharm Clin Res*, 5(1), 67-72.
- **Dohou, R., Yamni, K., Tahrouch, S., Hassani, L. I., Badoc, A., & Gmira, N. (2003).** Screening phytochimique d'une endémique iberomarocaine, *Thymelaea lythroïdes*. *Bulletin-Société de Pharmacie de Bordeaux*, 142(1/4), 61-78.
- **Drummond, G. R., H. CAI, M. E. Davis, S. Ramasamy, et D. G. Harrison. (2000).** « Transcriptional and Posttranscriptional Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression by Hydrogen Peroxide ». *Circulation Research* 86 (3):347-54.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Dubois, B. (2015).** Implication du stress oxydant dans plusieurs affections du cheval athlète : revue bibliographique, Thèse doctorat, l'université Claude-Bernard-Lyon I, France.
- **Dubois-Laforgue, D. (2010).** Progrès physiopathologiques dans le diabète de type 1. *La Revue du praticien (Paris)*, 60(2), 165-169.
- **Dubois-Laforgue, D., & Timsit, J. (2000).** Diabète de type 1 et environnement.

### E

- **Edeogal H.O., Okwu D. ET Mbaebie B.O. (2005).** Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *African Journal of biotechnology* Vol 4(7); p: 685-68.
- **Eidi, A., Eidi, M., & Darzi, R. (2009).** Antidiabetic effect of *Olea europaea* L. in normal and diabetic rats. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(3), 347-350.
- **Eidi, A., Eidi, M., & Sokhteh, M. (2007).** Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L) seeds on serum parameters in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition research*, 27(11), 728-733.
- **Ékoé JM, Punthakee Z, Ransom T. (2013)** Dépistage du diabète de type 1 et de type 2. *Lignes directrices de pratique clinique*, 37 :S373-S376.
- **Elansary, H.O.; Szopa, A.; Kubica, P.; Ekiert, H.; Mattar, M.A.; Al-Yafrasi, M.A.; El-Ansary, D.O.; Zin Elabadin, T.K.; Yessoufou, K. (2019)** Polyphenol profile and pharmaceutical potential of *Quercus* spp. bark extracts. *Plants* 8, 486. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
- **Élie, F. (2022).** Les phénols et les polyphénols.
- **El-Shazly, A. M., Dora, G., & Wink, M. (2005).** Alkaloids of *Haloxylon salicornicum* (Moq.) Bunge ex Boiss. (Chenopodiaceae). *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(12), 949-952.
- **Evans, J-L., Goldfine, I-D., Maddux, B-A et Grodsky, G-M. (2002).** Oxidative stress and stress- activated signalling pathways: unifying hypothesis of type 2 diabetes, *EndocrRev*, 23: 599-622.

### F

- **Farour, S., & Derai, E. (2012).** *Effet toxique de l'alloxane au niveau des cellules B du pancréas* (Doctoral dissertation, Université de Jijel).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Favier A. (2003).** Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité Chimique. Vol (12) 108-111.
- **Florence Boyer.** Stress oxydant et pathologie diabétique Impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses. **2016.** Thèse de doctorat. Université de La Réunion.
- **Fossati, P., Prencipe, L., & Berti, G. (1980).** Use of 3, 5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system in direct enzymic assay of uric acid in serum and urine. *Clinical Chemistry*, 26(2), 227-231
- **Fouka. L 2020.** le chene liege en algerie. echole nationale superieure agronomique- alger.



- **Garait, B. (2006).** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la Glisodin. Thèse pour obtenir le grade de docteur de l'université Joseph Fourier-Grenoble 1. P 123-125.
- **Gardès-Albert, M. (2003).** Bonnefont-Rousselot, D., Abedinzadeh, Z., & Jore, D. Espèces réactives de l'oxygène. L'actualité chimique, 91.
- **Gardès-Albert, M. (2006).** Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène. *Ann Pharm Françaises* 64 : 365–372.
- **Gavot, O. (2009).** Les tanins et les composés phénoliques dans la protection de l'olive et de l'huile d'olive contre l'oxydation. *OCL - Oilseeds and fats, Crops and Lipids*, 16(2), 92-98.
- **Gebauer, G., Rehder, H., & Wollenweber, B. (1988).** Nitrate, nitrate reduction and organic nitrogen in plants from different ecological and taxonomic groups of Central Europe. *Oecologia*, 75, 371-385.
- **Georgé, S., Brat, P., Alter, P., & Amiot, M. J. (2005).** Rapid Determination of Polyphenols and Vitamin C in Plant-Derived Products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(5), 1370-1373.
- **Geravandi, S., Liu, H., & Maedler, K. (2020).** Enteroviruses and T1D: is it the virus, the genes or both which cause T1D. *Microorganisms*, 8(7), 1017.
- **Gestion, V. (2015).** Doctorat 3 ème Cycle (Doctoral dissertation, Université de Mostaganem).
- **Grimaldi, A., & Hartemann, A. (2013).** Guide pratique du diabète. Elsevier Health Sciences.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Grover J.K., Yadav S., Vats V., (2002).** Medicinal plants of India with antidiabetic potential. *Journal of Ethnopharmacology* 81: 81–100.
- **Guelailia, M., & Belabid, W. (2021).** Etude ethnobotanique des plantes médicinales et aromatiques dans la région de L'aghout (Doctoral dissertation, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie).
- **Guo, L., Xie, M.-Y., Yan, A.-P., Wan, Y.-Q., et Wu, Y.-M. (2006).** "Simultaneous determination of five synthetic antioxidants in edible vegetable oil by GC–MS," *Analytical and bioanalytical chemistry*, vol. 386, p. 1881.



- **Habig, W. H., Pabst, M. J., & Jakoby, W. B. (1974).** Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of Biological Chemistry*, 249(22), 7130-7139.
- **Haefliger, J. A., Allagnat, F., Krattinger, N., Martin, D., Waeber, G., & Nicod, P. (2005).** Jonctions communicantes et sécrétion. *Rev Med Suisse*, 1, 1134-9.
- **Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.-O., Charlier C et Chapelle J.-P. (2007).** "Le stress oxydant," *Revue médicale de Liège*, vol. 62, pp. 628-38.
- **Halmi, S. (2015).** Etude botanique et phytochimique. Approche biologique et pharmacologique d'*Opuntia ficus indica* (Doctoral dissertation, PhD thesis. University of Constantine 1, Constantine).
- **Hamza, N. (2011).** Modèles animaux de diabète : Application à la recherche et au développement des agents antidiabétiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(430), 41-48.
- **Haoulia A, (2015).** Tests phytochimiques, dosage et recherche d'effet hémolytique des polyphénols totaux extrait de la partie aérienne d'*Ammoides verticillata* mémoire des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers Département de biologie : université aboubekrbelkaid, tlemcen, p23.
- **Harkati, B. (2011).** Valorisation et identification structurale des principes actifs de la plante de la famille Asteraceae: *Scorzonera undulata*. Université Mentouri-constantine. Faculté des Sciences. Département de chimie. République Algérienne Démocratique et Populaire.
- **Harnois-Leblanc, S. (2023).** Développement du diabète de type 2 et de la maladie cardiovasculaire reliée au diabète de type 1 chez l'enfant et rôles de l'activité physique et des comportements sédentaires.
- **Haton, C. (2005).** Effets des rayonnements ionisants sur la structure et la fonction de la cellule épithéliale intestinale. Thèse de doctorat. Université de Paris VI.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Havsteen, B. H. (2002).** The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & therapeutics*, 96(2-3), 67-202.
- **Henri, M. (2011).** Obésité et insulino-résistance: étude longitudinale avec un traceur du transport du glucose, le [125I]-6-déoxy-6-iodo-D-glucose (Doctoral dissertation, Université de Grenoble).
- **Henri, Pauline. (2010).** Récepteurs cutanés à la mélanocortine de type 1 (MC1R) et réponses oxydatives aux UVA dans des kératinocytes humains HaCaT. Thèse de doctorat. Université Montpellier I.
- **Hervé, Cécile. (2006).** Bases moléculaires de la réponse au stress et à la défense chez l'algue rouge *Chondrus crispus* et caractérisation d'une nouvelle classe de glutathion S-transférases. Thèse de doctorat. Rennes 1.
- **Hessad, C. (2023).** Contribution à l'étude des macros invertébrées et hiérarchisation des facteurs écologiques au niveau d'une subéraie anthropisée dans le massif de Mizrana (Azru bar) (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- **Hocine, F.M. et Gorine, M.A. (2017).** Evaluation de l'exposition au plomb et cadmium et impact sur quelques paramètres du statut oxydant/antioxydant chez les ouvriers exposés aux fumées de soudage.
- **Hockenberry, J. M., Mutter, R., Barrett, M., Parlato, J., & Ross, M. A. (2014).** Factors associated with prolonged observation services stays and the impact of long stays on patient cost. *Health services research*, 49(3), 893-909.
- **Hoffman, L. (2003).** Etude du métabolisme des phénylpropanoïdes (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat. Strasbourg, 245p).
- **Hopkins, W. G. (2003).** *Physiologie végétale* 2ème édition américaine, de Boeck et lancier SA. Paris 514p.

## I

- **Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., Akinloye, O. A., & Aluko, A. O. (2017).** Effets de la dose et de la voie d'administration de la streptozotocine et de l'alloxane sur l'induction du diabète chez les animaux de laboratoire.
- **Iozzo, P., Chareonthaitawee, P., Dutka, D., Betteridge, D. J., Ferrannini, E., & Camici, P. G. (2002).** Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes*, 51(10), 3020-3024.
- **Israe, E. L. (2022).** Le diabète iatrogène: enquête auprès de 165 pharmaciens.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

### J

- **Jacques E. POISSON (2009)**. Professeur à l'université de Paris-Sud, Centre d'études pharmaceutiques de Châtenay-Malabry
- **Julkunen-Titto, R. (1985)**. Phenolic Constituents in the Leaves of Northern Willows: Methods for the Analysis of Certain Phenolics. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 33(2), 213-217.

### K

- **Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K., & Tobe, K. (2006)**. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 116(7), 1784-1792.
- **Kahoul, Yasmina. (2023)**. Rôle du régulateur du cycle cellulaire Cdkn2a dans la plasticité et la fonction du tissu adipeux et le diabète de type 2. Thèse de doctorat. Université de Lille.
- **Karima, Mahieddine. (2017)**. Etude de l'oxydation protéique et du lipide peroxydation chez les patients hémodialysés. Thèse de doctorat. Université laarbi tebessi tebessa.
- **Karouche, S., Benbott, A., & Henouda, S. (2022)**. CONTENU PHENOLIQUE ET ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES FEUILLES DE L'ESPÈCE *Bunium mauritanicum*.
- **Karumi Y., Oneyjili PA et Ogugbuaja VO, (2004)**. Identification of active principles of *M balsamina* (balsam apple) leaf extract. *J Med sci* 4: 179- 182p.
- **Kato, C. G., Gonçalves, G. D. A., Peralta, R. A., Seixas, F. A. V., de Sá-Nakanishi, A. B., Bracht, L., ... & Peralta, R. M. (2017)**. Inhibition of  $\alpha$ -amylases by condensed and hydrolysable tannins: focus on kinetics and hypoglycemic actions. *Enzyme Research*, 2017.
- **Kebieche, M., & Meraihi, Z. (2009)**. *Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante Ranunculus repens L* (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- **Kelishadi R. (2007 May)** Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiol Rev.*; 29:62–76. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- **Kemmoum, I. (2022)**. Contribution à l'étude phytochimique, physicochimique, et biométrique de la rhizosphère sous la subéraie d'Ath Ghobri (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Khan A., Qureshi R., Ullah F., Gilani S., Nosheen A., and Sahreen S. (2011).** Phytochemical analysis of selected medicinal plants of Margalla Hills and surroundings. *Journal of Medicinal Plants Research*. Vol 5 (25), p : 6017-6023.
- **Khaoula SAHRAOUI, N. H. (2019).** Evaluation de l'Activité Antidiabétique Des Extraits Aqueux obtenus par trois Méthodes d'extraction à Partir feuilles d'Olea europea.
- **Khawla, Bennouar, Menai siham, Merah Amira, et Yousra, Seridi. (2022).** Effet de l'huile d'oléastre sur la toxicité des nanoparticules.
- **Klaa, F., & Menia, D. (2022).** La diversité alimentaire comme facteur de risque d'obésité chez les patients atteints de diabète type 2 (Doctoral dissertation, Université Larbi Tébessi-Tébessa).
- **Klaas, C. A., Wagner, G., Laufer, S., Sosa, S., Della Loggia, R., Bomme, U. ... & Merfort, I. (2002).** Studies on the anti-inflammatory activity of phytopharmaceuticals prepared from Arnica flowers. *Planta medica*, 68(05), 385-391.
- **Koffi N., Beugré K., Guédé N., Zirihi D. and Laurent A. (2009).** Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Kroubo (Agboville, Côte- d'Ivoire). *Sciences & Nature*. Vol 6 (1), p : 1-15.
- **Korshunov, S.S., Skulachev, V.P., and Starkov, A.A. (1997).** High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS. Lett.*416: 15-18.
- **KRA, M. K. A. (2016).** Recherche bio-guidée de composés antifongiques à partir de plantes médicinales de Côte d'Ivoire (Doctoral dissertation, Université Felix Houphouët Boigny, Côte d'Ivoire).
- **Krief, S. (2003).** Métabolites secondaires des plantes et comportement animal: surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées (Doctoral dissertation, Museum national d'histoire naturelle-MNHN PARIS).
- **Kumar, R. S., Sivakumar, T., Sunderam, R. S., Gupta, M., Mazumdar, U. K., Gomathi, P. & Kumar, K. A. (2005).** Antioxidant and antimicrobial activities of *Bauhinia racemosa* L. stem bark. *Brazilian journal of medical and biological research*, 38, 1015-1024.
- **Kunkele, U., and Lobmeyer, T.R., (2007).** Plantes médicinales, Identification, Récolte, Propriétés et emplois. Edition parragon Books. 33-318.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---



- **Lacaille-Dubois, M. A. (2005).** Bioactive saponins with cancer related and immunomodulatory activity: recent developments. *Studies in natural products chemistry*, 32, 209-246.
- **Lacolley, P., Babuty, D., Boulanger, C., Ghaleh, B., Loirand, G., Pinet, F. et Samuel J-L. (2007).** *Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux*. Edition John Libbey Eurotext, Paris, P : 31, 316- 317.
- **Lagha-Benamrouche Samira, Addar Lydia, Boudershem Hassiba, Tani saida, madani khodir (2017).** Caractérisation chimiques des écorces d'oranges, identification par GC-MS et évaluation du pouvoir antioxydant de leurs huiles essentielles.
- **Lahaye, C. (2022).** Conséquences métaboliques et fonctionnelles du changement des tissus adipeux et musculaires au cours du vieillissement et de l'obésité chez l'Homme (Doctoral dissertation, Université Clermont Auvergne).
- **Laib, N et Megag, B. (2020).** « Etude des propriétés biologiques des métabolites secondaires de quelques espèces végétales de la famille Astéracées » Mémoire de fin d'études Université Mohamed Seddik Ben Yahia Jijel.
- **Lange G. (2014).** L'Age Moyen de découverte du diabète de type 2 Diffère significativement selon la catégorie sociale. Faculté de Médecine XAVIER BICHAT : Thèse pour le Doctorat en MEDECINE. P13-14.
- **Langlois, A. (2008).** Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation: approche génétique ou pharmacologique? (Doctoral dissertation, Université Louis Pasteur (Strasbourg) (1971-2008)).
- **Lawaly Maman Manzo1, Idrissa Moussa1, Khalid Ikhiri1. (2017).** Les plantes médicinales utilisées dans le traitement des diarrhées au Niger. Etude ethnobotanique
- **Lefka, A. (2018).** Le Platane de l'Ilissos et le chêne de Dodone: arbres sacrés dans le Phèdre de Platon. *PLATO JOURNAL*, 18, 25-37.
- **Lemhadri, A., Zeggwagh, N. A., Maghrani, M., Jouad, H., & Eddouks, M. (2004).** Anti-hyperglycaemic activity of the aqueous extract of *Origanum vulgare* growing wild in Tafilalet region. *Journal of ethnopharmacology*, 92(2-3), 251-256.
- **Lenzen, S., & Munday, R. (1991).** Thiol-group reactivity, hydrophilicity and stability of alloxan, its reduction products and its N-methyl derivatives and a comparison with ninhydrin. *Biochemical pharmacology*, 42(7), 1385-1391.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Lenzen, S., Drinkgern, J., & Tiedge, M. (1996).** Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(3), 463-466.
- **Li, L., He, S., Sun, J. M., & Davie, J. R. (2004).** Gene regulation by Sp1 and Sp3. *Biochemistry and Cell Biology*, 82(4), 460-471.
- **Li, Y., Guo, C., Yang, J., Wei, J., Xu, J., & Cheng, S. (2007).** Evaluation of antioxidant properties of pomegranate peel extract in comparison with pomegranate pulp extract. *Food Chemistry*, 100(2), 445-450.
- **Logue, J., Walker, J. J., Colhoun, H. M., Leese, G. P., Lindsay, R. S., McKnight, J. A., ... & Scottish. (2011).**Diabetes Research Network Epidemiology Group. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women?. *Diabetologia*, 54, 3003-3006.
- **Lugasi, A. (2003).** The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *Acta biologica szegediensis*, 47(1-4), 119-125.

## M

- **Macheix, J. J., Fleuriet, A., & Jay-Allemand, C. (2005).** Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. PPUR presses polytechniques.
- **Mahfoufi, A. (2019).** Etude socio-anthropologique de la stérilité, cas de la Kabylie Tizi-Ouzou, Bejaia et Bouira (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou Faculté des Sciences Humaines et Sciences Sociales Ecole Doctorale en Anthropologie).
- **Makkar, H. P. S. (2000).** Quantification of Tannins in Tree and Shrub Foliage: A Laboratory Manual. Kluwer Academic Publishers.
- **Malardé, Ludivine. (2012).** Activité physique et produits dérivés du soja : intérêts dans la prise en charge du stress oxydant associé au diabète de type 1. Thèse de doctorat. Université Rennes 2.
- **Manal Kasmi, Mohammed Aourach, Mohammed El Boukari, Said Barrijal, Haiat Essalmani. (2017).** Efficacité des extraits aqueux des plantes aromatiques et médicinales contre la pourriture grise de la tomate au Maroc. Université Abdelmalek-Essaadi.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Mandal, A., Das, V., Ghosh, P., & Ghosh, S. (2015).** Anti-diabetic Effect of FriedelanTriterpenoids in Streptozotocin Induced Diabetic Rat. *Natural Product Communications*, 10(10), 1934578X1501001013.
- **Manjunath, K., Srinivasan, K., & Ramarao, P. (2016).** Development and Validation of Diabetes Induction Protocol in Sprague Dawley Rats. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 7(3), 148–152.
- **Mansouri, A., Embarek, G., Kokkalou, E., & Kefalas, P. (2005).** Phenolic Profile and Antioxidant Activity of the Algerian Ripe Date Palm Fruit (*Phoenix dactylifera*). *Food Chemistry*, 89(3), 411-420.
- **Marcel Barbero, Roger Loisel. (1980).** Le Chêne vert en région méditerranéenne. *Revue forestière française*, 32 (6), pp.531-543.
- **Marchand, L., & Thivolet, C. (2016).** Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. *EMC–Endocrinol*, 13(4), 1-12.
- **Masiello, P. (2006).** Défis associés aux modèles animaux de diabète induit par pancréatectomie.
- **MEBREK, S. (2019).** *Etude des propriétés biologiques de l'association du bêta-glucane de l'orge et des bactéries lactiques isolées du lait de chamelle chez les rats Wistar* (Doctoral dissertation).
- **Meddour, A., Yahia, M., Benkiki, N., & Ayachi, A. (2013).** Etude de l'activité Antioxydante et antibactérienne des extraits d'un ensemble des parties de la fleur du *Capparis spinosa* L. *Lebanese Science Journal*, 14(1), 49-60.
- **Mehida Chahira Melaikia Nahla, H. Y. (2017).** Pathologies auto-immunes: aspect, épidémiologiques, diagnostiques, principes du traitement.
- **Merabet, Madjda, CHoufl, Loubna, Lalili, Sehem. (2007).** Polyphénols et stress oxydatif. Thèse de doctorat. Université de jijel.
- **Meullemiestre, A. (2014).** Valorisation des déchets de la filière «bois» en deux étapes: isolation des molécules extractibles puis fabrication de charbon actif: cas du pin maritime (Doctoral dissertation, Université de La Rochelle).
- **Mibindzou Mouellet, A. (2004).** Etude des Flavonoïdes dans les Extraits de Plantes : Méthodes de Détection et d'Identification. *Revue des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*, 16(4), 145-152.
- **Mohamed, hamdi. (2021).** Evaluation de l'effet d'un gel à base de miel et de la sulfadiazine argentine sur les plaies diabétiques chez un animal modèle. Thèse de doctorat. Université Ibn Khaldoun-Tiaret-.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Mohammed Aggad, F. Z., & Benarbia, R. R. (2019).**L’impact de la consommation des produits sucrés sur le profil lipidique et la fonction hépatique chez les diabétiques type 2 atteints de la stéatose hépatique non alcoolique.
- **Moinard, A. (2020).** *Modulations nutritionnelles du microbiote intestinal et du métabolisme chez le chien* (Doctoral dissertation, Nantes, Ecole nationale vétérinaire).
- **Molyneux, P. (2004).** The Use of the Stable Free Radical Diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 26(2), 211-219.
- **Muccilli, V.; Cardullo, N.; Spatafora, C.; Cunsolo, V.; Tringali, C. (2017).**  $\alpha$ -Glucosidase inhibition and antioxidant activity of an oenological commercial tannin. Extraction, fractionation and analysis by HPLC/ESI-MS/MS and <sup>1</sup>H NMR. *Food Chem.* 215, 50–60. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

## N

- **Naim, M., Gabi, S., & Touak, A. (2020).** Etude descriptive et épidémiologique du diabète de type II dans la région de Tissemsilt.
- **Nassira, D., Argidi, K., & Fereh, S. (2022).** *Etude phytochimique et activité biologique de l’extrait aqueux de l’Hedera helix L* (Doctoral dissertation, Université de Larbi Tébessi).
- **Neal, S., Nip, A. M., Zhang, H., & Wishart, D. S. (2003).** Rapid and accurate calculation of protein <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>15</sup>N chemical shifts. *Journal of biomolecular NMR*, 26, 215-240.
- **Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008).** Glycolysis, gluconeogenesis, and the pentose phosphate pathway. *Lehninger principles of biochemistry*, 4, 521-559.
- **Newman, D. J., & Price, C. P. (1999).** Renal function and nitrogen metabolites. In C. A. Burtis, E. R. Ashwood, & D. E. Bruns (Eds.), *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* (3rd ed., pp. 1204-1270). Philadelphia : W.B. Saunders Company.
- **Nguyen, T. D., Qi, H. J., Castro, F., & Long, K. N. (2008).** A thermoviscoelastic model for amorphous shape memory polymers: incorporating structural and stress relaxation. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 56(9), 2792-2814.
- **Nicol, B. (2010).** *Patricia Highsmith (1921-1995)*. In *A companion to crime fiction* (pp. 503-509). Wiley-Blackwell.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

### O

- **Oh, H. S., Tosa, Y., Takabayashi, N., Nakagawa, S., Tomita, R., Don, L. D., & Mayama, S. (2002).** Characterization of an *Avena* isolate of *Magnaporthe grisea* and identification of a locus conditioning its specificity on oat. *Canadian Journal of Botany*, 80(10), 1088-1095.
- **Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979).** Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351-358.
- **Ong, S. A., Uchiyama, K., Inadama, D., Ishida, Y., & Yamagiwa, K. (2010).** Treatment of azo dye Acid Orange 7 containing wastewater using up-flow constructed wetland with and without supplementary aeration. *Bioresource technology*, 101(23), 9049-9057.
- **Orskov, E. R. (Ed.). (2012).** *Energy nutrition in ruminants*. Springer Science & Business Media.

### P

- **Packer, L., Kraemer, K. et Rimbach, G. (2001).** Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*. 17(10): 888-895.
- **Pardo, C. (2005).** DU RURAL À L'URBAIN. INTÉGRATIONS, USAGES ET GESTIONS DE L'ARBRE DANS LES PAYSAGES DE LA MÉDITERRANÉE NORD-OCCIDENTALE (Doctoral dissertation, Université Paul Valéry-Montpellier III).
- **Pengelly, A. (2020).** The constituents of medicinal plants: an introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicine. Routledge.
- **Perez-Razo, M. A., & GF, F. S. (1998).** Factors affecting kid survival in five goat breeds. *Canadian journal of animal science*, 78(3), 407-411.
- **Peronny, S. (2005).** La perception gustative et la consommation des tannins chez le maki (*Lemur catta*) (Doctoral dissertation, Museum national d'histoire naturelle-MNHN PARIS).
- **Petit JM. (2018).** Diabète et infection par le virus de l'hépatite C. *Diabetes* [10-366-D23]. Doi : 10.1016/S1155-1941(10)53861-7.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, Defraigne J.O. (2002):** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante : Nutrition clinique et métabolisme : 16 : 233-239.
- **Pincemail J, Meurisse M, Limet R et Defraigne J O. (2009).** L'évaluation du stress oxydatif d'un individu : une réalité pour le médecin. Vaisseaux, Coeur, Poumons, 4 (5).
- **Pinent, M., Blay, M., Blade, M. C., Salvado, M. J., Arola, L., & Ardevol, A. (2004).** Grape seed-derived procyanidins have an antihyperglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin-sensitive cell lines. *Endocrinology*, 145(11), 4985-4990.
- **Pirson, N., Maiter, D., & Alexopoulou, O. (2016).** Prise en charge du diabète gestationnel en 2016: une revue de la littérature. *Endocrinol Nutr*, 135(10), 661-668.
- **Prangthip, P., Charoenkiatkul, S., Kettawan, A., Okuno, M., & Okamoto, T. (2012).** Thai red curry paste lowers glucose, oxidative stress and insulin levels in type II diabetic rats. *International Food Research Journal*, 19(2).
- **Pundziute-Lyckå, A., Dahlquist, G., Nyström, L., Arnqvist, H., Björk, E., Blohme, G., ... & Swedish Childhood Diabetes Study Group. (2002).** the incidence of type I diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0–34 years group in Sweden 1983 to 1998. *Diabetologia*, 45, 783-791.
- **Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018).** Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian journal of diabetes*, 42, S10-S15.

## Q

- **Quezel, P., & Santa, S. (1963).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales (Vol. 2). Centre national de la recherche scientifique.

## R

- **Ralston, L., Subramanian, S., Matsuno, M., & Yu, O. (2005).** Partial reconstruction of flavonoid and isoflavonoid biosynthesis in yeast using soybean type I and type II chalcone isomerases. *Plant physiology*, 137(4), 1375-1388.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Ramachandran, V., & Saravanan, R. (2013).** Efficacy of Asiatic acid, a pentacyclic triterpene on attenuating the key enzymes activities of carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 20(3-4), 230-236.
- **Ré, D.B., Nafia, I., Nieoullon, A., Kerkerian, L. et Had-Aissouni, L. (2005).** Cerebral oxidative stress: are astrocytes vulnerable to low intracellular glutamate concentrations? Consequences for neuronal viability. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 24, 502–509.
- **Rees, M. D., et Alcolado, J. C. (2005).** Effets de produits naturels sur les modèles animaux de diabète induit par pancréatectomie.
- **Reilly JJ. (2006).** Tackling the obesity epidemic: New approaches. *Arch Dis Child. Sep*; 91(9):724–6. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- **Retimi, S., & Sedjrari, S. (2019).** Contribution à l'analyse du profil physico-chimique et phytochimique du pin d'Alep et du pistachier lentisque dans la région de Tiaret (Doctoral dissertation, université ibn khaldoun-tiaret).
- **Ricci P, Blotière PO, Weill A. (2010).** Diabète traité en France: quelles évolutions entre 2000 et 2009 ? *Bull Hebdo Épidémiol*, n°42-43, p. 425-431.
- **Rigalleau, V., Beylot, M., Normand, S., Pachiaudi, C., Laville, M., Petitbois, C., ... & Gin, H. (2003).** Mechanism of increased plasma glucose levels after oral glucose ingestion in normal-weight middle-aged subjects. *Annals of nutrition and metabolism*, 47(5), 186-193.
- **Roberto Mallone. (2017).** Equipe Diabète de type 1 : Tolérance, biomarqueurs et thérapies T cellulaires. Unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Descartes, Institut Cochin, Paris.
- **Rocha-Guzmán, N.E.; González-Laredo, R.F.; Vázquez-Cabral, B.D.; Moreno-Jiménez, M.R.; Gallegos-Infante, J.A.; Gamboa-Gómez, C.I.; Flores-Rueda, A.G. (2019).** 11—Oak leaves as a new potential source for functional beverages: Their antioxidant capacity and monomer flavonoid composition. In *Functional and Medicinal Beverages*; Grumezescu, A.M., Holban, A.M., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, pp. 381–411. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- **Rocha-Guzman, N-E., Herzog, A., Gonzalez-Laredo, R-F., Ibarra-Perez, F-J., Zambrano Galvan, G. et Gallegos-Infante, J-A. (2007).** Antioxidant and antimutagenic activity of phenolic compounds in three different colour groups of common bean cultivars (*Phaseolus vulgaris*). *Food Chemistry*. 103: 521–527.
- **ROULA, B. (2010).** Etude de la qualité du liège de reproduction des subéraies de la région de Jijel (Doctoral dissertation, ENSA).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Ruch, R. J., Cheng, S.-J., & Klaunig, J. E. (1989).** Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogenesis*, 10(6), 1003–1008.

### S

- **Sabu, M. C., Smitha, K., & Kuttan, R. (2002).** Anti-diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 83(1-2), 109–116.
- **Sangeeta, N., Singh, Y. A., Devi, O. P., Singh, R. R., Chubalemla, L., Abhishek, D., ... & Singh, M. A. (2016).** Lipid Profile in thyroid dysfunction patients. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 15(12), 39-43.
- **Sari, S.; Barut, B.; Özel, A.; Kuruüzüm-Uz, A.; Sohretoglu, D (2019).** Tyrosinase and  $\alpha$ -Glucosidase potential of compounds isolated from *Quercus coccifera* Bark: In vitro and in silico perspectives. *Bioorg. Chem.*, 86. [Google Scholar] [CrossRef]
- **Sarkhail, P., Rahmanipour, S., Fadyevatan, S., Mohammadirad, A., Dehghan, G., Amin, G., ... & Abdollahi, M. (2007).** Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacological Research*, 56(3), 261-266.
- **Sarkhail, P., Rahmanipour, S., Fadyevatan, S., Mohammadirad, A., Dehghan, G., Amin, G., ... & Abdollahi, M. (2007).** Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacological Research*, 56(3), 261-266.
- **Sarkhail, P., Rahmanipour, S., Fadyevatan, S., Mohammadirad, A., Dehghan, G., Amin, G., ... & Abdollahi, M. (2007).** Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacological Research*, 56(3), 261-266.
- **Savard, H. (2015).** Diabète. Fiches sur les handicaps. Trouble organique.
- **Scarim, C. B., Jornada, D. H., Machado, M. G. M., Ferreira, C. M. R., Santos, J. L. et Chung, M. C. (2019).** "Thiazole, thio and semicarbazone derivatives against tropical infective diseases: Chagas disease, human African trypanosomiasis (HAT), leishmaniasis, and malaria," *European journal of medicinal chemistry*, vol. 162, pp. 378-395.
- **Schlesier, K., Harwat, M., Böhm, V., & Bitsch, R. (2002).** Assessment of antioxidant activity by using different in vitro methods. *Free radical research*, 36(2), 177-187.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Schofield, P., Mbugua, D. M., & Pell, A. N. (2001).** Analysis of Condensed Tannins: A Review. *Animal Feed Science and Technology*, 91(1-2), 21-40.
- **Seile, B. P., Bareetseng, S., Koitsiwe, M. T., & Aremu, A. O. (2022).** Indigenous knowledge on the uses, sustainability and conservation of African ginger (*Siphonochilus aethiopicus*) among two communities in Mpumalanga province, South Africa. *Diversity*, 14(3), 192.
- **Seladji S-M. (2013).** Etude Phytochimique Et Activités Biologiques Des Composés Phénoliques Des Extraits De La Partie Aérienne De *Pituranthos Chloranthus* Références bibliographiques (guezze) De La Région De Biskra. Mémoire Master Académique En Biologie. Tlemcen : Université Abou BekerBelkaid, Tlemcen, p : 31-45.
- **SERIDI, P. A. (2018).** République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement Supérieur.
- **Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N.V., Zucca, P., Varoni, E. M, Dini L, Panzarini, E, et Sharifi-Rad, J. (2020).** Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in physiology*, 11, 694.
- **Sharma, SB, Balomajumder, C, Roy, P. (2008).** Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoid rich extract from *Eugenia jambolana* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46: 2376 - 2383.
- **Sindhu, R. K., Koo, J. R., Roberts, C. K., & Vaziri, N. D. (2004).** Dysregulation of hepatic superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in diabetes: response to insulin and antioxidant therapies. *Clinical and experimental hypertension*, 26(1), 43-53.
- **Singh, R.; Kumari, N (2015).** Comparative determination of phytochemicals and antioxidant activity from leaf and fruit of *Sapindus Mukorossi* Gaertn.—A valuable medicinal tree. *Ind. Crops Prod.*, 73. [Google Scholar] [CrossRef]
- **Sinha, R., Fisch, G., Teague, B., Tamborlane, W. V., Banyas, B., Allen, K. ... & Caprio, S. (2002).** Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *New England journal of medicine*, 346(11), 802-810.
- **Site de l'InVS : Institut de veille sanitaire [en ligne](2002). Dossier thématique "Diabète".** Saint-Maurice 94. Avr. [Consulté le 20 juin 2010]. Disponible sur : [« http : //www.invs.sante.fr/diabete »](http://www.invs.sante.fr/diabete).
- **Site de l'InVS : Institut de veille sanitaire [en ligne](2002). Dossier thématique "Diabète".** Saint-Maurice 94. Avr. [Consulté le 20 juin 2010]. Disponible sur : [« http : //www.invs.sante.fr/diabete »](http://www.invs.sante.fr/diabete).
- **Slama, G. Non, le sucre n'est pas interdit aux patients atteints de diabète sucré (2000).** *Mutations*, 2000, 138-153.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Sofowera, A. (2010).** Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. Karthala. Economie et Développement, 384.
- **Sohal R.S.Mockett, R.J. W.C.Orr. (2002).**Antioxidants and Quality of Aging: Further Evidences for a Major Role of TXNRD1 Gene Variability on Physical Performance at Old Age, *J.Free Radical Biology.Medicine*, 33,575–586.
- **Soto, M.; Rosales-Castro, M.; Escalona-Cardoso, G.; Paniagua, N (2016).** Evaluation of hypoglycemic and genotoxic effect of polyphenolic bark extract from *Quercus sideroxylla*. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2016, 4032618. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
- **Soukkou, W., Harem, A., & Younsi, S. E. (2018).**Contribution à l'étude de l'état de santé et la capacité de germination des glands de chêne liège (*Quercus suber* L.) (Doctoral dissertation, Université de Jijel).
- **Stalikas, C. D. (2007).** Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *Journal of separation science*, 30(18), 3268-3295.
- **Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & Van Haeften, T. W. (2005).** Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*, 365(9467), 1333-1346.
- **Sun, B., Ricardo-da-Silva, J. M., & Spranger, I. (1998).** Critical Factors of Vanillin Assay for Catechins and Proanthocyanidins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(10), 4267-4274.

*T*

- **Tabti, S. (2021).** Synthèse bibliographique des travaux réalisés sur les communautés fongiques ectomycorhiziennes du chêne liège (*Quercus suber* L.) dans trois régions Algériennes (Tlemcen, Tizi-Ouzou et M'sila) (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- **Taib, M. (2022).** Contribution à la valorisation de deux espèces de *Quercus faginea* lam du Rif et *rotundifolia* du moyen atlas: extraction, caractérisation et optimisation par deux approches RSM et ANN.
- **Takahashi, M., Nagai, T., Hamano, S., Kuwayama, M., Okamura, N., & Okano, A. (1993).**Effect of thiol compounds on in vitro development and intracellular glutathione content of bovine embryos. *Biology of reproduction*, 49(2), 228-232.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Tan-Chen, S., Bourron, O., & Hajduch, É. (2020).** Céramides, acteurs cruciaux dans le développement de l'insulino-résistance et du diabète de type 2. *médecine/sciences*, 36(5), 497-503.
  - **Thomas, L. (1998).** *Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results.* Frankfurt : TH-Books Verlagsgesellschaft.
  - **TIENDREBEOGO, R. Y. (2012).** Screening pharmacologique de substances d'origine naturelle et de synthèse.
  - **TLILI, M. L. (2015).** *Contribution à la caractérisation physico-chimique et biologique des extraits de Pergularia tomentosa issue de quatre sites sahariens différents (Sahara septentrional)* (Doctoral dissertation, UNIVERSITE KASDI MERBAH-OUARGLA).
  - **Tondi, G., Schnabel, T., Wieland, S., & Petutschnigg, A. (2013).** Surface properties of tannin treated wood during natural and artificial weathering. *International Wood Products Journal*, 4(3), 150-157.
  - **Torres, J. L., Varela, B., García, M. T., Carilla, J., Matito, C., Centelles, J. J., Cascante, M., Sort, X., & Bobet, R. (2006).** Valorization of Grape (*Vitis vinifera*) Byproducts: Antioxidant and Biological Properties of Polyphenolic Fractions Differing in Procyanidin Composition and Flavonol Content. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(20), 6767-6774.
  - **Touati, R., Santos, S. A., Rocha, S. M., Belhamel, K., & Silvestre, A. J. (2015).** The potential of cork from *Quercus suber* L. grown in Algeria as a source of bioactive lipophilic and phenolic compounds. *Industrial Crops and Products*, 76, 936-945.
- 
- **Van Belle, T. L., Coppieters, K. T., & Von Herrath, M. G. (2011).** Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological reviews*, 91(1), 79-118.
  - **Vertuani, S., Angusti, A., & Manfredini, S. (2004).** The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Current pharmaceutical design*, 10(14), 1677-1694.
  - **Vinha, A.; Barreira, J.; Costa, A.; Oliveira, M (2016).** A new age for *Quercus* spp. Fruits: Review on nutritional and phytochemical composition and related biological activities of acorns. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 15. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Vissac, A., Bourgès, A., Gandreau, D., Anger, R., & Fontaine, L. (2017).** argiles & biopolymères-les stabilisants naturels pour la construction en terre.

W

- **Wändell, P. E., & Carlsson, A. C. (2014).** Gender differences and time trends in incidence and prevalence of type 2 diabetes in Sweden—a model explaining the diabetes epidemic worldwide today? *Diabetes research and clinical practice*, 106(3), e90-e92.
- **Warner, M., Mocarelli, P., Brambilla, P., Wesselink, A., Samuels, S., Signorini, S., & Eskenazi, B. (2013).** Diabetes, metabolic syndrome, and obesity in relation to serum dioxin concentrations: the Seveso women's health study. *Environmental health perspectives*, 121(8), 906-911.
- **WASS J.A.H (2016).** et al., *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, 2nd ed., vol. 1., Oxford University Press.
- **Weckberker, H., & Cory, J. G. (1988).** Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione-depleted mouse leukemia L1210 cells *in vitro*. *Cancer Letters*, 40(3), 257-264.
- **Weets, I., De Leeuw, I. H., Du Caju, M. V., Rooman, R., Keymeulen, B., Mathieu, C., ... & Belgian Diabetes Registry. (2002).** The incidence of type 1 diabetes in the age group 0–39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes care*, 25(5), 840-846.
- **Wichtl, M., and Anton, R., (2009).** *Plantes thérapeutiques tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Édition LAVOISIR, Paris : 38-41.
- **Wided, Fatmi (2014).** L'effet de la vitamine C et le sélénium sur le développement de diabète chez les rats alimentés par un régime alimentaire carencé en zinc. Thèse de doctorat. Badji Mokhtar University.
- **Wirt, J., Choy, S., Gruner, A., Sable, J., Tobin, R., Bae, Y., ... & Pratt, R. (2000).** *The Condition of Education*.
- **World Health Organization. (2002).** Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005 (No. WHO/EDM/TRM/2002.1). Organisation mondiale de la Santé.

y

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- **Yannoutsos, A., Levy, B. I., Safar, M. E., Slama, G., & Blacher, J. (2014).** Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction. *Journal of hypertension*, 32(2), 216-224.
- **Yasuhiro, H. Hideki, F. Masafumi, F. (2009).** Role of oxidative stress in diabetic bone disorder. *Bone*. 45:35-38.
- **Yin, P.; Wang, Y.; Yang, L.; Sui, J.; Liu, Y (2018).** Hypoglycemic effects in alloxan-induced diabetic rats of the phenolic extract from mongolian oak cups enriched in ellagic acid, kaempferol and their derivatives. *Molecules* 2018, 23, 1046. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
- **Younos, C., Soulimani, R., Seddiqi, N., Baburi, O., & Dicko, A. (2005).** Étude ethnobotanique et historique des tamaris (*Tamarix* sp. Tamaricaceae) et leurs usages actuels en Afghanistan. *Phytothérapie*, 3(6), 248-251.

## Z

- **Zergani, R. (2019).** Clinical Methods for the Determination of Bilirubin Levels. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(2), e22693.
- **Zerif, E. (2017).** Mécanismes cellulaires et moléculaires des fonctions tolérogéniques et immunogéniques des cellules dendritiques dans les réponses auto-immunes.
- **Zhu, Y., & Zhang, C. (2016).** Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Current diabetes reports*, 16, 1-11.
- **Zohra, P. A. F (2019).** Etude ethnopharmacologique des plantes antidiabétique de la ville de Fès et évaluation de l'effet antidiabétique de l'extrait phénolique des feuilles d'*Olea europaea*.

### **Sit web:**

- (01) <http://biologie.univ-mrs.fr>
- (02) <https://www.instagram.com/activepharmaceutica/>
- (03) [https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Ftebessa.dz%2Fmoodle%2Fmod%2Fresource%2Fview.php%3Fid%3D8005&psig=AOvVaw2BJ\\_EOSK7ccHanDURkJDIN&ust=1713558527695000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBIQjRxoFwoTCMjX\\_ZzNzIUDFQAAAAAdAAAAABAs](https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Ftebessa.dz%2Fmoodle%2Fmod%2Fresource%2Fview.php%3Fid%3D8005&psig=AOvVaw2BJ_EOSK7ccHanDURkJDIN&ust=1713558527695000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBIQjRxoFwoTCMjX_ZzNzIUDFQAAAAAdAAAAABAs)

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- (04) <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fslideplayer.fr%2Fslide%2F18034826%2F&psig=AOvVaw2U89ZczyT3uP35oAD5i5nF&ust=1713819437033000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBIQjRxqFwoTCMjyhZiZ1IUDFQAAAAAdAAAAABAb>
- (05) [https://usercontent.one/wp/antropocene.it/wp-content/uploads/2019/03/Quercus\\_suber-800x445.jpg?media=1713260324](https://usercontent.one/wp/antropocene.it/wp-content/uploads/2019/03/Quercus_suber-800x445.jpg?media=1713260324)