

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mohamed Kheider - Biskra
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie



N° d'ordre :

N° de série :

THÈSE

**EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTORAT LMD
OPTION : VALORISATION ET CONSERVATION DES RESSOURCES
NATURELLES**

Présentée par : **RADJAH Abir**

THÈME

**Valorisation et identification phytochimique
des principes actifs de quelques plantes
médicinales de la région de Biskra**

Soutenue le : **25 / 06 / 2020**

Devant le jury :

LAOUER Hocine	Professeur	Président	Université de Sétif 1
BOUATROUS Yamina	M C A	Rapporteur	Université de Biskra
BEN MEDDOUR Tarek	M C A	Examinateur	Université de Biskra
REDOUANE SALAH Sara	M C A	Examinatrice	Université de Biskra
DEMNATI Fatma	M C A	Examinatrice	Université de Biskra
BOUSSEKINE Samira	M C A	Examinatrice	Université de Tebessa

Année universitaire 2019-2020

REMERCIEMENTS

Je remercie en premier lieu Dieu, le Seigneur Tout Puissant qui m'a donné le souffle d'avancer jour après jour pour atteindre à ce niveau ;

Je remercie Mme BOUATROUS Yamina, Maître de Conférences à l'Université Mohamed Khider de Biskra, qui a bien voulu accepter de me prendre en charge pour réaliser ce modeste travail. Merci pour votre compétence, dynamique, rigueur et vos qualités humaines et professionnelles qui ont suscité en moi une grande admiration et un profond respect ;
Je voudrais être digne de la confiance que vous m'avez accordé et vous prions, chère Maître de trouver ici le témoignage de mes sincères reconnaissances et profondes grâces ;

J'adresse mes respectueux et vifs remerciements aux membres de jury: Mr LAOUER Hocine, Professeur à l'Université Ferhat Abbas Sétif 1, d'avoir accepté de présider le jury, Mme REDOUANE SALAH Sara, Mme DEMNATI Fatma et Mr BENMEDDOUR Tarek, Maîtres de Conférences à l'Université Mohamed Khider, ainsi que Mme BOUSSEKINE Samira, Maître de Conférences à l'Université de Tebessa, d'avoir accepté d'examiner ce travail ;

Je remercie Mr le président de l'Université Mohamed Kheider, Pr. BOUTARFAIA Ahmed, la directrice du département des Sciences de la Nature et de Vie, Mme MOKRANI Djamilia, Pr CHALA Abdelouahed, responsable du Laboratoire de Physique des Couches Minces et Applications, ainsi que Mr DEBILOU Abderrazak, responsable du Laboratoire d'Identification, Commande, Contrôle et Communication à l'université de Biskra, pour leur aide précieuse au cours de ma carrière universitaire ;

Je tiens à témoigner ma reconnaissance toute particulière à Mr CHORFI Hichem, Docteur en Optique à l'université Ferhat Abbas Sétif 1 pour sa disponibilité, en me faisant partager son orientation, son expérience et ses connaissances scientifiques, sans oublier surtout ses encouragements qu'il m'a apporté pendant la rédaction de mon premier article. Je te souhaite beaucoup de chance ;

Je désire exprimer également ma reconnaissance et mes remerciements les plus sincères à Mr PELMUS Marius, Doctorant Chercheur en Chimie Organique à l'Université Seton Hall de

South Orange dans le New Jersey, aux États-Unis, pour tout le soutien scientifique qu'il m'a apporté. Merci pour vos conseils clairs et votre grande générosité ;

Enfin, mes remerciements vont aussi à ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail sans oublier tous les enseignants qui ont contribué à ma formation depuis mon enfance jusqu'à aujourd'hui.

DÉDICACES

Je dédie le fruit de mes recherches à :

MES TRÈS CHÈRES PARENTS

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon amour éternel, mon respect, ma reconnaissance pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être dès mes premiers pas d'enfance jusqu'aujourd'hui, et à l'infini !

Votre soutien et tendresse, votre bénédiction et vos prières m'ont toujours accompagné et j'espère qu'ils resteront pour toujours, en donnant sens à ma vie. Sans vous je n'aurai pas le souffle pour progresser, aucun ne peut vous remplacer !

Chers parents, que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez !

Papa, mon cher bien-aimé, merci d'être toujours là pour moi, sans ta présence, et sans ton soutien moral et matériel, je n'aurais pas atteint ce que je suis maintenant. Je n'oublierai jamais chaque pas que tu as fait avec moi !

Papa, mon chéri ! Pardonne-moi, je sais que je t'ai trop fatigué en faisant les questionnaires, en récoltant les plantes, en allant aux laboratoires et pour assister les séminaires, en achetant les produits chimiques et les moyens de laboratoire, en transportant les souris et plus ! Tu n'as jamais cessé de m'aider. Je n'oublierai jamais le sourire affectueux qui apparaît sur ton visage chaque fois que je progresse dans mon travail ou que je réussis mes études ! Tu es parfait mon merveilleux père, j'ai vraiment honte de moi et j'ai honte du mot « Merci », ce mot qui a aussi honte de vous et de moi, car toutes les paroles de gratitude au monde et tous les sentiments ne valent pas ta tendresse et ton sourire. Ce sourire précieux qui signifie beaucoup pour moi ! Ce sourire très fort qui m'a bravé avec courage et m'a donné la force des hommes, oui c'est mon père exemplaire qui n'a pas me fait avoir besoin d'aucun homme dans ma vie !

Chère maman, je ne sais pas par où commencer, je n'ai pas trouvé les mots assez forts pour te remercier, je ne peux rien dire plus que tu es parfaite et que tu vas toujours rester la personne la plus importante au monde pour moi !

Ma mère formidable, mon professeur de vie et mon éternelle vraie amie ! Je suis en train d'essayer de vous écrire, mais je ne suis pas en mesure d'exprimer tout ce qui me vient au cœur quand je pense à toi ! Tu ne sais pas combien je t'aime et je t'aimerai. Evidemment, tu devrais pouvoir te l'imaginer car il n'y a personne dans ce monde qui soit capable d'aimer d'une façon aussi immense que toi. Grâce à ton amour, crois-moi, je ne me contente pas de n'importe quoi, je m'efforce toujours plus et je sais que j'ai besoin de réapprendre à regarder la vie comme chaque coucher de soleil ;

Ma mère bien-aimée, merci pour ton immense amour pour moi et mon cher fils, que Dieu lui fasse miséricorde, ton fils que tu as l'aimé plus que ton âme !

Maman, ma plus belle princesse, ne jamais penser un jour que tu n'as pas fait ce que vous devez faire envers moi. Au contraire, tu as un cœur d'or et tu mérites tout parce que tu m'as donné la vie et beaucoup plus !

Tout ce qui nous est arrivé, ma mère, c'est le destin du Dieu et personne n'a la main dedans !

Chers parents irremplaçables, puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue Vie ! Que Dieu vous garde toujours devant mes yeux et à mes côtés pour donner valeur à mon existence !

MON CHÉR MARI

Merci vivement de vos encouragements. Je te souhaite une vie de bonheur absolu où le mal n'existe plus !

Mes chers frères

Vous ne le savez peut-être pas, mais vous êtes le soutien fort invisible dans ma vie et mon cœur qui bat au fond de moi ! Rien ne me plaît comme vos rires, et rien ne donne goût à mon être en ton absence ou mal-à-l'aise !

Mon frère Billel, mon ami, mon âme et toute ma vie, je n'ai pas de sœurs mais vous êtes ma sœur ! Merci pour tout ! Tu ne sauras jamais combien je t'aime et à quel point je serai heureuse pour ton bonheur et comment ta tristesse me tue ! Sois heureux pour le bonheur de ta sœur et prends soin de toi, c'est précieux pour moi et pour tes frères et tes parents, et surtout ta mère qui t'aime à la folie !

Merci pour vos encouragements permanents, et votre soutien moral. Merci pour votre amour impressionnant ! Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible ;

LA MÉMOIRE DE MON FILS, MON ANGE !

J'aurais tant aimé que tu sois présent. Que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde.

Oh mon amour mon cher fils, mon ange, si tu étais avec moi maintenant, la situation serait très différente et tu me verrais voler de joie car tu te réjouiras de moi ! Tu te réjouissais quand tu me voyais porter le cartable et m'appeler : « Mama est professeur ! ». Tu me regardais avec impatience pour me le dire et me sentir fière ! Tu n'étais pas un enfant mais plutôt un homme à l'âge d'un enfant ! Tu es parti, mais tu resteras toujours dans mon cœur vivant et tu ne meurs jamais ! Notre rencontre n'est pas éloignée. Donc, reste heureux mon homme formidable et unique !

Je t'aime ! Tu es la plus belle chose arrivée dans ma vie, et tu resteras ! Rien ne te remplacera. Tu es l'enfant le plus merveilleux et l'homme le plus courageux de l'univers entier et je suis fière de toi. Je ne t'oublierai jamais. Attends-moi, quelques instants et on rencontrera !

Résumé

Ce travail a pour but de valoriser la flore médicinale dans la région de Biskra. Une étude ethnobotanique sur les taxons de cette région a été élaborée. Trois plantes (*Zygophyllum cornutum* Coss., *Peganum harmala* L., *Limoniastrum guyonianum* Boiss.) ont été ensuite choisies pour étudier leur phytochimie et leur pouvoir antioxydant par des méthodes chimiques (*in vitro*), ainsi que leur pouvoir antidiabétique (*in vivo*), en utilisant l'alloxane comme agent diabétogène sur des souris albinos mâles et femelles (saines et diabétiques). Les résultats ont montré l'importance d'environ 77 espèces de plantes médicinales appartenant à 36 familles, dont les plus répandues sont les Astéracées, les Laminiacées et les Fabacées. *P. harmala* L. a présenté les quantités les plus importantes de polyphénols et de flavonoïdes (72,454 ± 0,214 mg EAG / g MS, 1,706 mg EQ / g MS) au stade végétatif. *L. guyonianum* Boiss. a montré la plus forte activité de piégeage des radicaux DPPH (IC₅₀ = 1,451 mg / ml) parmi les espèces, au stade végétatif avec 70% d'éthanol. L'analyse HPLC a permis d'identifier les acides gallique, vanillique et férulique et la catéchine dans les extraits de *L. guyonianum* Boiss. Les acides gallique, 2,4-diméthoxy-trans-cinnamique et du kaempférol ont été détectés dans les extraits de *Z. cornutum* Coss. Dans les extraits de *P. harmala* L., l'acide gallique et caféique, la quercétine et la berbérine ont été identifiés. L'efficacité des composés antioxydants est directement liée à leur qualité, qui est influencée par plusieurs facteurs tels que le stade du développement et les conditions expérimentales. Les plantes *Z. cornutum* Coss. et *P. harmala* L. ont montré une très forte activité antidiabétique, surtout à long terme par comparaison à la metformine. Les souris normales ont été plus sensibles aux extraits par rapport aux souris diabétiques.

Mot clés : Alloxane, Activité Antioxydante, Activité anti-diabétique, Composition phytochimique, Ethnobotanique, Plantes médicinales, *Limoniastrum guyonianum* Boiss., *Peganum harmala* L., *Zygophyllum cornutum* Coss.

Abstract

This work aims to study the medicinal flora in the region of Biskra. An ethnobotanical study on the taxa of this region was developed. Three plants (*Zygophyllum cornutum* Coss., *Peganum harmala* L., *Limoniastrum guyonianum* Boiss.) were then selected to investigate their phytochemistry and their antioxidant power, using chemical methods (*in vitro*), as well as their anti-diabetic effect (*in vivo*) using alloxan as a diabetogenic agent in male and female albino mice (normal and diabetic). The results showed the importance of about 77 species of medicinal plants belonging to 36 families, of which the most widespread are Asteraceae, Laminiaceae and Fabaceae. *P. harmala* L. had the highest amounts of polyphenols and flavonoïds (72.454 ± 0.214 mg GAE / g DW, 1.706 mg QE / g DW) at the vegetative stage. *L. guyonianum* Boiss. had the highest DPPH scavenging activity ($IC_{50} = 1.451$ mg / ml) among species, at the vegetative stage with 70% ethanol. HPLC analysis identified gallic, vanillic and ferulic acids and catechin in the extracts of *L. guyonianum* Boiss. Gallic, 2,4-dimethoxy-trans-cinnamic acids and kaempferol were detected in the extracts of *Z. cornutum* Coss. In the extracts of *P. harmala* L., gallic and caffeic acids, quercetin and berberine have been identified. The effectiveness of antioxidant compounds is directly related to their quality, which is influenced by several factors such as stage of development and experimental conditions. *Z. cornutum* Coss. and *P. harmala* L. plants have been shown to be very potent antidiabetic agents, especially in long term compared with metformin. Normal mice were more sensitive to extracts than diabetic mice.

Key words: Alloxan, Antioxidant activity, Anti-diabetic activity, Phytochemical composition, Ethnobotany, Medicinal Plants, *Limoniastrum guyonianum* Boiss., *Peganum harmala* L., *Zygophyllum cornutum* Coss.

ملخص

يهدف هذا العمل إلى تعزيز النباتات الطبية في منطقة بسكرة ولهذا الغرض، تم إجراء دراسة إثنوبوتانيكية حولها. ثم تم اختيار ثلاث نباتات *Limoniastrum*، *Peganum harmala* L.، *Zygophyllum cornutum* Coss. و *guyonianum* Boiss. (العقاية والحرمل والزيتة) لدراسة الكيمياء الخاصة بها، ومفعولها المضاد للأكسدة، باستخدام الأساليب الكيميائية (بالتحليل المختبري الخارجي) وكذلك مفعولها المضاد للسكري (بتحليل الجسم الحي الداخلي). تم تحليل القوة المضادة للسكري باستخدام الألوكسان كعامل مسبب لمرض السكري على الفئران البيض ذكورا وإناثا (سليمة ومصابة بالسكري). أظهرت الدراسة الإثنوبوتانيكية أهمية حوالي 77 نوعًا من النباتات الطبية التي تنتمي إلى 36 عائلة، أكثرها شيوعًا هي عائلات Actéraceae و Laminiaceae و Fabaceae. كان لدى *P. harmala* L. أعلى كميات البوليفينول والفلافونويد بنسبة 0.214 ± 72.454 ملغ مكافئ لحمض الغاليك في 1 جم من المادة الجافة، و 1.70 ملغ مكافئ للكارسيتين في 1 جم من المادة الجافة، على التوالي، في المرحلة الخضرية. *L. guyonianum* Boiss. كان لديها أعلى نشاط في محاصرة الجذور الحرة (DPPH) بقيمة 1.451 ملغ / مل، في المرحلة الخضرية، باستعمال 70٪ من الإيثانول. تمكن تحليل HPLC من تحديد أحماض الغاليك والفانيليك والفيروليك، إضافة إلى الكاتشين في مقتطفات الزيتة. كما تم اكتشاف أحماض الغاليك و 2،4 ديميتوكسي ترونس سيناميك، و الكامفيرول في مقتطفات العقاية. أما في مقتطفات الحرمل، تم تحديد حمض الغاليك والكافيين، إضافة إلى الكيرسيتين والبربرين. ترتبط فعالية المركبات المضادة للأكسدة ارتباطًا مباشرًا بنوعيتها، والتي تتأثر بعدة عوامل مثل مرحلة قطف النبتة والظروف التجريبية. أظهر كل من الحرمل والعقاية فعالية قوية جدًا ضد السكري، خاصةً على المدى الطويل مقارنةً بالميتفورمين. وكانت الفئران السليمة أكثر حساسية للمستخلصات مقارنةً بالفئران المصابة بالسكري.

الكلمات المفتاحية: الألوكسين، مضادات الأكسدة، مضادات السكري، الكيمياء النباتية، الدراسة الإثنوبوتانيكية، النباتات

الطبية، *Limoniastrum guyonianum* Boiss.، *Peganum harmala* L.، *Zygophyllum cornutum* Coss.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire.....	I
Principales abréviations.....	VI
Liste des tableaux.....	VIII
Liste des figures.....	IX

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
---------------------------	---

PREMIER CHAPITRE

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

I- PHYTOTHÉRAPIE

I-1- Définition	4
I-2- Types de phytothérapie	4
I-2-1- La phytothérapie traditionnelle	4
I-2-2- La phytothérapie clinique	4
I-3- Avantages de phytothérapie	5

II- PLANTES MÉDICINALES ET PRINCIPES ACTIFS

II-1- Définition	6
II-2- Origine des plantes médicinales	6
II-2-1- Plantes spontanées	6
II-2-2- Plantes cultivées	7
II-3- Modes de préparation et d'utilisation des plantes médicinales	8
II-4- Principes actifs des plantes médicinales	9
II-4-1- Les phénols	10
II-4-2- Les flavonoïdes	12
II-4-3- Les tanins	14
II-4-4- Les huiles essentielles	15
II-4-5- Les anthocyanes	16
II-4-6- Les anthraquinones	16
II-4-7- Les coumarines	16

II-4-8- Les saponines.....	17
II-4-9- Les glucosides cardiaques.....	17
II-4-10- Les glucosides cyanogéniques.....	17
II-4-11- Les polysaccharides.....	19
II-4-12- Les alcaloïdes.....	19
II-4-13- Les glucosinolates.....	20
II-4-14- Les principes amers.....	20
II-5- Importance des composés phénoliques.....	20
II-6- Méthodes d'extraction des composés phénoliques.....	21
II-7- Quantification des polyphénols.....	21
II-7-1- Les méthodes spectrophotométriques.....	22
II-7-2- Analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC).....	22

III- OXIDATION ET ANTIOXYDANTS

III-1- Définition.....	24
III-2- Les mécanismes de l'oxydation (lipidique).....	25
III-3- Le mécanisme antioxydant.....	26
III-4- Méthodes de détermination de l'activité antioxydante.....	28

IV- DIABÈTE ET ANTIDIABÉTIQUES

IV-1- Diabète sucré.....	31
IV-1-1- Généralités.....	31
IV-1-2- Le diabète insulino-dépendant (DID).....	32
➤ Physiopathologie.....	32
IV-1-3- Le diabète non insulino-dépendant (DNID).....	33
➤ Physiopathologie.....	34
IV-1-4- Le diabète cortico-induit.....	35
➤ Physiopathologie.....	36
IV-1-5- Le diabète gestationnel (DG).....	36
➤ Physiopathologie.....	37
IV-1-6- Traitement du diabète.....	37
IV-1-6-1- Traitement par insuline.....	38
➤ Définition et rôle.....	38

➤ Libération d'insuline.....	38
➤ Les récepteurs à insuline.....	39
➤ Préparations d'insuline.....	40
IV-1-6-2- Traitement par les antidiabétiques oraux.....	41
IV-1-7- Effets indésirables des médicaments antidiabétiques.....	42
IV-1-8- Traitement naturel.....	42
IV-2- Diabète expérimental.....	43
IV-2-1- Modèles animaux du diabète sucré.....	43
➤ Modèles animaux pour induire le diabète de type 1.....	44
➤ Modèles animaux pour induire le diabète de type 2.....	44
IV-2-2- Méthodes d'induction du diabète expérimental.....	44
IV-2-2-1- L'alloxane.....	44
IV-2-2-2- La streptozotocine (STZ).....	46

DEUXIÈME CHAPITRE

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I- MATÉRIEL

I-1- Matériel végétal.....	48
I-1-1- Monographie des plantes analysées.....	48
I-1-1-1- <i>Zygothymus cornutum</i> Coss.....	50
I-1-1-2- <i>Peganum harmala</i> L.....	51
I-1-1-3- <i>Limonium guyanense</i> Bioss.....	54
I-2- Matériel animal.....	56

II- MÉTHODES

II-1- L'enquête ethnobotanique.....	57
II-1-1- Cadre géographique de la zone d'étude.....	57
II-1-2- Méthodologie.....	58
II-2- Méthodes chimiques.....	59
II-2-1- Préparation des extraits bruts.....	59
II-2-2- Dosage des polyphénols.....	59
II-2-3- Dosage des flavonoïdes.....	60

II-2-4- Mesure de l'activité antioxydante.....	60
II-2-5- Analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC).....	61
II-3- Étude de l'activité antidiabétique.....	61
II-3-1- Animaux et traitement diététique.....	61
II-3- Induction du diabète alloxanique.....	62
II-3-3- Préparation et administration des extraits des plantes.....	62
II-3-4- Estimation de la glycémie.....	63
II-4- Techniques statistiques.....	63
II-4-1- Analyse des données ethnobotaniques.....	63
II-4-1-1- Informant Consensus Factor (ICF).....	63
II-4-1-2- Use Value (UV).....	64
II-4-2- Analyse des données phytochimiques.....	64
II-4-3- Analyse des données antidiabétiques.....	65

TROISIÈME CHAPITRE

RÉSULTATS ET DISCUSSION

I- ÉTUDE ETHNOBOTANIQUE

I-1- Résultats et discussion.....	66
I-1-1- Espèces identifiées.....	66
I-1-2- Utilisation des plantes selon l'âge, le niveau d'éducation et le genre.....	81
I-1-3- Parties utilisées et modes de préparation et d'administration.....	83
I-1-4- Maladies traitées.....	84
I-2- Conclusion.....	86

II- CARACTÉRISATION PHYTOCHIMIQUE ET ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

II-1- Résultats.....	87
II-1-1- Rendements.....	87
II-1-2- Composition en polyphénols et en flavonoïdes.....	87
II-1-3- Activité antioxydante.....	88
II-1-4- Résultats de l'analyse chromatographique.....	89
II-2- Discussion.....	92

II-3- Conclusion.....	95
------------------------------	-----------

III- ACTIVITÉ ANTIDIABÉTIQUE

III-1- Résultats.....	97
III-1-1- Souris normales	96
➤ <i>Zygophyllum cornutum</i> Coss.....	96
➤ <i>Peganum harmala</i> L.....	97
➤ <i>Limoniastrum guyonianum</i> Boiss.....	98
III-1-2- Souris diabétiques.....	98
➤ <i>Zygophyllum cornutum</i> Coss.....	99
➤ <i>Peganum harmala</i> L.....	100
➤ <i>Limoniastrum guyonianum</i> Boiss.....	101
III-2- Discussion.....	101
III-3- Conclusion.....	104
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	105
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	106
PUBLICATIONS	

PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

- AAPH** : 2, 2'-Azobis (2-Amidino-Propane).
- ABTS** : Acide 2,2-azino-Bis-3-ethylbenzothiazoline-6-Sulfonique.
- ADA** : American Diabetes Association.
- ANOVA** : Analyse Of Variance.
- CPA** : Cellules Présentatrices d'Antigène.
- D1, D2, D3** : Doses 1, 2, 3.
- DCCT**: Diabetes Control and Complication Trial.
- DG** : Diabète Gestationnel.
- DID** : Diabète Insulinodépendant.
- DNID** : Diabète Non Insulinodépendant.
- DPPH** : 2,2-diphényl picrylhydrazyl.
- DT1** : Diabète de Type 1.
- DT2** : Diabète de Type 2.
- EAG** : Équivalent d'Acide Gallique.
- EQ** : Équivalent de Quercétine.
- EtOH** : Éthanol.
- F** : Résultat de l'analyse de variance, soit le test F.
- FRAP** : Ferric Reducing Antioxidant Power.
- FT** : Flavonoïdes Totaux.
- GC** : Glucocorticoïdes.
- GLUT** : Glucose Transportor.
- GSH** : Glutathion réduit.
- HGPO** : Hyperglycémie Provoquée Per Os.
- HPLC** : High Performance Liquid Chromatography.
- IC₅₀** : Concentration Inhibitrice Médiane.
- ICF** : Informant Consensus Factor.
- LDL** : Low Density Lipoprotein.
- M, F** : Mâle, Femelle.
- MeOH** : Méthanol.
- MS** : Matière sèche.
- NGSP**: National Glycohemoglobin Standardization Program.
- NPH** : Neutral Protamine Hagedorn (Insuline isophane).

OMS : Organisation Mondiale de Santé.
P : Probabilité de commettre l'erreur alpha (Seuil de confiance).
PBS : Phosphate Buffer Saline.
PT : Polyphénols Totaux.
RI : Récepteur à Insuline.
RMN-2D : Résonance Magnétique Nucléaire bidimensionnelle.
ROS : Reactive Oxygen Species.
SEM : Standard d'Erreur Moyen.
SF : Stade Floraison.
SNP : Polymorphismes nucléotidiques.
STZ : Streptozotocine.
SUR : Sulfonyl Urée.
SV : Stade Végétatif.
T : Témoin.
TK : Tyrosine Kinase.
TPTZ : 2, 4,6-Tripyridyl-s-Triazine.
TTG: Test de Tolérance au Glucose.
UV : Use value.
VLDL : Very Low Density Lipoprotein.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Structure des squelettes des polyphénols.....	11
Tableau 2 : Quelques classes de flavonoïdes.....	13
Tableau 3 : Classification des tanins.....	14
Tableau 4 : Principaux groupes de glycosides cyanogènes et leur précurseurs et dérivés.....	18
Tableau 5 : Systèmes de défense antioxydants disponibles chez l'Homme.....	26
Tableau 6 : Antioxydants non enzymatiques.....	26
Tableau 7 : Critères diagnostiques du diabète sucré.....	32
Tableau 8 : Critères diagnostiques du diabète cortico-induit.....	36
Tableau 9 : Doses testées pour chaque plante.....	63
Tableau 10 : Liste des familles des plantes médicinales issues de l'enquête ethnobotanique.....	67
Tableau 11 : Statut personnel des informateurs locaux (n = 500).....	81
Tableau 12 : Catégories des maladies traitées et valeurs ICF.....	85
Tableau 13 : Temps de rétention des étalons des composés phénoliques analysés par HPLC.....	90
Tableau 14 : Effet de l'extrait de <i>Z. cornutum</i> Coss. sur les souris normoglycémiques...	97
Tableau 15 : Effet de l'extrait de <i>P. harmala</i> L. sur les souris normoglycémiques.....	98
Tableau 16 : Effet de l'extrait de <i>L. guyonianum</i> Boiss. sur les souris normoglycémiques.....	99
Tableau 17 : Effet de l'extrait de <i>Z. cornutum</i> Coss. sur les souris diabétiques.....	100
Tableau 18 : Effet de l'extrait de <i>P. harmala</i> L. sur les souris diabétiques.....	101
Tableau 19 : Effet de l'extrait de <i>L. guyonianum</i> Boiss. sur les souris diabétiques.....	102

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Biosynthèse des composés phénoliques les plus largement distribués par la voie de shikimate.....	11
Figure 2 : Structure de base des flavonoïdes.....	12
Figure 3 : Structure de base des coumarines.....	16
Figure 4 : Les formes les plus réactives de l'oxygène, cause de l'oxydation.....	24
Figure 5 : Les phases de l'oxydation (lipidique).....	25
Figure 6 : Propriétés réductrices des polyphénols.....	28
Figure 7 : Formation du radical cation ABTS ⁺ à partir de l'ABTS.....	29
Figure 8 : Réaction entre le DPPH [•] et le composé antioxydant pour former le DPPH.....	30
Figure 9 : Physiopathologie du diabète de type 1.....	33
Figure 10 : Altération des cellules bêta pancréatiques dans le diabète de type 2.....	35
Figure 11 : La prise en charge médicamenteuse du diabète sucré et ses effets et complications à long-terme.....	39
Figure 12 : <i>Zygophyllum cornutum</i> Coss	49
Figure 13 : <i>Peganum harmala</i> L	51
Figure 14 : <i>Limoniastrum guyonianum</i> Bioss.....	54
Figure 15 : Localisation géographique de la zone d'étude.....	57
Figure 16 : Fiche questionnaire de l'enquête ethnobotanique.....	58
Figure 17 : Glucophage 500 mg (Metformine).....	61
Figure 18 : Alloxane.....	62
Figure 19 : Nombre d'espèces utilisées selon les familles identifiées.....	67
Figure 20 : Teneur en composés phénoliques totaux (PT) obtenue pour les plantes en utilisant différents systèmes de solvants, aux stades végétatif (SV) et en floraison (SF).....	88
Figure 21 : Teneur en flavonoïdes totaux (FT) obtenue pour les plantes en utilisant différents systèmes de solvants, aux stades végétatif (SV) et en floraison (SF).....	88
Figure 22 : Effets du stade végétatif (SV) et floraison (SF), du solvant d'extraction et des espèces végétales sur l'activité de piégeage des radicaux du DPPH.....	89

Figure 23 : Chromatogrammes HPLC des extraits de *L. guyonianum* Boiss. (A), *Z. cornutum* Coss. (B) et de *P. harmala* L. (C) effectués à 254 nm

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les plantes sont des pharmacies naturelles pour guérir nos maladies, voir les prévenir. Jusqu'à nos jours, et malgré le développement technologique considérable, les plantes médicinales n'ont jamais perdu leur charme et importance (Sary et Jirasek, 1973).

La guérison des maladies fréquentes par ces cures naturelles représente un intérêt croissant pour le monde entier, d'où l'importance à mieux les connaître et à les utiliser pour se soigner efficacement et sans risques inattendus (Dumoulin et Gineste, 2010). Plusieurs raisons sont la cause pour laquelle les populations font recours aux remèdes naturels. Non seulement, du fait que cette culture traditionnelle est héritée de nos ancêtres, mais parce qu'elle a aussi prouvé son efficacité et sa sécurité au fil du temps. Donc, c'est l'expérience et pas le hasard d'un côté et pour d'autres raisons liées à l'utilisation des médicaments conventionnels telles que l'inaccessibilité à cause du coût élevé, d'un autre côté. En plus des effets secondaires nocifs, en particulier si le traitement est prolongé dans le cas des maladies chroniques, cela peut augmenter le risque d'apparition d'autres maladies et de la résistance des agents pathogènes. Dans le but de valorisation de la médecine traditionnelle dans la région de Biskra, au sud-est de l'Algérie et de passer d'une phytothérapie classique à une phytothérapie moderne basée sur des données scientifiques, il est important de faire une étude rassemblant le maximum d'informations. L'enquête ethnobotanique représente le premier pas crédible pour l'exploration de ce trésor et la découverte de nouveaux principes actifs.

Il y a environ près de 240 000 à 300 000 espèces de plantes à fleur sur terre. Moins de 10% de ces espèces auraient été étudiés scientifiquement pour leurs propriétés pharmacologiques (Anthony et *al.*, 2005).

Le Sahara, le plus grand désert du monde, présente une végétation diffuse dans sa partie nord. L'état de la flore spontanée dans cette zone ainsi que les relations entre l'Homme et les espèces végétales ne sont pas très étudiés et méritent une attention particulière.

Au cours de ce travail, nous avons choisi trois plantes médicinales déjà inventoriées et très répandues dans la région de Biskra qui fait partie du fameux Sahara algérien.

Pour révéler l'activité pharmacologique des plantes sélectionnées, nous avons essayé d'étudier les capacités antioxydantes de leurs extraits. L'importance médicinale des plantes est grâce à leurs propriétés antiradicalaires qui indiquent sa grande valeur car, la libération massive des radicaux libres durant le stress oxydatif, altèrent les tissus de notre corps et attaquent tous

ses composants vitaux (Valko et *al.*, 2006) d'où l'augmentation du risque d'apparition de graves maladies telles le cancer et le diabète.

Par pouvoir antioxydant, toutes ces altérations peuvent être corrigées. Les agents antioxydants présents dans les plantes, comme les polyphénols, sont doués de propriétés pharmacologiques multiples. Ils peuvent avoir des activités anti-inflammatoires, antibactériennes, vasodilatoires et anticancéreuses (Gómez-Caravaca et *al.*, 2006).

L'activité antidiabétique des plantes a été étudiée sachant que les effets du diabète sur l'organisme se manifestent sous forme de graves complications. Selon l'OMS (2002), 135 millions est le nombre de diabétiques au monde avec une prévision de 300 millions de personnes atteintes en 2025, une prévalence en augmentation dans les pays en développement. Les complications du diabète peuvent exiger un traitement à vie chez le patient, ce qui coûte cher pour les populations des pays pauvres, qui accèdent difficilement aux médicaments chimiques, d'où l'obligation d'utilisation de remèdes traditionnels qui ne sont pas bien connus dans la région d'étude.

Notre étude s'inscrit dans le cadre de la recherche de nouveaux médicaments d'origine naturelles dont le but est de réaliser un inventaire des plantes médicinales de la zone d'étude puis sélectionner quelques-unes pour analyser leur phytochimie et leurs activités biologiques. Pour atteindre ces objectifs, nous avons réalisé :

- une enquête ethnobotanique dans cinq différentes stations dans la wilaya de Biskra ;
- sélection de trois plantes médicinales utilisées traditionnellement et largement répandues dans la région ;
- extraction de leurs principes actifs en utilisant trois différents solvants ;
- analyse quantitative et qualitative par HPLC des polyphénols et des flavonoïdes ;
- étude *in vitro* du potentiel antioxydant des extraits de ces plantes ;
- étude *in vivo* de l'activité antidiabétique des extraits chez des souris rendues diabétiques par l'alloxane.

Ce manuscrit comprend trois grands chapitres. Dans le premier chapitre nous rapporterons une étude bibliographique consacrée à :

- phytothérapie ;
- plantes médicinales et principes actifs ;
- oxydation et antioxydants ;
- diabète.

Dans le deuxième chapitre, nous rapporterons les protocoles expérimentaux. Alors que la dernière partie est consacrée aux résultats ainsi qu'à leur discussion.

PREMIER CHAPITRE :
SYNTHÈSE
BIBLIOGRAPHIQUE

I- PHYTOTHÉRAPIE

I-1- Définition

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : *phuton* et *therapeia* qui signifient respectivement "plante" et "traitement". Elle peut donc être définie comme une discipline allopathique destinée à la prévention et au traitement de certains problèmes fonctionnels et/ou pathologiques au moyen de plantes ou de ses parties ou même de préparations à base des plantes (Wichtl et Anton, 2003).

I-2- Types de phytothérapie

On distingue deux types de phytothérapies,

I-2-1- La phytothérapie traditionnelle (classique)

C'est une thérapie de substitution qui a pour but de traiter les symptômes d'une affection. Ses origines peuvent parfois être très anciennes et elle se base sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Les indications qui s'y rapportent sont de première intention, propres au conseil pharmaceutique. Elles concernent notamment les pathologies saisonnières depuis les troubles psychosomatiques légers jusqu'aux symptômes hépatobiliaires, en passant par les atteintes digestives ou dermatologiques (Edzard, 2001).

I-2-2- La phytothérapie clinique (moderne)

C'est une médecine de terrain dans laquelle une approche globale du patient et de son environnement est nécessaire pour déterminer le traitement, ainsi qu'un examen clinique complet.

De nos jours, la phytothérapie est basée sur les avancées scientifiques et les recherches des extraits actifs des plantes. Une fois identifiés ces derniers sont standardisés. Cette pratique conduit aux phytomédicaments et selon la réglementation en vigueur dans le pays, la circulation de ces derniers est soumise à l'autorisation de mise sur le marché. On parle alors de pharmacognosie ou de biologie pharmaceutique (Monnier, 2002).

Des études approfondies sont nécessaires pour passer d'une phytothérapie classique incontrôlée à une phytothérapie moderne basée sur des données scientifiques approuvées et réalisée par des personnes agréées.

I-3- Avantages de phytothérapie

En général, le corps humain est bien mieux adapté à un traitement à base de plantes qu'à une thérapeutique exclusivement chimique.

Toutefois, malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. N'oublions pas que de tout temps, à l'exception de ces cent dernières années, les Hommes n'ont eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse de maladies bénignes, rhume ou toux, ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria.

Aujourd'hui, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît. Les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur résistent de plus en plus.

La phytothérapie, qui propose des remèdes naturels et bien acceptés par l'organisme, est souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques, comme l'asthme ou l'arthrite. De plus, les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, qui se tournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme. On estime que 10 à 20% des hospitalisations sont dues aux effets secondaires des médicaments chimiques.

La plupart des espèces végétales qui poussent dans le monde entier possèdent des vertus thérapeutiques, car elles contiennent des principes actifs qui agissent directement sur l'organisme. Elles présentent en effet des avantages dont les médicaments sont souvent dépourvus (Iserin, 2001).

II- PLANTES MÉDICINALES ET PRINCIPES ACTIFS

II-1- Définition

Selon l'OMS, une plante médicinale fait référence à toute plante qui contient une ou plusieurs substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles (Sofowora, 2010). Ces plantes médicinales peuvent également avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques (Debuigne, 1974).

II-2- Origine des plantes médicinales

Les plantes médicinales peuvent être spontanées (sauvages, de cueillette) ou bien cultivées (Bézanger-Beauquesne et *al.*, 1986):

II-2-1- Plantes spontanées

Elles furent les seules utilisées autrefois. Leur répartition dépend du sol et surtout du climat. On peut répertorier les principaux facteurs influençant leur développement ci-après (Perrot, 1974):

➤ Le sol

Son influence sur la pousse des plantes est définie par ce que l'on nomme les conditions édaphiques. Les plantules se développent efficacement et naturellement dans le sol qui leur est le plus favorable (Raynal-Roques, 1999).

➤ Le climat

Les conditions climatiques exercent une part importante sur la répartition des plantes médicinales. C'est en fait un ensemble de plusieurs facteurs qui constitue le climat et ceux-ci vont donc permettre un développement plus ou moins poussé de la plante jeune. Tout d'abord intervient la température, elle est en relation étroite avec la latitude, mais aussi l'altitude et l'éloignement de la mer. Ensuite l'humidité et l'insolation font elles aussi partie du climat et

joueront leur rôle sur la végétation environnante. Elles peuvent d'ailleurs être modifiées par le régime des vents.

La température moyenne, mais aussi les écarts de températures, sont très importants pour la répartition des plantes médicinales. Tandis que certaines plantes ne supportent pas le gel, d'autres demandent de subir l'influence du froid hivernal afin de fleurir la seconde année de végétation. Elles sont appelées plantes bisannuelles. L'humidité est primordiale pour certaines espèces. Par opposition les plantes dites xérophiles sont adaptées à la sécheresse (Raynal-Roques, 1999).

L'intensité de la lumière nécessaire pour le bon développement des végétaux est variable. Là encore plusieurs catégories de plantes ressortent. Les individus dits héliophiles sont ceux qui aiment le soleil. Par opposition on trouve les individus héliophobes ou ombrophiles. Ceux-ci préfèrent bien sûr les sous-bois. L'altitude exerce une influence indirecte du fait des modifications qu'elle apporte aux facteurs précédents. Il en est de même pour le régime des vents qui conditionne la pluie et la température. Il arrive bien sûr que certaines plantes se développent dans des conditions éloignées de leur habitat naturel. Dans ce cas leur degré de développement en est modifié, ainsi que leur teneur en principes actifs et donc par cheminement leur activité physiologique (Perrot, 1974).

Enfin, la valeur médicinale des plantes spontanées se montre très inégale sur le territoire puisqu'elle varie en fonction de l'origine, du terrain et des conditions de croissance (Bézanger-Beauquesne et *al.*, 1986).

II-2-2- Plantes cultivées

Une partie importante des inconvénients précédemment cités est évitée grâce à la culture des plantes. Celle-ci assure une matière première en quantité suffisante pour répondre aux besoins et les drogues recueillies sont homogènes de par leur aspect et leur composition chimique. Autre avantage, et pas des moindres, toute confusion possible par la cueillette est ici exclue, ce qui permet aussi une récolte plus opportune. En plus de tous ces bénéfices sur la qualité, la culture pallie la dispersion ou la disparité des peuplements naturels. Il est possible d'adapter la quantité aux besoins médicaux. Tout doit bien sûr s'effectuer dans les meilleures conditions possibles. La culture fut pourtant jugée comme nuisible pendant de longues années, et elle est maintenant pratiquée dans de nombreux pays (Bézanger-Beauquesne et *al.*, 1986).

II-3- Modes de préparation et d'utilisation des plantes médicinales

Les herbes cueillies doivent être séchées pour abaisser leur taux d'humidité et éviter le risque de contamination par les champignons. Elles doivent ensuite être conservées dans des récipients en verre foncé, céramique ou métal (Wolfgang, 2008). La qualité des herbes peut être diminuée suite à une mauvaise préparation ou conservation.

Les plantes médicinales peuvent être préparées et utilisées par différentes manières :

➤ **Tisanes**

La plupart des herbes médicinales sont consommées sous forme de tisane. Les parties des plantes délicates : feuilles, fleurs et sommités fleuries ainsi que certains fruits concassés sont généralement préparés sous forme d'infusion bues ou quelque fois utilisées en usage local (gargarismes, collyres) ou en usage externe (bains, lotions).

Placer les parties végétales séchées dans un récipient, déterminer le volume d'une tasse à thé à l'aide d'une mesure ; sauf avis contraire, les remèdes sont valables pour environ 150 ml. Verser de l'eau bouillante sur les plantes, couvrir la tasse, puis filtrer.

Quant aux décoctions, elles sont adaptées aux parties dures et compactes (bois, écorces, tiges, racines) qui ne délivrent leurs principes actifs que sous l'action prolongée de la chaleur. Elles sont bues ou quelque fois utilisées en usage local (gargarismes, collyres).

Porter les fruits à ébullition dans l'eau, faire bouillir brièvement, laisser reposer puis filtrer.

Les macérations sont obtenues en traitement pendant un temps plus ou moins long, une plante par l'eau froide pour en obtenir les principes solubles (selon les cas, de quelques heures à plusieurs jours par fois plusieurs semaines). Les plantes mucilagineuses, comme le rhizome d'hibiscus, macèrent plusieurs heures dans l'eau froide (extrait à froid) ; faire chauffer avant de boire.

➤ **Inspirer profondément**

L'effet de certaines huiles végétales ou herbes contenant des huiles essentielles est optimal lorsqu'elles sont inspirées par le nez. Pour une inhalation, verser quelques gouttes d'huile essentielle, par exemple d'épicéa dans une bassine remplie d'eau bouillante, se pencher au-dessus et se couvrir la tête d'une serviette. Inspirer les vapeurs, puis bien se sécher et se reposer.

Pour les bains partiels, par exemple avec des feuilles de noyer contre la transpiration des pieds, faire infuser ou bouillir la plante et verser ce liquide dans une bassine. Pour les bains complets, par exemple avec de la lavande ou de la valériane, faire infuser dans une petite quantité d'eau et verser ce liquide dans l'eau du bain.

➤ **Lavages, cataplasme, gargarismes**

Les autres utilisations sont basées sur les formes de préparation précédentes. Ne pas avaler les infusions pour gargarismes ; les lavages se préparent comme les bains partiels ; pour les cataplasmes, tremper un morceau de lin propre dans l'infusion préparée (Wolfgang, 2008).

Chaque plante possède une activité thérapeutique traditionnelle, soit par voie orale, soit en usage local (Bremness, 1996).

II-4- Principes actifs des plantes médicinales

Les effets de certaines plantes sont bien connus. Or, ce n'est que récemment que les éléments actifs à l'origine des actions thérapeutiques des plantes ont été isolés et étudiés. Il est indispensable de connaître la composition des plantes pour comprendre comment elles agissent sur l'organisme (Iserin, 2001).

Le principe actif c'est une molécule contenu dans une drogue végétale ou dans une préparation à base de drogue végétale et utilisé pour la fabrication des médicaments (Pelt, 1980).

Les plantes contiennent des métabolites secondaires pouvant être considérées comme des substances indirectement essentiels à la vie des plantes. Contrairement, les métabolites primaires (glucides, protides, lipides, acides nucléiques), qui sont les principales dans le développement et la croissance de la plante, participent à l'adaptation de la plante avec l'environnement, ainsi à la tolérance contre les chocs (lumière UV, les insectes nocifs, variation de la température...) (Sarnimanchado et Cheynier, 2006). Cette fonction physiologique n'est pas toujours évidente mais représente une source importante de molécules utilisables par l'Homme dans des domaines aussi différents que la pharmacologie ou l'agroalimentaire (Macheix et *al.*, 2005).

Les produits du métabolisme secondaire sont en très grand nombre, plus de 200.000 structures définies et sont d'une variété structurale extraordinaire (Hartmann, 2007). Ils sont

des composés phénoliques, des terpènes et stéroïdes et des composés azotés dont les alcaloïdes. Ils sont très inégalement répartis chez les végétaux mais dont le niveau d'accumulation peut quelquefois atteindre des valeurs élevées. La notion de « métabolite secondaire » résultait initialement de trois groupes d'observations: d'abord une difficulté à attribuer à ces métabolites une fonction précise dans la physiologie même de la plante, ensuite une répartition très inégale selon les végétaux, quelquefois entre des espèces très voisines ou même entre différentes sous espèces ou variétés à l'intérieur d'une même espèce, enfin une certaine « inertie biochimique » car ces substances sont rarement remobilisées dans la plante après qu'elles y ont été accumulées (Macheix et *al.*, 2005).

Ils constituent un groupe de produits naturels qui sont exploré pour des propriétés très diverses : antioxydantes, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, anticancéreuses etc... (Epifano et *al.*, 2007).

II-4-1- Les phénols

Il existe une très grande variété de phénols, de composés simples comme l'acide salicylique, molécule donnant par synthèse l'aspirine, à des substances plus complexes comme les composés phénoliques auxquels sont rattachés les glucosides. Les phénols sont anti-inflammatoires et antiseptiques. On suppose que les plantes, en les produisant, cherchent à se prémunir contre les infections et les insectes phytophages. Les acides phénoliques, comme l'acide rosmarinique, sont fortement antioxydants et anti-inflammatoires et peuvent avoir des propriétés antivirales (Iserin, 2001).

Le terme « polyphénols » est fréquemment utilisé dans le langage courant et même dans des articles scientifiques ou de vulgarisation pour désigner l'ensemble des composés phénoliques des végétaux (Macheix et *al.*, 2005). Ce sont des dérivés non azotés dont le ou les cycles aromatiques sont issus de deux grandes voies métaboliques : la voie du shikimate (Fig. 1) et celle de l'acétate (Hennebelle, 2006). Plusieurs milliers ont été caractérisés jusqu'à aujourd'hui. Bien qu'étant très diversifiés, ils ont tous en commun la présence d'un ou de plusieurs cycles benzéniques, portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles, auxquelles est directement lié, au moins, un groupe hydroxyle libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester, hétéroside (Bruneton, 1999 ; Macheix et *al.*, 2005).

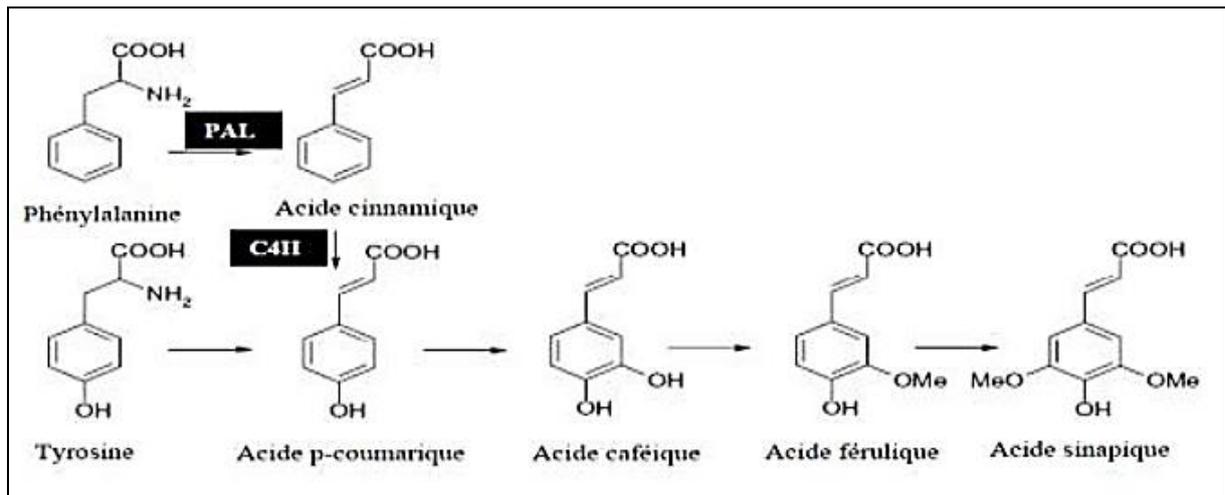


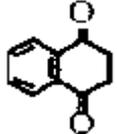
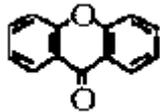
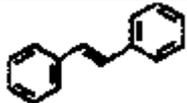
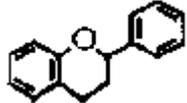
Figure 1. Biosynthèse des composés phénoliques le plus largement distribués par la voie de shikimate. PAL : phénylalanine ammonia-lyase ; C4H : cinnamate 4-hydroxylase (Crozier et *al.*, 2006).

Les polyphénols sont présents dans toutes les parties des végétaux supérieurs (racines, tiges, feuilles, fleurs, pollens, fruits, graines et bois) à des proportions variables. Les acides phénoliques, les flavonoïdes et les tannins sont les plus représentés (Lugasi et *al.*, 2003).

Selon le nombre et l'arrangement de leurs atomes de carbones, les polyphénols sont classifiés en plusieurs classes (Tableau. 1) et sont généralement trouvés conjugués aux sucres et les acides organiques.

Tableau 1. Structure des squelettes des polyphénols (Crozier et *al.*, 2006).

Nombre de Carbones	Squelette	Classification	Exemple	Structure de Base
7	C6-C1	Acides phénols	Acide gallique	
8	C6-C2	Acétophénone	Gallacetophénone	
8	C6-C2	Acide phénylacétique	Acide p-hydroxyphényl acétique	
9	C6-C3	Acides hydroxycinnamiques	Acide Coumarique	
9	C6-C3	Coumarines	Esculetine	

10	C6-C4	Naphthoquinones	Juglone	
13	C6-C1-C6	Xanthones	Mangiférine	
14	C6-C2-C6	Stilbènes	Resveratrol	
15	C6-C3-C6	Flavonoïdes	Naringénine	

II-4-2- Les flavonoïdes

Les flavonoïdes (Fig. 2), présents dans la plupart des plantes, sont des pigments polyphénoliques qui contribuent, entre autres, à colorer les fleurs et les fruits en jaune, blanc, orange et rouge. Plus de 4000 flavonoïdes naturels ont été identifiés à ce jour (Agrawal et Markham, 1989).

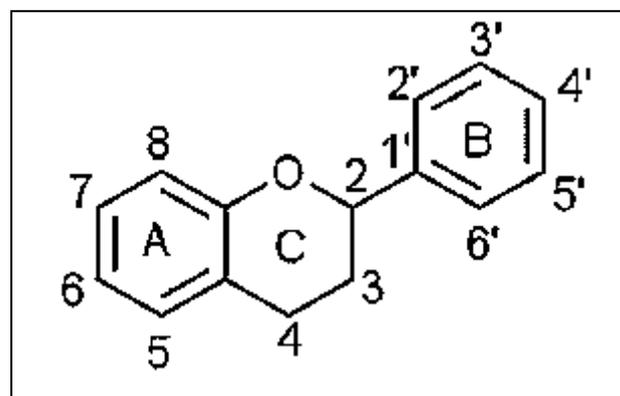


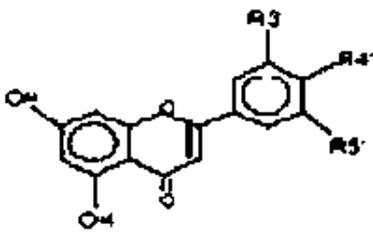
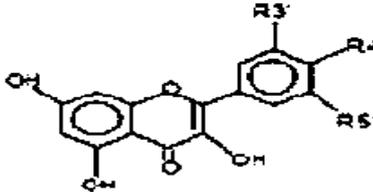
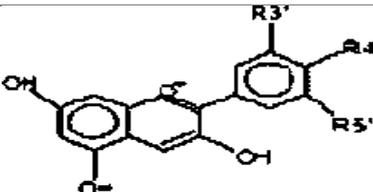
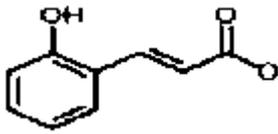
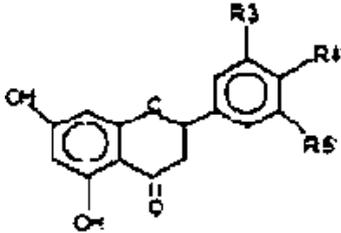
Figure 2. Structure de base des flavonoïdes (Lhuilier-Chaigneau, 2007).

Il existe cinq groupes majeurs de flavonoïdes chez les plantes, les flavones, les flavonols, les procyanidines, les anthocyanines, les hydroxycinnamates et les flavanones (Larkins et Wynn, 2004) (Tableau. 2).

Ils ont tous le même squelette de base à quinze atomes de carbones qui sont arrangés à une configuration C6-C3-C6 de type phényl-2-benzopyrane (Yao et *al*, 2004). Ils ont un important champ d'action et possèdent de nombreuses vertus médicinales. Antioxydants, ils sont

particulièrement actifs dans le maintien d'une bonne circulation. Certains flavonoïdes ont aussi des propriétés anti-inflammatoires et antivirales, et des effets protecteurs sur le foie. Des flavonoïdes comme l'hespéridine et la rutine, présentes dans plusieurs plantes, renforcent les parois des capillaires et préviennent l'infiltration dans les tissus voisins. Les isoflavones, sont efficaces dans le traitement des troubles liés à la ménopause (Iserin, 2001). Ils ont aussi un rôle très important dans le traitement du diabète et de la goutte (Anderson et *al.*, 1996 ; Cowan, 1999 ; Yao et *al.*, 2004).

Tableau 2. Quelques classes des flavonoïdes (Narayana et *al.*, 2001; Erdman et *al.*, 2007).

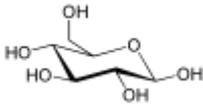
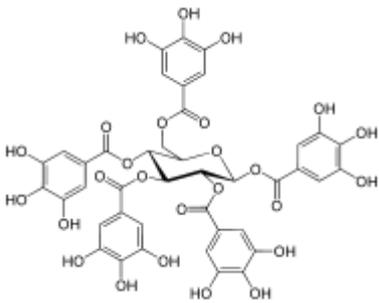
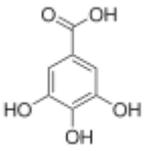
Groupe de flavonoïde	Structure	Caractéristiques
Les flavones		Un groupe très abondant des composés phénoliques. Ils se diffèrent des flavonols seulement par le manque d'un OH libre en C3. Ce qui affecte ainsi leur absorption aux UV, mobilité chromatographique et les réactions de coloration.
Les flavonols		Le groupe le plus abondant des composés phénoliques.
Les anthocyanines		Représentent le groupe le plus important des substances colorées. Ces pigments hydrolysables contribuent à la coloration des angiospermes.
Les hydroxycinnamates		Sont de puissants antioxydants, mais n'ont pas d'impact sensoriel sauf lorsque oxydés, ils peuvent former des pigments bruns qui ont finalement précipité.
Les flavanones		Sont caractérisés par l'absence de la double liaison C2-C3. Le flavanone le plus abondant est la naringénine, isolée pour la première fois à partir des écorces de citrus.

II-4-3- Les tanins

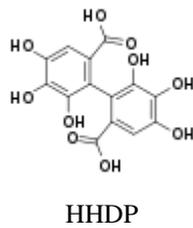
Les tanins sont des substances végétales de la famille des polyphénols, le plus souvent hydrosolubles, d'origine végétale et qui possèdent la capacité de précipiter les protéines, alcaloïdes et polysaccharides, à partir de leur solution aqueuse (Bruneton, 2009).

Ils sont classés selon leurs propriétés chimiques en tanins hydrolysables (gallotanins et ellagitanins) et tanins non hydrolysables (condensés) (Bruneton, 1993 ; Cowan, 1999). Cette classification n'est plus valide aujourd'hui et le critère hydrolysable/non hydrolysable n'est plus satisfaisant pour plusieurs raisons. Il existe des tanins qui possèdent une masse moléculaire très élevée et ne sont pas hydrosolubles, des ellagitanins non hydrolysables et même des tanins complexes ou « flavanoellagitanins » partiellement hydrolysables. Selon leurs structures chimiques, les tanins sont alors classifiés en quatre classes, les gallotanins, les ellagitanins, les tanins complexes et les tanins condensés (Khanbabae et Ree, 2001) (Tableau. 3).

Tableau 3. Classification des tanins.

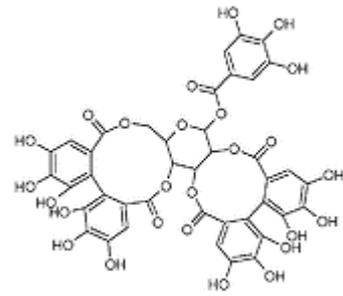
Classe des tanins	Structure de base	Caractéristiques	Exemple
Les tanins galliques (gallotanins)	 D-glucose	Formés autour d'un sucre et comportent multiples liaisons esters avec des acides galliques (ou de leurs dérivés).	 Penta-O-galloyl-D-glucose, précurseurs de nombreux tanins
	 Acide gallique	Constituent les intermédiaires fondamentaux de la biosynthèse de presque tous les polyphénols hydrolysables naturels.	

Les tanins ellagiques (ellagitanins)



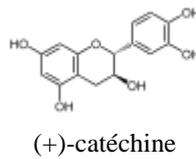
Formés autour d'un sucre à plusieurs liaisons esters d'acide hexahydroxydiphénique (HHDP) (ou de ses dérivés).

Sont produits à partir des gallotanins par couplage oxydatif C-2-C-2' d'au moins deux unités galloyles.

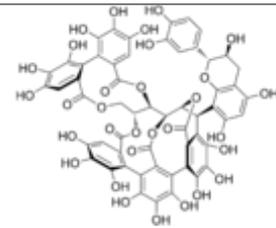


Casuarictine, tiré de l'arbre australien *Casuarina stricta*

Les tanins complexes

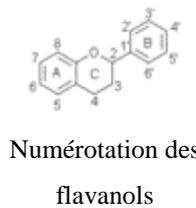


Construits par une unité gallotanin ou ellagitanin liée à une catéchine.

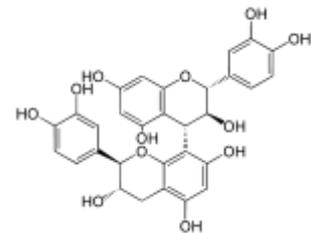


Acutissime

Les tanins condensés



Des oligomères ou polymères de flavanols, constitués d'unités de flavan-3-ols liées entre elles par des liaisons carbone-carbone de type 4→8 ou 4→6.



Procyanidol B-3, dimère catéchol-(4α→8)-catéchol

II-4-4- Les huiles essentielles

Les huiles essentielles représentent l'essence végétale concentrée et hydrophobe des composés aromatiques (odoriférants) volatils d'une plante médicinale. Elles peuvent être obtenues mécaniquement, par distillation à sec ou par entraînement à la vapeur d'eau (Baudoux et Breda, 2016).

Elles sont classées selon la nature chimique des majeurs principes actifs en huit principales classes, les carbures sesquiterpéniques et terpéniques, les alcools, les esters, les aldéhydes, les cétones, les phénols, les éthers et les peroxydes, mais la grande majorité des huiles essentielles est constituée d'un mélange complexe de toutes ces substances (Sens-Olive, 1979).

II-4-5- Les anthocyanes

Les anthocyanes sont des pigments naturels hydrosolubles, allant du rouge orangé au bleu pourpre, situés dans les vacuoles des cellules végétales. Chimiquement, ces composés sont des hétérosides formés par la condensation d'un aglycone (anthocyanidol de la classe des flavonoïdes) avec des oses et souvent, de groupes acyles (Davies, 2009).

Les anthocyanes possèdent, comme tous les polyphénols, une activité antioxydante remarquable (Azevedo et *al.*, 2010).

II-4-6- Les anthraquinones

Ce sont les principaux constituants dans quelques plantes, comme le séné. Elles possèdent un rôle principalement laxatif et ont un effet irritant sur le gros intestin. Dix heures après leur prise, elles provoquent des contractions intestinales et stimulent les évacuations, facilitant ainsi le transit intestinal (Iserin, 2001).

II-4-7- Les coumarines

Ce sont des composés à neuf atomes de carbone possédant le noyau benzo-pyrannone-2 (Bruneton, 1993) (Fig. 3). De différents types, ils se trouvent dans de nombreuses espèces végétales et possèdent des propriétés très diverses (Bruneton, 2009). Ils sont des vasodilatateurs puissants et contribuent à fluidifier le sang et soigner les affections de la peau (Iserin, 2001).

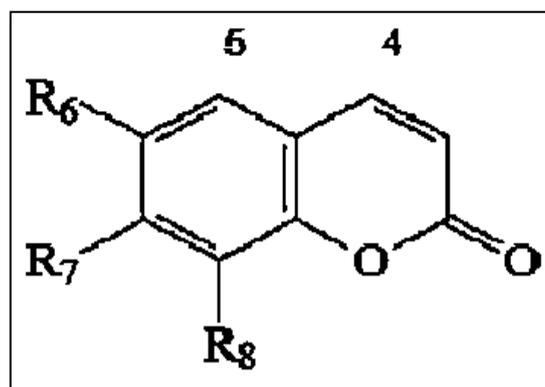


Figure 3. Structure de base des coumarines (Igor, 2002).

II-4-8- Les saponines

Les saponines doivent leur nom au fait que, comme le savon, elles produisent de la mousse en contact avec l'eau. Ils existent sous deux formes, les stéroïdes et les triterpénoïdes. La structure chimique des stéroïdes est similaire à celle de nombreuses hormones humaines (œstrogène, cortisone), et donc possèdent un effet sur l'activité hormonale. L'igname sauvage est un exemple naturel source des saponines stéroïdes à partir desquels la pilule contraceptive est synthétisée. Les saponines triterpénoïdes, contenues dans la réglisse, par exemple, sont souvent expectorantes, facilitent l'absorption des aliments, mais ont une activité hormonale moindre (Iserin, 2001). Ces molécules sont fréquemment présentes au niveau des racines, tiges, feuilles et graines ou fruits de végétaux supérieurs (Hostettmann et Marston, 1995).

II-4-9- Les glucosides cardiaques

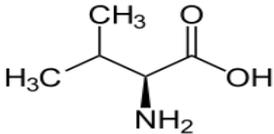
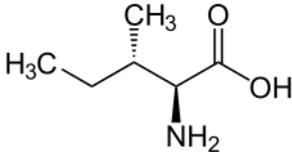
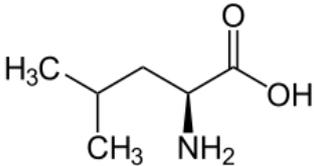
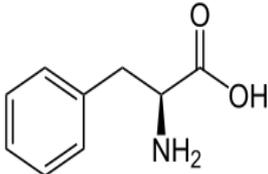
Les glucosides cardiaques comme la digitoxine, la digoxine et la convallotoxine ont une action directe sur le cœur. Ils l'aident à maintenir le rythme cardiaque en cas d'affaiblissement. Ils sont également diurétiques qui contribuent à transférer les liquides des tissus et du système circulatoire vers les conduits urinaires (Seigler, 1988).

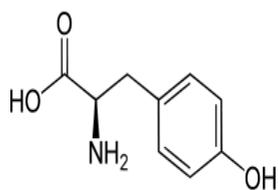
II-4-10- Les glucosides cyanogéniques

Bien que ces substances à base de cyanure très violent, elles peuvent avoir, à petites doses, un effet sédatif et relaxant sur le cœur et les muscles (Iserin, 2001).

Ces molécules, qui peuvent être définies chimiquement comme des glycosides d' α -hydroxynitriles, sont dérivées d'acides aminés (Tableau. 4). Elles sont présentes dans plus de 2500 espèces végétales (Seigler, 1988).

Tableau 4. Principaux groupes de glycosides cyanogènes et leur précurseurs et dérivés (Wink, 1999).

Précurseurs	Structures de base	Exemples de dérivés
 <p>Valine</p>	Linamarine	Linustatine
 <p>Isoleucine</p>	R-Lotaustraline, S-Néolotaustraline	Néolinustatine
 <p>Leucine</p>	R-Hétérodendrine, S-Épihétérodendrine	Proacacipétaline, Cardiospermine, Proacacibérine
Cyclopenténylglycine	R-Déidacline, S-Tétraphylline A	Taraktophylline, Gynocardine
 <p>Phénylalanine</p>	R-Prunasine, S-Sambunigrine	Amygdaline, Holocaline, Vicianine



Tyrosine

R-Dhurrine,
S-Taxiphylline

Protéacine,
Nandinine

II-4-11- Les polysaccharides

Ce sont des unités complexes de molécules de sucre liées ensemble que l'on trouve dans toutes les plantes. Du point de vue de la phytothérapie, les polysaccharides les plus importants sont les mucilages « visqueux » et les gommés, présents dans les racines, les feuilles et les graines. Le mucilage et la gomme absorbent de grandes quantités d'eau, produisant une masse gélatineuse qui peut être utilisée pour calmer et protéger les tissus inflammés, par exemple quand la peau est sèche et irritée ou la paroi des intestins enflammée et douloureuse. La meilleure façon de préparer les herbes mucilagineuses est de les gorger d'eau froide (de les faire macérer). Certains polysaccharides, comme les glucomannanes et les pectines, sont utilisés en cosmétologie (Iserin, 2001).

II-4-12- Les alcaloïdes

Presque tous les alcaloïdes contiennent une molécule d'azote qui les rend pharmaceutiquement fortement actifs. Ils sont faiblement basiques et présentent des réactions communes de précipitation.

Les propriétés toxiques ou médicamenteuses des alcaloïdes font, de ce groupe de métabolites secondaires un intérêt particulier. Au niveau du système nerveux central, ils agissent comme déprimeurs (morphine, scopolamine) ou comme stimulants (caféine, etc...). Certains jouent le rôle d'anesthésiques locaux (cocaïne) (Kansole, 2009).

Plusieurs travaux ont montré l'intérêt des alcaloïdes qui peuvent posséder des activités antispasmodique, anticancéreuse, laxative, antirhumatismale et analgésique (Zirihi et *al.*, 2005, 2007 ; N'Guessan et *al.*, 2009).

II-4-13- Les glucosinolates

Présents uniquement dans les espèces de la famille des moutardes et des choux, les glucosinolates provoquent un effet irritant sur la peau, causant inflammation et ampoules. Appliqués comme cataplasme sur les articulations douloureuses, ils augmentent le flux sanguin dans la zone irritée, favorisant ainsi l'évacuation des toxines. Lorsqu'on les ingère, les glucosinolates se désagrègent et produisent un goût très prononcé. Le radis est une plante à glucosinolates typique.

II-4-14- Les principes amers

Les substances amères forment un groupe très diversifié de principes actifs dont le point commun est l'amertume de leur goût. Cette amertume stimule les sécrétions des glandes salivaires et des organes digestifs. Ces sécrétions augmentent l'appétit et améliorent la digestion. Avec une meilleure digestion, et l'absorption des éléments nutritifs adaptés, le corps est mieux nourri et entretenu. De nombreuses plantes ont des constituants amers, notamment l'absinthe (Iserin, 2001).

II-5- Importance des composés phénoliques

Les polyphénols sont les agents antioxydants les plus répandus en alimentation. Nous consommons chaque jour environ 1 g, soit 10 fois plus que de vitamine C et 100 fois plus que de caroténoïdes. La moitié de ces apports sont contenus dans les légumes et les fruits. Tandis que, le reste se trouve dans les boissons, comme le thé. Très diversifiés, ils sont puissants contre les agressions par les agents pathogènes et les rayons UV et assurent une forte activité antioxydante grâce à leur capacité de piégeage des radicaux libres générés par l'organisme ou résultant des agressions externes de notre environnement, comme le tabac. Les antioxydants protègent les cellules et les tissus contre le stress oxydatif et ainsi contre différents processus de maladies chroniques comme les cancers et les troubles cardio-vasculaires et veineux.

Les deux grandes familles de polyphénols sont les acides phénoliques (1/3 de nos apports alimentaires) et les flavonoïdes (2/3 des apports alimentaires). Leur structure chimique influencera leurs caractéristiques biologiques très diversifiées (Scalbert et *al.*, 2000, Manach et *al.*, 2004, Cornet, 2006).

II-6- Méthode d'extraction des composés phénoliques

La présence d'un ou plusieurs cycles benzéniques hydroxylés chez tous les composés phénoliques est responsable de certaines propriétés communes utilisées pour les extraire à partir du matériel végétal, les caractériser chimiquement et les doser. Cependant, il faut noter que ces propriétés peuvent s'exprimer différemment selon la complexité de la molécule concernée et le nombre des groupements hydroxyles portés par chacun des cycles benzéniques. Ainsi, bien que le schéma général des différentes étapes d'extraction, de caractérisation et de dosage soit valable pour la majorité des composés phénoliques, il devra quelquefois être modifié pour être mieux adapté à leur nature chimique, leur solubilité et leur degré de liaison avec d'autres constituants végétaux.

La plupart des phénols simples présents dans la vacuole peuvent aisément être extraits avec des mélanges méthanol/eau (80/20, v/v). Comme ils sont facilement oxydables, il est recommandé de travailler à une température de 0 à 4 °C et d'assurer une protection en ajoutant un agent réducteur (acide ascorbique ou métabisulfite de sodium) au milieu d'extraction. L'adjonction d'un inhibiteur des glucosidases, enzymes pouvant encore fonctionner en milieu alcoolique ou acétonique, permet par ailleurs d'éviter l'hydrolyse d'hétérosides phénoliques fragiles lors de l'extraction.

Après élimination de l'alcool par évaporation sous vide, il est ensuite nécessaire de purifier l'extrait global ainsi obtenu, d'abord en éliminant les pigments chlorophylliens et caroténoïdes (extraction à l'éther de pétrole), puis en extrayant les composés phénoliques avec un solvant de polarité intermédiaire comme l'acétate d'éthyle. La plupart des phénols se retrouvent alors dans ce solvant, qu'il est ensuite aisé d'éliminer sous vide afin de transférer finalement dans le méthanol la fraction phénolique correctement purifiée. Cette fraction sera ensuite utilisée pour les analyses qualitatives et quantitatives (Macheix et *al.*, 2005).

II-7- Quantification des polyphénols

L'estimation des polyphénols se fait couramment à travers les méthodes colorimétriques et d'analyse par chromatographie liquide haute pression (HPLC).

II-7-1- Les méthodes spectrophotométriques

Elles sont couramment utilisées, principalement pour leur simplicité, leur sensibilité élevée. La teneur en polyphénols totaux est déterminée par le test de Folin-Ciocalteu (760-765 nm, (Djeridane et *al.*, 2006) ou le test du Prussian Blue (Matuschek et Svanberg, 2005). Une courbe d'étalonnage est établie avec l'acide gallique et les résultats sont exprimés en équivalence d'acide gallique. Ces tests ayant comme principe le phénomène d'oxydo-réduction ne sont pas spécifiques à une classe de polyphénols et souffrent d'interférences avec les amino-acides de type tyrosine et d'autres composés non phénoliques tels que l'acide ascorbique (Dyke et Rooney, 2006).

Les flavonoïdes sont quantifiés par la méthode du trichlorure d'aluminium ; les tests de vanilline / acide chlorhydrique et butanol / acide chlorhydrique sont respectivement utilisés pour l'analyse de la catéchine et des proanthocyanidines. Des courbes d'étalonnage sont établies avec la catéchine en qualité de standards. Les résultats sont exprimés en équivalence et ne présentent pas de spécificité.

II-7-2- Analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie liquide haute pression est sans doute la technique d'analyse, de caractérisation d'extraits en composés phénoliques la plus utilisée (Gomez-Caravaca et *al.*, 2006) car présentant une haute résolution, une reproductibilité élevée, et une durée d'analyse relativement courte (Wollgast et Anklam, 2000). Elle peut être employée pour la séparation, la détermination quantitative, et l'identification des polyphénols. Utilisée généralement en phase inverse, elle comporterait trois points essentiels selon Wollgast et Anklam, 2000 ; Stalikas, 2007.

➤ La colonne

Les colonnes les plus utilisées sont les RP C18 s'étendant de 100 à 250 millimètres de longueur avec un diamètre interne habituelle de 3,9 à 4,6 millimètres ; les dimensions particulières vont de 3-10 μm .

➤ **Solvant d'élution**

Les solvants d'élution couramment utilisés sont le méthanol et l'acétonitrile en utilisant de l'acide acétique, formique, phosphorique ou trifluoroacétique. L'ajout d'acide en petite quantité a pour but de supprimer l'ionisation des composés phénoliques et des groupes carboxyliques ; apportant ainsi une bonne résolution et une bonne reproductibilité de lecture. L'analyse peut se faire en isocratique ou en gradient ; le débit couramment utilisé est de 1 ml / min.

➤ **La détection en HPLC**

Les composés phénoliques absorbent bien les rayonnements UV et le détecteur d'UV ou d'UV - Vis à longueurs d'onde variables est le plus généralement utilisé en chromatographie liquide haute pression. Aucune longueur d'onde ne peut à elle seule permettre la détection de toutes les différentes classes des composés phénoliques puisqu'elles présentent des maxima d'absorption à des différentes longueurs d'ondes. Néanmoins la détection à 280 nm est la plus utilisée pour l'analyse simultanée de mélange d'acides phénoliques et de flavonoïdes.

III- OXYDATION ET ANTIOXYDANTS

III-1- Définition

L'oxydation est le phénomène qui fait rouiller les métaux, qui fait flétrir les légumes et les fruits, rancir les graisses. Il modifie le goût et la couleur des aliments.

L'organisme subit également le phénomène d'oxydation qui est générée par des radicaux libres, espèces chimiques neutres ou chargées instables qui ne cherchent qu'à récupérer un électron dans leur environnement pour retrouver un état plus stable. Ces deux propriétés font que les réactions d'oxydation sont très rapides et se propagent en cascade.

Les espèces moléculaires cibles de l'oxydation sont avant tous les corps gras comme les phospholipides des membranes cellulaires, mais aussi les protéines. Dans le cas des enzymes, l'oxydation entraîne une modification ou perte de l'activité biologique de la molécule, ce qui provoque des désorganisations cellulaires parfois irréversibles entraînant la mort de la cellule. Il en est de même quand l'oxydation touche l'ADN ou une partie du système traduction/transduction (Rolland, 2004). L'évolution de cette oxydation semble être la cause de plusieurs maladies telles que le diabète, le cancer, les infections inflammatoires, les maladies cardiaques ou neurodégénératives et accélèrent le processus de vieillissement (Luximon Ramma *et al.*, 2002 ; Dasgupta et De, 2007).

L'oxygène de l'air à l'état fondamental (O_2) est peu réactif par rapport à la majeure partie des molécules biologiques. Par contre il existe des formes beaucoup plus réactives et donc plus toxiques (Fig. 4).

Radicaux libres :	Espèces à l'origine de radicaux libres :
- $O_2^{\bullet -}$: radical anion superoxyde	- 1O_2 : oxygène singulet
- OH^{\bullet} : radical hydroxyle	- H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène
- HO_2^{\bullet} : radical perhydroxyle	- $ROOH$: hydroperoxyde
- RO^{\bullet} : radical alkoxyde (carbonyle excité)	
- ROO^{\bullet} : radical peroxyde	

Figure 4. Les formes les plus réactives de l'oxygène, cause de l'oxydation (Rolland, 2004).

III-2- Les mécanismes de l'oxydation (lipidique)

Traditionnellement, on décrit l'oxydation en trois phases distinctes, mais pratiquement simultanées (Fig. 5).

1. Initiation : formations d'hydroperoxydes. L'oxygène n'oxyde pas directement les molécules. Le mécanisme réactionnel initial peut être initié par la chaleur, les UV ou les ions métalliques. De même, l'oxygène triplet, stable, peut être activé en oxygène singulet, réactif, par l'intermédiaire d'un photosensibilisateur. La phase d'initiation aboutit donc à la formation d'espèces très réactives : ROOH et R•.

2. Propagation : destruction des hydroperoxydes et apparition des composés responsables des goûts et odeur de rance. La liaison O-O dans un hydroperoxyde est faible et peut être facilement rompue. Les deux dernières réactions sont en boucles, ce qui explique que des traces d'ions métalliques suffisent à générer une grande quantité de radicaux libres. Les espèces radicalaires produites par les premières réactions sont hautement réactives et vont à leur tour arracher un hydrogène à une autre molécule ou réagir avec un oxygène triplet (Rolland, 2004).

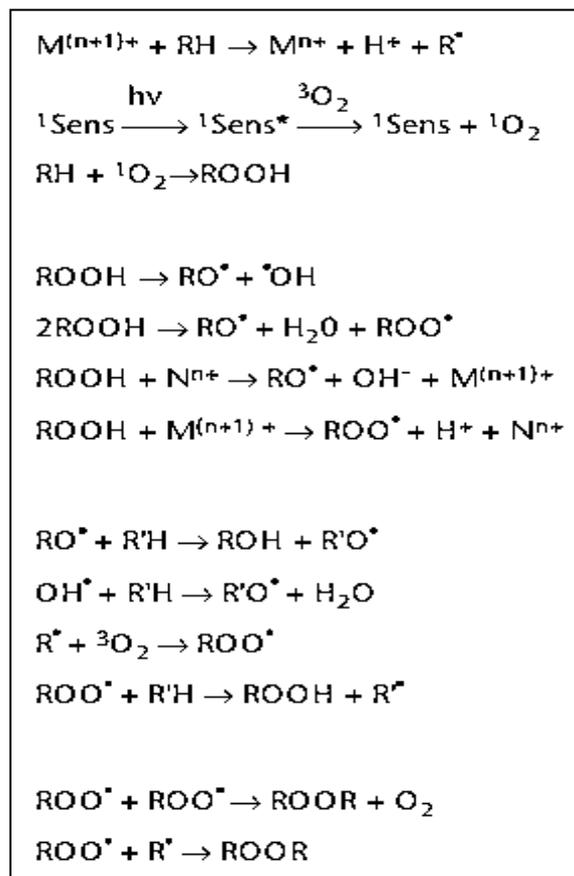


Figure 5. Les phases de l'oxydation (lipidique)
(Rolland, 2004).

III-3- Le mécanisme antioxydant

L'organisme est équipé pour lutter contre les altérations par oxydation qui peuvent être physiologiques (issues de la chaîne oxydative mitochondriale, la phagocytose ou la synthèse des prostaglandines) ou d'origine extérieure (Jadot, 1994).

Un énorme système de défense est en permanence en place, avec des systèmes enzymatiques et/ou des systèmes non enzymatiques (Tableau. 5) de régénération des complexes mettant en jeu, par exemple l'acide ascorbique (vitamine C) ou le glutathion (Rolland, 2004).

Le système enzymatique est représenté par la superoxyde-dismutase, la catalase, la glutathion-peroxydase et les glutathion-transférases.

Tableau 5. Systèmes de défense antioxydants disponibles chez l'Homme (Jadot, 1994).

	Protection enzymatique	Protection non enzymatique
Niveau membranaire	Mn-SOD	Vitamine E (α -tocophérol) β -carotène
Niveau interstitiel	Aucune	Aucune
Niveau cytoplasmique	Cu-SOD Catalase GPX GST	Vitamine C Corticostéroïdes

Ces systèmes de défense sont intracellulaires et peuvent être cytoplasmique ou membranaire. Le milieu interstitiel est dépourvu de tout mécanisme protecteur contre la toxicité des radicaux libres.

L'ascorbate agit au niveau cytoplasmique, le tocophérol agit essentiellement au niveau membranaire. Il faut citer également le β -carotène, l'éthoxyquine, le BHT, la méthionine, la taurine et certains métaux (Jadot, 1994) (Tableau. 6).

Tableau 6. Antioxydants non enzymatiques.

	Mécanisme d'action	Antioxydants
Les « scavengers » ou déboueurs des radicaux libres	Il s'agit de facteurs qui ont une forte affinité chimique pour les radicaux libres. Ils forment avec ces radicaux très réactifs des produits stables non radicalaires.	Les dérivés thiolés, l'éthoxyquine, les BHT, les acides aminés soufrés (méthionine), les benzoates, le mannitol, l'alcool, les phénols...

Les « ligands » anti-fer	Ce sont des chélateurs qui oxydent le fer ferreux (Fe^{2+}) en fer ferrique (Fe^{3+}).	Les flavonoïdes (facteurs vitaminiques polyphénoliques) et de la Defferoxamine.
Création d'un radical stable	Les vitamines E, A et C forment avec les radicaux libres des radicaux inactifs. En milieu aqueux, l'acide ascorbique annihile le radical libre en devenant un radical Ascorbyl très stable. En milieu lipidique, la vitamine E liposoluble forme avec les radicaux libres un radical Tocophéryl très stable, donc atoxique.	La vitamine E La vitamine A La vitamine C

Le mécanisme de défense décrit est parfois débordé. Surtout quand les agressions sont multipliées sous l'effet de la fumée du tabac, de la pollution, du soleil, d'un effort physique intense, etc.

Plusieurs cas peuvent engendrer des déséquilibres :

- soit dans des conditions de stress et alors l'oxydation augmente au point de ne pas pouvoir être régulée ;
- soit dans des conditions de mauvaise alimentation et alors les quantités d'antioxydants apportés ne sont pas suffisantes pour rétablir l'équilibre.

C'est là où il y a des dégâts car l'oxydation est un phénomène irréversible, mais que l'on peut et qu'il faut ralentir. Parmi les solutions, les meilleures sont sûrement issues de la nature, comme les désormais célèbres tocophérols et polyphénols, chacun dans leur domaine de polarité.

Les polyphénols doivent leur activité à, comme leur nom l'indique, un très grand nombre de résidus hydroxyles, qui sont autant de munitions pour lutter contre les radicaux libres et stopper la réaction en chaîne (Fig. 6) (Rolland, 2004).

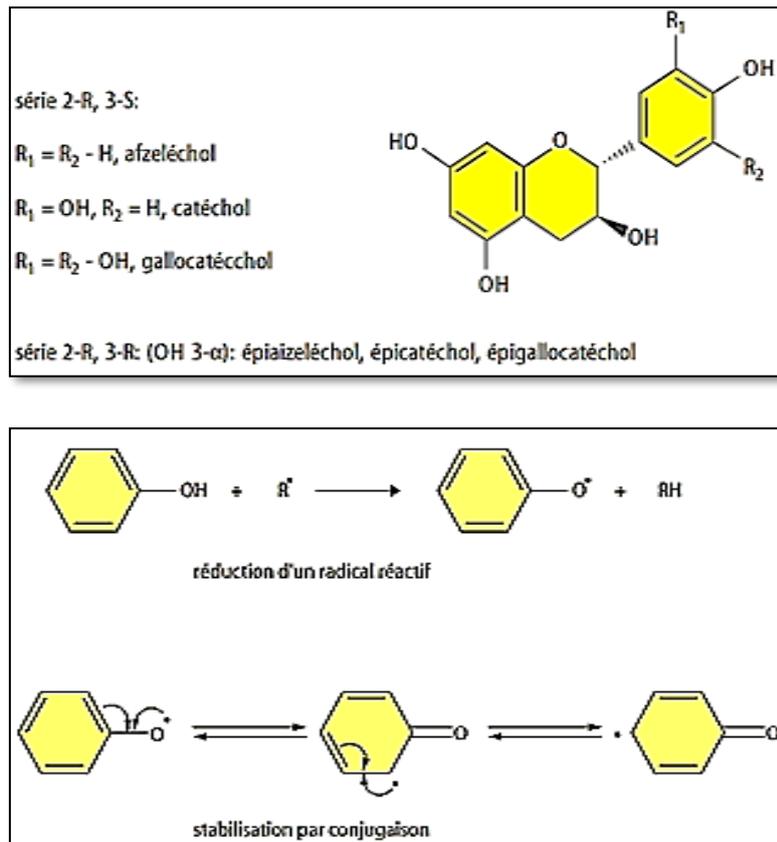


Figure 6. Propriétés réductrices des polyphénols
(Rolland, 2004).

IV- Méthodes de détermination de l'activité antioxydante

Il existe plusieurs méthodes spectrophotométriques de détermination de l'activité antioxydante. Les tests courants utilisés à cet effet selon Ozgen et *al.*, (2006) sont:

- le test de l'acide 2,2-azino-bis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonique (ABTS) ;
- le test du 2,2-diphényl picrylhydrazyl (DPPH) ;
- le test utilisant le pouvoir réducteur des ions ferriques (FRAP) = ferric reducing antioxidant power.

➤ Le test d'ABTS

L'extrait de plante est mis en contact avec les radicaux libres d'ABTS préformés et l'absorbance est lue avec un spectrophotomètre à 734 nm. Les radicaux libres d'ABTS

de coloration vert-bleu sont fondamentalement créés de deux manières :

À partir de l'ABTS et du persulfate de potassium $K_2S_2O_8$ (Fig. 7): les deux produits en solution aqueuse sont mélangés et mis à l'abri de la lumière pendant 12-16 heures ; l'absorbance de la solution ainsi obtenue est ajustée à 0.700 ± 0.020 à 734 nm avant l'usage.

À partir de l'ABTS et du chlorure du 2, 2'-azobis (2-amidino-propane) (AAPH) jouant le rôle d'initiateur de réaction dans le tampon phosphate salin (PBS) à pH 7,4. Le mélange est chauffé à 68°C. L'absorbance de la solution obtenue (bleu-vert) est ajustée à $0,650 \pm 0,020$ à 734 nm (Kim et *al.*, 2003). Dans les deux cas, on assiste à une oxydation partielle de l'ABTS.

L'activité antioxydante de l'extrait est comparée à celle d'un antioxydant de référence en termes d'équivalence ou en termes d'inhibition. Les réactions qui se déroulent peuvent être de type ABTS/trans-3,3',4', 5,7-pentahydroxyflavan (catéchine) ou ABTS/1,3,5 trihydroxybenzène (phloroglucinol).

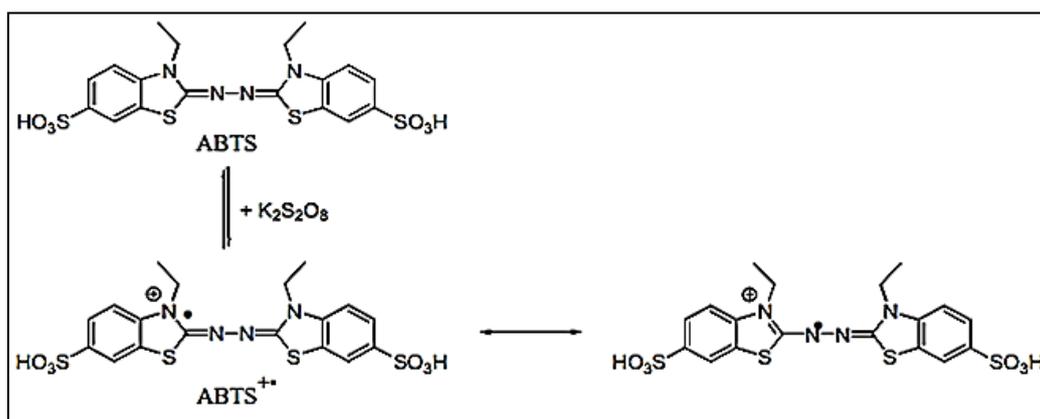


Figure 7. Formation du radical cation $ABTS^{\bullet+}$ à partir de l'ABTS
(Sarr et *al.*, 2015).

➤ Le test du DPPH

Les radicaux du 2, 2-diphényl-1-picrylhydrazyl sont dissous dans du méthanol généralement à 0,004 % (P/V). L'extrait de plante ou l'antioxydant de référence est mis en contact avec la solution radicalaire de DPPH (Fig. 8) ; après incubation l'absorbance est lue à 515-517 nm.

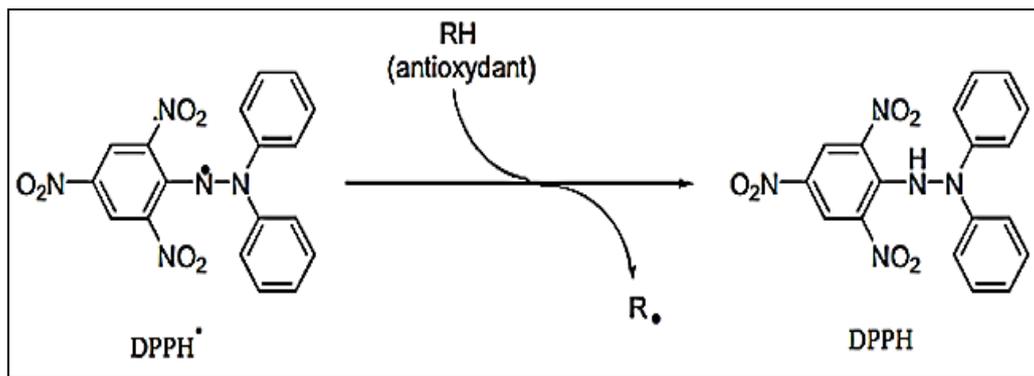


Figure 8. Réaction entre le DPPH[•] et le composé antioxydant pour former le DPPH (Sarr *et al.*, 2015).

L'activité antioxydante de l'extrait est comparée à celle d'un antioxydant de référence en termes d'équivalence ou en termes d'inhibition.

➤ Le test TPTZ

La réduction des ions ferriques est aussi utilisée pour déterminer le potentiel antioxydant. Le réactif est fraîchement préparé en mélangeant une solution de 10 mM de 2, 4,6-tripirydyl-s-triazine (TPTZ) et de 20 mM de chlorure ferrique dans un tampon acétate (0.25- 0,3 M) à pH = 3,6 dans le rapport 1 / 1 / 10. L'absorbance du mélange (extrait de plante et réactif) est lue à 593 nm après incubation à la température ordinaire. L'activité antioxydante de l'extrait de plante est comparée à celle d'un antioxydant de référence en terme d'équivalence ou en terme d'inhibition (Céspedes *et al.*, 2008).

IV- DIABÈTE ET ANTIDIABÉTIQUES

IV-1- Diabète sucré

IV-1-1- Généralités

Le diabète est une maladie en progression alarmante ayant des implications pour la santé et le développement. Plus de 400 millions de personnes sont atteintes du diabète (Kennelly et McAuliffe, 2016 ; Rani et Begum, 2016).

En 2012, le nombre de décès imputés au diabète a été estimé à près de 1 million et demi dans le monde, faisant de cette maladie l'une des 15 pathologies les plus mortelles dans le monde (Tenenbaum et *al.*, 2018).

Le diabète sucré représente un groupe hétérogène de maladies ayant en commun un certain nombre de caractéristiques : élévation chronique de la glycémie et risque accru de développer à long terme des complications vasculaires.

Le diabète sucré a fait l'objet, en 1980, d'une classification étiologique distinguant " type 1 " (le terme « type 1 » appliqué au diabète implique la mise en évidence de phénomènes immunologiques et de marqueurs génétiques) et « type 2 ». En 1985, une classification révisée, plus clinique, a finalement été adoptée, préférant les termes de diabète insulino-dépendant (DID) et de diabète non insulino-dépendant (DNID) (OMS, 1985).

Depuis 2009, l'HbA1c qui était considérée exclusivement comme un élément de surveillance du diabète, s'est ajoutée comme un critère supplémentaire dans le diagnostic du diabète (Tableau. 7) (Tenenbaum et *al.*, 2018).

En dehors des diabètes secondaires (malnutrition, diabète tropical, atteinte pancréatique, anomalies hormonales telles que l'hyper-corticisme ou l'acromégalie, altérations structurales de l'insuline et de son récepteur...), le DNID se définit par défaut, du fait de l'absence de marqueurs étiologiques spécifiques. Le diabète est dit insulino-dépendant si ses symptômes (soif, polyurie, coma...) s'associent à une hyperglycémie et à une cétose : l'administration d'insuline est alors vitale ; dans tous les autres cas, même si la persistance de l'hyperglycémie nécessite secondairement l'administration d'insuline, le diabète est considéré comme non insulino-dépendant (Huse et *al.*, 1989).

Tableau 7. Critères diagnostiques du diabète sucré (Selon l’American Diabetes Association - ADA) (Gariani et *al.*, 2011).

1. HbA1c \geq 6,5%.
Le test doit être effectué par un laboratoire utilisant une méthode certifiée NGSP et standardisée au DCCT
2. Glycémie plasmatique à jeun \geq 7 mmol/l (126 mg/dl)
3. Glycémie plasmatique \geq 11,1 mmol/l 2 heures après la prise de 75 g de glucose (TTG) (200 mg/dl)
4. Présence des symptômes classiques d’hyperglycémie avec une glycémie à n’importe quel moment de la journée \geq 11,1 mmol/l

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program ; **DCCT:** Diabetes Control and Complication Trial ; **TTG:** Test de Tolérance au Glucose.

IV-1-2- Le diabète insulino-dépendant (DID)

Le diabète de type 1 représente moins de 10 % des diabètes répertoriés. L’hyperglycémie est la conséquence d’une insulino-pénie absolue résultante de la destruction progressive et drastique (> 80 %) des cellules sécrétrices d’insuline induite par une réaction auto-immune (Tenenbaum et *al.*, 2018).

- **Physiopathologie**

Dans la chronologie de la pathologie, la production d’anticorps reconnaissant des antigènes de la cellule β -pancréatique (ex : GAD65, Insuline, IA2) (Fig. 9) précède la destruction des cellules béta et l’apparition de la maladie. Il est ensuite supposé que la réponse inflammatoire entraîne progressivement l’insulite et l’insulino-pénie.

Les facteurs environnementaux jouent un rôle central dans le développement de la maladie. Les virus, en particulier, les entérovirus comme le Coxsackie B4, comptent également parmi les principaux suspects pouvant induire le DT1 (Lönnrot et *al.*, 2000). Une augmentation de la perméabilité intestinale et le changement de la composition du microbiote intestinal pourraient contribuer à l’infection comme le montrent les nombreuses études réalisées dans des modèles murins de DT1 (Needell et *al.*, 2017 ; Mariño et *al.*, 2017). La diminution de certaines souches de bactéries dans l’intestin pourrait être aussi un facteur déclencheur de la maladie (Hänninen et *al.*, 2017). Des perturbations de l’alimentation chez l’enfant pourraient provoquer la modification du microbiote, et ainsi contribuer au développement du DT1. En effet, un sevrage précoce, une alimentation trop riche en céréales (riche en gluten), ou une alimentation

contaminée par des polluants sont autant de facteurs alimentaires sont aussi associés au développement du DT1 (Bonifacio *et al.*, 2011 ; Niinistö *et al.*, 2015).

Le terrain génétique accroît aussi le risque de développer un DT1 (Bergholdt *et al.*, 2012). Les polymorphismes nucléotidiques (SNP) du DT1 les plus connus sont ceux localisés dans les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (Lönnrot *et al.*, 2000). Les porteurs des variations sur ces gènes (HLA-DR3 et HLA-DR4) ont un risque > 20 % de développer ce type de diabète. Ce risque peut être potentialisé par la présence d'autres SNP. Plus de 50 SNP sur plus de 50 gènes différents ont été découverts chez des patients diabétiques (Todd, 2010).

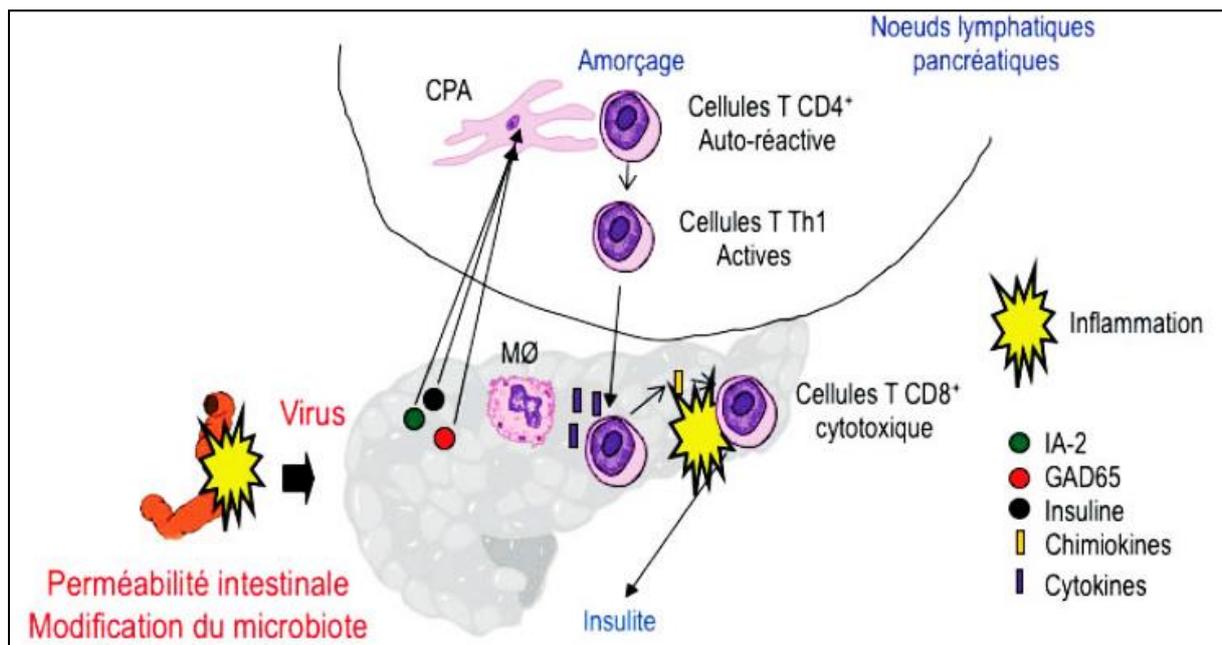


Figure 9. Physiopathologie du diabète de type 1:

Dans l'histoire de la maladie, la perméabilité intestinale serait augmentée et pourrait favoriser les infections. Cette hyperperméabilité pourrait être la conséquence des modifications du comportement alimentaire. La destruction des cellules bêta par l'infection libère des antigènes qui seront reconnus par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) au niveau des noeuds lymphatiques pancréatiques. Les lymphocytes T CD4+ activés par les CPA migrent vers les cellules bêta pancréatiques et relâchent des chimiokines attirant ainsi les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Ces derniers produisent des cytokines, vont permettre le recrutement des macrophages et détruire les cellules bêta, induisant ainsi l'insulite (Tenenbaum *et al.*, 2018).

IV-1-3- Le diabète non insulino-dépendant (DNID)

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus répandue, représentant près de 90 % des formes diagnostiquées de diabète (Tenenbaum *et al.*, 2018). Caractérisé par une hyperglycémie chronique, le diabète non insulino-dépendant peut être différencié du diabète insulino-dépendant par l'absence de phénomène immunologique et par le fait que l'insulinothérapie n'est pas

nécessaire à la survie à court terme (Chanson et *al.*, 1991). L'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, les facteurs génétiques et environnementaux.

L'obésité est le premier facteur de risque de diabète ainsi que l'âge. La maladie surviendrait suite à une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme causée, elle, par une augmentation de la résistance à l'insuline des tissus cibles de l'insuline tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux (Tenenbaum et *al.*, 2018).

- **Physiopathologie**

Le DNID s'accompagne d'une résistance à l'insuline, du métabolisme du glucose périphérique et hépatique et d'une sécrétion d'insuline déficiente qualitativement et quantitativement (Chanson et *al.*, 1991).

L'insulinopénie est d'abord la conséquence d'une incapacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline en réponse au glucose. La perte relative ou absolue de la sensibilité de l'insuline précède le dysfonctionnement des cellules β -pancréatiques. Ce défaut fonctionnel serait ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules β (Butler et *al.*, 2003). Une augmentation de la mort des cellules β par apoptose est l'une des causes principales de la diminution de cette masse (Accili et *al.*, 2019 ; Butler et *al.*, 2003). Une diminution de la prolifération et de la néogenèse pourrait aussi contribuer à la perte de la masse β -pancréatique (Karaca et *al.*, 2009). Ce dysfonctionnement pourrait être favorisé par des facteurs génétiques. En effet, l'héritabilité du DT2 a été estimée à plus de 40 %, de nombreux gènes jouent un rôle dans la sécrétion de l'insuline et la survie des cellules β (Ndiaye et *al.*, 2017). L'excès d'apport lipidique et l'insulino-résistance systémique, associés avec l'obésité, joueraient un rôle clé dans le déclin de la masse et de la fonction des cellules β (Hernández et *al.*, 2017) (Fig. 10). L'inflammation chronique de faible grade, induite par l'hyperlipidémie contribue à aggraver l'insulino-résistance (Eguchi et Nagai, 2017). Cette inflammation pourrait aussi être induite par une augmentation de la perméabilité intestinale et un changement de composition du microbiote, aussi observés chez les sujets obèses présentant un DT2 (Sato et *al.*, 2017).

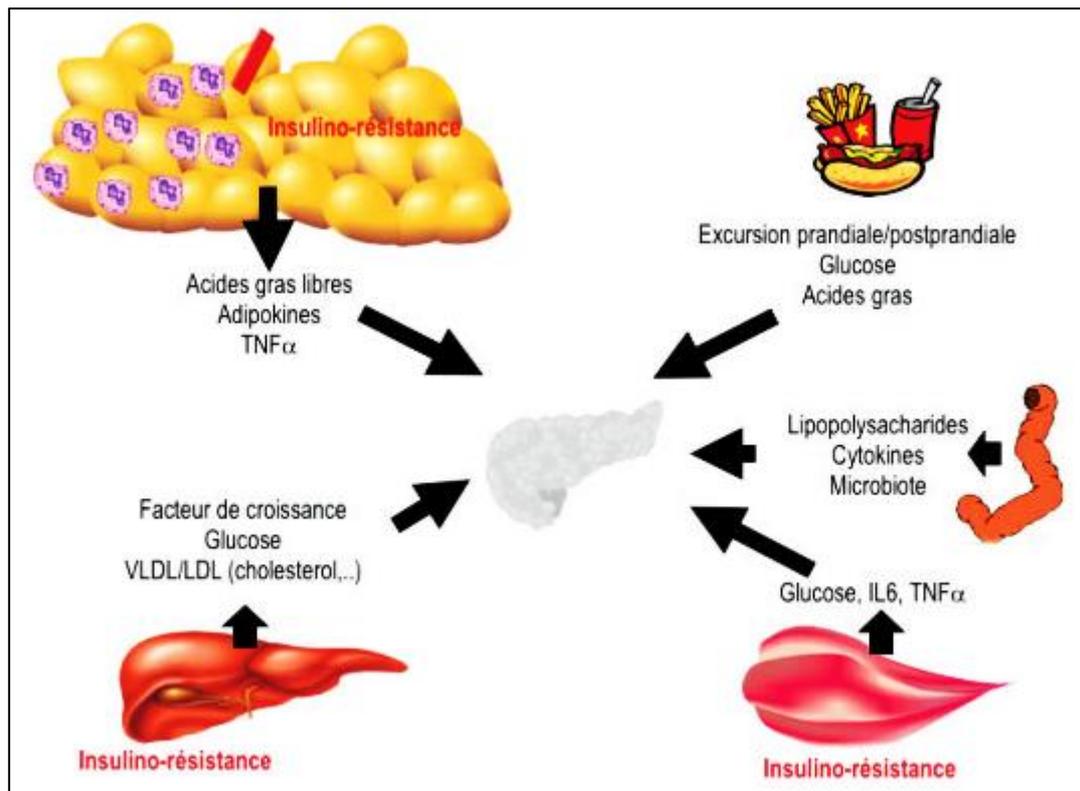


Figure 10. Altération des cellules bêta pancréatiques dans le diabète de type 2:

Les excursions post-prandiales des nutriments, avec la production de glucose, des acides gras libres, des cytokines, adipokines, cholestérol et facteurs de croissance par les organes insulino-résistants et l'intestin hyperperméable, altèrent la fonction et la survie des cellules bêta pancréatiques (Tenenbaum et *al.*, 2018).

IV-1-4- Le diabète cortico-induit

Depuis leur découverte dans les années 1940, les glucocorticoïdes (GC) font partie des traitements les plus largement utilisés et les plus efficaces pour contrôler les maladies inflammatoires ou auto-immunes (Coutinho et Chapman, 2011). Cependant, leurs effets secondaires métaboliques sont non négligeables, particulièrement sur le métabolisme glucidique.

Le diabète cortico-induit est une identité fréquemment retrouvée en clinique (Tableau. 8). Ses mécanismes physiopathologiques sont multiples, de l'augmentation de la néoglucogénèse hépatique à l'insulinorésistance périphérique ou à l'effet toxique direct sur la cellule β (McMahon et *al.*, 1988).

Tableau 8. Critères diagnostiques du diabète cortico-induit (Genolet et *al.*, 2012).

Glycémie à jeun > 7 mmol/l
Glycémie postprandiale > 11,1 mmol/l
Usage des glucocorticoïdes et hémoglobine glyquée < 6,5 %

- **Physiopathologie**

Le diabète cortico-induit s'explique par de multiples mécanismes: une néoglucogénèse hépatique augmentée, une protéolyse et une lipolyse, une insulino-résistance périphérique, une atteinte de la cellule β du pancréas et des effets synergiques des corticoïdes avec les hormones de stress (glucagon et adrénaline) (McMahon et *al.*, 1988).

Chez l'individu traité par GC oraux, on observe des taux d'insuline augmentés pour la même stimulation glycémique que chez l'individu non traité, évoquant une résistance tissulaire avec diminution secondaire de la synthèse d'insuline menant à un diabète cortico-induit. En effet, en inhibant le métabolisme glucidique des adipocytes et des muscles par le biais de l'inhibition des GLUT4 (transporteurs du glucose), les GC induisent une résistance importante à l'insuline, principal acteur de leur effet diabéto-gène (McMahon et *al.*, 1988).

IV-1-5- Le diabète gestationnel (DG)

La grossesse est caractérisée par un état diabéto-gène. Bien que 95 % des femmes parviennent à maintenir une tolérance glucidique normale pendant la grossesse, 1 à 6 % d'entre elles approximativement vont développer un diabète gestationnel (Jimenez-Moleon et *al.*, 2002).

Comme pour le DT2, la génétique est une composante du développement de la maladie. D'ailleurs, il a été montré que le DG et le DT2, présentent des similitudes. En effet, des SNP du DT2 ont aussi été montrés associés avec le DG (Lowe et *al.*, 2016). Cependant, à ce jour, les scores de risque génétique issus de SNP associés au DT2, n'ont pas significativement contribué à la prédiction du DG. Comme les autres types de diabète, les facteurs environnementaux tels que le surpoids et l'environnement inflammatoire contribue aussi au développement du DG, suggérant un rôle de l'épigénétique dans le dysfonctionnement des cellules béta dans ce diabète. De même, des modifications du microbiote intestinal et placentaire observées chez les femmes atteintes de DG, pourraient aussi participer au développement du DG (Mokkala et *al.*, 2017 ; Zheng et *al.*, 2017).

- **Physiopathologie**

La grossesse est marquée par une insulino-résistance majeure permettant de s'adapter aux modifications du métabolisme glucidique. Parallèlement à cette insulino-résistance, on assiste à une modification de l'insulinosécrétion ; celle-ci est augmentée de manière considérable chez toutes les femmes enceintes. Par contre, chez les patientes avec diabète gestationnel, la sécrétion insulinique est altérée en réponse à une charge orale en glucose. Le pic plasmatique apparaît plus tardivement au cours de l'HGPO.

Il apparaît vraisemblablement que d'autres hormones comme la leptine ou d'autres intervenants comme les acides gras libres puissent prendre part au développement de l'insulino-résistance et/ou aux anomalies de l'insulinosécrétion.

Les mécanismes impliqués dans le diabète gestationnel sont exactement les mêmes que ceux impliqués dans le diabète de type 2. Le diabète gestationnel et le diabète de type 2 serait la même entité, l'une vue à un stade précoce de l'évolution, l'autre vue plus tardivement (Vambergue et *al.*, 2002).

IV-1-6- Traitement du diabète

Un bon contrôle glycémique du diabète sucré est recommandé pour retarder, voir prévenir la survenue et ralentir la progression des complications (Jaspree et *al.*, 2003). Pour atteindre ces objectifs, plusieurs thérapies sont à notre disposition.

Le traitement consiste en une injection d'insuline (diabète de type 1) ou l'administration d'antidiabétiques oraux (diabète de type 2). Les antidiabétiques oraux entraînent la standardisation de la glycémie dans moins de 50% des cas. Ils n'ont pas d'effet régressif sur les lésions établies et ne sont pas indiqués en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, ainsi que pendant la grossesse (Chabane et *al.*, 2013). Le coût du traitement est considérable et les plantes constituent un potentiel médical non seulement disponible à moindre coût pour les populations, mais également moins toxique (Okigbo et Nmeka, 2005 ; Okigbo et Omodamiro, 2006).

IV-1-6-1- Traitement par insuline

- **Définition et rôle**

L'insuline est une hormone protéique (polypeptide) contenant 51 acides aminés associés en deux chaînes (A et B) liées par des ponts disulfure. Un précurseur, appelé la proinsuline, est hydrolysé dans les granules de stockage pour former l'insuline et un résidu C-peptidique. Les granules stockent l'insuline sous forme de cristaux contenant du zinc et de l'insuline (Neal, 2003).

Cette hormone est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans dans le pancréas (Wright et al., 2014). Elle a un effet important sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines en favorisant l'absorption du glucose présent dans le sang par les cellules adipeuses, les cellules du foie et celles des muscles squelettiques. Le glucose absorbé par ces tissus est converti en glycogène ou en triglycérides, voire en les deux à la fois dans le cas du foie. La libération de glucose par le foie dans le sang est très fortement limitée par un taux sanguin élevé en insuline (Sonksen et Sonksen, 2000).

- **Libération d'insuline**

Le glucose est le stimulus le plus puissant pour libérer l'insuline des îlots des cellules- β . La sécrétion est continue avec des poussées au moment des repas. Les cellules- β possèdent des canaux K^+ qui sont sous le contrôle de l'ATP intracellulaire (canaux KATP). Lorsque le glucose sanguin augmente, une plus grande quantité de glucose pénètre dans les cellules- β où sa métabolisation entraîne une augmentation de l'ATP intracellulaire qui ferme les canaux KATP. La dépolarisation de la cellule- β qui en résulte induit un influx d'ions calciques dans les canaux Ca^{2+} voltage dépendants, ce qui provoque une libération d'insuline (Neal, 2003) (Fig. 11).

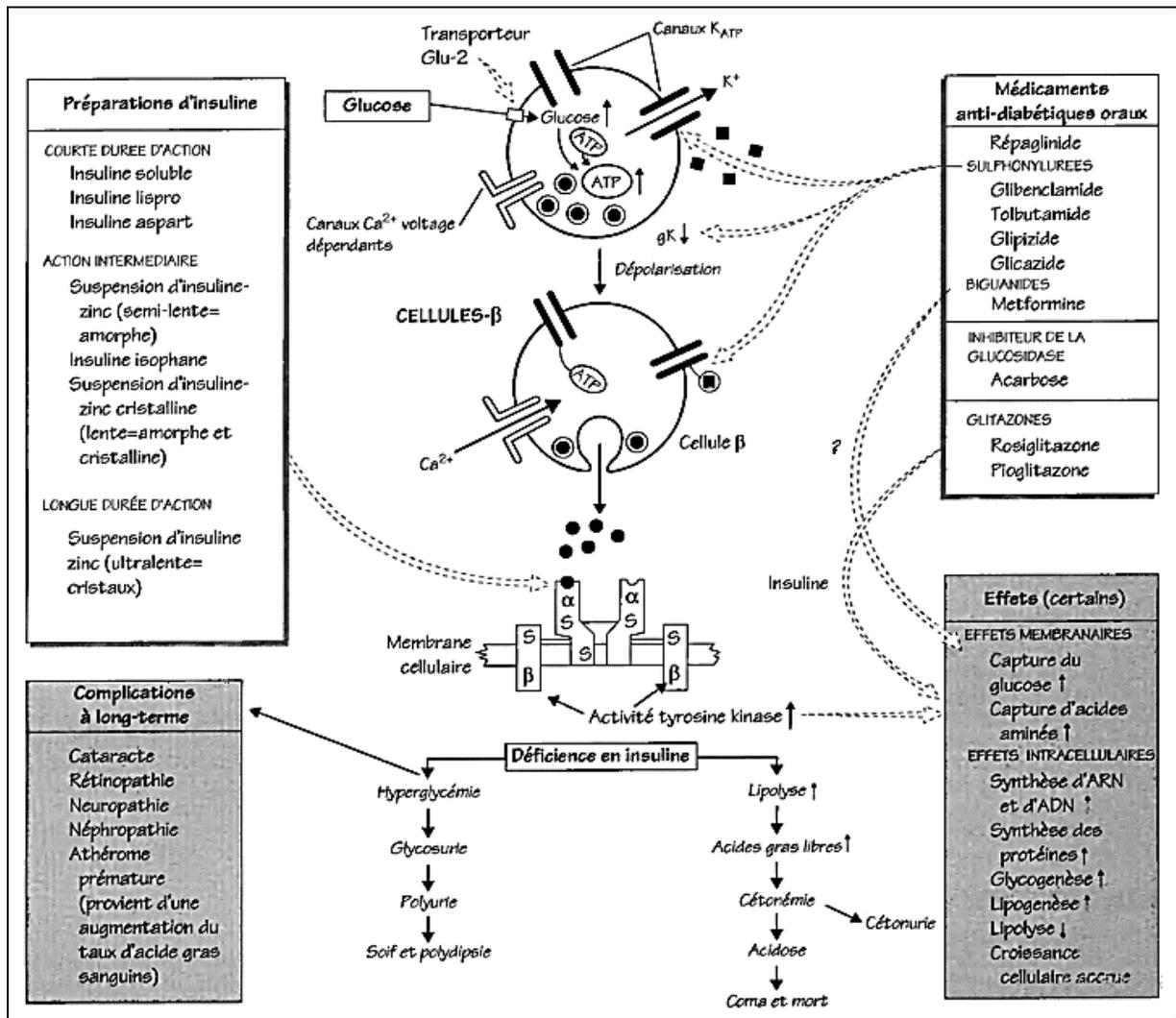


Figure 11. La prise en charge médicamenteuse du diabète sucré et ses effets et complications à long-terme (Neal, 2003).

- **Les récepteurs à insuline**

Le RI est composé de quatre sous-unités : deux sous-unités α extracellulaires qui lient l'hormone et transmettent le message hormonal et deux sous-unités β transmembranaires, portant l'activité TK dans leur domaine intracellulaire. Son activité séquentielle est nécessaire pour transmettre le signal hormonal conduisant aux effets de l'insuline (Capeau et al., 1992).

- **Préparations d'insuline**

Les préparations d'insuline sont divisées en différents types en fonction du temps d'action et du début de l'effet thérapeutique.

- **Les insulines rapides et brèves**

L'insuline soluble est une simple solution d'insuline. Elle est active après 30 minutes, le pic d'activité s'observe après 2-4 heures, la durée d'action peut se prolonger jusqu'à 8 heures. Elle peut être administrée par voie intraveineuse dans les états hyper glycémiqes d'urgence mais ses effets ne durent alors que 30 minutes. L'insuline lispro et l'insuline aspart sont des insulines analogues qui ont un effet plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline soluble.

- **Les insulines intermédiaires et de longue durée d'action**

Les insulines de ce type ont une durée d'action intermédiaire entre 16 et 35 heures. L'insuline semi-lente est une suspension d'insuline-zinc amorphe. L'insuline lente est un mélange d'insuline-zinc amorphe (30 %) et d'insuline-zinc cristalline (70 %). Cette dernière prolonge la durée d'action de la préparation.

- **L'insuline isophane (NPH)**

Elle est un complexe de protamine et d'insuline. Ce mélange ne possède plus de sites de liaison libres pour la protamine. Après injection, les enzymes protéolytiques dégradent la protamine et l'insuline est absorbée. La durée d'action de NPH est similaire à celle de l'insuline lente (environ 20 heures).

- **Les mélanges fixes biphasiques**

Contiennent diverses proportions d'insuline soluble et d'insuline isophane. Le composé soluble induit une réponse rapide et l'insuline isophane prolonge l'action.

- **L'insuline ultra-lente**

Est une suspension d'insuline-zinc cristalline peu soluble qui possède une durée d'action de 35 heures. La longue durée d'action de l'insuline ultra-lente peut provoquer une accumulation d'insuline et une hypoglycémie dangereuse (Neal, 2003).

IV-1-6-2- Traitement par les antidiabétiques oraux

Les antidiabétiques oraux sont classés, selon leur mode d'action en trois principales catégories:

- **Les sulphonylurées (sulfamides)**

Sont des hypoglycémiantes qui stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas en les sensibilisant à l'action du glucose (Dey et *al.*, 2002).

Les sulfamides se fixent sur la protéine SUR (Sulfonyl URée) des canaux KATP des cellules β des îlots de Langerhans. Ils induisent la fermeture des canaux potassiques ATP sensibles, la dépolarisation des cellules et la sécrétion de l'insuline. L'afflux de calcium dans le cytoplasme des cellules β -pancréatiques induit l'exocytose des vésicules contenant l'insuline d'une façon similaire à celle observée après stimulation par le glucose (Guillausseau, 2003). L'efficacité hypoglycémiantes des sulfamides dépend donc de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline (Leutenegger, 2002).

Les glinides représentent une nouvelle famille d'insulinosécréteurs dont l'action est plus rapide et moins prolongée que les sulfamides (Saudon, 2003). Ils sont des dérivés de l'acide benzoïque et possède une action superposable à celle des sulfamides sur les canaux potassiques (Vaubourdolle, 2007).

- **Les biguanides**

Les biguanides sont antihyperglycémiantes. Ils réduisent la glycémie basale et postprandiale en diminuant la production hépatique du glucose par inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse et favorisation de la capture et de l'utilisation périphérique du glucose, principalement au niveau musculaire (augmentation de la sensibilité à l'insuline). Sur le plan

moléculaire, ils stimulent la glycogène synthétase et augmente la capacité du transport de tous les types de transporteurs membranaires de glucose (GLUT).

La célèbre metformine (commercialisée sous les noms de Glucophage, Stagid et leurs génériques) appartient à cette famille des antidiabétiques oraux et agit en diminuant l'insulinorésistance (Slama, 2000).

- **Les inhibiteurs des alpha-glucosidases**

Comme leur nom l'indique, ils atténuent la glycémie post-prandiale par leur action directe comme agent inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales en ralentissant la digestion des polysaccharides (Hermans, 1998).

IV-1-7- Effets indésirables des médicaments antidiabétiques

L'hypoglycémie induite par une dose trop élevée d'insuline ou une ingestion calorique inadéquate est la complication la plus fréquente et la plus sérieuse du traitement à l'insuline. Lorsqu'elle est sévère, un coma ou la mort peuvent se produire si le patient n'est pas traité avec du glucose (par voie intraveineuse s'il est inconscient).

Une lipohypertrophie est fréquente avec toutes les préparations d'insuline mais les réactions allergiques locales au site d'injection sont maintenant très rares.

Des troubles gastro-intestinaux, des éruptions, nausées et vomissements, de la diarrhée, une acidose lactique fatale ou une flatulence peuvent se produire.

Une hypoglycémie et un coma hypoglycémique peuvent être provoqués par les médicaments de longue durée d'action, spécialement chez les personnes âgées. Les sulphonylurées sont contre-indiquées dans les hyperglycémies sévères (en particulier cétosiques), dans les interventions chirurgicales et dans certaines maladies lorsque l'insuline peut être administrée (Michael, 2003).

IV-1-8- Traitement naturel

Un régime alimentaire bien équilibré en glucides, en protéines et en lipides ainsi que l'exercice physique (Charbonnel et Cariou, 1997) sont des composantes essentielles du traitement du diabète sucré.

Les plantes médicinales représentent la forme majeure de traitement traditionnel dans le monde entier. Cette méthode de traitement est caractérisée par ses effets positifs avec moins d'effets secondaires graves. L'usage de la médecine traditionnelle est très répandu et revêt une importance sanitaire et économique croissante. Dans les pays en voie de développement, l'utilisation courante de la médecine traditionnelle est accessible et abordable, particulièrement pour les patients les plus pauvres du monde vu le coût élevé de certains médicaments ainsi que leur indisponibilité sur le marché (OMS, 2002).

Plusieurs plantes sont utilisées traditionnellement pour traiter le diabète sucré (Marles et Farnsworth, 1994). Cependant, juste une minorité de ces plantes connaît une évaluation scientifique. On peut citer, *Momordica charantia*, *Catharanthus roseus*, *Trigonella foenumgreacum*, *Allium cepa*, *Allium sativum*, et autres (Al-Achi, 2005). Ce qui est remarquable est l'existence de plusieurs composés d'origine végétale, semblant donner cet effet bénéfique.

IV-2- Diabète expérimental

Le diabète expérimental peut être induit chez les animaux de laboratoire par injection de substances diabétoènes (Crouch et *al.*, 1978) ou spontanément sous l'effet d'un régime hypercalorique ou de stress (Vogel et Vogel, 1997).

Le diabète expérimental par pancréatectomie n'est plus utilisé pour des raisons de difficultés techniques et aussi car la conséquence est une ablation de la sécrétion d'insuline ainsi que d'autres hormones comme le glucagon (Dupin, 1992).

IV-2-1- Modèles animaux du diabète sucré

Plusieurs espèces animales ont une forte prédisposition au diabète sucré, des espèces de souris, de rats, de hamsters, de cobayes, de porcs miniatures, de singes et autres (Ganong, 2005).

Le modèle de diabète choisi est en fonction de la pathologie à étudier. Certains animaux développent un diabète ressemblant au diabète de type 2 ou de type 1. Dans certaines situations, la pathologie induite est, seulement, une partie du diabète sucré, une insulino-résistance, une réaction auto-immune contre les cellules β , une rétinopathie, ...

Donc, le choix du modèle de diabète est un point crucial pour confirmer l'effet des extraits ou de molécules testés.

- **Modèles animaux pour induire le diabète de type 1**

Cinq modèles animaux du diabète spontané sont principalement préférés pour étudier le diabète auto-immun: la souris NOD, le rat BB, le rat LETL, le rat PDK et le rat LEW-DID. La souris NOD et le rat BB sont les plus utilisés (Chatzigeorgiou et *al.*, 2009).

- **Modèles animaux pour induire le diabète de type 2**

Le diabète sucré de type 2 est une maladie très complexe et hétérogène. Plusieurs espèces peuvent développer un diabète ressemblant à cette pathologie. Ces animaux sont le plus souvent des espèces de rats et de souris, obèses (*Psammomys obesus*, souris *ob/ob*, souris *db/db*, et le rat Zucker *fa/fa*) ou non obèses (le rat *Goto-Kakizaki* et la souris mutante nonobèse C57BL/6 Akita) (Chatzigeorgiou et *al.*, 2009).

IV-2-2- Méthodes d'induction du diabète expérimental

Les cinq principaux agents diabétogènes sont les produits chimiques, les agents biologiques, les peptides, les potentialisateurs et les stéroïdes, mais les agents chimiques les plus couramment utilisés sont l'alloxane et la streptozotocine (Mendez et Ramos, 1994).

IV-2-2-1- L'alloxane

L'alloxane est le composé chimique le plus utilisé. En recherche, il est utilisé pour l'induction du diabète de type 1. L'alloxane est un dérivé de l'urée qui provoque une nécrose sélective des cellules β des îlots pancréatiques (Etuk, 2010). Il a été largement utilisé pour induire un diabète expérimental chez des animaux tels que les lapins, les rats, les souris et les chiens présentant différents degrés de gravité de la maladie en faisant varier la dose d'alloxane utilisée (Iranloye et *al.*, 2011).

- **Propriétés chimiques**

- Le nom chimique de l'alloxane est 2,4,5,6-tétraoxyypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidine-tétrone, qui est un dérivé de pyrimidine oxygéné qui est présent sous forme d'alloxane hydraté en solution aqueuse (Wohler et Liebig, 1838).

- L'alloxane a été préparé par oxydation de l'acide urique en acide nitrique et la forme monohydrate est simultanément préparée par oxydation de l'acide barbiturique par le trioxyde de chrome. Cette substance a été noté à son action diabétogène lorsqu'elle est administrée par voie parentérale, c'est-à-dire par voie intraveineuse, intrapéritonéale ou sous-cutanée.
- La dose de l'alloxane nécessaire pour induire le diabète dépend de l'espèce animale et de la voie d'administration (Federiuk et *al.*, 2004). De plus, il a été démontré que l'alloxane est non toxique pour les cellules bêta humaines, même à des doses très élevées, car les mécanismes d'absorption du glucose sont différents de ceux des humains par rapport aux rongeurs (Eizirik et *al.*, 1994 ; Tyrberg et *al.*, 2001).

- **Phases d'induction du diabète**

L'alloxane induit une réponse glycémique triphasique lorsqu'il est injecté aux animaux expérimentaux.

La première phase qui survient dans les premières minutes après l'administration de l'alloxane est une phase hypoglycémique transitoire d'une durée maximale de 30 minutes (Lenzen, 2008 ; Wrenshall et *al.*, 1950). Dans cette petite phase, il a été observé que la réponse hypoglycémique résultait d'une stimulation de la sécrétion d'insuline qui augmente la concentration d'insuline dans le plasma. Le mécanisme à l'origine de la première phase de cette hyperinsulinémie pourrait être une augmentation temporaire de la disponibilité de l'ATP en raison de l'inhibition de la phosphorylation du glucose par inhibition de la glucokinase (Kliber et *al.*, 1996).

La deuxième phase apparaît après 1 heure d'administration d'alloxane et conduit à augmenter la concentration de glucose dans le sang. De plus, la concentration plasmatique en insuline diminue en même temps. C'est la première phase hyperglycémique pendant 2-4 heures, après le premier contact des cellules β du pancréas avec la toxine. Cette phase hyperglycémique est le résultat de l'inhibition de la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, en raison de leur toxicité sur les cellules β (West et *al.*, 1996).

La troisième phase est à nouveau une phase hypoglycémique c'est-à-dire pendant 4-8 heures après l'injection d'alloxane, qui dure plusieurs heures. Les changements qui se produisent pendant cette phase sont irréversibles (Tasaka et *al.*, 1988).

- **Mécanisme d'action**

Le traitement par l'alloxane évoque une augmentation soudaine de la sécrétion d'insuline dans la présence ou l'absence de glucose et cette libération d'insuline se produit pendant une courte durée, suivie de la suppression complète de la réponse des îlots au glucose, même lorsque de fortes concentrations de glucose ont été utilisées (Lachin et Reza, 2012).

De plus, une caractéristique importante de l'action de l'alloxane dans le pancréas est précédée par son absorption rapide par les cellules β du pancréas. Dans les cellules bêta du pancréas, le processus de réduction se produit en présence d'agents réducteurs comme le glutathion réduit (GSH), la cystéine, l'ascorbate et les groupes sulfhydryle (SS) liés aux protéines (Zhang et *al.*, 1998).

L'alloxane réagit avec deux groupements thiol du site actif de la glucokinase formant un pont disulfure et inactivant l'enzyme. Il en résulte la formation d'acide dialurique qui est ensuite ré-oxydé en alloxane en établissant un cycle d'oxydo-réduction et générant des espèces réactives oxygénées (Das et *al.*, 2012). Un autre mécanisme qui a été rapporté est l'effet des ROS sur l'ADN des îlots pancréatiques. Dans les cellules β , l'alloxane provoque la fragmentation de l'ADN et des dommages.

Des antioxydants comme la superoxyde dismutase, la catalase et les capteurs non enzymatiques des radicaux hydroxyles se sont avérés protecteurs contre la toxicité de l'alloxane (Ebelt et *al.*, 2000). De plus, il a été rapporté que le Ca^{2+} élevé cytosolique libre constituait une étape importante dans l'action diabétogène de l'alloxane. L'afflux de calcium résulte de la capacité de l'alloxane à ouvrir les canaux calciques dépendants de la tension et améliore l'entrée du calcium dans les cellules pancréatiques. L'augmentation de la concentration en ions Ca^{2+} contribue également à la libération supraphysiologique d'insuline qui, avec les ROS, finit par endommager les cellules bêta des îlots pancréatiques (Park et *al.*, 1995).

IV-2-2-2- La streptozotocine (STZ)

La streptozotocine est un produit chimique naturel utilisé pour produire le diabète de type 1 chez le modèle animal et le diabète de type 2 avec plusieurs doses faibles. Il est également utilisé en médecine pour traiter le cancer métastatique des îlots de Langerhans (Brentjens et Saltz, 2001).

- **Propriétés chimiques**

- La streptozotocine est un dérivé monofonctionnel de la nitrosourée (Lewis et Barbiers, 1960).
- Isolé pour la première fois chez *Streptomyces achromogenes* (Herr et al., 1997).
- Il est utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments chimiothérapeutiques (vincristine, 5-fluorouracile, méthyl-CCNU, procarbazine et 6-thioguanine) pour le traitement du cancer colorectal, carcinomes et d'autres cancers gastro-intestinaux, mais une toxicité sévère et une myélosuppression sont observées chez la plupart des patients (Clamon et al., 1987).
- La streptozotocine a une activité antibiotique à large spectre (Vavra et al., 1960).

- **Mécanisme d'action**

La streptozotocine empêche la synthèse de l'ADN chez les cellules mammifères et bactériennes. Dans les cellules bactériennes, il provoque une réaction spéciale avec les groupes cytosine, ce qui entraîne une dégénérescence et la destruction de l'ADN.

La streptozotocine pénètre dans la cellule pancréatique via un transporteur de glucose-GLUT2 (transporteur de glucose 2) et provoque l'alkylation de l'ADN. La STZ induit l'activation de la poly adénosine, la ribosylation de diphosphate et la libération d'oxyde nitrique. A la suite, les cellules du pancréas sont détruites par nécrose et finalement induites par le diabète insulino-dépendant (Patel et al., 2006).

DEUXIEME CHAPITRE :
MATÉRIEL ET
MÉTHODES

I- MATÉRIEL

I-1- Matériel végétal

Les trois espèces de plantes choisies pour la présente étude (*Zygophyllum cornutum* Coss., *Peganum harmala* L., *Limoniastrum guyonianum* Boiss.) ont été collectées aux mois d'octobre et d'avril (2017-2018) dans deux stades différents (végétatif et floraison). L'identification botanique de ces espèces ainsi que celles collectées pour l'étude ethnobotanique a été réalisée au Centre de Recherche Scientifique et Technique sur les Régions Arides de l'Université de Biskra (CRSTRA).

Après la récolte, les feuilles ont été débarrassées des mauvaises herbes et de la poussière, séchées à l'abri de la lumière, à l'air libre et à température ambiante pendant 2 à 3 semaines, broyées en poudre fine à l'aide d'un broyeur électrique et ensuite conservées dans des flacons hermétiques à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité jusqu'à l'analyse.

Les plantes ont été sélectionnées pour leurs utilisations médicinales traditionnelles bénéfiques et leur abondance dans la région de Chetma qui se situe à l'est-nord-est de la ville de Biskra, dans la basse vallée de l'Oued Abiod, située dans le sud-est d'Algérie (nord du Sahara).

I-1-1- Monographie des plantes analysées

L'Algérie, grâce à sa situation géographique particulière et sa superficie étendue, bénéficie d'une gamme très variée de climats et de sols, favorisant le développement d'une flore très diversifiée.

En effet, le territoire algérien couvre d'importantes ressources végétales réparties sur les zones côtières, les massifs montagneux, les hauts plateaux, la steppe et les oasis sahariennes, donc une source de matière médicinale riche et abondante, représentée par 3000 espèces (Cheriti et *al.*, 2006 ; Saad et *al.*, 2006 ; Cheriti et *al.*, 2012). Au sud des Monts de l'Atlas saharien, s'étend le désert du Sahara, qui occupe plus de 2 millions de km² de la superficie de l'Algérie et dispose d'une biodiversité floristique exceptionnelle, constituée de plus de 1200 espèces (Maire, 1933 ; Ozenda, 1991), dont on dénombre 162 espèces endémiques dans le

Sahara septentrional seul et à laquelle s'ajoute une tradition séculaire d'utilisation traditionnelle des plantes (Quezel, 1978).

Cette richesse et cette originalité font de l'étude de la flore du Sahara algérien un intérêt scientifique fondamental. Dans le présent travail, trois plantes ont été sélectionnées pour l'analyse phytochimique et biologique:

I-1-1-1- *Zygophyllum cornutum* Coss.

C'est une espèce xérophyte endémique (Quezel et Santa, 1963) du genre *Zygophyllum* de la famille des Zygophyllacées (Fig. 12).

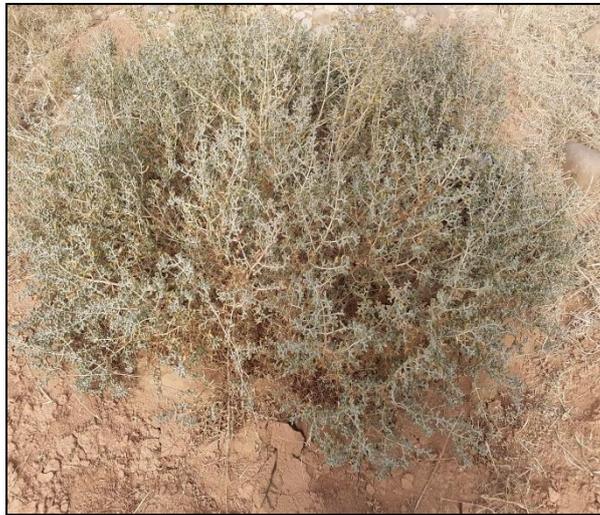


Figure 12. *Zygophyllum cornutum* Coss.

- **Étude botanique**

- Nom scientifique: *Zygophyllum cornutum* Coss.

- Noms vernaculaires:

- Français: Zygophyle

- Arabe: العقاية، بوقريبة

- **Systematique**

Règne: Plante

Division: Magnoliophyta

Class: Magnoliopsida

Ordre: Zygophyllales

Famille: Zygophyllaceae

Genre: *Zygophyllum*

Espèce: *Zygophyllum cornutum* Coss. (Baba Aissa, 1991).

- **Caractères morphologiques**

C'est une plante vivace qui pousse en buissons ramifiés. Ses feuilles sont composées de 2 folioles cylindriques et charnues, de même couleur que les rameaux. A l'aisselle des feuilles, naissent de très petites fleurs blanches à 5 pétales. Les fruits composés de cinq segments cornus au sommet, prennent une coloration ocre violacé à la maturation (Ozenda, 1991).

- **Distribution / Habitat**

Arbrisseau des terrains salés, endémique des régions présahariennes et des hauts plateaux (Ozenda, 1991). Elle est distribuée dans les régions arides et semi arides de l'Afrique et réponde principalement en Algérie (Biskra, Elouad), au Maroc et en Tunisie (Quezel et *al.*, 1962).

- **Utilisation en médecine traditionnelle**

Cette espèce est utilisée en médecine traditionnelle comme remède de différentes affections. Elle est très utilisée contre le diabète sucré, les inflammations et les douleurs du tube digestif (Ozenda et *al.*, 1963). On l'emploie aussi pour les soins corporels des nourrissons et comme cicatrisant externe. Ce mode d'utilisation est connu au Maroc (Baba Aissa., 1991). *Zygophyllum cornutum* Coss. est utilisée sous forme de poudre ou infusion des sommités fleuries (Baba Aissa., 1991).

Dans la région d'étude, la plante est utilisée comme antispasmodique, antidiabétique et contre les troubles digestifs, par infusion des feuilles et des fleurs ou inhalée.

Dans d'autres régions en Algérie, cette espèce est utilisée pour le traitement de dermatite, hypertension, rhumatismes, goutte et asthme (Smati et *al.*, 2004 ; Tigrine-Kordjani et *al.*, 2011).

- **Constitution chimique**

Concernant les constituants phytochimiques, le zygophylline, l'acide quinovique et les glycosides sont les majeurs composés décrits chez les espèces de *Zygophyllum* (Smati et *al.*, 2004).

I-1-1-2- *Peganum harmala L.*

Peganum harmala L. est une espèce qui appartient à la famille des Zygophyllacées (Fig. 13).



Figure 13. *Peganum harmala L.*

- **Étude botanique**

- Nom scientifique : *Peganum harmala* L.

- Noms vernaculaires :

- Français : Harmal, Rue de Syrie, Rue africaine, Rue sauvage, Rue verte, Pégane,

- Arabe : الحرمل

- **Systematique**

Règne : Plantae

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Ordre : Sapindales

Famille : Zygophyllacées

Genre : *Peganum*

Espèce: *Peganum harmala* L. (Quezel et *al.*, 1963).

- **Caractères morphologiques**

C'est une plante herbacée vivace grâce à ses racines vigoureuses, elle peut atteindre 50 cm de hauteur, à rhizome épais, à odeur forte et désagréable. Les tiges dressées, très rameuses disparaissent l'hiver et portent des feuilles alternes et fortement divisées. Les fleurs solitaires d'un blanc-jaunâtre sont assez grandes de 25 à 30 mm et veinées de vert. Chaque fleur contient cinq sépales verts, linéaires, persistants qui dépassent la corolle et cinq pétales elliptiques. Elle contient aussi, dix à quinze étamines à filet très élargi dans sa partie inférieure et l'ovaire globuleux qui se repose sur un disque charnu et aboutit à un fruit qui est une capsule sphérique, globuleuse renfermant des graines brunâtres à trois loges, de 6 à 8 mm déprimée au sommet, entourée de sépales persistants et s'ouvrant par 3 ou 4 valves pour libérer les graines. Les graines sont nombreuses, petites, anguleuses, subtriangulaires, de couleur marron foncé, dont le tégument externe est réticulé (Quezel et *al.*, 1963 ; Ozenda, 1977).

- **Distribution / Habitat**

C'est une espèce cosmopolite, commune dans les régions semi-arides, arides et sahariennes. Elle se développe sur les décombres, les bords, les chemins et les parcours steppiques dégradés.

En Afrique, elle est particulièrement répandue dans les zones arides méditerranéennes (Maroc oriental, Sahara septentrional et hauts plateaux Algériens, Tunisie, steppes de la Lybie, déserts d'Égypte).

En Europe, elle est très commune dans les zones sèches (Espagne, steppes de la Russie méridionale, Hongrie).

En Asie, elle est répandue dans les steppes de l'Iran, du Pakistan, du Turkestan jusqu'au Tibet et en Sibérie.

En Algérie, *P. harmala* L. est commune aux hauts plateaux, au Sahara septentrional et méridional, et aux montagnes du Sahara central. Elle est réputée pour les terrains sableux, dans les lits d'oued et à l'intérieur des agglomérations (Ozenda, 1991 ; Messaoudi, 2005 ; Zeguerrou et al., 2010).

- **Utilisations en médecine traditionnelle**

Cette espèce est utilisée comme antirhumatismal, apéritif et contre les douleurs de l'estomac, l'étroitesse de vue, pour nettoyer les yeux et au conjonctivités (Zeguerrou et al., 2010).

Dans la région d'étude, les feuilles et les graines de la plante récoltées au printemps sont utilisées sous plusieurs formes, en cataplasme, infusion, décoction ou en poudre, contre les maux de l'estomac, l'hypertension, le diabète, l'ostéalgie, l'épilepsie, comme antispasmodique, antirhumatismal et antipyrétique.

Selon Kamel et al., (1970), les graines et les racines représentent les parties utilisées de la plante.

- **Constitution chimique**

Les composés pharmacologiquement actifs de *P. harmala* L. sont plusieurs alcaloïdes, qui se trouvent notamment dans les graines et les racines. Celles-ci comprennent des β -carbolines telles que: l'harmine, l'harmaline (identique à l'harmidine), l'harmalol et l'harman et les dérivés de la quinazoline: la vasicine et la vasicinone. La teneur en alcaloïdes des graines non mûres

est inférieure à celle des graines mûres (Kamel et *al.*, 1970). Le taux d'alcaloïdes est beaucoup plus élevé dans la graine que la racine, la tige, et la feuille. Cette teneur s'élève en été durant la maturité du fruit.

P. harmala L. renferme aussi des acides aminés (phénylalanine, valine, proline, thréonine, histidine, acides glutamique et des carbo-hydrates), des flavonoïdes (coumarines, bases volatiles, tanins, stéroïls), des pigments (le tégument externe de la graine contient un pigment rouge dit « Turkey Red ou Rouge Turque» et un composé fluorescent) (Kartal et *al.*, 2003).

I-1-1-3- *Limoniastrum guyonianum* Bioss.

Limoniastrum guyonianum Bioss. est une espèce halophile qui appartient à la famille des Plombaginacées (Fig. 14).



Figure 14. *Limoniastrum guyonianum* Bioss.

- **Étude botanique**

- Nom scientifique : *Limoniastrum guyonianum* Bioss.
- Nom vernaculaire :
 - Arabe : الزيتة

- **Systematique**

Règne: Plantae

Division: Magnoliophyta

Classe: Magnoliopsida

Ordre: Plumbaginales

Famille: Plumbaginaceae

Genre: *Limoniastrum*

Espèce: *Limoniastrum guyonianum* Bioss. (Quezel et Santa, 1963).

- **Caractères morphologiques**

Arbuste élevé de 0.5 à 1 m, tige rameux gris-vert. Les branches ont souvent de grosses galles. Longues feuilles étroitement linéaires ou presque cylindriques coriaces à extrémité un peu pointue. Les feuilles comportent des incrustations calcaires et sont couvertes de dépôts de sel. Les fleurs sont roses purpurines à cinq pétales. Epillets divariqués à bractée externe longue de 2-3 mm. Fleurs large de 8-10 mm (Quezel et Santa, 1963).

- **Distribution / Habitat**

Cette espèce se trouve dans les sebkhas et les terrains salés (Quezel et Santa, 1963). Elle est répandue dans les déserts du nord-africain. Espèce endémique du Sahara septentrional (Algérie, Tunisie), dans les sols salés des grands chotts ou les précipitations sont inférieures à 150 mm / an. Elle a un potentiel d'utilisation dans la stabilisation des dunes et l'aménagement paysager (Hamidi, 2012 ; Barhoumi et *al.*, 2015).

- **Utilisations en médecine traditionnelle**

Limoniastrum guyonianum Bioss. a été utilisé en médecine traditionnelle pour traiter les infections gastriques et comme antibactérien pour le traitement de la bronchite (Le Floch, 1983). Récemment, il a été démontré qu'un extrait aqueux de galle présentait des effets biologiques puissants, y compris des activités anti-oxydantes, anti-mutagènes et immuno-modulatrices (Krifa et *al.*, 2013).

Dans le sud de la Tunisie, la tisane de feuilles, des branches et des galles de *L. guyonianum* Boiss. a été utilisée dans la médecine populaire comme remède de la dysentérie. L'importance de la décoction des racines est considérable à ces applications en tant que dépuratif. Les extraits des galles sont utilisés pour le tannage des cuirs.

Les parties utilisées de la plante sont les feuilles, les branches et les racines (Hamidi, 2012).

Dans la région d'étude, toute la partie aérienne est utilisée sous forme de tisane comme dépuratif et la cueillette se fait au printemps jusqu'à l'été.

- **Constitution chimique**

Des travaux récents réalisés par Trabelsi et *al.*, (2012, 2014) ont montré la présence de gallocatéchine, l'épigallocatéchine et l'épigallocatéchine-3-0-gallate ayant une activité antioxydante puissante.

I-2- Matériel animal

Des souris Swiss albinos mâles (poids moyen : 30 g) et femelles (poids moyen : 25g), provenant de l'Institut Pasteur d'Alger ont été utilisées pour la récente étude. Tous les animaux possèdent un accès libre à l'eau et à l'alimentation et sont maintenus dans un environnement de 12 heures lumière : 12 heures d'obscurité, à température ambiante ($23 \pm 2^\circ\text{C}$).

II- MÉTHODES

II-1- L'enquête ethnobotanique

II-1-1- Cadre géographique de la zone d'étude

Les sites repérés dans la présente étude font partie de la wilaya de Biskra, située au sud-est de l'Algérie, entre l'Aurès et les Zibans, et couvre une superficie de près de 2 167,20 km². Cet emplacement est un point stratégique car c'est la porte du désert du Sahara.

La région de Biskra est célèbre pour ses dattes, considérées par certains comme les meilleures du monde.

Les cinq emplacements choisis pour collecter les données se trouvent à des emplacements différents:

- Chetma est située à l'est-nord-est de la capitale Biskra, dans la basse vallée de l'Oued Abiod, et est la plus proche de celle-ci ;
- Zeribet El Oued à l'extrême est ;
- Baniane, un village de la région de M'Chouneche, à l'est de Biskra ;
- Ain Zaatout dans la région d'El Kantara, au nord de celle-ci ;
- Ouled Djellal, au sud-ouest (Fig. 15).

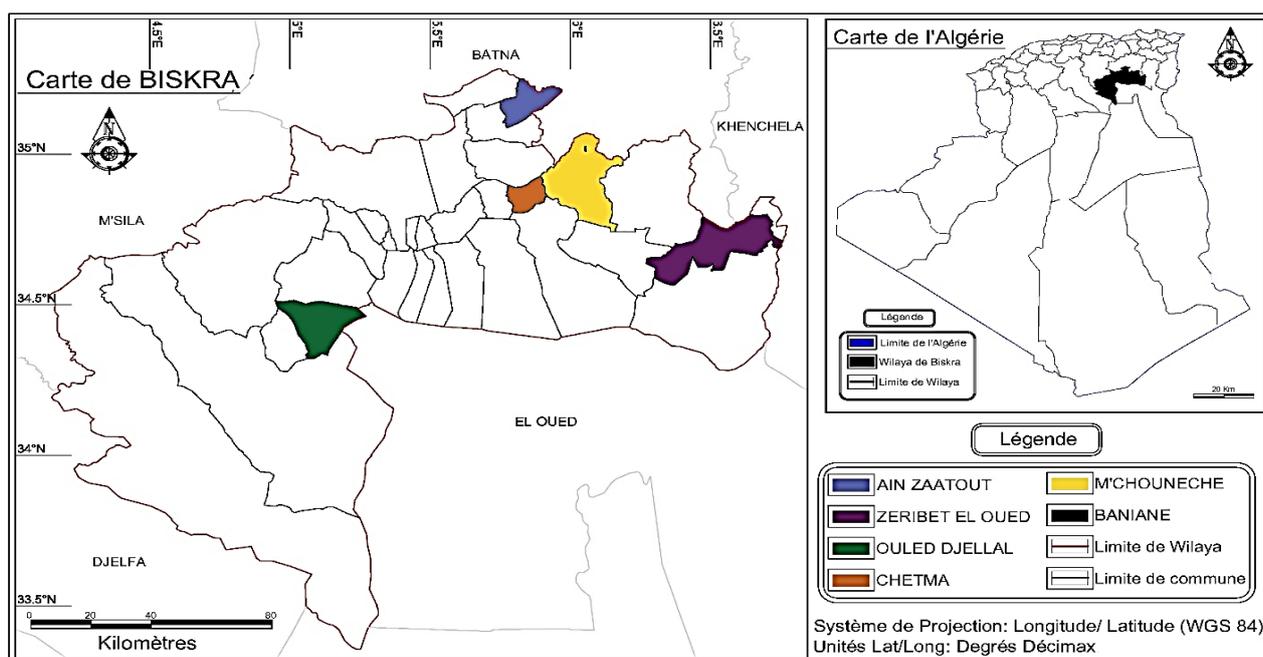


Figure 15. Localisation géographique de la zone d'étude.

II-2- Méthodes chimiques

II-2-1- Préparation des extraits bruts

Les extraits bruts des plantes ont été préparés par dissolution de 10 g de la matière végétale broyée et dégraissée dans 100 ml du solvant. Après une simple macération de 24 heures à température ambiante, le mélange est filtré. L'opération est répétée trois fois avec renouvellement du solvant toutes les 24 heures. Les fractions filtrées à l'aide d'un papier filtre Whatman N °1 ont été regroupées, évaporées à sec et conservées à 4 °C jusqu'à l'analyse. Les rendements d'extraction ont ensuite été calculés en utilisant l'équation suivante:

$$R(\%) = (M1/M0) \times 100$$

Où M1 est la masse d'extrait récupérée exprimée en grammes et M0 est la masse du végétal utilisé pour l'extraction, exprimée en grammes.

Trois systèmes de solvants différents ont été utilisés pour la macération : MeOH-H₂O (70:30), EtOH-H₂O (70:30) et Acétone-H₂O (70:30) aux stades floraison et végétatif. L'étude dans ces deux stades différents a pour but de déterminer la période du développement dans laquelle les feuilles sont plus riches en principes actifs et donc de meilleure qualité médicinale.

II-2-2- Dosage des polyphénols

La teneur en composés phénoliques totaux a été déterminée en utilisant la procédure de Folin-Ciocalteu telle que décrite par Li et *al.*, (2007) dont 200 µl de chaque extrait ont été mélangés à 1 ml du réactif de Folin-Ciocalteu (10%). Au bout de 4 minutes, 800 µl du carbonate de sodium ont été ajoutés.

L'absorbance du complexe bleu résultant a ensuite été mesurée à 765 nm, après une incubation de 2 heures à la température ambiante dans l'obscurité.

Les résultats ont été exprimés en milligramme d'équivalent d'acide gallique par gramme de matière sèche (mg EAG/g MS). Des mesures en triple ont été prises pour tous les échantillons.

II-2-3- Dosage des flavonoïdes

La teneur totale en flavonoïdes a été déterminée par un dosage colorimétrique selon Bahorun *et al.*, (1996). Une aliquote de 1 ml des échantillons a été ajoutée à 1 ml d'une solution d' AlCl_3 fraîchement préparée (2%). Après 4 min d'incubation à température ambiante, l'absorbance a été mesurée à 430 nm.

Les résultats ont été exprimés en milligramme d'équivalent de quercétine par gramme de matière sèche (mg EQ / g MS). Les échantillons ont été analysés en triple.

II-2-4- Mesure de l'activité antioxydante

L'activité antiradicalaire du DPPH a été estimée à l'aide de la méthode de Boumarfeg *et al.*, (2012). Les échantillons ont été dilués dans du méthanol pur à différentes concentrations, puis 1950 μl d'une solution radicalaire de DPPH (0,0025%) ont été ajoutés à 50 μl de chaque échantillon. Les solutions résultantes ont été incubées dans l'obscurité à température ambiante pendant 30 min. L'absorbance a ensuite été lue à 517 nm. L'acide ascorbique a été utilisé comme contrôle positif. L'activité antiradicalaire a été exprimée en IC_{50} (mg / ml).

L'inhibition du radical DPPH a été calculée à l'aide de l'équation suivante:

$$\text{DPPH scavenging effect (\%)} = \left(\frac{A_0 - A_1}{A_0} \right) \times 100$$

Où A_0 est l'absorbance du contrôle à 30 min et A_1 est l'absorbance de l'échantillon à 30 min. Tous les échantillons ont été analysés en triple.

II-2-5- Analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La composition phénolique des extraits bruts a été déterminée par HPLC au Centre de Recherche scientifique et technique en Analyses Physico-Chimique (CRAPC) de Bou Ismaïl (Tipaza). Elle a été réalisée à l'aide d'un chromatographe Young Line en phase liquide (YL9100) couplé à un détecteur UV-Vis à longueurs d'onde variables (YL9120). La séparation a été effectuée sur une colonne ZORBAX Eclipse XDB-C18 de 150 mm x 4,6 mm, 5 μm .

La phase mobile contenait deux solvants: une solution de H_2O acidifiée avec 1% d'acide acétique (solvant A) et du méthanol pur (solvant B). L'échantillon a été dissous dans H_2O et

filtré à travers un filtre millipore de 0,45 µm. Le débit a été maintenu à 1 ml / min. Le programme du gradient était le suivant: (95% A / 5% B) (0-5 min), (5% A / 95% B) (5-55 min), (95% A / 5% B) (55 -56 min). Le volume d'injection était de 20 µl et les pics ont été effectués à 254 nm et identifiés en comparant les temps de rétention avec ceux d'étalons purs.

II-3- Étude de l'activité antidiabétique

II-3-1- Animaux et traitement diététique

Dans cette étude quatre groupes de souris albinos mâles et femelles ont été utilisés:

- **Groupe 1:** témoin négatif, non traité dont il y a quatre sous-groupes, les témoins négatifs normaux mâles, les témoins négatifs normaux femelles, les diabétiques mâles et les diabétiques femelles ;
- **Groupe 2:** témoin positif, diabétiques (mâles et femelles) traités par la metformine (Merck) (Fig. 17);
- **Groupe 3:** normaux traités (3 extraits, 3 doses pour chacun), mâles et femelles ;
- **Groupe 4:** diabétiques traités (3 extraits, 3 doses pour chacun), mâles et femelles.



Figure 17. Glucophage 500 mg (Metformine).

Les animaux ont été hébergés dans des cages standard en polypropylène et maintenus à température ambiante contrôlée ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) avec un cycle de 12:12 h de lumière et d'obscurité.

Toutes les souris ont reçu de l'eau ad libitum et de l'alimentation. Elles ont été gardées pendant deux semaines dans les conditions normales avant de commencer l'expérience.

II-3-2- Induction du diabète alloxanique

Des solutions salines d'alloxane monohydraté (Sigma-Aldrich) (Fig. 18) fraîchement préparées à une dose de 140 mg / kg du poids corporel ont été administrées par voie intrapéritonéale. Une solution sucrée de glucose (10%) a été administrée oralement pour éviter toute hypoglycémie mortelle immédiate pouvant survenir. La glycémie a été observée 20 h après alloxanisation. Les taux de glucose ont été observés quotidiennement pendant une semaine. Seules les souris présentant une hyperglycémie établie (comprise entre 220 et 330 mg / dl) ont été incluses pour les traitements ultérieurs.

Les animaux ont été nourris avec le même régime alimentaire standard et l'eau ad libitum. Ils ont été mis à jeun pendant une nuit avant l'expérience, en donnant uniquement l'accès à l'eau.



Figure 18. Alloxane monohydrate.

II-3-3- Préparation et administration des extraits des plantes

Pour l'évaluation de l'activité antidiabétique, trois doses ont été préparées à partir de chaque extrait éthanolique des trois plantes (Tableau. 9) en les dissolvants dans une solution saline d'NaCl (0.9 %). La toxicité de ces plantes a été étudiée avant l'expérience et une dose unique des extraits a été administrée aux animaux mâles et femelles des groupes normaux et

diabétiques, par voie orale (gavage) d'une façon journalière, jusqu'à la fin de l'expérience (après sept jours).

Les groupes témoin négatif (mâles et femelles) ont reçu une solution saline normale uniquement (200 ul, *per os*).

Les groupes témoin positif (mâles et femelles) ont été traités par la metformine (100 mg/kg du poids corporel / jour, *per os*), un médicament hypoglycémiant oral.

Tableau 9. Doses testées pour chaque plante.

Espèces	Posologie (mg/kg/j)
<i>Limoniastrum guyonianum</i> Boiss.	120, 250, 500
<i>Zygophyllum cornutum</i> Coss.	250, 500, 750
<i>Peganum harmala</i> L.	80, 120, 250

II-3-4- Estimation de la glycémie

La glycémie a été mesurée avant et suite à l'administration des différentes solutions après 2 h, 4 h, 6 h, 24 h et 168 h (7 jours) chez tous les groupes des souris par la méthode de glucose oxydase, en utilisant un glucomètre.

II-4- Techniques statistiques

II-4-1- Analyse des données ethnobotaniques

Les données inscrites sur des fiches brutes ont été saisies et traitées par le logiciel tableur Excel Version 2013 qui a permis d'établir leurs valeurs du Facteur de Consensus Informateur (ICF: Informant Consensus Factor) et les Valeurs d'Utilisation (UV: Use Values) pour être présentés sous forme des tableaux et des histogrammes.

II-4-1-1- Informant Consensus Factor (ICF)

Pour vérifier l'homogénéité de l'information et le degré d'accord des informateurs sur les thérapies rapportées, le facteur de consensus informateur (Heinrich et *al.*, 1998) a été calculé selon la formule suivante:

$$ICF = \frac{Nur - Nt}{Nur - 1}$$

Où :

- Nur : Nombre de fois d'utilisation pour une catégorie d'un traitement ;
- Nt : Nombre total des plantes mentionnées pour traitement.

Si les valeurs sont proches de zéro, les plantes sont choisies au hasard par les informateurs ou sont en désaccord sur les thérapies proposées pour la catégorie de maladie donnée. Si les valeurs sont proches de un, les plantes médicinales sont présumées efficaces pour traiter une certaine maladie et les informations sont échangées entre les informateurs (Gazzaneo et *al.*, 2005).

II-4-1-2- Use Value (UV)

Une autre méthode quantitative (Trotter et Logan, 1986) a été utilisée pour démontrer l'importance de chaque espèce utilisée localement (la valeur d'usage). Elle a également été calculée selon la formule suivante:

$$UV = \frac{U}{N}$$

Où :

- UV : Valeur d'utilisation d'une certaine espèce ;
- U : Nombre d'usage par personne ;
- N : Nombre total d'informateurs.

II-4-2- Analyse des données phytochimiques

Les tests ont été exécutés en triple et exprimés en moyenne \pm erreur standard (ES). Une analyse de variance unidirectionnelle (ANOVA) avec le test de Newman-Keuls ont été réalisés pour détecter toute différence significative entre les plantes, les solvants et les stades de développement à un seuil de signification $P < 0,05$, à l'aide de XLSTAT 2016.

II-4-3- Analyse des données antidiabétiques

Les données ont été exprimées en tant que moyenne \pm erreur standard (ES). L'importance de réduction de la glycémie produite par les extraits par rapport aux souris normales et témoins a été déterminée en appliquant une ANOVA avec le test Newman-Keuls de comparaison multiple. Des valeurs de $P < 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives.

TROISIÈME CHAPITRE:
RÉSULTATS
ET DISCUSSION

I- ÉTUDE ETHNOBOTANIQUE

I-1- Résultats et discussion

I-1-1- Espèces identifiées

La présente étude a permis d'identifier 77 espèces appartenant à 36 familles. Les familles les plus populaires étaient les Astéracées (14 espèces), les Lamiacées (12 espèces) et les Fabacées (4 espèces) (Fig. 19). D'autres études au Maroc ont montré les mêmes résultats où ces familles étaient les plus citées (El-Rhaffari et Zaid 2002, Daoudi *et al.*, 2015).

Ces résultats peuvent être expliqués par la similitude des conditions météorologiques dans la région, qui affecte fortement la distribution de certaines espèces de plantes. Selon les valeurs UV, les espèces les plus connues au sein de la population étaient *Artemisia herba-alba* Asso (0,97), *Rosmarinus officinalis* L. (0,92), *Thymus vulgaris* L. (0,83), *Juniperus phoenicea* L. (0,76), *Eucalyptus camaldulensis* Dehnh. (0,72), *Atriplex halimus* L. (0,65), *Pistacia lentiscus* L. (0,63), *Teucrium polium* L. (0,58), *Quercus ilex* L. (0,44) et *Phoenix dactylifera* L. (0,41).

Certaines espèces sont largement répandues dans la région et scientifiquement approuvées pour avoir un effet bénéfique, mais ne sont pas très utilisées comme *Zygophyllum cornutum* Coss. et *Limoniastrum guyonianum* Boiss. (0,15).

D'autres plantes sont connues comme des légumes sans aucune information sur leurs effets thérapeutiques, comme *Taraxacum officinale* F.H.Wigg. et *Matricaria chamomilla* L.

Certaines autres espèces de la région ont été citées par la population, mais elles ne sont pas utilisées et se sont révélées scientifiquement toxiques pour les humains et même pour les animaux.

D'autres espèces sont connues comme des plantes médicinales et peuvent être toxiques en même temps si elles sont utilisées par voie orale ou sans précaution, comme *Peganum harmala* L., *Colocynthis vulgaris* (L.) Schrad et *Nerium oleander* L.

Certaines espèces ont démontré scientifiquement de nombreux effets bénéfiques, mais sont peu connues par la population locale car elles sont peu répandues, comme *Urtica dioica* L. Les utilisations traditionnelles détectées détaillées sont également présentées (Tableau. 10).

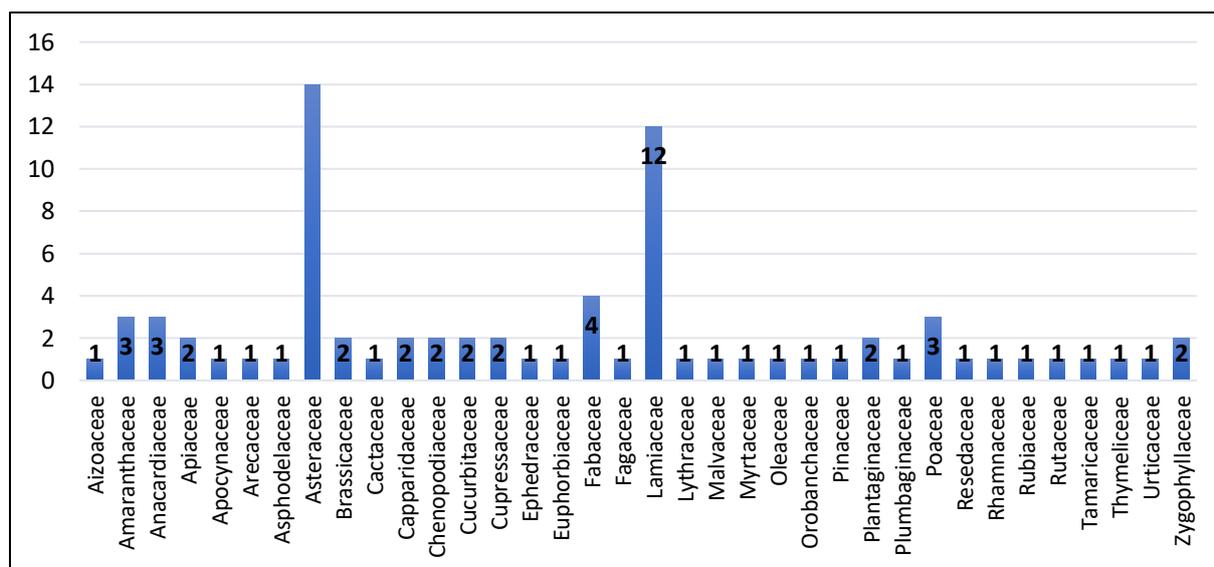


Figure 19. Nombre des espèces utilisées selon les familles identifiées.

Tableau 10. Liste des familles des plantes médicinales issues de l'enquête ethnobotanique avec les informations correspondantes.

Famille	Espèces	Nom vernaculaire	PU	MPA	Utilisation traditionnelle	Utilisations prouvées scientifiquement	UV
Asteraceae	<i>Artemisia herba-alba</i> Asso	الشيح Chih إيزري Izri	PA	Décoction ou infusion (voie orale), poudre bue avec de l'eau ou macérée dans l'huile d'olive (gouttes aux oreilles, pomade).	Antidiabétique, antispasmodique, anxiolytique, antitussif, maladies de l'oreille, troubles digestifs, carminatif, antiasthmatique, anti-rhume, toux, antigrippal, vers de la estomac, intoxication alimentaire, gonflement des jambes, mauvaise haleine.	Anti-inflammatoire, anti-oxydant (Khelifi et al., 2013), hypoglycémique (Al-Shamaony et al., 1994), antibactérien (Akrouit et al., 2010).	0.97
	<i>Artemisia campestris</i> L.	تقوفت Tgouft هيوفت Hyofth ثاقوفت	PE FL	Décoction ou infusion (voie orale).	Troubles digestifs, grippe, carminatif, rhume,	Antioxydant, antibactérien (Akrouit et al., 2010), antitumoral	0.22

	Thagoufth			dysménorrhée, désintoxication.	(Akrouf et al., 2011).	
<i>Launaea resedifolia</i> (L.) Kuntze	الرقيم Rgim	F	Décoction (voie orale).	Maladies digestives, antiseptiques, diurétiques, maladies de la peau.	Antibactérien, antifongique (Rashid et al., 2000a), insecticide, cytotoxique (Rashid et al., 2000b).	0.03
<i>Matricaria pubescent.</i> (Desf.) Sch. Bip.	القرطوفة gartoufa الوزوزة Ouezouaza	PA	Décoction ou poudre bue avec de l'eau (voie orale).	Troubles digestifs, antispasmodique, analgésiques, antiperitiques, antirhumatismal, anti-hypertenseur.	Antioxydant, antimicrobien (Metrouh-Amir et al., 2015), analgésique (Boutaghane et al., 2011).	0.10
<i>Anvillea radiata</i> Cosson & Durieu	النقد Nogd	FL FR G	Décoction, infusion ou poudre (voie orale).	Diabète, antispasmodique, antipyrétique, toux, douleurs abdominales, anti cholestérol, régime alimentaire.	Antidiabétique, antioxydant et anti- inflammatoire (Kandouli et al., 2017), antifongique (Askarne et al., 2012).	0.21
<i>Taraxacum officinale</i> F.H.Wigg.	التيفاف Tifaf	PE	Mangée fraiche	Légume.	Antioxydant, prooxydant, cytotoxique (Hu et Kitts, 2003).	0.01
<i>Scorzonera laciniata</i> L.	التالمة Talma	F	Mangée fraiche	Légume.	Antioxydant, antimicrobien (Hamdy et al., 2012), anti- inflammatoire (Hajjaj et al., 2013).	0.01
<i>Chamaem- elum nobile</i> (L.) All.	البابونج Babounej	PA	Décoction, infusion, macérée ou poudre mélangée au miel (voie orale).	Troubles digestifs, antirhumatismal, antigrippal, constipation, diarrhée, syndrome du côlon irritable, antidépresseur, maux de tête, sédatif et	Troubles inflammatoires et métaboliques (Zhao et al., 2014), antibactérien, anti- essaimage, formation d'anti- biofilm (Kazemian et al., 2015), antidiabétiques (Eddouks et al.,	0.39

				hypnotique, coloration des cheveux, régime.	2005), hypotenseur (Zeggwagh et <i>al.</i> , 2009).	
<i>Artemisia absinthium</i> L.	شجرة مريم Shajret Maryam	PA	Décoction, infusion, poudre ou sirop au miel (voie orale).	Inflammation de la peau, piqûres d'insectes, pellicules, inappétence, vers intestinaux, douleurs abdominales.	Antidépresseur, antioxydant (Mahmoudi et <i>al.</i> , 2009), analgésique, anti-inflammatoire (Ahmad et <i>al.</i> , 1992), hépatoprotecteur (Amat et <i>al.</i> , 2010), antimicrobien (Juteau et <i>al.</i> , 2003)	0.35
<i>Echinops spinosus</i> L.	تاسكرة Tassekra	R	Décoction, infusion (voie orale).	Antidiabétique, inflammation de la prostate.	Anti-inflammatoire (Rimbau et <i>al.</i> , 1999), antioxydant (Mohseni et <i>al.</i> , 2017).	0.09
<i>Anacyclus pyrethrum</i> var. depressus	القنطس Gantes	R	En poudre et cuit avec des œufs pour la toux, mastiqué aux douleurs dentaires, décoction au mal de gorge, poudre au miel pour la fertilité.	Toux, maux de gorge, douleurs dentaires, fertilité.	Antidépresseur (Badhe et <i>al.</i> , 2010), amélioration de la mémoire (Sujith et <i>al.</i> , 2012), potentiel sexuel (Sharma et <i>al.</i> , 2010), activité anticonvulsive et myorelaxante (Gautam et <i>al.</i> , 2011).	0.11
<i>Dittrichia viscosa</i> (L.) Greuter	الوذحة Owad'ha	PA	Poudre et macérée à l'huile d'olive.	Émollient, antirhumatismal, diurétique, calculs rénaux.	Antimicrobien (Blanc et <i>al.</i> , 2006), antiviral (Abad et <i>al.</i> , 2000), antifongique (Mamoci et <i>al.</i> , 2011)	0.01
<i>Filago spathulata</i> (C.Presl) Rchb.f	فتات لاجر Ftat Lahdjer	PA	Décoction, infusion (voie orale).	Désordres hépatiques, ictère.		0.01
<i>Silybum marianum</i>	شوك لحمار	R			Hépatoprotecteur (Madani et <i>al.</i> ,	0.04

	(L.) Gaertner	Shouk Lahmar		Décoction (voie orale).		2008), hypoglycémique (Maghrani <i>et al.</i> , 2004), antimicrobien (Mukarram Shah <i>et al.</i> , 2011).	
Lamiac- eae	<i>Rosmari- nus officinalis</i> L.	لكليل Lklil	FL FR	Décoction, infusion (oral), cuit à la vapeur et mélangé avec de l'huile d'olive pour arthrites, poudre au miel (voie orale), bain aux herbes.	Troubles digestifs, intestinaux et gastriques, anti- cholestérol, sédatif, migraine, arthrites et rhumatismes, antibiotique, apéritif, anémie, force des cheveux, beauté de la peau, culinaire comme condiment (viande, lait...).	Antimicrobien, antifongique (Angioni <i>et al.</i> , 2004), antioxydant, antidiabétique (Bakirel <i>et al.</i> , 2008).	0.92
	<i>Marrubium deserti</i> De Noe	الجعدة Ljaada الجعيدة Ejiida	PA FR	Décoction, poudre au miel (voie orale).	Antispasmodique, douleur abdominale, utérus (après la grossesse).	Antioxydant, antimicrobien (Ghedadba <i>et al.</i> , 2015), antiviral (Edziri <i>et al.</i> , 2012).	0.13
	<i>Ajuga iva</i> L.	الشندقورة Shandgour a	PA	Décoction, infusion et poudre à l'huile d'olive aux arthrites.	Diabète, troubles intestinaux, douleurs abdominales, sédatif, carminatif, tonique, antirhumatismal.	Effet hypoglycémique (El Hilaly et Lyoussi, 2002), antioxydant, hypolipidémique (Chenni <i>et al.</i> , 2007).	0.16
	<i>Marrubium vulgare</i> L.	مريوت Marriouet ثمريوث Thamriwt h مريوة Marrioua همروكت Hamroukt h	PA	Décoction, infusion, bain aux herbes.	Antipyrétique, toux, asthme, anémie, antileishmania (application locale).	Hypotenseur (El Bardai, 2004), antidiabétique (Boudjelal <i>et al.</i> , 2012), antibactérien (Masoodi, 2008), antioxydant (Stankovic, 2011), gastroprotecteur	0.42

					(Paula de Oliveira et <i>al.</i> , 2011).	
<i>Origanum vulgare</i> L.	المردقوش Mardkouc h	FL	Décoction, infusion.	Antidiabétique, antihypertenseur, régulation du cycle menstruel, améliorer la grossesse grippe, vers intestinaux, antipyrétique.	Antihyperglycémique (Lemhadri et <i>al.</i> , 2004), antifongique (Adam et <i>al.</i> , 1998), antimicrobien, antioxydant (ahin et <i>al.</i> , 2004) antimicrobien, antioxydant (Hajlaoui et <i>al.</i> , 2009).	0.2
<i>Mentha pulegium</i> L.	لفليو Fliou	PA	Décoction, infusion.	Grippe, toux, troubles digestifs, bronchite, douleur rhumatismal, condiment antidiabétique, douleurs dentaires, antirhumatismal, menstruations douloureuses, hyptoniques, toniques, antipyrétiques, eczéma, piqûres d'insectes et problèmes de peau, grippe.	Antimicrobien (Rota et <i>al.</i> , 2008), antifongique (Klarić et <i>al.</i> , 2017), antioxydant (Hamdy et <i>al.</i> , 2013).	0.16
<i>Thymus vulgaris</i> L.	الزعتر Zaatar	FL	Infusion, décoction, poudre au miel, cataplasme.	Ulcères peptiques, plaies cutanées et post- césariennes, douleurs abdominales, cicatrisation blessures.	Antioxydant, cytotoxique (Krimat et <i>al.</i> , 2014)	0.83
<i>Lavandula antineae</i> subsp. <i>antineae</i>	الخبزامي Khzama	PA	Infusion, décoction (oral), massage, cataplasme, bain, poudre à l'huile	Menstruations douloureuses, migraine, antirhumatismal, mémoire et problèmes nerveux.	Antioxydant, protection contre les dommages de l'ADN et activités antiamébiques (Tepe et <i>al.</i> , 2011), anti- inflammatoires	0.21

				d'olive et au sel aux voies urogénitales externes femelles.		(Tariq et <i>al.</i> , 1989), hypolipidémiques (Rasekh et <i>al.</i> , 2001), hypoglycémiques (Gharaibeh et <i>al.</i> , 1988).	
	<i>Teucrium polium</i> L.	الخيطة Khiyata هيزركث Hizkerth الشيحة Chiha	PA	Décoction, infusion (voie orale), poudre.	Grippe, menstruations douloureuses, douleurs abdominales, carminatif.	Antioxydant, antibactérien, antiprolifératif (Čanadanović-Brunet et <i>al.</i> , 2008), antiviral (Allahverdiyev et <i>al.</i> , 2004), antimicrobien (Mimica-Dukic et <i>al.</i> , 2004) antioxydant, antimicrobien (Riahi et <i>al.</i> , 2013).	0.58
	<i>Melissa officinalis</i> L.	الميليسا Melissa	FL FR	Décoction, infusion (voie orale).			0.09
	<i>Mentha rotundifolia</i> (L.) Hudson.	مقل السيف Mogl Essif	PA	Décoction, infusion (voie orale).			0.07
	<i>Thymus algeriensis</i> Boiss. & Reut.	مزوشن Mezzouch n	PE	Décoction, infusion (voie orale).	Diurétique, tuberculose, calculs rénaux, arôme (café).	Antioxydant (Zama et <i>al.</i> , 2007), inhibition de la précipitation de carbonate de calcium (Belarbi et <i>al.</i> , 2014)	0.24
Fabac- eae	<i>Astragalus armatus</i> subsp. <i>armatus</i>	لكداد Kdad لكتاد Ktad	PA	Décoction, infusion (voie orale), bain aux cheveux.	Antidiabétique, carminatif, douleur abdominale, asthme, antiseptique, troubles hépatiques, force des cheveux.	Antioxydant, anticholinestérase, antibactérien, phagocytaire (Labeled et <i>al.</i> , 2016).	0.25

	<i>Retama retam webb.</i>	الرتم Rtem	PA	Poudre avec de l'eau (cataplasme).	Antirhumatismal, plaies cutanées, piqûres de scorpion, morsures de serpents	Anti-inflammatoire (González-Mauraza et al., 2014), antiproliférante (Merghoub et al., 2011), antioxydant (Belmokhtar et al., 2014)	0.19
	<i>Hedysarum carnosum</i> Desf.	السلة Sella	PA	Mangée fraîche.	Légume.	Antioxydant, antimicrobien (Ben Salah et al., 2016), anthelminthique (Aissa et al., 2016).	0.02
	<i>Lupinus micranthus</i> Guss.	الترمس Termes	G	Poudre bue avec de l'eau.	Antidiabétique.		0.18
Amaranthaceae	<i>Anabasis articulata</i> (Forsk) Moq.	الباقل Bagel	PA	Décoction (voie orale), cataplasme.	Antidiabétique, eczéma.	Antidiabétique (Kambouche et al., 2009, Metwally et al., 2012), antioxydant (Benhammou et al., 2013)	0.12
	<i>Beta vulgaris</i> L.	السلق البري Selk Barri	PA	Mangée fraîche.	Légume.		0.05
	<i>Salsola vermiculata</i> L.	المليح Moullaih	FL G	Décoction (voie orale), poudre bue avec de l'eau.	Douleur abdominale, intoxication alimentaire.		0.1
Anacardiaceae	<i>Pistacia lentiscus</i> L.	الضرو Drau هيثكث Hithkth	E Rés FT FL	Décoction, infusion (voie orale), huile, feuilles cuites à la vapeur.	Asthme, toux, dyspepsie, ulcères d'estomac, rafraîchir l'haleine, rougeole.	Antioxydant, antimicrobien (Benhammou et al., 2008), activité anti-ulcéreuse gastrique et duodénale (Al-Said et al., 1986), antimutagène (Abdelwahed et al., 2007), antifongique (Kordali et al., 2003)	0.63

	<i>Rhus tripartitum</i> (Ucria) D.C.	الذمخ Dmakh	FT E	Écorces broyées avec de l'eau, fruits macérés.	Ulcères de la bouche, diarrhée.	Antioxydant (Itidel et al., 2013), ulcère gastrique (Ben Barka et al., 2017), antidiarrhéique (Ben Barka et al., 2016), antipaludéen, antimicrobien (Mohammed, 2015), anti-inflammatoire (Mahjoub et al., 2010).	0.01
Poaceae	<i>Avena sativa</i> L.	الشوفان Choufane الخرطال Khortal	FL G	Décoction, poudre (voie orale).	Antidiabétique, anti-cholestérol, anti-dépressif, sédatif, régime diabète, douleurs abdominales, hypotenseur, minceur, régime.	Antimicrobien (Maizel et al., 1964), antioxydant (Emmons et al., 1999).	0.11
	<i>Stipa tenacissima</i> L.	الحلفا Halfa	FL	Décoction, infusion (voie orale).	Antirhumatismal, arthrite, infections urinaires.	Antidiabétique (Jarald et al., 2008), diurétique (Sadki et al., 2010)	0.22
	<i>Cynodon dactylon</i> (L.) Pers	النجم Ndjem	RH	Décoction (voie orale).			0.09
Apocyn-aceae	<i>Nerium oleander</i> L.	الدفلة Defla	FL	Vapeur (voie vaginale aux femmes), cataplasme (plante fraîche, poudre), décoction (voie orale).	Antidiabétique, fertilité féminine, arthrose vertébrale, troubles de l'oreille.	Antidiabétique (Dey et al., 2015), antifongique (Hadizadeh et al., 2009), antimicrobien (Hussain et Gors, 2004), antioxydant, hépatoprotecteur (Singhal et Gupta, 2012) nutritionnel, antioxydant, antifongique (Lahmar et al., 2017), schistosomicide (Yousif et al., 2007)	0.18

	<i>Pergularia tomentosa</i> L.	الغلفة Ghalga	JL FL	Application locale du jus laiteux, décoction (voie orale), poudre (inhalation).	Anthelminthique, antirhumatismal, piqûres d'insectes et de scorpions		0.1
Chenopodiaceae	<i>Arthrophytum scoparium</i> L.	الرمث Remth	PA	Décoction, infusion (voie orale), poudre aux blessures, ulcère de l'estomac.	Antidiabétique, febrifuge, analgésique, blessures, grippe, ulcère de l'estomac.		0.2
	<i>Atriplex halimus</i> L.	الفطف Ktaf أرماس Armas	FL PA	Décoction, infusion (voie orale), poudre.	Antidiabétique, stimule la grossesse, kystes ovariens, troubles digestifs, désintoxication, sédatif, carminatif, énergétique et fortifiant, anémie, régulateur hormonal, cancers.	Antidiabétique (Chikhi et al., 2014), antioxydant (Benhammou et al., 2009).	0.65
Cucurbitaceae	<i>Colocynthis vulgaris</i> (L.) Schrad	الحنظل Handal الحدج Hdedj	FT FL	Catablasme (après chauffage, seul, ou avec de l'huile d'olive), décoction (voie orale).	Antidiabétique, antirhumatismal, bronchite, analgésique, plaies cutanées externes.	Antifongique (Hadizadeh et al., 2009), antidiabétique (Abdel-Hassan et al., 2000), analgésique, anti-inflammatoire (Marzouk et al., 2010).	0.21
	<i>Ecballium elaterium</i> (L.) A. Rich.	فقوس لحميل Faggous Lahmil	R FT	Jus de fruits (gouttes nasales), racine macérée dans l'huile d'olive (application	Jaunisse, antirhumatismal.	Anti-inflammatoire (Yesilada et al., 1988), antihépatotoxique (Agil et al., 1999).	0.03

				externe locale).			
Malvac- eae	<i>Malva sylvestris</i> L.	الخبيز Khobbaiz	PE	Mangée fraîche, décoction, infusion (voie orale), cataplasme	Carminatif, sédatif, arthrite et plaies, troubles digestifs, constipation, douleurs à l'estomac.	cicatrisation des plaies (Pirbalouti et <i>al.</i> , 2010), bactériostatique (Chzng et Wang, 2006), antioxydant (Samavati et <i>al.</i> , 2013).	0.33
Plumba- ginaceae	<i>Limoniast- rum guyonian- um</i> Boiss.	الزيتة Zyta	PA	Décoction, infusion	Dépuratif, anticancéreux, dysenterie.	Antioxydant, antibactérien, antifongique (Trabelsi et <i>al.</i> , 2012).	0.15
Rhamn- aceae	<i>Zizyphus lotus</i> (L.) Desf.	السدرة Sedra النقيق Nbeg	FL FT R	Infusion, décoction (voie orale), fruits mangés séchés.	Analgésique, sédatif, troubles du tube digestif, maladies du rein, arrêt de la chute des cheveux, constipation, maladies de la peau.	Antispasmodique (Borg et Chouchane, 2009), antiulcérogène (Wahida et <i>al.</i> , 2007), anti- inflammatoire (Borgi et <i>al.</i> , 2007).	0.25
Rutac- eae	<i>Haplophy- llum tubercula- tum</i> (Forssk.) Juss.	تفاح الجان Toffah Ljan الفيجل Fijel الفجل Fijl	PA	Décoction, infusion (voie orale, gargarisme), macéré dans de l'huile d'olive (gouttes auriculaires)	Sédatif, hypnotique, antispasmodique, épilepsie, douleurs abdominales, carminatif, maladies de l'oreille, parodontite.	Antibactérien, antifongique (Al- Burtamani et <i>al.</i> , 2005), nématocide (Onifade et <i>al.</i> , 2008).	0.16
Tamari- caceae	<i>Tamarix gallica</i> L.	الطرفة Tarfa	PA	Décoction, infusion (voie orale).	Diurétique, douleur abdominale.	Antioxydant, antimicrobien (Ksouri et <i>al.</i> , 2009).	0.07
Thymel- iceae	<i>Thymelea microphyll a</i> Coss.et Dur.	المثنان Metnane	PA	Décoction, poudre (voie orale).	Anthelminthique, constipation, douleur abdominale.	Antioxydant, antitumoral (Akrou et <i>al.</i> , 2011), antibactérien (Akrou et <i>al.</i> , 2010), action	0.05

						hépatoprotectrice (Aniya et <i>al.</i> , 2000).	
Urticac- eae	<i>Urtica dioica</i> L.	الحريق Horrayg القريص Korrays القراص Karras	PE	Infusion, décoction (voie orale), lotion pour les cheveux	Anémie, anti pellicules.	Antifongique (Hadizadeh et <i>al.</i> , 2009), antioxydant, antimicrobien, antiulcéreux, analgésique (Gülçin et <i>al.</i> , 2004), antiviral (Uncini Manganelli et <i>al.</i> , 2005), antiprolifératif (Konrad et <i>al.</i> , 2000), hypoglycémique (Kavalali et <i>al.</i> , 2011).	0.17
Zygopy- llaceae	<i>Zygophy- llum cornutum</i> Coss.	العقاية Aggay هبلقايت Habelgayt h	FL FR	Infusion, décoction (voie orale), poudre (seule) ou mélange avec du miel, cataplasme.	Antidiabétique, cicatrisation, antispasmodique, troubles digestifs.	Antioxydant (Belguidoum et <i>al.</i> , 2016), antidiabétique (Ayad et <i>al.</i> , 2012).	0.15
	<i>Peganum harmala</i> L.	الحرمل Harmal	PA	Infusion, décoction (voie orale), poudre (seule ou mélange avec de l'huile d'olive), cuite à la vapeur et mélange avec de l'huile d'olive, cataplasme, vapeur vaginale.	Antidiabétique, hypnotique, antispasmodique, antirhumatismal, épilepsie, syndrome du côlon irritable, douleurs osseuses et abdominales, fertilité féminine et utilisation après la grossesse (usage externe), régime.	Anti-inflammatoire, antioxydant, anti- cancer (Khlifi et <i>al.</i> , 2013), analgésique (Farouk et <i>al.</i> , 2008), antidiabétique (Singh et <i>al.</i> , 2008), antiviral et antibactérien (Edziri et <i>al.</i> , 2010).	0.20
Cactac- eae	<i>Opuntia ficus- indica</i>	الهندي Hindi الصبار Sabbar	FT T	Fruits (mangés), cataplasme.	Dysenterie, diarrhée.	Antioxydant, antiulcérogène (Galati et <i>al.</i> , 2003),	0.17

						diurétique (Galati et <i>al.</i> , 2002)	
Oleaceae	<i>Olea europaea</i> L.	الزيتون البري Zitoun Barri	FL	Décoction (voie orale)	Régulateur de la pression artérielle.	Antihypertenseur, antiathérosclérotique (Somova et <i>al.</i> , 2003), antioxydant, antimicrobien (Lee et Lee, 2010).	0.21
Cappariaceae	<i>Capparis spinosa</i> L.	الكبار Kabbar هيلالوث Hilalouth	FL R FT	Décoction (voie orale), poudre.	Amincissant (pour le régime), appétitif, douleur abdominale, condiment.	Hépatoprotecteur (Aghel et <i>al.</i> , 2007), antioxydant (Siracusa et <i>al.</i> , 2011).	0.09
	<i>Cleome arabica</i> L.	النتينة Nouttaina	FL	Cataplasme.	Plaies externes.	Antioxydant (Djeridane et <i>al.</i> , 2010), anticancéreux (Tigrine et <i>al.</i> , 2013).	0.01
Ephedraceae	<i>Ephedra alata</i> subsp. <i>alenda</i>	العندة Alanda مونيط Maunidh	PA	Décoction, infusion (voie orale).	Cancer, troubles respiratoires et digestifs.	Antimicrobien, antiprolifératif, pro- apoptotique, cytotoxique (Danciu et <i>al.</i> , 2019)	0.24
Plantaginaceae	<i>Globularia alypum</i> L.	تاسلغا Tasselgha	PA	décoction, infusion (oral), lotion	Énergétique, dépurative, antipyrétique, douleur abdominale.	Hypoglycémique (Jouad et <i>al.</i> , 2002), antioxydant, antigénotoxique (Harzallah et <i>al.</i> , 2010).	0.11
	<i>Plantago coronopus</i> L.	التيفاف Tifaf	PE	Mangée fraiche	Légume.		0.03
Lythraceae	<i>Punica granatum</i> L.	الرمان البري Erromman e Elbarri	FL FT E	Décoction, infusion (voie orale), colorant naturel.	Anthelminthique, asthme, dysenterie.	Antioxydant, antipaludique, antimicrobien (Reddy et <i>al.</i> , 2007)	0.18
Cupressaceae	<i>Juniperus oxycedrus</i> L.	الطاقة Tagga	PA R Rés	Décoction (voie orale), Mastiqué.	Antidiabetic, hypotensive, menstruations douleureuses,	antimicrobien (Diğrak et <i>al.</i> , 1999), antioxydant,	0.15

					ulcère de l'estomac.	hypoglycémique (Loizzo et <i>al.</i> , 2007)	
	<i>Juniperus phoenicea</i> L.	العراار Araar زيمبا Zimba	FL FT	Infusion, décoction (voie orale), huile (massage), poudre, bain.	Antidiabétique, antirheumatismal, arthrites, stimulant digestif, douleurs de l'estomac, tête, menstruations douloureuses, inflammations de la peau, diarrhée et constipation, bronchites, cigarettes.	Hypoglycémique (Sánchez de Medina et <i>al.</i> , 1994), Antioxydant, antimicrobien (Miceli et <i>al.</i> , 2009), analgésique (Banerjee et <i>al.</i> , 2012).	0.76
Aizoac-eae	<i>Mesembryanthemum nodiflorum</i> L.	رحول Rahoul	PA	Fraiche, cataplasme.	Légume, piqûres d'insectes, plaies et brûlures.		0.01
Arecac-eae	<i>Phoenix dactylifera</i> L.	النخلة Nakhla	FT P N	Fraiche, fruits en poudre, sirop (fruits), pollen au miel, noyaux grillés en poudre.	Énergique, fortifiant, émoulliant, hypotenseur, anémie, fertilité, noyaux pour préparer le «k'hol» améliorant la vue, culinaire.	Antioxydant, anti-inflammatoire, anti-tumeur, antidiabétique (Rahmani et <i>al.</i> , 2014), améliore les facteurs de fertilité (Mehraban et <i>al.</i> , 2014).	0.41
Fagac-eae	<i>Quercus ilex</i> L.	البوط Ballout	FT E R	Décoction (voie orale).	Antidiabétique, troubles digestifs, incontinence et mictions fréquentes.	Antioxydant (Custódio et <i>al.</i> , 2015)	0.44
Asphodelaceae	<i>Asphodelus tenuifolius</i> Cav.	البرواق Berouag	FL	Décoction (voie orale, gouttes auriculaires).	Antidiabétique, inflammation de l'oreille (otite).	Hypotenseur, diurétique (Aslam et <i>al.</i> , 2016), antibactérien, antioxydant (Laouini et <i>al.</i> , 2015).	0.17
Myrtac-eae	<i>Eucalyptus camaldulensis</i>	الكاليتوس Kalitousse	FL	Décoction (voie orale),	Troubles respiratoires	Antimicrobien (Babayi et <i>al.</i> , 2004), anti-	0.72

	<i>lensis</i> Dehnh.			vaporisée et inhalée.	(asthme, bronchite...).	dermatophyte (Falahati et <i>al.</i> , 2005).	
Apiac- eae	<i>Ferula communis</i> L.	الكلكة Kalkha	FT	Décoction (voie orale).	Troubles respiratoires, migraine.	Antimycobactérien (Mossa et <i>al.</i> , 2004), antiprolifératif (Poli et <i>al.</i> , 2005).	0.01
	<i>Thapsia garganica</i> L.	بونافاع Bounafaa درياس Diriass	PE	Cataplasme, en poudre et mélangé avec de l'huile d'olive.	Douleurs osseuses, fertilité féminine.	Antioxydant (Djeridane et <i>al.</i> , 2006).	0.12
Oroban- chaceae	<i>Cistanche phelypaea</i> (L.) Cout.	الجعفيل Jaafil	R	Poudre (voie orale avec de l'eau).	Antidiabétiques, troubles digestifs.	Antioxydant (Trampetti et <i>al.</i> , 2019).	0.05
Pinaceae	<i>Pinus halepensis</i> Mill.	الصنوبر Snouber	E (Db- gha) FT Rés FL	Décoction, infusion (voie orale), poudre à l'huile d'olive, mastiqueée.	Antirhumatismal, infections urinaires, ulcères d'estomac, toux, acidité gastrique.	Cicatrisation des plaies (Süntar et <i>al.</i> , 2012), inhibition des dommages au foie et aux reins induits par l'aspirine (Bouzenna et <i>al.</i> , 2016), antioxydant (Abdul- Hafeez et <i>al.</i> , 2014)	0.27
Reseda- ceae	<i>Reseda lutea</i> L.	ذنب لخروف Danb lakhrouf	PA	Infusion (voie orale).	Diurétique, insuffisance hépatique.	Cytotoxique (Radulović et <i>al.</i> , 2014).	0.01
Euphorb- -iaceae	<i>Euphorbia guyoniana</i> Boiss. & Reut.	اللبيبة Loubbaina	PA	Décoction (voie orale), cataplasme.	Douleurs abdominales, piqûres d'insectes, piqûres de scorpion.	Antibactérien (Amar et <i>al.</i> , 2012).	0.01
Brassi- caceae	<i>Moricondia arvensis</i> (L.) DC.	لكرم Kram	PA	Mangée fraiche.	Légume.	Antigénotoxique, antioxydant (Skandrani et <i>al.</i> , 2007).	0.02
	<i>Diploaxis harra</i> (Forssk.) Boiss.	البجيج Bajjigh	FL	Mangée fraiche.	Légume.	Antioxydant, antibiotique (Falleh et <i>al.</i> , 2013).	0.01

Rubiaceae	<i>Rubia peregrina</i> L.	الفوة Fou'a	PA	Décoction, infusion (voie orale).	Diurétique, troubles hépatiques, régulateur hormonal, anémie.	Antioxydant, antimicrobien (Ozgen et <i>al.</i> , 2003).	0.11
-----------	---------------------------	----------------	----	-----------------------------------	---	--	------

PU : Parties utilisées, MPA : Modes de préparation et d'administration, UV : Use value, PE : Plante entière, PA : Partie aérienne, FL : Feuilles, FR : Fleurs, FT : Fruits, T : Tige, R : Racines, Rés : Résine, Rh : Rhizome, E : Écorce, G : Graines, JL : Jus laiteux, P : Pollen, N : Noyaux.

I-1-2- Utilisation des plantes selon l'âge, le niveau d'étude et le genre

L'utilisation des plantes médicinales dans la zone d'étude est répandue dans tous les groupes d'âge, avec une prédominance des personnes âgées de plus de 50 ans (61%), suivi du groupe d'âge de 30 à 50 ans (27%). Cependant, les personnes âgées de 20 à 30 ans (12%) ne comptent pas beaucoup sur la médecine traditionnelle pour leur santé (Tableau. 11).

Dans ce contexte, les mêmes conclusions ont été obtenues par de nombreux auteurs dans d'autres travaux (El Baghdadi, 1991 ; Ziyat et *al.*, 1997 ; Bouallala et *al.*, 2014 ; Jamila et Mostafa, 2014).

Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que les personnes âgées sont plus familiarisées avec la médecine traditionnelle à base des plantes que les jeunes, en raison de leur manque d'intérêt pour la phytothérapie et de leur méfiance en ses avantages.

Les remèdes naturels sont également très utiles pour les personnes âgées dans certains cas particuliers. Par exemple, à un âge aussi sensible, et dans le cas de certaines maladies, les médecins peuvent refuser de réaliser certaines opérations aux personnes âgées car leur corps fragile ne peut pas les tolérer, comme l'anesthésie ou certains médicaments qui peuvent être dangereux, voire mortels. Les médicaments naturels se sont aussi révélés efficaces au fil du temps, avec peu d'effets secondaires. Les personnes âgées de cette région croient profondément que si les herbes médicinales ne fonctionnent pas, elles ne nuiront pas.

D'un autre côté, il a été démontré que les femmes (77%) utilisent les plantes médicinales plus fréquemment que les hommes (23%).

Les mêmes résultats ont été trouvés par de nombreux autres auteurs (Benkhniq et *al.*, 2011 ; El Hafian et *al.*, 2014).

Ces données semblent être logiques pour plusieurs raisons. Les femmes sont généralement intéressées par le traitement de leurs enfants et par la santé de la famille entière. Ils sont

également plus intéressés par la beauté de leur peau, de leurs cheveux et de leur corps, et c'est ce qu'elles trouvent dans les herbes médicinales à moindre coût et sans dommage.

Les herbes médicinales accompagnent également les femmes dans la cuisine. Mais la raison la plus importante est peut-être la plus grande différence entre les hommes et les femmes, leur physiologie. Les femmes subissent plus de changements physiologiques et hormonaux que les hommes tout au long de leur vie. Menstruations, grossesse et symptômes connexes, allaitement et ménopause. Sans parler des tabous, les femmes de cette région préfèrent consulter des femmes médecins et cela n'est pas toujours disponible avec efficacité en même temps. Les femmes préfèrent utiliser des herbes médicinales pour se soigner et soigner leurs enfants. Certaines sont utilisées pour soulager la douleur, d'autres pour faciliter l'accouchement et d'autres pour produire du lait.

Compte tenu du niveau d'instruction, les résultats ont montré que les analphabètes dominent avec un pourcentage de 52%. Les valeurs diminuent ensuite à mesure que le niveau augmente. Les diplômés universitaires ont été la classe qui s'intéresse le moins à la médecine traditionnelle (11%). Les mêmes résultats ont été détectés par de nombreux auteurs. Orch et *al.*, (2015), du Maroc, ont constaté que 75% des informateurs sont des analphabètes. Cela explique que le transfert des médicaments à base des plantes tend à disparaître avec le développement générationnel et technologique, où il a été oublié et perdu. L'usage des médicaments modernes est devenu plus banal que d'habitude et certains jeunes pensent que les herbes ne peuvent remplacer les médicaments modernes et que chacun devrait prendre sa place. Ils estiment également que les herbes ne doivent pas être utilisées sans quantités exactes et qu'un diagnostic médical doit d'abord être établi pour déterminer la source et la nature de la maladie, étant donné que la plupart des traitements traditionnels sont établis par autodiagnostic.

Tableau 11. Statut personnel des informateurs locaux (n = 500).

Statut personnel des informateurs	Nombre	Pourcentage (%)
Genre		
Mâle	115	23 %
Femelle	385	77 %
Âge		
20-30	60	12 %
30-50	135	27 %
50 et plus	305	61 %

Niveau d'éducation	260	52 %
Analphabète	105	21 %
Primaire	80	16 %
Secondaire	55	11 %
Universitaire		

I-1-3- Parties utilisées et modes de préparation et d'administration

Les natifs de la région utilisent toutes les parties des plantes (écorces, feuilles, fruits, graines, fleurs, racines, tiges, résine, pollen, jus, rhizomes, parties aériennes ou la plante entière et même les noyaux). Mais les parties aériennes (27,7%) constituent la principale composante utilisée, notamment les feuilles (24,1%) et les fruits (12,5%), suivies par la plante entière (8,03%), les racines (8,03%), les fleurs (5,4%) et les écorces. (4,5%), avant ou après séchage.

Cette grande diversité dans l'utilisation des parties de la plante indique la connaissance relative des fractions bénéfiques de la plante et sa distinction entre nuisibles, toxiques ou moins bénéfiques. La plupart des plantes médicinales sont permanentes et disponibles toute l'année et en particulier lorsque les conditions pluviométriques sont favorables, mais leur collecte par la population locale est souvent effectuée au printemps par rapport aux autres saisons.

La majorité des remèdes sont préparés sous forme de décoction ou d'infusion et sont principalement pris par voie orale. Mais selon l'enquête, de nombreux informateurs ont déclaré que l'infusion est préférable dans de nombreux cas car elle préservait les propriétés médicinales et les principes actifs de la plante, ce qui est scientifiquement correct. Des résultats similaires ont été trouvés dans les travaux de Chehema et Djebbar (2005) et de Ould El Hadj *et al.*, (2003). D'autres formes d'administration ont été signalées. Certaines plantes sont utilisées comme gouttes pour les oreilles ou le nez (macérées dans l'eau ou en poudre et mélangées à l'huile d'olive), lotion pour les cheveux ou le corps, vapeur inhalée ou en poudre et cataplasme.

L'utilisation des espèces pour différents traitements n'est pas toujours singulière et un mélange de plusieurs espèces de plantes est souvent utilisé pour un traitement donné. La majorité des plantes médicinales sont utilisées seules, mais certaines espèces sont combinées à d'autres ingrédients pour augmenter l'efficacité du traitement, comme l'huile d'olive, le jus de citron, le lait et le miel.

I-1-4- Maladies traitées

Les résultats montrent que la plupart des valeurs ICF sont élevées, ce qui indique l'utilisation effective des remèdes traditionnels et l'échange sain d'informations entre les habitants de la zone d'étude, en particulier entre les femmes. Il indique également l'importance de la médecine traditionnelle au sein de la population.

Les troubles hormonaux chez les femmes et les problèmes liés à la grossesse (0,97), puis les problèmes respiratoires (0,96) ont été les plus traités (Tableau. 12). Viennent ensuite les problèmes osseux et musculaires (0,93), les troubles digestifs et de fertilité (0,92). Ces résultats confirment les conclusions précédentes étant donné que les femmes constituent la catégorie la plus courante en médecine alternative pour les raisons expliquées. Les herbes les plus connues entre les femmes (herbes féminines) sont *Atriplex halimus* L. pour le traitement des kystes, du cancer du sein et la régulation des troubles hormonaux, *Juniperus phoenicea* L., *Origanum vulgare* L. et *Lavandula antineae* subsp. *antineae* pour les menstruations douloureuses, et le pollen du palmier pour réguler le cycle menstruel et améliorer la fertilité.

Les problèmes respiratoires, musculaires, osseux et digestifs sont généralement courants et faciles à diagnostiquer à partir de leurs symptômes évidents. Les troubles digestifs et respiratoires ont occupés la première place dans de nombreux autres ouvrages (Ould El Hadj et al., 2003 ; Chehma et Djebbar, 2005). Les maladies chroniques telles que le diabète, le cancer et l'hypertension, qui prolifèrent largement au sein de la population, ont également montré des valeurs élevées d'ICF.

Les valeurs ICF les plus basses ont été enregistrées pour les maladies généto-urinaires / rénales (0,42) et infectieuses (0,14). L'analyse effectuée par El Rhaffari et Zaid (2002) a également montré les mêmes résultats où ces maladies sont classées au dernier rang. Les raisons pour lesquelles les pathologies généto-urinaires / rénales et infectieuses ont occupé la dernière position de l'analyse de l'enquête sont multiples. Premièrement, il n'y a peut-être pas beaucoup de plantes pour traiter ces maladies ou elles ne sont pas connues. Deuxièmement, ces troubles sont souvent difficiles et peuvent être contagieux, ce qui rend les personnes effrayées et les oblige à consulter des médecins spécialistes. Ensuite, leur autodiagnostic est difficile car les symptômes sont ambigus et peuvent être confondus, ce qui nécessite un diagnostic attentif basé sur une analyse médicale spéciale effectuée par le médecin lui-même.

Tableau 12. Catégories des maladies traitées et valeurs ICF.

Catégorie des maladies	Fréquence d'apparition	Nombre des espèces utilisées	Valeur ICF
Désordres digestifs	465	39	0.92
Problèmes respiratoires	401	18	0.96
Maladies cardiovasculaires / anémie	83	13	0.85
Maladies infectieuses	22	19	0.14
Troubles hépatiques	19	07	0.67
Maladies du système nerveux / anxiété	102	18	0.83
Os et articulations / muscles	319	23	0.93
Maladies dermatologiques / piquûres d'insectes, piquûres de scorpion	75	20	0.74
Troubles de l'oreille	17	04	0.81
Maladies des dents et de la bouche	20	06	0.74
Diabète	61	21	0.67
Cancer et kystes	37	05	0.89
Troubles hormonaux de la femme / problèmes liés à la grossesse	325	12	0.97
Maladies génito-urinaires / rénales	27	16	0.42
Problèmes de fertilité	52	05	0.92
Autres utilisations: alimentation, cosmétique, culinaire, régime, intoxication alimentaire,	301	33	0.89

inappétence, pellicules,
énergétique...

I-2- Conclusion

La fréquence d'utilisation des plantes médicinales dans la région de Biskra est très liée au profil des personnes interrogées.

Ainsi, les jeunes, par rapport aux personnes âgées, ne connaissent généralement pas les noms ni l'utilité de la majorité des espèces végétales.

Les femmes se sont montrées plus proches de la médecine traditionnelle que les hommes.

Les parties aériennes et les feuilles sont les parties les plus utilisées.

Les troubles hormonaux chez la femme et les problèmes liés à la grossesse, puis les troubles respiratoires, viennent en premier, suivis par les troubles osseux et digestifs.

De plus, ces résultats nous ont permis d'établir un catalogue des plantes médicinales, qui présente 77 espèces appartenant à 36 familles. Cet inventaire est une source d'informations qui contribuent à la connaissance de la flore médicinale et à la sauvegarde des utilisations populaires locales. Il peut également constituer une base de données pour l'évaluation des plantes médicinales en vue de la découverte de nouveaux principes actifs utilisables en pharmacologie.

En conclusion, l'étude a montré la connaissance relative des plantes médicinales dont l'efficacité scientifique a été prouvée et qui ne peut être sous-estimée. Les autres utilisations traditionnelles devraient être renforcées par d'autres études pour prouver leur efficacité. L'accent doit également être mis sur la méthode d'utilisation correcte, car la majorité des utilisateurs ont une idée sur la toxicité des plantes et le mode d'administration le plus approprié, interne ou externe, mais ne connaissent toujours pas les quantités exactes d'utilisation.

Ainsi, la culture des jeunes et l'expérience des parents doivent être associées pour revaloriser cette richesse naturelle.

II- CARACTÉRISATION PHYTOCHIMIQUE ET ACTIVITÉ ANTIOXIDANTE

II-1- Résultats

II-1-1- Rendements

L'analyse statistique a montré que les plantes présentent les rendements d'extraction les plus élevés au stade végétatif.

L'extraction avec 70% d'acétone a donné le rendement le plus élevé. *Z. cornutum* Coss. a obtenu le meilleur rendement, suivie par *P. harmala* L. et *L. guyonianum* Boiss. avec les valeurs $28.200 \pm 0,720\%$, $15,930 \pm 0,724\%$ et $13,450\%$, respectivement.

II-1-2- Composition en polyphénols et en flavonoïdes

La teneur en composés phénoliques et en flavonoïdes totaux varie considérablement en fonction des stades du développement, des solvants d'extraction et des espèces.

Le stade végétatif a montré la plus grande quantité en composés antioxydants pour les polyphénols et les flavonoïdes avec 70% d'acétone.

La moyenne des valeurs pour les polyphénols est de $51,279 \pm 0,174$ mg EAG / g MS au stade végétatif contre $42,182 \pm 0,172$ mg EAG / g MS au stade floraison et de $1,507 \pm 0,008$ EQ / g MS au stade végétatif, contre $1,189 \pm 0,006$ EQ / g MS en floraison, pour les flavonoïdes.

Mais, l'éthanol a été le meilleur par rapport au méthanol pour l'extraction des flavonoïdes.

D'autre part, l'analyse des résultats a indiqué que l'extrait de *P. harmala* L. contient la quantité des polyphénols et des flavonoïdes la plus élevée ($72,454 \pm 0,214$ mg EAG / g MS, $1,706$ mg EQ / g MS) que celle de *L. guyonianum* Boiss. ($36,774 \pm 0,215$ mg EAG / g MS, $1,275$ EQ / g MS) et de *Z. cornutum* Coss. ($30,965 \pm 0,211$ mg EAG / g MS, $1,062$ EQ / g MS), respectivement (Fig. 20, 21).

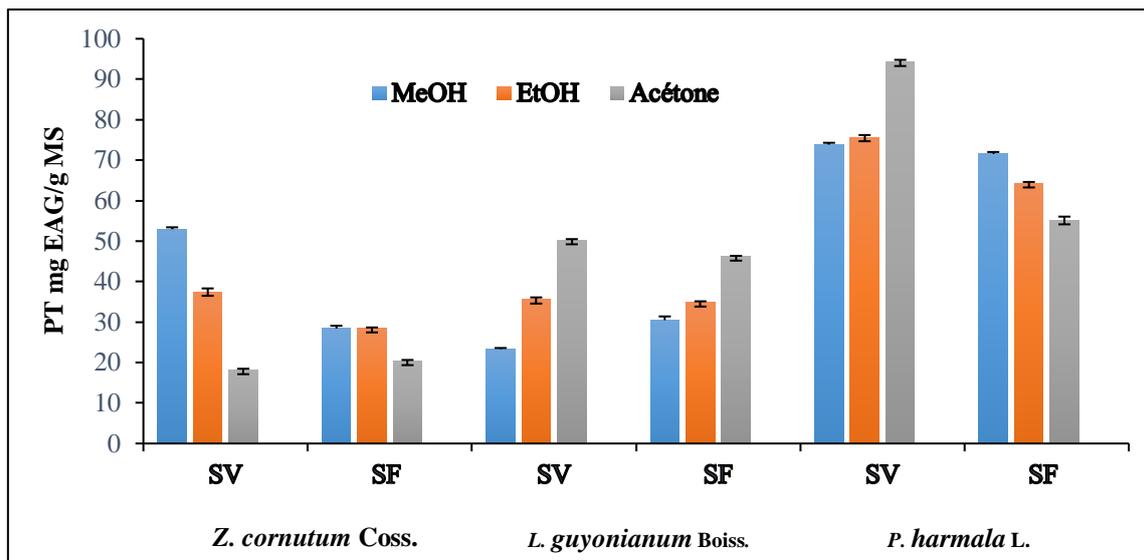


Figure 20. Teneur en composés phénoliques totaux (PT) obtenue pour les plantes en utilisant différents systèmes de solvants, aux stades végétatif (SV) et en floraison (SF). Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm ES de trois mesures.

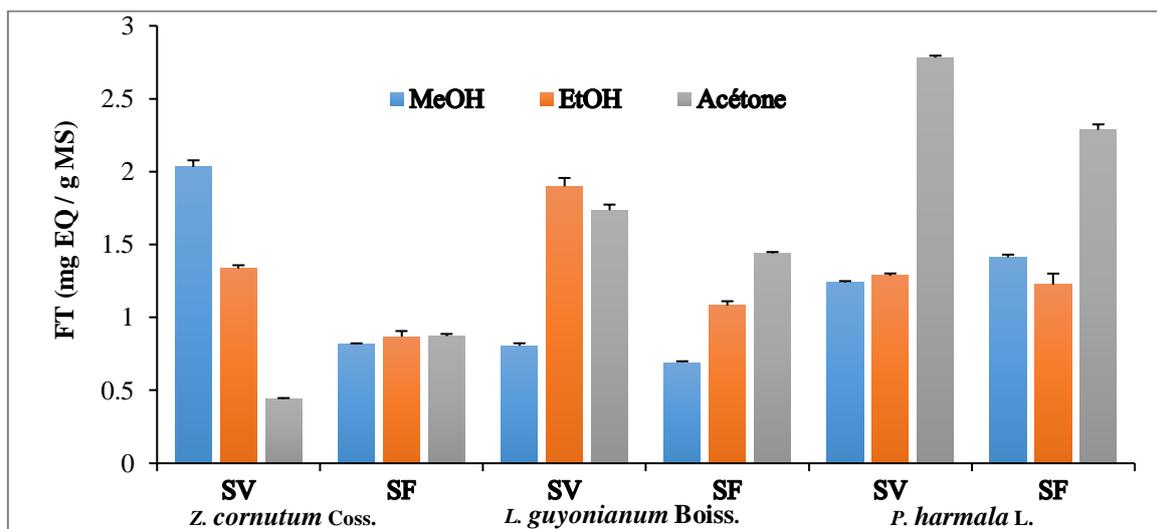


Figure 21. Teneur en flavonoïdes totaux (FT) obtenue pour les plantes en utilisant différents systèmes de solvants, aux stades végétatif (SV) et en floraison (SF). Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm ES de trois mesures.

II-1-3- Activité antioxydante

Les extraits bruts ont présenté une activité anti-radicalaire de DPPH significative plus élevée au stade végétatif ($1,415 \pm 0,068$ mg / ml) qu'en celui de floraison ($1,895$ mg / ml).

L'éthanol a été plus efficace ($1,425 \pm 0,066$ mg / ml) que l'acétone ($1,592 \pm 0,067$ mg / ml) et le méthanol ($1,948$ mg / ml). La meilleure activité a été exprimée par l'espèce *L. guyonianum* Boiss.

avec la valeur 1,451 mg / ml, suivi par *Z. cornutum* Coss. ($1,565 \pm 0,066$ mg / ml) et *P. harmala* L. ($1,949 \pm 0,067$ mg / ml), respectivement (Fig. 22).

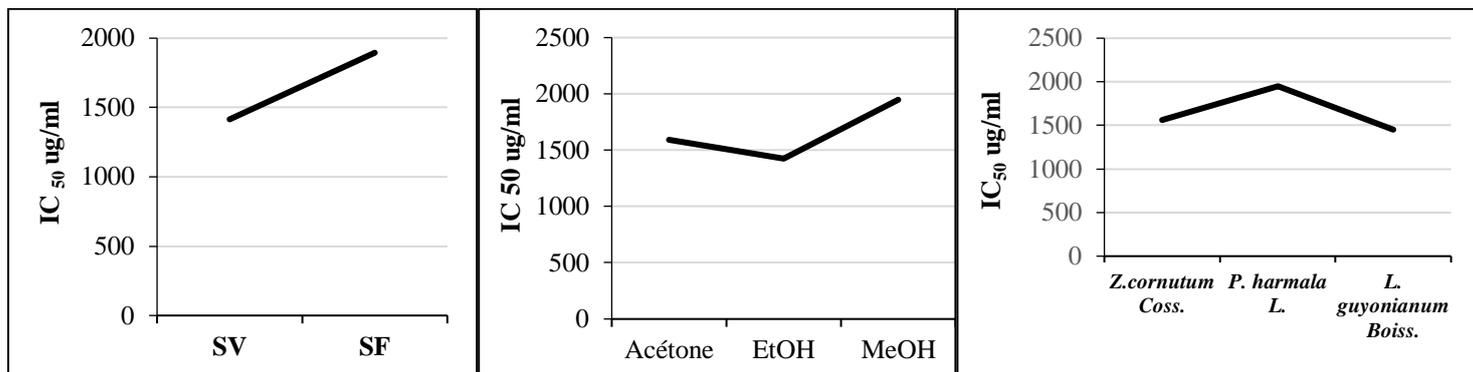


Figure 22. Effets du stade végétatif (SV) et floraison (SF), du solvant d'extraction et des espèces végétales sur l'activité de piégeage des radicaux du DPPH. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm ES de trois mesures.

II-1-4- Résultats de l'analyse chromatographique

L'analyse des profils chromatographiques en fonction du temps de rétention des étalons (Tableau. 13) a montré que quatre composés phénoliques ont été caractérisés à partir des extraits des feuilles de *L. guyonianum* Boiss. (acide gallique, vanillique, férulique et catéchine).

Trois composés ont été identifiés dans les extraits de *Z. cornutum* Coss. (acide gallique et 2,4-diméthoxy-trans-cinnamique et kaempférol).

Les extraits de *P. harmala* L. contenaient de l'acide gallique et caféique, de la quercétine et de la berbérine (Fig. 23).

Tableau 13. Temps de rétention des étalons des composés phénoliques analysés par HPLC.

	Standards	Temps de rétention (min)
01	Acide p-Coumarique	25.217
02	Acide 3-Hydroxy-4-Methoxycinnamique	28.287
03	Acide Caféique	20.523
04	Acide Férulique	26.460
05	Acide Gallique	5.352
06	Acide m-Anisique	33.037
07	Acide Oxalique	50.243
08	Acide Salicylique	30.747
09	Acide Syringique	21.967
10	Acide 2,4-Dimethoxy-Trans-Cinnamique	39.620
11	Acide Trans-Cinnamique	25.173
12	Acide Vanillique	22.693
13	Anthrone	48.360
14	Berbérine	29.317
15	Catéchine	21.553
16	Épicatéchine	22.503
17	Kaempférol	41.193
18	Myricétine	34.270
19	Quercétine	36.850
20	Résorcinol	10.403
21	Rutine	30.687

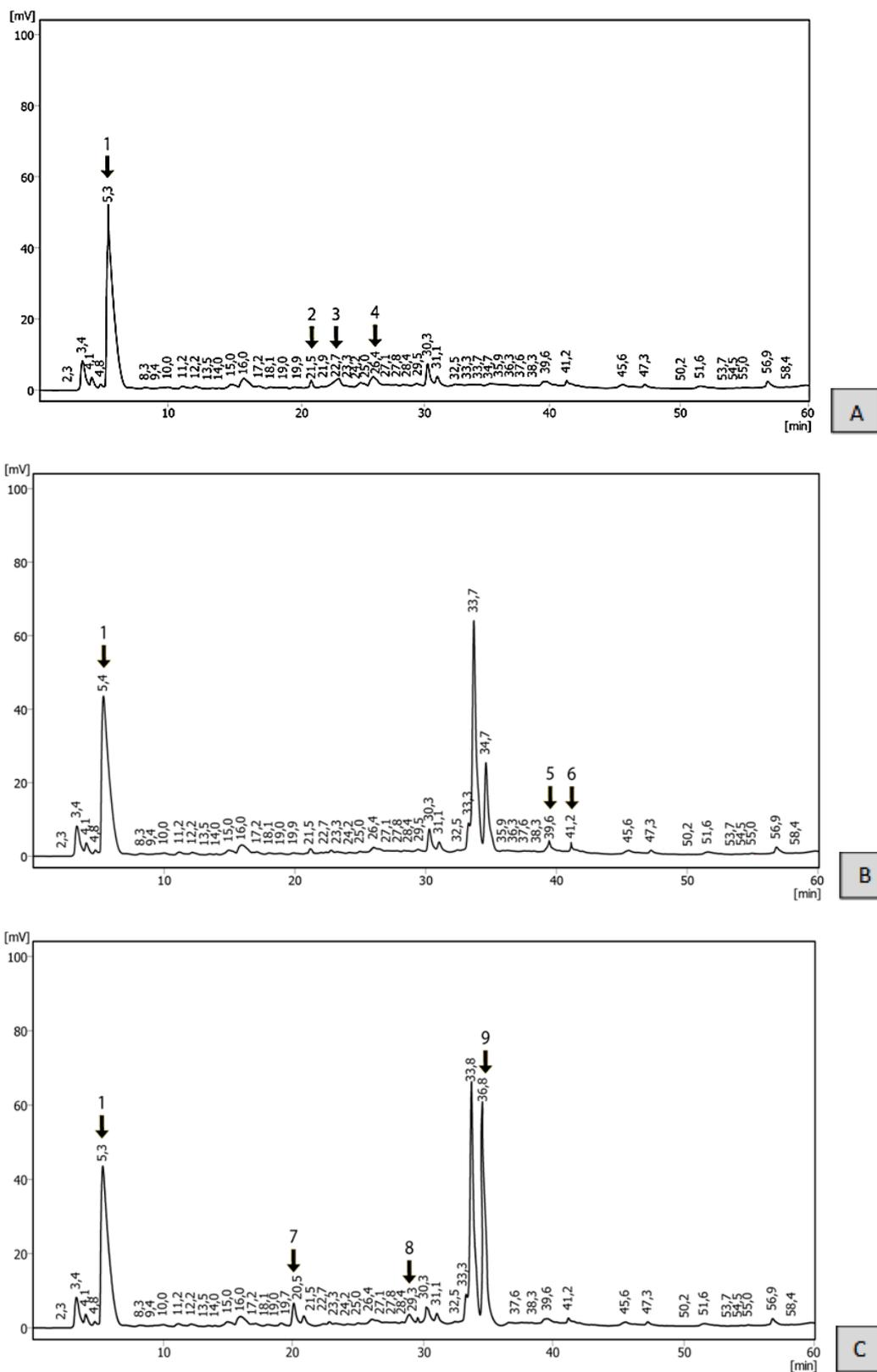


Figure 23. Chromatogrammes HPLC des extraits de *L. guyonianum* Boiss. (A), *Z. cornutum* Coss. (B) et de *P. harmala* L. (C) effectués à 254 nm: (1) acide gallique; (2) catéchine; (3) acide vanillique; (4) acide férulique; (5) 2,4-diméthoxy-trans-cinnamique; (6) kaempférol; (7) acide caféique; (8) berbérine; (9) quercétine.

II-2- Discussion

Étant donné l'importance thérapeutique des plantes médicinales attribuée à leurs propriétés anti-oxydante et anti-radicalaire (De las Heras et *al.*, 1998), qui occupent une place de premier ordre (Cai et *al.*, 2004 ; Manach et *al.*, 2005 ; Russo et *al.*, 2005 ; Boskou et *al.*, 2006 ; Bandyopadhyay et *al.*, 2007 ; Trichopoulou, et *al.*, 2007 ; Rahman, 2008), le but de cette étude était d'étudier certaines espèces de plantes qui sont traditionnellement utilisées pour traiter plusieurs maladies dans deux stades différents (végétatif et floraison), en utilisant trois systèmes de solvants pour l'extraction.

Les résultats ont montré que les rendements d'extraction, la teneur en composés phénoliques et en flavonoïdes totaux et l'activité antioxydante sont plus élevés au stade végétatif qu'en stade floraison. Les mêmes résultats ont été détectés avec Bouterfas et *al.*, (2013), qui ont constaté que la synthèse des polyphénols totaux et des tanins condensés est plus forte à la période végétative. Une des caractéristiques des polyphénols est de montrer une distribution très inégale entre les différentes espèces de plantes, en fonction de la variété et du stade d'évolution physiologique et en raison des conditions climatiques extrêmes (température élevée, salinité) (Falleh et *al.*, 2008).

En revanche, l'extraction à l'acétone 70% a présenté les meilleurs résultats face au méthanol et à l'éthanol dans toutes les analyses de l'étude, à l'exception de l'activité antioxydante dans laquelle l'éthanol était plus efficace. De nombreux auteurs ont confirmé que l'acétone est plus efficace que d'autres solvants organiques pour l'extraction d'anthénols antioxydants (González-Montelongo et *al.*, 2010 ; Gülcin, 2011 ; Kajdžanoska et *al.*, 2011 ; Quy et *al.*, 2013 ; Lien et *al.*, 2015 ; Mokrani et Madani, 2016). Dans ce contexte, Kallithraka et *al.*, (1995) ont trouvé que l'acétone 70% était le meilleur solvant pour extraire les composés phénoliques des pépins de raisin. L'acétone a la polarité la plus basse mais contient la plus haute teneur en composés phénoliques (Alasalvar et *al.*, 2006 ; Uma et *al.*, 2010).

Z. cornutum Coss. a présenté le rendement le plus élevé (28,200%) par rapport à *P. harmala* L. (15,930%) et *L. guyonianum* Boiss. (13,450%). Le rendement d'extraction dépend de plusieurs facteurs, de la durée, de la température et du solvant utilisé dans la méthode d'extraction (Su et *al.*, 2006 ; Kavita et *al.*, 2014). Le chauffage pourrait affaiblir le tissu végétal et les interactions phénol-protéine, phénol-polysaccharide. Par conséquent, davantage de composés phénoliques migreraient dans le solvant (Shi et *al.*, 2003).

L'estimation quantitative des composés phénoliques et des flavonoïdes dans les extraits des plantes testées a montré des résultats hautement significatifs à $p < 0,05$. *P. harmala* L. a présenté

les quantités les plus importantes en ces composés (72,400 mg EAG / g MS, 1,700 mg EQ / g MS), suivie par *L. guyonianum* Boiss. ($36,774 \pm 0,215$ mg EAG / g MS, 1,275 EQ / g MS) et *Z. cornutum* Coss. ($30,965 \pm 0,211$ mg EAG / g MS, 1,062 EQ / g MS), respectivement.

L'éthanol a été mieux que le méthanol pour extraire les flavonoïdes. Ces résultats sont conformes à ceux de Mokrani et Madani (2016) qui ont trouvé que 60% d'éthanol est meilleur que 60% de méthanol pour extraire les flavonoïdes de la pêche. L'éthanol extrait efficacement les flavonoïdes et leurs glycosides, les catéchols et les tanins. Le méthanol est préférable pour extraire les acides phénoliques et la catéchine. Cependant, l'acétone est le meilleur solvant pour extraire les protocyanidines et les tanins (Tan et al., 2013).

Le rendement obtenu pour la plante *Z. cornutum* Coss. est supérieur à celui obtenu pour la plante *P. harmala* L. mais les quantités des polyphénols et des flavonoïdes pour cette dernière sont supérieures à celles trouvées dans les extraits de *Z. cornutum* Coss. Cela s'explique par le fait que les molécules extraites de *Z. cornutum* Coss. appartiennent à une autre classe de métabolites secondaires et non aux polyphénols, comme les saponines.

Les résultats concernant l'activité antioxydante ont montré l'effet le plus fort au stade végétatif. Ce résultat est en corrélation avec les résultats de l'analyse précédente et peut être dû à la quantité, à la nature et à la structure des polyphénols synthétisés au cours de cette période. Le mécanisme de la réaction entre l'antioxydant et le radical DPPH dépend de la conformation structurelle de l'antioxydant (Kouri et al., 2007). Ce dernier réagit avec le radical DPPH en réduisant un nombre égal aux groupes hydroxyle portés par la molécule antioxydante (Bondet et al., 1997).

Par contre, les extraits éthanoliques ont l'effet le plus fort que l'acétone et le méthanol. Ceci peut s'expliquer par l'efficacité des composés phénoliques présents dans ces extraits comme les flavonoïdes et qui présentent un potentiel antioxydant élevé par rapport à ceux retrouvés dans les autres extraits. Comme l'éthanol est plus efficace que les autres solvants pour extraire les flavonoïdes (Kajdzanoska et al., 2011), leur qualité pourrait être la clé de cette différence observée.

L'activité antioxydante la plus importante est enregistrée pour *L. guyonianum* Boiss. avec la valeur 1,451 mg / ml, suivi par *Z. cornutum* Coss. ($1,565 \pm 0,066$ mg / ml) et *P. harmala* L. ($1,949 \pm 0,067$ mg / ml).

P. harmala L., même si sa teneur en composés phénoliques et en flavonoïdes était la plus élevée, son activité antioxydante était la plus faible. Ce résultat peut indiquer que l'activité antioxydante n'est pas obligatoirement en relation avec les quantités des molécules antioxydantes, qui sont normalement en corrélation selon de nombreux auteurs (Cai et al.,

2004 ; Smith et *al.*, 2004 ; Su et *al.*, 2006 ; Mariod et *al.*, 2009), mais par la qualité et l'efficacité de ces molécules. Cela peut également suggérer que l'effet antioxydant de la plante pourrait être dû à une synergie entre les polyphénols et d'autres composants. Ces résultats peuvent varier d'une espèce à une autre.

Il n'y a pas eu trop d'études sur les parties aériennes de la plante *P. harmala* L., presque toutes les études ont porté sur les graines. En comparaison avec nos résultats et selon Edziri et *al.*, (2010), les parties aériennes de *P. harmala* L. cultivées en Tunisie ont montré une activité antioxydante plus faible dans l'extrait méthanolique (6 mg / ml).

La teneur en polyphénols et en flavonoïdes de *Z. cornutum* Coss. (30,965 mg EAG / g MS, 1,062 EQ / g MS) et *L. guyonianum* Boiss. en rapport avec leur activité antioxydante ont été proches et semblent logiques. *L. guyonianum* Boiss. contenait plus de polyphénols et de flavonoïdes (36,774 mg EAG / g MS, 1,275 EQ / g MS) et s'est avéré avoir une meilleure activité de piégeage. Ces résultats peuvent indiquer que la qualité globale de leur composition chimique est probablement aussi proche.

Selon Belguidoum et *al.*, (2015), l'extrait hydroalcoolique brut de *Z. cornutum* Coss. contenait la quantité de 3,755 mg EAG / g MS de polyphénols et 1320,500 EQ / g MS de flavonoïdes, ce qui est inférieur à nos résultats mais présente une très bonne activité antioxydante. Plusieurs raisons peuvent influencer nos résultats, telles que la durée de la méthode d'extraction. En raison de Naczek et Shahidi (2006), les temps d'extraction longs augmentent les risques d'oxydation des polyphénols, ce que l'on peut éviter en ajoutant des agents réducteurs aux solvants d'extraction (Naczek et *al.*, 2005).

Une étude réalisée dans la région de la Libye par Mohammed et *al.*, (2013), a montré que l'espèce *L. guyonianum* Boiss. contient plus de composés phénoliques et de flavonoïdes totaux dans l'extrait éthanolique (361,04 mg EAG / g MS, 101,32 mg EQ / g MS) et une activité antioxydante supérieure (325,66 µg / ml). En Tunisie, selon Trabelsi et *al.*, (2012) et en comparant nos résultats, les quantités des polyphénols et des flavonoïdes n'étaient pas si éloignées des nôtres (57 mg EAG / g MS, 9,47 mg EQ / g MS), mais ont montré une activité antioxydante supérieure (4,68 µg / ml). Dans la même région (Tunisie), une autre étude réalisée par Bouzidi et *al.*, (2016) a montré des résultats différents. Il a été constaté que cette plante, même si elle contenait plus de polyphénols et de flavonoïdes que celle étudiée par Trabelsi et *al.*, (2012), son activité antioxydante était très réduite (2,3 mg / ml), ce qui confirme encore qu'il n'y a pas nécessairement de corrélation entre la teneur en polyphénols et en flavonoïdes et leur effet antioxydant.

La différence de la teneur en composés phénoliques entre les plantes (y compris les flavonoïdes) décrite dans la littérature peut être attribuée à plusieurs facteurs, à savoir la méthode d'extraction et la méthode de quantification. De plus, des facteurs climatiques et environnementaux (zone géographique et sécheresse), la période de récolte et le stade du développement de la plante peuvent également influencer sur l'estimation de la teneur en polyphénols et en flavonoïdes (Locatelli et *al.*, 2010).

L'analyse par HPLC a montré que quatre composés phénoliques ont été caractérisés à partir des extraits de *L. guyonianum* Boiss. (les acides gallique, vanillique et férulique et la catéchine). La composition chimique de cette plante a été étudiée précédemment par Trabelsi et *al.*, (2012) en Tunisie qui ont détecté six composés phénoliques (les acides gallique, 4-hydroxybenzoïque et 3,4-diméthoxybenzoïque, la gallocatéchine, la catéchine et l'épigalocatéchine-3-O-gallate). Dans une autre étude (Bouzidi et *al.*, 2016), cinq composés ont été identifiés (les acides gallique, procatéchique et trans-cinamique, méthyl-4-hydroxybenzoate et propyl-3,4,5 trihydroxybenzoate).

D'autre part, trois composés ont été identifiés dans les extraits de *Z. cornutum* Coss. (les acides gallique et 2,4-diméthoxy-trans-cinamique et le kaempférol). Selon Bencharif-Betina et *al.*, (2013), sept saponines de type ursane connues ont été identifiées par spectroscopie RMN-2D et par spectrométrie FAB-mas à partir de l'extrait méthanolique de la plante entière *Z. cornutum* Coss.

Les extraits des feuilles de *P. harmala* L. contenaient les acides gallique et caféique, de la quercétine et de la berbérine. L'harmaline est l'alcaloïde principal de cette plante et a été isolée pour la première fois par Gobel à partir de ses graines et de ses racines (Mahmoudian et *al.*, 2002). D'autres études ont montré que les alcaloïdes bêta-carboline et kinazoline sont des composés importants de *P. harmala* L. (Moloudizargari et *al.*, 2013).

Tous ces résultats indiquent que le profil phytochimique d'une plante est directement lié aux conditions de l'environnement, telles que le climat, la situation géographique, la température, la photopériode, le stade végétatif, etc. Ces facteurs influencent les voies de synthèse des composés actifs de la plante (Tsai et *al.*, 2008).

II-3- Conclusion

En conclusion, la présente étude des extraits bruts des espèces végétales *P. harmala* L., *Z. cornutum* Coss., *L. guyonianum* Boiss. a montré qu'elles contiennent des taux élevés en antioxydants variés tels que les acides phénoliques et la quercétine, avec un pouvoir antioxydant

plus fort au stade végétatif avec 70% d'EtOH. Il a également été constaté que l'activité antioxydante n'est pas obligatoirement en relation avec les quantités des molécules antioxydantes. Ces découvertes peuvent s'expliquer par la qualité et la nature des métabolites secondaires présents dans les extraits, qui peuvent agir en synergie ou par l'influence de la température sur l'efficacité des composés antioxydants. Le stade du développement, le solvant et la durée d'extraction et de conservation peuvent également influencer sur les résultats.

III- ACTIVITÉ ANTIDIABÉTIQUE

III-1- Résultats

III-1-1- Souris normales

➤ *Zygophyllum cornutum* Coss.

Les taux du glucose sanguin des souris normales recevant l'extrait hydro-éthanolique brut de *Z. cornutum* Coss. à des doses variables ont montré une réduction significative en fonction du temps, de la dose et même du genre (Tableau. 14).

Un effet hypoglycémique significatif a été observé pour toutes les doses testées (D1, D2 et D3), à 4 h, 6 h et 168 h après administration pour les doses (D2, D3) et à 168 h pour la dose D1, sachant que la réduction la plus remarquable du taux de glycémie a été marquée par la dose D3. Après 24 h, le taux de glycémie normal (à 0 h) a été revenu et l'extrait n'a montré aucun effet pour toutes les doses étudiées.

La différence entre les mâles et les femelles a été significative pour D2 et D3 dès la première heure d'administration jusqu'à la fin de l'expérience avec un effet plus puissant sur les souris mâles par rapport aux femelles.

Tableau 14. Effet de l'extrait de *Z. cornutum* Coss. sur les souris normoglycémiques.

Groupes	Sexe	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h	168 h
T	M	95.33 ± 5.03	97.50 ± 4.17	98.33 ± 1.02	99.50 ± 0.89	98.33 ± 4.16	98.83 ± 1.96
	F	94.67 ± 5.15	94.33 ± 4.77	96.33 ± 4.13	97.50 ± 3.58	98.17 ± 0.99	98.16 ± 0.99
D1	M	99.50 ± 1.87	99.83 ± 1.17	99.17 ± 0.98	100 ± 1.41	97.50 ± 1.38	94.33 ± 2.34 ^{b''}
	F	93.50 ± 5.09 ^a	93.50 ± 5.36 ^a	95.17 ± 4.83 ^a	96.33 ± 4.41 ^a	95.17 ± 3.43 ^a	95.17 ± 2.64 ^{b''}
D2	M	99 ± 2.45	99.33 ± 1.63	68.17 ± 2.32 ^{b'}	65.5 ± 2.88 ^{b'}	97.67 ± 2.50	74.83 ± 2.32 ^{b'}
	F	94 ± 5.33 ^a	95.17 ± 5.23	78.50 ± 3.62 ^{ab'}	77.17 ± 6.01 ^{ab'}	93.50 ± 4.76 ^a	81 ± 2.61 ^{ab'}

D3	M	99.83 ± 2.48	98.50 ± 1.87	44.33 ± 5.72 ^b	39.67 ± 6.74 ^b	98.33 ± 1.03	65.33 ± 3.61 ^b
	F	94.17 ± 5.95 ^a	93.33 ± 5.68 ^a	55.33 ± 5.47 ^{ab}	50.17 ± 4.83 ^{ab}	93.67 ± 6.06 ^a	72.83 ± 2.32 ^{ab}
One-way ANOVA	F	1.977	2.237	169	181.200	1.983	166.789
	P	0.083	0.051	< 0.0001	< 0.0001	0.082	< 0.0001

M: Mâle, F: Femelle, T: Témoin, D1: 250 mg, D2: 500 mg, D3: 750 mg ;

« a » correspond au sexe où les résultats sont significatifs ;

« b » correspond à la dose où les résultats sont significatifs.

➤ *Peganum harmala* L.

Les taux du glucose sanguin des souris normales recevant l'extrait hydro-éthanolique brut de *P. harmala* L. à des doses variables ont montré une réduction significative en fonction du temps et de la dose (Tableau. 15).

La dose D2 a provoqué une réduction significative de glycémie à 6 h et à 168 h uniquement. Par contre, la dose D3 a montré un effet significatif à partir de 4 h à 168 h. L'effet de la dose D1 a été significatif après 168 h seulement.

L'effet du genre a été significatif uniquement à 6 h pour les doses D1 et D2 et dès 4 h jusqu'à 6 h pour la dose D3. Cet effet a ensuite été disparu.

Tableau 15. Effet de l'extrait de *P. harmala* L. sur les souris normoglycémiques.

Groupes	Sexe	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h	168 h
T	M	95.33 ± 5.03	97.50 ± 4.17	98.33 ± 1.02	99.50 ± 0.89	98.33 ± 4.16	98.83 ± 1.96
	F	94.67 ± 5.15	94.33 ± 4.77	96.33 ± 4.13	97.50 ± 3.58	98.17 ± 0.99	98.16 ± 0.99
D1	M	96.50 ± 4.04	96 ± 5.51	96.50 ± 3.51	96.17 ± 4.17	97.83 ± 4.88	92.67 ± 5.96 ^{b''}
	F	92.67 ± 5.28	93.50 ± 5.36	92.50 ± 6.53	93.83 ± 4.96 ^a	95.83 ± 4.88	92.67 ± 6.19 ^{b''}
D2	M	97.67 ± 4.08	97.33 ± 3.27	98.50 ± 2.43	81.33 ± 6.77 ^{b'}	98.50 ± 3.51	76.83 ± 9.17 ^{b'}
	F	93.50 ± 8.92	94.83 ± 6.91	96 ± 5.22	87.17 ± 4.17 ^{ab'}	96.33 ± 4.27	82.83 ± 6.82 ^{b'}
D3	M	95.33 ± 7.39	93.17 ± 6.27	86.67 ± 6.28 ^{ab}	38 ± 10.08 ^b	91 ± 8.74 ^b	70.83 ± 7.33 ^b
	F	97.83 ± 5.08	98 ± 4.90	95.67 ± 3.20 ^{ab}	64.83 ± 6.15 ^{ab}	94 ± 5.29 ^b	75.50 ± 6.63 ^b
One-way ANOVA	F	0.558	0.725	4.392	81.817	1.594	18.802
	P	0.785	0.652	0.001	< 0.0001	0.165	< 0.0001

M: Mâle, F: Femelle, T: Témoin, D1: 80 mg, D2: 120 mg, D3: 250 mg ;
 « a » correspond au sexe où les résultats sont significatifs ;
 « b » correspond à la dose où les résultats sont significatifs.

➤ *Limoniastrum guyonianum* Boiss.

Les taux du glucose sanguin des souris normales recevant l'extrait hydro-éthanolique brut de *L. guyonianum* Boiss. à des doses variables ont montré une réduction significative en fonction du temps et de la dose (Tableau. 16).

Les doses D1 et D2 n'ont présenté aucun effet tout le temps. Uniquement, la dose D3 a montré une réduction significative de glycémie de 6 h à 168 h.

L'effet du genre a été significatif dès la première heure jusqu'à 6 h et a ensuite été disparu.

Tableau 16. Effet de l'extrait de *L. guyonianum* Boiss. sur les souris normoglycémiques.

Groupes	Sexe	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h	168 h
T	M	95.33 ± 5.03	97.50 ± 4.17	98.33 ± 1.02	99.50 ± 0.89	98.33 ± 4.16	98.83 ± 1.96
	F	94.67 ± 5.15	94.33 ± 4.77	96.33 ± 4.13	97.50 ± 3.58	98.17 ± 0.99	98.16 ± 0.99
D1	M	99.50 ± 1.87	99.67 ± 1.21	99.83 ± 1.17	98.83 ± 0.75	98.33 ± 1.75	99.17 ± 1.33
	F	94.17 ± 5.56 ^a	94.50 ± 4.89 ^a	94.67 ± 4.50 ^a	96.33 ± 4.32 ^a	97.17 ± 4.36	95.33 ± 5.32
D2	M	98.67 ± 3.20	98.83 ± 3.06	99 ± 1.10	98.67 ± 1.37	98.33 ± 1.37	99.17 ± 1.17
	F	91.83 ± 5.91 ^a	91.83 ± 5.46 ^a	93.50 ± 3.94 ^a	95.50 ± 2.26 ^a	96.33 ± 2.73	95.33 ± 5.13
D3	M	99.33 ± 2.25	98.17 ± 1.94	97.33 ± 1.97	94.33 ± 2.88 ^b	90.33 ± 2.94 ^b	85.50 ± 4.09 ^b
	F	93.67 ± 4.50 ^a	92.83 ± 4.36 ^a	93 ± 3.79 ^a	90 ± 4.30 ^{ab}	88.33 ± 4.37 ^b	85.17 ± 4.49 ^b
One-way ANOVA	F	2.270	2.908	3.854	6.478	9.104	16.780
	P	0.048	0.015	0.003	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

M: Mâle, F: Femelle, T: Témoin, D1: 120 mg, D2: 250 mg, D3: 500 mg ;
 « a » correspond au sexe où les résultats sont significatifs ;
 « b » correspond à la dose où les résultats sont significatifs.

III-1-2- Souris diabétiques

Les résultats de l'effet antidiabétique des extraits hydroéthanoliques des trois plantes sur les souris diabétiques traitées en monoprise sont rassemblés dans les tableaux suivants :

➤ *Zygodphyllum cornutum* Coss.

Les taux du glucose sanguin des souris diabétiques recevant l'extrait hydro-éthanolique brut de *Z. cornutum* Coss. à des doses variables ont montré une réduction significative en fonction du temps, de la dose et du genre (Tableau. 17).

La metformine a commencé à réagir après 2 h d'administration. La dose D1 n'a présenté aucun effet significatif. Par contre, la dose D2 a montré une réduction significative après 168 h et la dose D3 à 6 h et à 168 h d'administration, par rapport à l'effet de la metformine.

L'effet du sexe a été significatif à 168 h pour les doses D2 et D3 uniquement.

Tableau 17. Effet de l'extrait de *Z. cornutum* Coss. sur les souris diabétiques.

Groupes	Sexe	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h	168 h
T	M	269.50 ± 36.94	263.83 ± 42.01	282 ± 39.97	292 ± 38.31	299 ± 39.50	333.50 ± 39.87
	F	264.33 ± 29.61	245.83 ± 31.82	290 ± 28.51	308.67 ± 30.12	317.50 ± 28.89	362.67 ± 25.17
Met	M	275.50 ± 29.46	202.17 ± 29.13 ^{b*}	226.33 ± 29.10 ^{b*}	276.17 ± 30.62 ^{b*}	282.33 ± 29.23	291.83 ± 27.97 ^{ab*}
	F	255.83 ± 27.03	177.33 ± 25.34 ^{b*}	206.67 ± 25.85 ^{b*}	256.67 ± 26.39 ^{b*}	270.17 ± 31.78	275.5 ± 33.24 ^{ab*}
D1	M	257.83 ± 30.89	257 ± 31.91	276.33 ± 31.19	287.33 ± 31.87	291.67 ± 31.70	323.17 ± 29.86
	F	270.50 ± 38.35	269.67 ± 36.29	324.67 ± 47.85	327.17 ± 34.43	336.67 ± 34.46	357.67 ± 38.30
D2	M	286.33 ± 24.74	285.83 ± 25.15	243.83 ± 19.88 ^{b'}	236.83 ± 19.56 ^{b'}	277.17 ± 24.78	215.5 ± 19.71 ^{ab'}
	F	287 ± 40.18	286.33 ± 40.49	254.17 ± 38.19 ^{b'}	249 ± 38.76 ^{b'}	282 ± 39.99	235.67 ± 38.16 ^{ab'}
D3	M	277.83 ± 36.12	287 ± 36.20	196.33 ± 26.73 ^b	184.67 ± 27.62 ^b	265.5 ± 35.71	154.17 ± 24.28 ^{ab}
	F	290.17 ± 31.25	289.50 ± 30.47	220.17 ± 26.58 ^b	211.83 ± 27.39 ^b	282.50 ± 32.62	206.83 ± 48.63 ^{ab}
One-way ANOVA	F	0.720	0.751	8.468	10.528	2.321	23.575
	P	0.688	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.029	< 0.0001

M: Mâle, F: Femelle, T: Témoin, D1: 250 mg, D2: 500 mg, D3: 750 mg ;

« a » correspond au sexe où les résultats sont significatifs ;

« b » correspond à la dose où les résultats sont significatifs.

➤ *Peganum harmala* L.

Les taux du glucose sanguin des souris diabétiques recevant l'extrait hydro-éthanolique brut de *P. harmala* L. à des doses variables ont montré une réduction significative en fonction du temps et de la dose (Tableau. 18).

L'effet de la dose D3 a été significatif à 4 h, 6 h et à 168 h d'administration. La dose D2 a été significative après 168 h seulement, par rapport à l'effet hypoglycémiant de la metformine.

Cet extrait est genre indépendant.

Tableau 18. Effet de l'extrait de *P. harmala* L. sur les souris diabétiques.

Groupes	Sexe	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h	168 h
T	M	269.50 ± 36.94	263.83 ± 42.01	282 ± 39.97	292 ± 38.31	299 ± 39.50	333.50 ± 39.87
	F	264.33 ± 29.61	245.83 ± 31.82	290 ± 28.51	308.67 ± 30.12	317.50 ± 28.89	362.67 ± 25.17
Met	M	275.50 ± 29.46	202.17 ± 29.13 ^{b*}	226.33 ± 29.10 ^{b*}	276.17 ± 30.62 ^{b*}	282.33 ± 29.23	291.83 ± 27.97 ^{b*}
	F	255.83 ± 27.03	177.33 ± 25.34 ^{b*}	206.67 ± 25.85 ^{b*}	256.67 ± 26.39 ^{b*}	270.17 ± 31.78	275.5 ± 33.24 ^{b*}
D1	M	260 ± 36.74	260.50 ± 37.37	280.33 ± 37.18	291 ± 39.14	296.17 ± 37.97	336.67 ± 39.35
	F	252.33 ± 27.30	252.17 ± 27.62	307 ± 45.97	327 ± 45.83	336.17 ± 45.69	384.17 ± 44.99
D2	M	279.33 ± 34.12	294.83 ± 59.73	265 ± 35.03 ^{b'}	258.83 ± 36.43 ^{b'}	278.83 ± 34.01	249 ± 33.04 ^{b'}
	F	263.50 ± 36.64	262.83 ± 36.09	246.33 ± 36.24 ^{b'}	231.83 ± 40.47 ^{b'}	262.83 ± 36.48	219.33 ± 40.97 ^{b'}
D3	M	256.83 ± 36.65	256 ± 36.04	206.67 ± 35.21 ^b	178 ± 41.84 ^b	271 ± 64.04	170.83 ± 44.23 ^b
	F	270 ± 30.70	269.17 ± 31.10	238 ± 34.62 ^b	213.33 ± 33.77 ^b	268.33 ± 30.41	204.17 ± 31.42 ^b
One-way ANOVA	F	0.385	4.599	5.425	8.333	2.031	20.762
	P	0.937	0.000	< 0.0001	< 0.0001	0.055	< 0.0001

M: Mâle, F: Femelle, T: Témoin, D1: 80 mg, D2: 120 mg, D3: 250 mg ;

« a » correspond au sexe où les résultats sont significatifs ;

« b » correspond à la dose où les résultats sont significatifs.

➤ *Limoniastrum guyonianum* Boiss.

Les taux du glucose sanguin des souris diabétiques recevant l'extrait hydro-éthanolique brut de *L. guyonianum* Boiss. à des doses variables n'ont montré aucune réduction significative et même l'effet du genre a été absent (Tableau. 19).

Tableau 19. Effet de l'extrait de *L. guyonianum* Boiss. sur les souris diabétiques.

Groupes	Sexe	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h	168 h
T	M	269.50 ± 36.94	263.83 ± 42.01	282 ± 39.97	292 ± 38.31	299 ± 39.50	333.50 ± 39.87
	F	264.33 ± 29.61	245.83 ± 31.82	290 ± 28.51	308.67 ± 30.12	317.50 ± 28.89	362.67 ± 25.17
Met	M	275.50 ± 29.46	202.17 ± 29.13 ^{b*}	226.33 ± 29.10 ^{b*}	276.17 ± 30.62 ^{b*}	282.33 ± 29.23	291.83 ± 27.97 ^{b*}
	F	255.83 ± 27.03	177.33 ± 25.34 ^{b*}	206.67 ± 25.85 ^{b*}	256.67 ± 26.39 ^{b*}	270.17 ± 31.78	275.5 ± 33.24 ^{b*}
D1	M	266.67 ± 36.96	266.33 ± 35.98	292.50 ± 50.77	304.17 ± 49.39	309.50 ± 49.11	342.33 ± 50.54
	F	270.33 ± 42.82	257.17 ± 44.16	285.33 ± 45.21	303 ± 45.12	313.17 ± 46.59	358.83 ± 50.11
D2	M	277.83 ± 38.57	275.50 ± 39.73	284.5 ± 38.10	295.83 ± 38.06	300.67 ± 38.71	333.33 ± 37.43
	F	269.67 ± 39.91	260.83 ± 41.70	291.50 ± 47.62	311.50 ± 49.40	320.67 ± 49.46	367 ± 53.45
D3	M	269.67 ± 43.44	269.17 ± 42.96	278.33 ± 42.94	290.50 ± 44.76	295.33 ± 43.88	327.50 ± 42.06
	F	259.50 ± 39.12	258.67 ± 38.90	293.50 ± 35.87	313.33 ± 33.99	323 ± 34.49	365.83 ± 36.14
One-way ANOVA	F	0.179	3.912	3.328	1.097	1.016	3.279
	P	0.995	0.001	0.003	0.382	0.440	0.003

M: Mâle, F: Femelle, T: Témoin, D1: 120 mg, D2: 250 mg, D3: 500 mg ;

« a » correspond au sexe où les résultats sont significatifs ;

« b » correspond à la dose où les résultats sont significatifs.

III-2- Discussion

Pour toutes les plantes, l'effet des extraits sur les souris normales a été dose et temps dépendant. Les doses D1, D2 et D3 ont été toutes puissantes pour les espèces *Z. cornutum* Coss. et *P. harmala* L sachant que l'extrait de *P. harmala* L. est plus efficace à des concentrations plus basses et à un temps plus rapide par rapport à celui de *Z. cornutum* Coss. Par exemple, si nous prenons la concentration de 250 mg, nous constatons que l'effet a commencé

immédiatement après quatre heures d'administration pour *P. harmala* L., mais n'est qu'une semaine après administration pour *Z. cornutum* Coss. Nous avons également observé que l'effet des extraits à toutes les concentrations disparaît après 24 d'administration. Ce résultat est logique car le corps humain traite l'extrait et élimine périodiquement les substances, exactement, comme il le fait avec l'insuline. Pour cette raison la production d'insuline pancréatique est donc continue. Tout extrait ne reste pas dans le corps en permanence, exerce son effet temporaire et est ensuite expulsé du corps.

En ce qui concerne l'effet du genre, il a été temps et dose dépendant pour *Z. cornutum* Coss. et temporaire qui a ensuite disparu pour les deux autres plantes. Cela peut être expliqué par la composition chimique des extraits. Le fait que les mâles soient plus sensibles aux extraits est peut-être dû aux hormones sexuelles féminines et masculines interagissant avec les différents extraits de différentes manières.

Plusieurs d'autres espèces appartenant au même genre de la famille des zygophyllaceae telles que *Zygophyllum coccineum* (Eskander et Won Jun, 1995), *Zygophyllum gaetulum* (Jaouhari et al., 2000), *Zygophyllum album* (Maiza et al., 1993) et *Zygophyllum geslini* (Smati et al., 1993), possèdent un effet antidiabétique.

Chez les souris diabétiques, l'effet du genre a été retardé jusqu'au septième jour pour les doses D2 et D3 chez *Z. cornutum* Coss. uniquement. Ces deux doses ont montré un effet temps, dose et sexe dépendant et ont été plus puissantes que la metformine. Mais cet effet a été plus retardé par rapport aux souris normales non diabétiques, car l'effet de l'extrait avec l'insuline (en présence d'insuline) chez les animaux normo-glycémiques entraîne une réduction supplémentaire et plus rapide de glycémie.

Nous avons également observé que l'effet des extraits de *P. harmala* L. a aussi diminué à mesure que l'effet de D1 a disparu complètement et l'effet de D2 et D3 a été retardé. Néanmoins, leur effet a été plus fort que celui de la metformine. Ici, l'effet du genre a complètement disparu.

Une étude faite par Singh et al., (2008) sur l'extrait méthanolique de *P. harmala* L. a montré que cet extrait à 150 mg et à 250 mg est efficace comme la metformine et peut provoquer une réduction de glycémie chez les rats normoglycémiques et diabétiques.

L'extrait de *L. guyonianum* Boiss. n'a montré aucune réduction de glycémie à toutes les concentrations chez les souris mâles et femelles malgré qu'il a montré un impact significatif chez les souris normales pour la dose D3 de 6 h jusqu'à 168 h. Ce qui peut être expliqué par l'effet cumulatif de l'extrait car ce dernier n'est efficace qu'en présence de l'insuline, qui en cas de son absence, il perd son effet. Aucune étude n'a été faite sur cette plante pour mettre en évidence son activité antidiabétique.

La plante *L. guyonianum* Boiss. a montré le meilleur effet anti-oxydant, mais elle n'a montré aucun effet anti-diabétique. Par contre, *P. harmala* L. qui possède l'activité antioxydante la plus faible a montré le meilleur effet hypoglycémiant. Cela indique que les deux activités ne sont pas nécessairement liées et que la qualité des principes actifs est le seul facteur qui détermine la différence.

Nous concluons, d'après les résultats de cette étude que les deux plantes, *P. harmala* L. et *Z. cornutum* Coss. (D2 et D3), en plus de leur pouvoir antioxydant, sont des hypoglycémiants très efficaces et peuvent être considérées comme une source prometteuse et considérable de molécules bioactives naturelles.

III-2- Conclusion

Selon les résultats, on peut dire que les souris normales sont plus sensibles aux extraits par rapport aux souris diabétiques où leur effet diminue ou disparaît progressivement avec l'émergence de la maladie, ce qui est scientifiquement correct.

D'autre part, nous avons constaté que la consommation permanente de telles herbes pour des souris normales peut entraîner une grave hypoglycémie. Cela devrait donc être pris en compte.

Il est conseillé de revenir aux thérapies naturelles pour leur efficacité à long terme et moins de dommages.

CONCLUSION GÉNÉRALE

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le but de notre travail est de valoriser la flore médicinale de la région de Biskra. Pour cette raison, on a essayé de faire une étude ethnobotanique suivie par l'analyse phytochimique et l'étude de l'activité antioxydante et antidiabétique de quelques espèces (*Zygophyllum cornutum* Coss., *Peganum harmala* L., *Limoniastrum guyonianum* Boiss.).

L'étude ethnobotanique nous a permis d'identifier 77 espèces de plantes médicinales et l'étude phytochimique a révélé la richesse des plantes sélectionnées en composés phénoliques et en flavonoïdes.

L'analyse par HPLC a permis l'identification d'importants principes actifs, très connus par leur pouvoir antioxydant.

L'investigation de l'activité antidiabétique nous a mené à découvrir l'effet hypoglycémiant de *Z. cornutum* Coss. et *P. harmala* L. pour la première fois dans la région de Biskra. Leur effet a été plus remarquable que celui de l'antidiabétique oral, la metformine (glucophage).

A la fin de ce travail, nous pouvons conclure que les plantes étudiées sont douées d'une activité antioxydante et antidiabétique considérables, et que la région de Biskra est un trésor en plantes médicinales qu'il faut le valoriser.

Nous espérons que les résultats du présent travail contribueront à la progression des connaissances sur les ressources naturelles végétales précieuses dans la région d'étude et comme perspectives, nous envisageons une purification plus poussée des extraits efficaces de ces plantes afin de cibler la ou les molécules actives vis-à-vis l'oxydation et le diabète sucré dans le but de les classer parmi les principes actifs antioxydants et antidiabétiques.

Par la suite, le ou les mécanismes d'action seront recherchés et les éventuels effets secondaires seront évalués.

Ces résultats peuvent aussi être testés d'une autre manière en variant certains paramètres tels que la dose administrée aux souris ainsi que les méthodes d'extraction, de conservation et d'analyse.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abad, M.J., Guerra, J.A., Bermejo, P., Irurzun, A., Carrasco, L., (2000). Search for antiviral activity in higher plant extracts. *Phytotherapy Research*, 14(8):604-7.
- Abdel-Hassan, I.A., Abdel-Barry, J.A., Tariq Mohammeda, S., (2000). The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology* 71(1-2):325-30.
- Abdelwahed, A., Bouhleb, I., Skandrani, I., Valenti, K., Kadri, M., Guiraud, P., Steiman, R., Mariotte, A.M., Ghedira, K., Laporte, F., Dijoux-Franca, M.G., Chekir-Ghedira, L., (2007). Study of antimutagenic and antioxidant activities of gallic acid and 1,2,3,4,6-pentagalloylglucose from *Pistacia lentiscus*. Confirmation by microarray expression profiling. *Chemico-Biological Interactions*, 165(1):1-13.
- Abdul-Hafeez, E.Y., Karamova, N.S., Ilinskaya, O.N., (2014). Antioxidant activity and total phenolic compound content of certain medicinal plants. *International Journal of Bioscience*, 5(9):213-222.
- Accili, D., Talchai, S.C., Kim-Muller, J.Y., Cinti, F., Ishida, E., Ordelheide, A.M., Kuo, T., Fan, J., Son, J., (2016). When β -cells fail: lessons from dedifferentiation. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18 Suppl. 1:117–122.
- Adam, K., Sivropoulou, A., Kokkini, S., Lanaras, T., Arsenakis, M., (1998). Antifungal activities of *Origanum vulgare* subsp. *hirtum*, *Mentha spicata*, *Lavandula angustifolia*, and *Salvia fruticosa* Essential Oils against Human Pathogenic Fungi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46:1739-1745.
- Aghel, N., Rashidi, I., Mombeini, A., (2007). Hepatoprotective Activity of *Capparis spinosa* Root Bark Against CCl₄ Induced Hepatic Damage in Mice. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 6(4):285-290.
- Agil, A., Miró, M., Jimenez, J., Aneiros, J., Caracuel, M.D., García-Granados, A., Navarro, M.C., (1999). Isolation of anti-hepatotoxic principle form the juice of *Ecballium elaterium*. *Planta Medica*, 65(7):673-5.
- Agrawal, P.K., Markham, K.R., (1989). Introduction. In *Carbon-13 NMR of flavonoids*. P.K., Agrawal Ed. Elsevier. Amsterdam. pp 1-31.

- Ahmad, F., Khan, R.A., Rasheed, S., (1992). Study of analgesic and anti-inflammatory activity from plant extracts of *Lactuca scariola* and *Artemisia absinthium*. Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences, 5(2):111-114.
- Aissa, A., Manolaraki, F., Ben Salem, H., Hoste, H., Kraiem, K., (2016). In vitro assessment of the anthelmintic activity of *Hedysarum carnosum* Desf. at different phenological stages and from six locations in Tunisia. Parasitology, 143(6):778-86.
- Akharaiyi, F.C., Boboye, B., (2009). Antibacterial and phytochemical evaluation of three medicinal plants. Journal of Natural Products, 3(2010):27-34.
- Akrou, A., Alarcon Gonzalez, L., El Jani, H., Campra Madridb, P., (2011). Antioxidant and antitumor activities of *Artemisia campestris* and *Thymelaea hirsuta* from southern Tunisia. Food and Chemical Toxicology, 49(2):342-347.
- Akrou, A., El Jani, H., Amouri, S., Neffati, M., (2010). Screening of Antiradical and Antibacterial Activities of Essential Oils of *Artemisia campestris* L., *Artemisia herba alba* Asso, & *Thymus capitatus* Hoff. Et Link. Growing Wild in the Southern of Tunisia. Recent Research on Science and Technology, 2(1):2076-5061.
- Al-Achi, A., (2005). Herbs that affect blood glucose levels. Women's Health in Primary Care, 8(7): 325-330.
- Alasalvar, C., Karamać, M., Amarowikz, R., Shahidi, F., (2006). Antioxidant and antiradical activities in extracts of hazelnut kernel (*Corylus avellana* L.) and hazelnut green leafy cover. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 54(13): 4826-4832.
- Al-Burtamani, S.K., Fatope, M.O., Marwah, R.G., Onifade, A.K., Al-Saidi, S.H., (2005). Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of the essential oil of *Haplophyllum tuberculatum* from Oman. Journal of Ethnopharmacology, 96(1-2):107-12.
- Ali, S.S., Kasoju, N., Luthra, A., Singh, A., (2008). Sharanabasava, H., Sahu, A., Bora, U. Indian medicinal herbs as sources of antioxidants. Food Research International, 41: 1-15.
- Allahverdiyev, A., Duran, N., Ozguven, M., Koltas, S. (2004). Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against Herpes simplex virus type-A. Phytomedicine 11(7-8):657-661.
- Al-Said, M.S., Ageel, A.M., Parmar, N.S., Tariq, M., (1986). Evaluation of mastic, a crude drug obtained from *Pistacia lentiscus* for gastric and duodenal anti-ulcer activity. Journal of Ethnopharmacology, 15(3):271-8.

- Al-Shamaony, L., Al-Khazraji, S.M., Twaij, H.A.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.
- Amar, Z., Labib, S.N., Noureddine, G., Salah, R., (2012). Phytochemical screening of five Algerian plants and the assessment of the antibacterial activity of two *Euphorbia guyoniana* extracts. *Der Pharmacia Lettre* 4(5):1438-1444.
- Amat, N., Upur, H., Blazeković, B., (2010): In vivo hepatoprotective activity of the aqueous extract of *Artemisia absinthium* L. against chemically and immunologically induced liver injuries in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 131(2):478-84.
- Anderson, C.M., Hallberg, A., hogberg, T., (1996). Advances in development of pharmaceutical antioxidants. *Advances in Drug Research*, 28:65-180.
- Angioni, A., Barra, A., Cereti, E., Barile, D., Coïsson, J.D., Arlorio, M., Dessi, S., Coroneo, V., Cabras, P., (2004). Chemical Composition, Plant Genetic Differences, Antimicrobial and Antifungal Activity Investigation of the Essential Oil of *Rosmarinus officinalis* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(11):3530-5.
- Aniya, Y., Shimabukuro, M., Shimoji, M., Kohatsu, M., Gyamfi, M.A., Miyagi, C., Kunii, D., Takayama, F., Egashira, T., (2000). Antioxidant and hepatoprotective actions of the medicinal herb *Artemisia campestris* from the Okinawa Islands. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 23(3):309-312.
- Anthony, J.P., Fyfe, L. and Smith, H., (2005). Plant active components, a resource for antiparasitic agents?. *Trends in Parasitology*, 21(10):462-468.
- Aruoma, O.I., (1998). Free radicals, oxidative stress and antioxidants in human health and disease. *Journal of The American Oil Chemists Society*, 75:199-212.
- Askarne, L., Talibi, I., Boubaker, H., Boudyach, E.H., Msanda, F., Saadi, B., Serghini, M.A., Ait Ben Aoumar, A., (2012). In vitro and in vivo antifungal activity of several Moroccan plants against *Penicillium italicum*, the causal agent of citrus blue mold. *Crop Protection*, 40:53-58.
- Aslam, N., Janbaz, K.H., Jabeen, Q., (2016). Hypotensive and diuretic activities of aqueous-ethanol extract of *Asphodelus tenuifolius*. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 11(4):830-837.
- Arousseau, B., (2002). Free radicals in the organism of farm animals: consequences on reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits. *Inra Productions Animales*, 15(1):67-82.

- Ayad, R., Rahai., M., Azouzi, S., Louaar, S., (2012). Phytochemical investigation of the endemic plant *Zygophyllum cornutum*. *Chemistry of Natural Compounds*, 48(2):313-314.
- Azevedo, J., Fernandes, I., Faria, A., Oliveira, J., Fernandes, A., De Freitas, V., Mateus, N., (2010): « Antioxidant properties of anthocyanidins, anthocyanidin-3-glucosides and respective portisins ». *Food Chemistry*, 119:518-523.
- Baba Aissa, F., (1991). Medicinal plants in Algeria. Identification, description of active ingredient properties and traditional use of common plants in Algeria. (Bouchène and Ad. Diwan) Algiers. 181 p.
- Baba Aissa, F., (1999). Encyclopedia of used plants, Flora of Algeria and Maghreb. Edas 368.
- Babayi, H., Kolo, I., Okogun, J.I., Ijah, U.J.J., (2004). The antimicrobial activities of methanolic extracts of *Eucalyptus camaldulensis* and *Terminalia catappa* against some pathogenic microorganisms. *Biokemistri*, 16(2):106-111.
- Badhe, S.R., Badhe, R.V., Ghaisas, M.M., Chopade, V.V., Deshpande, A.D., (2010). Evaluations of antidepressant activity of *Anacyclus pyrethrum* root extract. *International journal of green pharmacy*, 4(2):79-82.
- Bajorun, T., Gressier, B., Trotin, F., Brunet, C., Dine, T., Luycky M., Vasseur, J., Cazin, M., Cazin, J.C., Pinkas, M., (1996). Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arzneimittel-Forschung*, 46(11): 1086-1089.
- Bakirel, T., Bakirel, U., Keleş, O.U., Ulgen, S.G., Yardibi, H., (2008). In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, 116(1):64-73.
- Bandyopadhyay, M., Chakraborty, R., Raychaudhuri, U., (2007) A process for preparing a natural antioxidant enriched dairy product (Sandesh). *LWT- Food Science and Technology*, 40(5): 842-851.
- Banerjee, S., Mukherjee, A., Chatterje, T.K., (2012). Evaluation of analgesic activities of methanolic extract of medicinal plant *Juniperus communis* linn. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(5):547-550.
- Barhoumi, Z., Trabelsi, N., Atia, A., Djebali, W., Chaïbi, W., Abdelly, C., and Smaoui, A., (2015). Salt stress response in the halophyte *Limoniastrum guyonianum* Boiss. *Flora* 217:1-9.

- Baudoux, D., Breda, M.L., (2016). Huiles essentielles chémotypées et leurs synergies. JOM, 98 p.
- Belarbi, Z., Gamby, J., Makhoulfi, L., Sotta, B., Tribollet, B., (2014). Inhibition of calcium carbonate precipitation by aqueous extract of *Paronychia argentea*. Journal of Crystal Growth, 386(15):208-214.
- Belguidoum, M., Dendougui, H., Kendour, Z., Belfar, A., Bensaci, C., Hadjadj, M., (2015). Antioxidant activities, phenolic, flavonoid and tannin contents of endemic *Zygophyllum cornutum* Coss. from Algerian Sahara. Der Pharma Chemica, 7(11):312-317.
- Belguidoum, M., Dendougui, H., Kendour, Z., Assia, B., Cheyma, B., Hadjadj, M., (2016): Antioxidant activities, phenolic, flavonoid and tannin contents of endemic *Zygophyllum Cornutum* Coss. from Algerian Sahara. Der Pharma Chemica, 8(1):22-27.
- Belmokhtar, Z., Harche, M.K., (2014). In vitro antioxidant activity of *Retama monosperma* (L.) Boiss. Natural Products, 28(24):2324-9.
- Ben Barka, Z., Aouadhi, C., Tlili, M., Alimi, H., Ben Miled, H., Ben Rhouma, K., Sakly, M., Ksouri, R., Schneider, Y.J., Maaroufi, A., Tebourbi, O., (2016). Evaluation of the anti-diarrheal activity of the hydromethanolic root extract of *Rhus tripartita* (Ucria) (Anacardiaceae). Biomedicine & Pharmacotherapy, 83:827-834.
- Ben Barka, Z., Tlili, M., Alimi, H., Ben Miled, H., Ben Rhouma, K., Sakly, M., Ksouri, R., Schneider, Y.J., Tebourbi, O., (2017). Protective effects of edible *Rhus tripartita* (Ucria) stem extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats. Journal of Functional Foods, 30:260-269.
- Bencharif-Betina, S., Miyamoto, T., Tanaka, C., Kabouche, Z., Mitaine-Offer, A.C., Lacaille-Dubois, M.A., (2013). Ursane-type saponins from *Zygophyllum cornutum*. Natural Product Communication, 8(5): 573-574.
- Benhammou, N., Bekkara, F.A., Panovska, T.K., (2008). Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacia lentiscus* and *Pistacia atlantica* extracts. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2(2):022-028.
- Benhammou, N., Bekkara, F.A., Panovska, T.K., (2009). Antioxidant activity of methanolic extracts and some bioactive compounds of *Atriplex halimus*. Comptes Rendus Chimie, 12(12):1259-1266.

- Benhammou, N., Ghambaza, N., Benabdelkader, S., Atik-Bekkara, F., Kadifkova Panovska, T., (2013). Phytochemicals and antioxidant properties of extracts from the root and stems of *Anabasis articulata*. International Food Research Journal, 20(5):2057-2063.
- Benkhniq, O., Zidane, L., Fadli, M., Elyacoubi, H., Rochdi, A., Douira, A., (2011). Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraa Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). Acta Botanica Barcinonensia, 53:191-216.
- Ben Salah, N., Casabianca, H., Snoussi, A., Corinne, S., Fildier, A., Chenavas, S., Jannet, H.B., Bouzouita, N., (2016). New flavonoid from *Hedysarum carnosum*, structural elucidation by HRMS and NMR, antioxidant activity and antimicrobial activity. 7th International Scientific Days on the Valorisation of Bioresources, Sousse, Tunisia.
- Bergholdt, R., Brorsson, C., Palleja, A., Berchtold, L.A., Fløyel, T., Bang-Berthelsen, C.H., Frederiksen, K.S., Jensen, L.J., Størling, J., Pociot, F., (2012). Identification of novel type 1 diabetes candidate genes by integrating genome-wide association data, protein-protein interactions, and human pancreatic islet gene expression. Diabetes, 61:954-62.
- Bézanger-Beauquesne, L., Pinkas, M., Torck, M., (1986). Les plantes dans la thérapeutique moderne, 2^{ème} édition révisée. Maloine, 469 p.
- Blanc, M.C., Bradesi, P., Gonçalves, M.J., Salgueiro, L., Casanova, J., (2006). Essential oil of *Dittrichia viscosa* ssp. *viscosa*: analysis by ¹³C-NMR and antimicrobial activity. Flavour and Fragrance Journal, 21:324–332.
- Bloued, A., (1998). Medicinal plants of Algeria. Office of University Publications, 277.
- Bolton, J.L., Trush, M.A., Penning, T.M., Dryhurst, G., Monks, T.J., (2000). Role of quinones in toxicology. Chemical Research in Toxicology, 13:135.
- Bondet, V., Williams, W.B., Berset, C., (1997). Kinetic and mechanism of antioxidant activity using the DPPH free radical method. Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie, 30:609-615.
- Bonifacio, E., Warncke, K., Winkler, C., Wallner, M., Ziegler, A.G., (2011). Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk. Diabetes, 60:3300-6.
- Borgi, W., Chouchane, N., (2009). Anti-spasmodic effects of *Zizyphus lotus* (L.) Desf. extracts on isolated rat duodenum. Journal of Ethnopharmacology, 126(3):571-3.
- Borgi, W., Ghedira, K., Chouchane, N., (2007). Antiinflammatory and analgesic activities of *Zizyphus lotus* root barks. Fitoterapia, 78(1):16-9.

- Boskou, G., Salta, F.N., Chrysostomou, S., Mylona, A., Chiou A., Andrikopoulos, N.K., (2006). Antioxidant capacity and phenolic profile of table olives from the Greek market. *Food Chemistry*, 94:558-564.
- Bouallala, M., Bradai, L., Abid, M., (2014). Diversité et utilisation des plantes spontanées du Sahara septentrional algérien dans la pharmacopée saharienne: Cas de la région du Souf. *Revue El Wahat pour les Recherches et les Études*, 7(2):18-26.
- Boudjelal, A., Henchiri, C., Siracusa, L., Sari, M., Ruberto, G., (2012). Compositional analysis and in vivo anti-diabetic activity of wild Algerian *Marrubium vulgare* L. infusion. *Fitoterapia*, 83(2):286-92.
- Boumerfeg, S., Baghiani, A., Djarmouni, M., Ameni, D., Adjadj, M., Belkhiri, F., Charef, N., Khennouf, S., Arrar, L., (2012). Inhibitory activity on xanthine oxidase and antioxidant properties of *Teucrium polium* L. extracts. *Chinese Medicine*, 3:30-41.
- Boutaghane, N., Kabouche, A., Touzani, R., Maklad, Y.A., El-Azzouny, A., Bruneau, C., Kabouche, Z., (2011). GC/MS analysis and analgesic effect of the essential oil of *Matricaria pubescens* from Algeria. *Natural Product Communications*, 6(2):251-252.
- Bouterfas, K., Mehdadi, Z., Latreche, A., Hazem, Z., Bouredja, N., (2013). Quantification of some polyphenols of *Marrubium vulgare* L. of Tessala mount (western Algeria) at the vegetative and the flowering periods. *Les technologies de laboratoire*, 8(31): 34-41.
- Bouzenna, H., Samout, N., Amani, E., Mbarki, S., Tlili, Z., Rjeibi, I., Elfeki, A., Talarmin, H., Hfaiedh, N., (2016). Protective Effects of *Pinus halepensis* L. Essential Oil on Aspirin-induced Acute Liver and Kidney Damage in Female Wistar Albino Rats. *Journal of Oleo Science*, 65(8):701-12.
- Bouzidi, A., Benzarti, A., El Arem, A.E., Mahfoudhi, A., Hammami, S., Gorcii, M., Mastouri, M., Hellal, N.A., Mighri, Z., (2016). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial effects of Tunisian *Limoniastrum guyonianum* Durieu ex Boiss extracts. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(4):1299-1305.
- Bremness L. *Les plantes aromatiques et médicinales*, Collection l'œil nature. Éd. Bordas, 1996.
- Brentjens, R., Saltz, L., (2001). Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. *The Surgical clinics of North America*, 81(3):527-42.
- Bruneton, J., (1993). *Pharmacognosie, Phytochimie, plantes médicinales*. Lavoisier, 915 p.

- Bruneton, J., (1999). Pharmacognosie, Phytochimie, plantes médicinales, 3^{ème} édition. Technique et documentation Lavoisier, 1120 p.
- Bruneton, J., (1987). Éléments de phytochimie et de pharmacognosie. Technique et documentation Lavoisier.
- Bruneton, J., (2009). Pharmacognosie, Phytochimie, plantes médicinales, 4^{ème} édition. Lavoisier, 1292 p.
- Butler, A.E., Janson, J., Bonner-Weir, S., Ritzel, R., Rizza, R.A., Butler, P.C., (2003). Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 52:102-10.
- Cai, Y., Luo, Q., Sun, M., Corke, H., (2004). Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sciences*, 74(17):2157-2184.
- Canadanović-Brunet, J., Cetković, G., Djilas, S., Tumbas, V., Bogdanović, G., Mandić, A., Markov, S., Cvetković, D., Canadanović, V., (2008). Radical Scavenging, Antibacterial, and Antiproliferative Activities of *Melissa officinalis* L. Extracts. *Journal of Medicinal Food*, 11(1):133-43.
- Capeau, J., Magre, J., Reynet, C., Caron, M., Cochet, I., Lascols, O., Levy, P., Picard, J., Cherqui, G., (1992). Les récepteurs de l'insuline et leur régulation. *Réanimation Urgences*, 1(3):409-420.
- Céspedes, C.L., El-Hafidi, M., Pavon, N., Alarcon, J., (2008). Antioxidant and cardioprotective activities of phenolic extracts from fruits of Chilean blackberry *Aristotelia chilensis* (Elaeocarpaceae), Maqui. *Food Chemistry*, 107(2):820-829.
- Chabane, D., Saidi, F., Rouibi, A., Azine, K., (2013). Activité hypoglycémique de l'extrait aqueux d'AjugaivaL. Schreber chez les rats diabétiques induite par l'alloxane. *Afrique Science*, 9:120-7.
- Chanson, P., Ferré, P., Timsit, J., (1991). Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant. *Médecine/sciences*, 7:336-45.
- Charbonnel, B., Cariou, B., (1997). Diabète non insulino-dépendant: indications thérapeutiques. *Médecine thérapeutique*, 3:103-111.
- Chatzigeorgiou, A., Halapas, A., Kalafatakis, K., Kamper, E., (2009). The Use of Animal Models in the Study of Diabetes Mellitus. *In vivo*, 23:245-258.
- Chehma, A., Djebar, M.R., (2005). Les espèces médicinales spontanées du Sahara septentrional algérien : inventaire, symptômes traités, modes d'utilisation et distribution

- spatiotemporelle et abondance. Com. Sém. Inter. Val. Plantes médicinales dans les zones arides. Université de Ouargla, 107-118.
- Chehma, A., Djebar, M.R., (2008). Les espèces médicinales spontanées du sahara septentrional algérien : distribution spatio-temporelle et ethnobotanique. *Revue Synthèse* 17:36-45.
 - Chehma, A., (2006). Catalogue des plantes spontanées du sahara septentrional Algérien, 140 p.
 - Cheng, C., Wang, Z., (2006). Bacteriostatic activity of anthocyanin of *Malva sylvestris*. *Journal of Forestry Research*, 17(1):83-85.
 - Chenni, A., Yahia, D.A., Boukourt, F.O., Prost, J., Lacaille-Dubois, M.A., Bouchenak, M., (2007). Effect of aqueous extract of *Ajuga iva* supplementation on plasma lipid profile and tissue antioxidant status in rats fed a high-cholesterol diet. *Journal of Ethnopharmacology*, 109(2):207-213.
 - Cheriti, A., Belboukhari, M., Belboukhari, N., Djeradi, H., (2012). Phytochemical and biological studies on *Launaea* Cass. genus (Asteraceae) from Algerian Sahara. *Current Topics in Phytochemistry*, 11:67-80.
 - Cheriti, A., Belboukhari, N., Sekkoum, S., Hacini, S., (2006). Plants of Algerian semi-arid regions used for the treatment of gastro-intestinal disorders. *Journal Algerien des Régions Arides*, 5:07-10.
 - Chikhi, I., Allali, H., Dib, M.E.A., Medjdoub, H., Tabti, B., (2014). Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Atriplex halimus* L. (Chenopodiaceae) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(3):181-184.
 - Clamon, G., Riggs, C., Stegink, L., Traves, M., (1987). Phase 2 trial of streptozotocin by continuous infusion for metastatic colorectal carcinoma. *Cancer drug delivery*, 4(1):43-6.
 - Coutinho, A.E., Chapman, K.E., (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 335:2-13.
 - Cowan, M.M., (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12:64-582.
 - Crouch, R., Kimsey, G., Priest, D.G., Sarda, A., Buse, M.G., (1978). Effect of streptozotocin on erythrocyte and retinal superoxide dismutase. *Diabetologia*, 15:53-57.

- Crozier, A., Jensen, E., Lean, M.E.J., McDonald, M.S., (1997). Quantitative analysis of flavonoids by reversed-phase high performance liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, 761:315-321.
- Custódio, L., Patarra, J., Alberício, F., Neng, N.R., Nogueira, J.M.F., Romano, A., (2015). Phenolic composition, antioxidant potential and in vitro inhibitory activity of leaves and acorns of *Quercus suber* on key enzymes relevant for hyperglycemia and Alzheimer's disease. *Industrial Crops and Products*, 64:45-51.
- Danciu, C., Muntean, D., Alexa, E., Farcas, C., Oprean, C., Zupko, I., Bor, A., Minda, D., Proks, M., Buda, V., Hancianu, M., Cioanca, O., Soica, C., Popescu, S., Dehelean, C.A., (2019). Phytochemical Characterization and Evaluation of the Antimicrobial, Antiproliferative and Pro-Apoptotic Potential of *Ephedra alata* Decne. Hydroalcoholic Extract against the MCF-7 Breast Cancer Cell Line. *Molecules*, 24(1):13.
- Dangles, D., Dufour, C., (2006). Flavonoid-protein interactions. *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications*. Andersen, O., Markham, K., Eds, Taylor & Francis, Boca Raton, 443-469.
- Dangles, D., Dufour, C., (2008). Flavonoid-protein binding processes and their potential impact on human health. *Recent Advances in Polyphenol Research*, Lattanzio, V., Daayf, F., Eds, Blackwell, London, 67-87.
- Daoudi, A., Bachiri, L., Nassiri, L., Bammou, M., Ibjibijen, J., (2015). Ethnobotanique au moyen atlas central european. *Scientific journal*, 11(24):1857-7881.
- Das, J., Vasan, V., Sil, P.C., (2012). Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis. *Toxicology and applied pharmacology*, 258(2):296-308.
- Dasgupta, N., De, B., (2007). Antioxidant activity of some leafy vegetables of India: a comparative study. *Food Chemistry*, 101:471-474.
- Davies, K.M., (2009). « Modifying Anthocyanin Production in Flower », in "Anthocyanins Biosynthesis, Functions and Applications", Gould, K., Davies, K., Winefield, C., Springer.
- De las Heras, B., Slowing, K., Benedi, J., Carretero, E., Ortega, T., Toledo, C., Bermejo, P., Iglesias, I., Abad, M.J., Gómez-Serranillos, P., Liso, P.A., Villar, A., Chiriboga, X., (1998). Antiinflammatory and antioxidant activity of plants used in traditional medicine in Ecuador. *Journal of Ethnopharmacology*, 61:161-166.
- Debuigne, G., (1974). *Larousse des plantes qui guérissent*. Larousse, 255 p.

- Dey lucey, M.D., Anoja, S., Attele, D.D.S., Chun-Su Yuan, M.D., (2002). Alternative therapies for type 2 diabetes. *Alternative medicine Review*: 7(1): 45-58.
- Dey, P., Saha, M.R., Chowdhuri, S.R., Sen, A., Sarkar, M.P., Haldar, B., Chaudhuri, T.K., (2014). Assessment of anti-diabetic activity of an ethnopharmacological plant *Nerium oleander* through alloxan induced diabetes in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 161:128-37.
- Diğrak, M., İlçim, A., Hakki Alma, M., (1999). Antimicrobial activities of several parts of *Pinus brutia*, *Juniperus oxycedrus*, *Abies cilicia*, *Cedrus libani* and *Pinus nigra*. *Phytotherapy Research*, 13(7):584-7.
- Djeridane, A., Yousfi, M., Brunel, J.M., Stocker, P., (2010). Isolation and characterization of a new steroid derivative as a powerful antioxidant from *Cleome arabica* in screening the in vitro antioxidant capacity of 18 Algerian medicinal plants. *Food and Chemical Toxicology*, 48(10):2599-606.
- Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P., Vidal, N., (2006). Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry*, 97(4):654–660.
- Dumoulin, F., Gineste, C., (2010). *Le grand livre des plantes aromatiques et médicinales. Sélection Readers's Digest*, Canada, 183 p.
- Dupin, H., (1992). *Alimentation et nutrition humaine. Édition Esf.*, 62 p.
- Dykes, L., Rooney, L.W., (2006). Sorghum and Millets Phenols and Antioxidants. *Journal of Cereal Science*, 44:236-251.
- Ebel, H., Peschke, D., Brömme, H.J., Mörke, W., Blume, R., Peschke, E., (2000). Influence of melatonin on free radical-induced changes in rat pancreatic beta-cells in vitro. *Journal of pineal research*, 28(2):65-72.
- Eddouks, M., Lemhadri, A., Zeggwagh, N.A., Michel, J.B., (2005). Potent hypoglycaemic activity of the aqueous extract of *Chamaemelum nobile* in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 67(3):189-95.
- Edzard, E., (2001). *The desktop guide to complementary and alternative medicine*, 2^{ème} édition, Grande-Bretagne. Mosby, 480 p.
- Edziri, H., Mastouri, M., Cheraief, I., Aouni, M., (2010). Chemical composition and antibacterial, antifungal and antioxidant activities of the flower oil of *Retama raetam* (Forssk.) Webb from Tunisia. *Natural Product Research*, 24(9):789-796.

- Edziri, H., Mastouri, M., Aouni, M., Verschaeve, L., (2012). Polyphenols content, antioxidant and antiviral activities of leaf extracts of *Marrubium deserti* growing in Tunisia. *South African Journal of Botany*, 80:104-109.
- Edziri, H., Mastouri, M., Mahjoub, M.A., Patrich, G., Matieu, M., Ammar, S., Ali, S.M., Laurent, G., Zine, M., Aouni, M., (2010). Antibacterial, antiviral and antioxidant activities of aerial part extracts of *Peganum harmala* L. grown in Tunisia. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 92(7):1283-1292.
- Eguchi, K., Nagai, R., (2017). Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. *Journal of Clinical Investigation*, 127:14-23.
- Eizirik, D.L., Pipeleers, D.G., Ling, Z., Welsh, N., Hellerström, C., Andersson, A., (1994). Major species differences between humans and rodents in the susceptibility to pancreatic beta-cell injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(20):9253-6.
- Tyrberg, B., Andersson, A., Hakan Borg, L.A., (2001). Species differences in susceptibility of transplanted and cultured pancreatic islets to the beta-cell toxin alloxan. *General and Comparative Endocrinology*, 122(3):238-251.
- El Bardai, S., Lyoussi, B., Wibo, M., Morel, N., (2004). Comparative study of the antihypertensive activity of *Marrubium vulgare* and of the dihydropyridine calcium antagonist amlodipine in spontaneously hypertensive rat. *Clinical and Experimental Hypertension*, 26(6):465-74.
- El Beghdadi, M., (1991). *Pharmacopée Traditionnelle du Maroc. Les Plantes Médicinales et les Affections du Système Cardio-Vasculaire. Thèse de Pharmacie.*
- El Hafian, M., Benlamdini, N., Elyacoubi, H., Zidane, L., Rochdi, A., (2014). Étude floristique et ethnobotanique des plantes médicinales utilisées au niveau de la préfecture d'Agadir-Ida – Outanane. Maroc. *Journal of Applied Biosciences*, 81:7198-7213.
- El Hilaly, J., Lyoussi, B., (2002). Hypoglycaemic effect of the lyophilised aqueous extract of *Ajuga iva* in normal and streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 80(2-3):109-113.
- El Rhaffari, L., Zaid, A., (2002). *Pratique de la phytothérapie dans le sud-est du Maroc (Tafilalet) : Un savoir empirique pour une pharmacopée rénovée. Des sources du savoir aux médicaments du futur*, IRD, 1:293-318.
- Ellison, R.C., (2011). The French Paradox: 20 Years Later. *Journal of Wine Research*, 22:105-108.

- Emmons, C.L., Peterson, D.M., Paul, G.L., (1999). Antioxidant capacity of oat (*Avena sativa* L.) extracts. 2. In vitro antioxidant activity and contents of phenolic and tocol antioxidants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(12):4894-8.
- Epifano, F., Genovese, S., Menghini, L., Curini, M., (2007). Chemistry and pharmacology of oxyprenylated secondary plant metabolites, Review. *Phytochemistry*, 68:939-953.
- Erdman, J.W., Balentine, D., Arab, L., Beecher, G., Dwyer, J.T., Foltz, J., Harnly, J., Hollman, P.C.H, Keen, C.L., Mazza, G., Messina, M., Scalbert, A., Vita J., Williamson, G., Burrowes, J., (2007): Flavonoids and heart health : Proceeding of the ILSI North America flavonoids workshop. *Journal of Nutrition*, 137(3):718s-737s.
- Etuk, E.U., (2010). Animals models for studying diabetes mellitus. *Agriculture and Biology Journal of North America*, 1(2):130-134.
- Falahati, M., Tabrizib, N.O., Jahaniani., F., (2005). Anti Dermatophyte Activities of *Eucalyptus camaldulensis* in Comparison with Griseofulvin. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 4(2):80-83.
- Falleh, H., Ksouri, R., Chaieb, K., Karray-Bouraoui, N., Trabelsi, N., Boulaaba, M., Abdelly, C., (2008). Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *Comptes Rendus Biologies*, 331(5):372-379.
- Falleh, H., Msilini, N., Oueslati, S., Ksouri, R., Magne, C., Lachaâl, M., Karray-Bouraoui, N., (2013). *Diplotaxis harra* and *Diplotaxis simplex* organs: Assessment of phenolics and biological activities before and after fractionation. *Industrial Crops and Products*, 45:141-147.
- Farouk, L., Laroubi, A., Abou fatima, R., Benharref, A., Chaita, A., (2008). Evaluation of the analgesic effect of alkaloid extract of *Peganum harmala* L.: Possible mechanisms involved. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(3):449-454.
- Federiuk, I.F., Casey, H.M., Quinn, M.J., Wood, M.D., Ward, W.K., (2004). Induction of type-1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan: route of administration, pitfalls, and insulin treatment. *Comparative medicine*, 54(3):252-7.
- Ferdaoussi, M., Abdelli, S., Yang, J.Y., Cornu, M., Niederhauser, G., Favre, D., Widmann, C., Regazzi, R., Thorens, B., Waeber, G., Abderrahmani, A., (2008). Exendin-4 protects betacells from interleukin-1 beta-induced apoptosis by interfering with the c-Jun NH2-terminal kinase pathway. *Diabetes*, 57:1205-15.
- Fourment et Roque, (1942). Répertoire des Plantes Médicinales et Aromatiques d'Algérie. Gouvernement général d'Algérie, Direction d'économie algérienne, Inspection générale de

l'agriculture. Edité par le comité de contrôle de la production, de la distribution et de la vente des plantes aromatiques et médicinales d'Algérie. Coll. Documents et Renseignements Agricoles, N° 61, 159 p.

- Frankel, E.N., Kanner, J., German, J.B., Parks, E., Kinsella, J.E., (1993). Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet*, 341:454-457.
- Galati, E.M., Mondello, M.R., Giuffrida, D., Dugo, G., Miceli, N., Pergolizzi, S., Taviano, M.F., (2003). Chemical characterization and biological effects of Sicilian *Opuntia ficus indica* (L.) mill. Fruit juice: antioxidant and antiulcerogenic activity. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 51(17):4903-8.
- Galati, E.M., Tripodo, M.M., Trovato, A., Miceli, N., Monforte, M.T., (2002). Biological effect of *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. (Cactaceae) waste matter. *Journal of Ethnopharmacology*, 79(1):17-21.
- Ganong, W.F., (2005). *Review of Medical Physiology*. McGraw-Hill Medical, 912 p.
- Gautam, O.P., Verma, S., Jain, S.K., (2011). Anticonvulsant and myorelaxation activity of *Anacyclus pyrethrum* dc. (akarkara) root extract. *Pharmacologyonline*, 1:121-125.
- Gazzaneo, L.R.S., Lucena, R.F.P., Albuquerque, U.P., (2005). Knowledge and use of medicinal plants by local specialists in a region of Atlantic forest in the state of Pernambuco (Northeastern Brazil). *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 1:1-11.
- Georgetti, S.R., Casagrande, R., Di Mambro, V.M., Azzolini Ana, E.C.S., Fonseca Maria, J.V., (2003). Evaluation of the antioxidant activity of different flavonoids by the Chemiluminescence Method. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 5(2):1-5.
- Gharaibeh, M.N., Elayan, H.H., Salhab, A.S., (1988). Hypoglycemic effects of *Teucrium polium*. *Journal of Ethnopharmacology*, 24(1):93-9.
- Ghasemi Pirbalouti, A., Azizi, S., Koochpayeh, A., Hamed, B., (2010). Wound healing activity of *Malva sylvestris* and *Punica granatum* in alloxan-induced diabetic rats. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, 67(5):511-516.
- Ghedadba, N., Hambaba, L., Ayachi, A., Aberkane, M.C., (2015). Polyphénols totaux, activités antioxydante et antimicrobienne des extraits des feuilles de *Marrubium deserti* de Noé. *Phytothérapie*, 13(2):118-129.
- Gómez-Caravaca A.M., Gómez-Romero M., Arráez-Román, D., Segura-Carretero, A., Fernández-Gutiérrez, A., (2006). Advances in the analysis of phenolic compounds in

- products derived from bees. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41:1220-1234.
- Gómez-Caravaca, A.M., Gómez-Romero, M., Arráez-Román, D., Segura-Carretero, A., Fernández-Gutiérrez, A., (2006). Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41:1220-1234.
 - González-Mauraza, H., Martín-Cordero, C., Alarcón-de-la-Lastra, C., Rosillo, M.A., León-González, A.J., Sánchez-Hidalgo, M., (2014). Anti-inflammatory effects of *Retama monosperma* in acute ulcerative colitis in rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 70(1):163-72.
 - González-Montelongo, R., Lobo, M.G., González, M., (2010). Antioxidant activity in banana peel extracts: testing extraction conditions and relative bioactive compounds. *Food Chemistry*, 119(3):1030-1039.
 - Guillausseau, P.J., (2003). *Vivre et comprendre le diabète de type 2*. Ellipses Marketing, Paris, 214 p.
 - Gülçin, İ., (2011). Antioxidant activity of eugenol: a structure-activity relationship study. *Journal of Medicinal Food*, 14(9):975-985.
 - Gülçin, I., Küfrevioğlu, O., Oktay, M., Büyükkuroğlu, M.E., (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, 90(2-3):205-15.
 - Hadizadeh, I., Peivastegan, B., Kolahi, M., (2009). Antifungal activity of nettle (*Urtica dioica* L.), colocynth (*Citrullus colocynthis* L. Schrad), oleander (*Nerium oleander* L.) and konar (*Ziziphus spina-christi* L.) extracts on plants pathogenic fungi. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 12(1):58-63.
 - Hadjajji-Benseghier, F., Derridj, A., (2013). Relative importance of the exploitation of medicinal plants in traditional medicine in the Northeastern sahara. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 259:657-665.
 - Hajjaj, G., Bounihi, A., Tajani, M., Cherrah, Y., Zellou, A., (2013). Anti-inflammatory evaluation of aqueous extract of *Matricaria chamomilla* L.(asteraceae) in experimental animal models from Morocco. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(5):1218-1228.
 - Hajlaoui, H., Trabelsi, N., Noumi, E., Snoussi, M., (2009). Biological activities of the essential oils and methanol extract of tow cultivated mint species (*Mentha longifolia* and

- Mentha pulegium*) used in the Tunisian folkloric medicine. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 25(12):2227-2238.
- Hamdy Roby, M.H., Sarhan, M.A., Abdel-Hamed Selim, K., Ibrahim Khalel, K., (2013). Antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and extracts of fennel (*Foeniculum vulgare* L.) and chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). Industrial Crops and Products, 44:437-445.
 - Hamdy, M.H., Roby, M., Sarhan, A., Abdel-Hamed, K., Khalel, S., Khalel, I., (2013). Evaluation of antioxidant activity, total phenols and phenolic compounds in thyme (*Thymus vulgaris* L.), sage (*Salvia officinalis* L.), and marjoram (*Origanum majorana* L.) extracts. Industrial Crops and Products, 43:827-831.
 - Hänninen, A., Toivonen, R., Pöysti, S., Belzer, C., Plovier, H., Ouwerkerk, J.P., Emani, R., Cani, P.D., De Vos, W.M., (2017). Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice. Gut microbiota, 67(8):1445-1453.
 - Hartmann, T., (2007). From waste products to ecochemicals : Fifty years research of plant secondary metabolism. Phytochemistry, 68:2831-2846.
 - Harzallah, H.J., Neffati, A., Skandrani, I., Maaloul, E., Ghedira, L.C., Mahjou, T., (2010). Antioxidant and antigenotoxic activities of *Globularia alypum* leaves extracts. Journal of Medicinal Plants Research, 4(19):2048-2053.
 - Heinrich, M., Ankli, A., Frei, B., Weimann, C., Sticher, O., (1998). Medicinal plants in Mexico; healers' consensus and cultural importance. Social Science and Medicine, 47:91-112.
 - Hengst, J.A., Yun, J.K., (2012). Sphingosine kinase: A key to solving the 'French Paradox'?. British Journal of Pharmacology, 166:1603-1604.
 - Hennebelle, T., (2006). Investigation chimique et chimiotaxonomique et pharmacologique de Lamiales productrices d'antioxydants. *Marrubium peregrinum*, *Ballota larendana*, *Ballota Pseudodictamnus* (Lamiacées) et *Lippia alba* (Verbénacées). Thèse pour l'obtention du Diplôme de Doctorat Chimie Organique et Macromoléculaire. Université des Sciences et Technologique de Lille, Lille 1. École Doctorale Sciences de la Matière du rayonnement et de l'Environnement. France.
 - Hermans, M.P., (1998). Diabète de type 2 et adaptation thérapeutique. Louvain Médical, 118:S2-S8.

- Hernández, E.Á., Kahl, S., Seelig, A., Begovatz, P., Irmeler, M., Kupriyanova, Y., Nowotny, B., Nowotny, P., Herder, C., Barosa, C., Carvalho, F., Rozman, J., Neschen, S., Jones, J.G., Beckers, J., de Angelis, M.H., Roden, M., (2017). Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 127:695-708.
- Herr, R.R., Jahnke, J.K., Argoudelis, A.D., (1967). The structure of streptozotocin. *Journal of the American Chemical Society*, 89(18):4808-9.
- Hostettmann, K., Marston, A., (1995). *Saponins*. Cambridge University Press, Cambridge, 564 p.
- Hu, C., Kitts, D.D., (2003). Antioxidant, Prooxidant, and Cytotoxic Activities of Solvent-Fractionated Dandelion (*Taraxacum officinale*) Flower Extracts in Vitro. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(1):301-10.
- Huse, D.M., Oster, G., Killen, A.R., Lacey, M.J., Colditz, G.A., (1989). The economic costs of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA*, 262(19):2708-13.
- Hussain, M.A., Gorski, M.S., (2004). Antimicrobial Activity of *Nerium oleander* Linn. *Asian Journal of Plant Sciences*, 3(2):177-180.
- Ignat, I., Volf, I., Popa, I.V., (2011). A critical review of methods for characterization of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food chemistry*, 126(4):1821-1835.
- Igor Passi L.B., (2002). Étude des activités biologique de *Fagarazanthoxyloïdes, lam* (Rutaceae). Thèse de pharmacie, Bamako, 133 p.
- Iranloye, B.O., Arikawe, A.P., Rotimi, G., Sogbade, A.O., (2011). Anti-diabetic and anti-oxidant effects of *Zingiber officinale* on alloxaninduced and insulin-resistant diabetic male rats. *Nigerian journal of physiological sciences: official publication of the Physiological Society of Nigeria*, 26(1):89-96.
- Iserin, P., (2001). *Encyclopédie des plantes médicinales*. Larousse, 335 p.
- Itidel, C., Chokri, M., Mohamed, B., Yosr, Z., (2013): Antioxidant activity, total phenolic and flavonoid content variation among Tunisian natural populations of *Rhus tripartita* (Ucria) Grande and *Rhus pentaphylla* Desf. *Industrial Crops and Products*, 51:171-177.
- Jadot, G., (1994). *Antioxydants et vieillissement*. John Libbey Eurotext, Paris, 300 p.
- Wright, J.R., Yang, H., Hyrtsenko, O., Xu, B-Y., Yu, Z., Pohajdak, B., (2014). « A review of piscine islet xenotransplantation using wild-type tilapia donors and the production of

- transgenic tilapia expressing a “humanized” tilapia insulin ». *Xenotransplantation*, 21(6):485-495.
- Jamila, F., Mostafa, E., (2014). Ethnobotanical survey of medicinal plants used by people in Oriental Morocco to manage various ailments. *Journal of Ethnopharmacology*, 154(1):76-87.
 - Jarald, E.E., Joshi, S.B., Jain, D.C., (2008). Antidiabetic activity of aqueous extract and non-polysaccharide fraction of *Cynodon dactylon* Pers. *Indian Journal of Experimental Biology*, 46(9):660-7.
 - Jaspreet, V., Sivakami, S., Shahani, S., Sulhar, A.C., Banavalikar, M.M., Biyani, M.K., (2003). Antihyperglycemic effect of three extracts from *Momordica charantia*. *Journal of Ethnopharmacology*, 88(1):107-111.
 - Jha, P., Flather, M., Lonn, E., Farkouh, M., Yusuf, S., (1995). The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Annals of Internal Medicine*, 123(11):860-872.
 - Jimenez-Moleon, J.J., Bueno-Cavanillas, A., Luna-del-Castillo, J.D., Garcia-Martin, M., Lardelli-Claret, P., Galvez-Vargas, R., (2002). Prevalence of gestational diabetes mellitus: variations related to screening strategy used. *European Journal of Endocrinology*, 146:831-7.
 - Jouad, H., Maghrani, M., Eddouks, M., (2002). Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 81(3):351-6.
 - Juteau, F., Jerkovic, I., Masotti, V., Milos, M., Mastelic, J., Bessièrè, J.M., Viano, J., (2003). Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Artemisia absinthium* from Croatia and France. *Planta Medica*, 69(2):158-61.
 - Kajdzanoska, M., Petreska, J.P., Stefova, M., (2011). Comparison of different extraction solvent mixtures for characterization of phenolic compounds in strawberries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(10): 5272-5278.
 - Kallithraka, S., Garcia-Viguera, C., Bridle, P., Bakker, J., (1995). Survey of solvents for the extraction of grape seed phenolics. *Phytochemical Analysis*, 6(5): 265-267.
 - Kambouche, N., Merah, B., Derdour, A., Bellahouel, S., Bouayed, J., Dicko, A., Younos, C., Soulimani, R., (2009). Hypoglycemic and antihyperglycemic effects of *Anabasis articulata* (Forssk) Moq (Chenopodiaceae), an Algerian medicinal plant. *African Journal of Biotechnology*, 820(20):5589-5594.

- Kamel, S., Ibrahim, L., Afifi, A., Hamza, S., (1970). Major alkaloidal constituents of the Egyptian plant, *Peganum harmala*. *Veterinary Science*, 7:71-86.
- Kandouli, C., Cassien, M., Mercier, A., Delehedde, C., Ricquebourg, E., Stocker, P., Mekaouche, M., Leulmi, Z., Mechakra, A., Thétiot-Laurent, S., Culcasi, M., Pietri, S., (2017). Antidiabetic, antioxidant and anti-inflammatory properties of water and n-butanol soluble extracts from Saharian *Anvillea radiata* in high-fat-diet fed mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 207:251-267.
- Kansole, M.M.R., (2009). Étude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de quelques lamiaceae du Burkina Faso: cas de *Leucasmartinicansis* (Jacquin) R.Brown, *Hoslundiaopposstavahlet* *Orthosiphonpallidusroyle ex benth.* Mémoire pour obtenir un diplôme d'Études Approfondies (D.E.A) en Sciences Biologiques Appliquées, Burkina Faso.
- Karaca, M., Magnan, C., Kargar, C., (2009). Functional pancreatic beta-cell mass: involvement in type 2 diabetes and therapeutic intervention. *Diabetes Metabolism*, 35:77-84.
- Kartal, M., Altun, M.L., Kurucu, S., (2003). HPLC method for the analysis of harmol, harmalol, harmine and harmaline in the seeds of *Peganum harmala* L. *Journal of Pharmacological and Biomedical Analysis*, 31:263-269.
- Kavalali, G., Tuncel, H., Göksel, S., Hatemi, H.H., (2003). Hypoglycemic activity of *Urtica pilulifera* in streptozotocin-diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 84(2-3):241-5.
- Kavita, S., Eun, Y.K., Awraris, D.A., Soyoun, H.A., Shivraj, H.N., Eul, T.L., Se, W.P., (2014). Temperature-dependent studies on the total phenolics, flavonoids, antioxidant activities, and sugar content in six onion varieties. *Journal of food and drug analysis*, 23:243-252.
- Kazemian, H., Ghafourian, S., Heidari, H., Amiri, P., Yamchi, J.K., Shavalipour, A., Hour, H., Maleki, A., Sadeghifard, N., (2015). Antibacterial, anti-swarming and anti-biofilm formation activities of *Chamaemelum nobile* against *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, 48(4):432-6.
- Kemassi, A., Darem, S., Cherif, R., Boual, Z., Sadine, S.E., Aggoune, M.S., Ould el Hadj-Khelil, A., Ould El Hadj, M.D., (2014). Recherche et identification de quelques plantes médicinales à caractère hypoglycémiant de la pharmacopée traditionnelle des communautés de la vallée du M'Zab (Sahara septentrional Est Algérien). *Journal of Advanced Research in Science and Technology*, 1:1-5.

- Kennelly, M.A., McAuliffe, F.M., (2016). Prediction and prevention of gestational diabetes: an update of recent literature. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 202:92-8.
- Kesmati, M., Barfinejad, N., Moghadam, H.F., (2007). Effect of *Matricaria recutita* on acute pain in the presence and absence of sex hormones. *Journal of Research in Medical Sciences*, 12(4):190-197.
- Khanbabaee, K., Ree, T.V., (2001). « Tannins: classification and definition ». *Natural Product Reports*, 18:641-649.
- Khlifi, D., Sghaier, R.M., Amouri, S., Laouini, D., Hamdi, M., Bouajila, J., (2013). Composition and anti-oxidant, anti-cancer and anti-inflammatory activities of *Artemisia herba-alba*, *Ruta chalapensis* L. and *Peganum harmala* L. *Food and Chemical Toxicology*, 55:202-208.
- Kim, D-O., Seung, W.J., Lee, C.Y., (2003). Antioxidant capacity of phenolic phytochemicals from various cultivars of plums. *Food Chemistry*, 81:321-326.
- Kliber, A., Szkudelski, T., Chichłowska, J., (1996). Alloxan stimulation and subsequent inhibition of insulin release from in situ perfused rat pancreas. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 47(2):321-8.
- Kolesnikov, M.P., Gins, V.K., (2001). Phenolic substances in medicinal plants. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 37(4):392-399.
- Konrad, L., Müller, H.H., Lenz, C., Laubinger, H., Aumüller, G., Lichius, J.J., (2000). Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*Urtica dioica*) extract. *Planta Medica*, 66(1):44-7.
- Kordali, S., Cakir, A., Zengin, H., Duru, M.E., (2003). Antifungal activities of the leaves of three *Pistacia* species grown in Turkey. *Fitoterapia*, 74(1-2):164-7.
- Kouri, G., Tsimogiannis, D., Bardouki, H., Oreopoulou, V., (2007). Extraction and analysis of antioxidant components from *Origanum dictamnus*. *Innovative of Food Science and Emerging Technology*, 8:155-168.
- Krifa, M., Bouhlel, I., Ghedira-Chekir, L., Ghedira, K., (2013). Immunomodulatory and cellular anti-oxidant activities of an aqueous extract of *Limoniastrum guyonianum* gall. *Journal of Ethnopharmacology*, 146:243-249.
- Krimat, S., Dob, T., Toumi, M., Metidji, H., Kesouri, A., Chelghoum, C., (2014). Evaluation of phytochemicals, antioxidant and cytotoxic activities of *Lavandula antineae*

- maire endemic medicinal plant from Algeria. *Asian Journal Pharmaceutical Research and Health Care*, 6(3):24-31.
- Ksouri, R., Falleh, H., Megdiche, W., Trabelsi, N., Mhamdi, B., Chaieb, K., Bakrouf, A., Magné, C., Abdelly, C., (2009). Antioxidant and antimicrobial activities of the edible medicinal halophyte *Tamarix gallica* L. and related polyphenolic constituents. *Food and Chemical Toxicology*, 47(8):2083-91.
 - Labed, A., Ferhat, M., Labed-Zouad, I., Kaplaner, E., Zerizer, S., Voutquenne-Nazabadioko, L., Alabdul Magid, A., Semra, Z., Kabouche, A., Kabouche, Z., Öztürk, M., (2016). Compounds from the pods of *Astragalus armatus* with antioxidant, anticholinesterase, antibacterial and phagocytic activities. *Pharmaceutical Biology*, (12):3026-3032.
 - Lachin, T., Reza, H., (2012). Anti diabetic effect of cherries in alloxan induced diabetic rats. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery*, 6(1):67-72.
 - Lahmar, I., Belghith, H., Ben Abdallah, F., Belghith, K., (2017). Nutritional Composition and Phytochemical, Antioxidative, and Antifungal Activities of *Pergularia tomentosa* L. *Biomedical Research International*, 2017:9.
 - Landete, J.M., (2011). Ellagitannins, ellagic acid and their derived metabolites: A review about source, metabolism, functions and health. *Food Research International*, 44:1150-1160.
 - Laouini, S.E., Ladjel, S., Ouahrani M.R., (2015). In vitro Assays of the Antibacterial and Antioxidant Properties of Extracts from *Asphodelus tenuifolius* Cav and its Main Constituents: A Comparative study. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7(2):119-125.
 - Larkins, N., Wynn, S., (2004). Pharmacognosy: phytomedicines and their mechanisms. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 34:291-327.
 - Le Floch, E., (1983). Contribution à une étude ethnobotanique de la flore tunisienne. *Publ. sci. tunisiennes, Programme flore et végétation tunisiennes*, préface de Mohamed Abdelhamid Nabli, Impr. off. Républ. Tunis, 192 p.
 - Lee, Y.S., Wollam, J., Olefsky, J.M., (2018). An Integrated View of Immunometabolism. *Cell*, 172:22-40.
 - Lee, O.H., Lee, B.Y., (2010). Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Bioresource Technology*, 101(10):3751-4.

- 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):251-6.
- Lenzen, S., (2008). The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2):216-26.
- Leutenegger, M., (2002). le généraliste et le diabétique non-insulinodépendant. Frison Roche, Paris, 443 p.
- Lewis, C., Barbiere, A.R., (1960). Streptozotocin, a new antibiotic: In vitro and in vivo evaluation. *Antibiotics Annual*, 7:247-54.
- Lhuillier-Chaigneau, A., (2007). Contribution à l'étude phytochimique de quatre plantes malgaches : *Agauriasalicifolia* Hook. f. ex Oliver, *Agauriapolyphylla* Baker (Ericaceae), *Tambouris satrichophylla* Baker (Monimiaceae) et *Embeliaconcinna* Baker (Myrsinaceae). Doctorat de l'institut national polytechnique de Toulouse, spécialité: sciences des Agroressources, p 43.
- Li, H.B., Cheng, K.W., Wong, C.C., Fan, K.W., Chen, F., Jiang, Y., (2007). Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fractions of selected microalgae. *Food Chemistry*, 102(3):771-776.
- Lien, D.T.P., Tram, P.T.B., Toan, H.T., (2015). Effect of extraction process on phenolic content and antioxidant activity of soybean. *Journal of Food and Nutrition Sciences*, 3(1-2):33-38.
- Locatelli, M., Travaglia, F., Coisson, J.D., Martelli, A., Stevigny, C., Arlorio, M., (2010). Total antioxidant activity of hazelnut skin (*Nocciola Piemonte* PGI): Impact of different roasting conditions. *Food Chemistry*, 119(4): 1647-1655.
- Loizzo, M.R., Tundis, R., Conforti, F., Saab, A.M., Statti, G.A., Menichini, F., (2007). Comparative chemical composition, antioxidant and hypoglycaemic activities of *Juniperus oxycedrus* ssp. *oxycedrus* L. berry and wood oils from Lebanon. *Food Chemistry*, 105(2):572-578.
- Lönnrot, M., Korpela, K., Knip, M., Ilonen, J., Simell, O., Korhonen, S., Savola, K., Muona, P., Simell, T., Koskela, P., Hyöty, H., (2000). Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes*, 49:1314-8.
- Lowe, W.L., Scholtens, D.M., Sandler, V., Hayes, M.G., (2016). Genetics of Gestational Diabetes Mellitus and Maternal Metabolism. *Current Diabetes Reports*, 16(2):1-10.

- Lugasi, A., Hovari, J., Sagi, K.V., Biro, L., (2003). The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *Acta biologica Szegedensis*, 47(1-4):125-119.
- Lule, S., Xia, W., (2005). Food phenolics, pros and cons: A review. *Food Reviews International*, 21:367-388.
- Luximon-Ramma, A., Bahorun, T., Soobrattee, M.A., and Aruoma, O.I., (2002). Antioxidant Activities of Phenolic, Proanthocyanidin, and Flavonoid Components in Extracts of *Cassia fistula*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50:5042-5047.
- 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, 192 p.
- Madani, H., Talebolhosseini, M., Asgary, S., Naderi, G.H., (2008). Hepatoprotective Activity of *Silybum marianum* and *Cichorium intybus* Against Thioacetamide in Rat. *Pakistan Journal of Nutrition*, 7(1):172-176.
- Maghrani, M., Zeggwagh, N-A., Lemhadri, A., El Amraoui, M., Michel, J-B., Eddouksa, M., (2004). Study of the hypoglycaemic activity of *Fraxinus excelsior* and *Silybum marianum* in an animal model of type 1 diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*, 91(2-3):309-316.
- Mahjoub, M.A., Ammar, S., Edziri, H., Mighri, N., (2010). Anti-inflammatory and antioxidant activities of some extracts and pure natural products isolated from *Rhus tripartitum* (Ucria). *Medicinal chemistry Research*, 19(03):271-282.
- Mahmoudi, M., Ebrahimzadeh, M.A., Ansaroudi, F., Nabavi, S.F., Nabavi, S.M., (2009). Antidepressant and antioxidant activities of *Artemisia absinthium* L. at flowering stage. *African Journal of Biotechnology*, 8(24):7170-7175.
- Mahmoudian, M., Jalilpour, H., Salehian, P., (2002). Toxicity of *Peganum harmala*: Review and a case report. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 1:1-4.
- Maire, R., (1933). Études sur la flore et la végétation du Sahara central. Mémoire de la société d'histoire naturelle de l'Afrique du nord. Mission du Hoggar II, Alger, 361 p.
- Maizel, J.V., Burkhardt, H.J., Mitchell, H.K., (1964). Avenacin, an antimicrobial substance isolated from *Avena sativa* L. Isolation and antimicrobial activity. *Biochemistry*, 3:424-6.
- Mamoci, E., Cavoski, I., Simeone, V., Mondelli, D., Al-Bitar, L., Caboni, P., (2011). Chemical Composition and In Vitro Activity of Plant Extracts from *Ferula communis* and *Dittrichia viscosa* against Postharvest Fungi. *Molecules*, 16(3):2609-25.

- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., Jiménez, L., (2004). Polyphenols food sources and bioavailability, 79(5):727-47.
- Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., Rémésy, C., (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. The American Journal of Clinical Nutrition, 81(1):2230S-2242S.
- Mariño, E., Richards, J.L., McLeod, K.H., Stanley, D., Yap, Y.A., Knight, J., McKenzie, C., Kranich, J., Oliveira, A.C., Rossello, F.J., Krishnamurthy, B., Nefzger, C.M., Macia, L., Thorburn, A., Baxter, A.G., Morahan, G., Wong, L.H., Polo, J.M., Moore, R.J., Lockett, T.J., Clarke, J.M., Topping, D.L., Harrison, L.C., Mackay, C.R., (2017). Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. Nature Immunology, 18(5):552–62.
- Mariod, A.A., Ibrahim, R.M., Ismail, M., Ismail, N., (2009). Antioxidant activity and phenolic content of phenolic rich fractions obtained from black cumin (*Nigella sativa*) seedcake. Food Chemistry, 116(1):306-312.
- Marles, R.J., Farnsworth, N.R., (1994). Plants as sources of antidiabetic agents. Journal of medicinal plant research, 6:149-187.
- Marzouk, B., Marzouk, Z., Haloui, E., Fenina, N., Bouraoui, A., Aouni, M., (2010). Screening of analgesic and anti-inflammatory activities of *Citrullus colocynthis* from southern Tunisia. Journal of Ethnopharmacology, 128(1):15-9.
- Masoodi, M.H., Ahmed, B., Zargar, I.M., Khan, S.A., Khan, S., Singh, P., (2008). Antibacterial activity of whole plant extract of *Marrubium vulgare*. African Journal of Biotechnology, 7(2):086-087.
- Matuschek, E., Svanberg, Ulf., (2005). The effect of fruit extracts with polyphenol oxidase (PPO) activity on the in vitro accessibility of iron in high-tannin sorghum. Food Chemistry, 90(4):765-771.
- McMahan, M., Gerich, J., Rizza, R., (1988). Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. Diabetes Metabolism Reviews, 4:17-30.
- Mehraban, F., Jafari, M., Toori, M.A., Sadeghi, H., Joodi, B., Mostafazade, M., Sadeghi, H., (2014). Effects of date palm pollen (*Phoenix dactylifera* L.) and *Astragalus ovinus* on sperm parameters and sex hormones in adult male rats. Iranian Journal of Reproductive Medicine, 12(10):705-712.

- Mendez, J.D., Ramos, H.G., (1994). Animal models in diabetes research. Archives of Medical Research, 25(4):367-75.
- Merghem, R., (2009). Eléments de Biochimie végétale: À l'usage en pharmacie, sciences alimentaires et sciences de la nature et de la vie. 1^{ère} Édition, Bahaeddine, Algérie, 172.
- Merghoub, N., Benbacer, L., El Btaouri, H., Ait Benhassou, H., Terryn, C., Attaleb, M., Madoulet, C., Benjouad, A., El Mzibri, M., Morjani, H., Amzazi, S., (2011). In vitro antiproliferative effect and induction of apoptosis by *Retama monosperma* L. Extract in human cervical cancer cells. Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-grand), 57:1581-91.
- Messaoudi, S., (2005). Les plantes médicinales. Dar Elfikr, Tunis, 496 p.
- Metrouh-Amir, H., Duarte, C.M.M., Maiza, F., (2015). Solvent effect on total phenolic contents, antioxidant, and antibacterial activities of *Matricaria pubescens*. Industrial Crops and Products, 67:249-256.
- Metwally, N.S., Mohamed, A.M., EL Sharabas, F.S., (2012). Chemical constituents of the Egyptian Plant *Anabasis articulata* (Forssk) Moq and its antidiabetic effects on rats with streptozotocininduced diabetic hepatopathy. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2(4):54-65.
- Miceli, N., Trovato, A., Dugo, P., Cacciola, F., Donato, P., Marino, A., Bellinghieri, V., La Barbera, T.M., Güvenç, A., Taviano, M.F., (2009). Comparative analysis of flavonoid profile, antioxidant and antimicrobial activity of the berries of *Juniperus communis* L. var. *communis* and *Juniperus communis* L. var. *saxatilis* Pall. from Turkey. Journal and Agricultural Food Chemistry, 57(15):6570-7.
- Mimica-Dukic, N., Bozin, B., Sokovic, M., Simin, N., (2004). Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) Essential Oil. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 52(9):2485-9.
- Mohammed, A.E.I., (2015). Phytoconstituents and the study of antioxidant, antimalarial and antimicrobial activities of *Rhus tripartita* growing in Egypt. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 4(2):276-281.
- Mohammed, H.A., Alshalmani, S.K., Abdellatif, A.G., (2013). Antioxidant and Quantitative Estimation of Phenolic and Flavonoids of Three Halophytic Plants Growing in Libya. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 2(3): 89-94.
- Mohseni, S., Sani, A.M., Tavakoli, M., (2017). Effect of Extraction Conditions on Antioxidant Activities of *Echinops persicus*. Journal of Essential Oil-bearing Plants, 20(6):1633-1644.

- Mokkaïem, A., (1999). Cause of degradation of medicinal and aromatic plants of Algeria. *Revue Vie et Nature*, 7:24-26.
- Mokkaïa, K., Houttu, N., Vahlberg, T., Munukka, E., Rönneïmaa, T., Laitinen, K., (2017). Gut microbiota aberrations precede diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*, 54(12):1147-1149.
- Mokrani, A., Madani, K., (2016). Effect of solvent, time and temperature on the extraction of phenolic compounds and antioxidant capacity of peach (*Prunus persica* L.) fruit. *Separation and Purification Technology*, 162: 68-76.
- Moloudizargari, M., Mikaili, P., Aghajanshakeri, S., Asghari, M.H., Shayegh, J., (2013). Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids. *Plant Review*, 7(14):199-212.
- Monnier, C., (2002). *Les plantes médicinales, vertus et traditions*. Privat, 156 p.
- Mossa, J.S., El-Ferally, F.S., Muhammad, I., (2004). Antimycobacterial constituents from *Juniperus procera*, *Ferula communis* and *Plumbago zeylanica* and their in vitro synergistic activity with isonicotinic acid hydrazide. *Phytotherapy Research*, 18(11):934-7.
- Mukarram Shah, S.M., Khan, F.A., Hassan Shah, S.M., Chishti, K.A., Saifur Shah Pirzada, S.M., Khan Arshad Farid M.A., (2011). Evaluation of Phytochemicals and Antimicrobial Activity of White and Blue Capitulum and Whole Plant of *Silybum Marianum*. *World Applied Sciences Journal*, 12 (8):1139-1144.
- N'Guessan, K., Kadja, B., Zirihi, G.N., Traoré, D., Aké-assi, L., (2009). Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes. *Sciences & Nature*, 6:1-15.
- Narayana, K.R., Reddy, M.S., Chaluvadi, M.R., Krishna, D.R., (2001). Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian Journal of Pharmacology*, 33:2-16.
- Nazck, M., Amarowicz, R., Zadernowski, R., Shahidi, F., (2005). Antioxidant activity of phenolics from Canola Hulls as affected by different solvents. *Oxford University Press*, 57-66.
- Nazck, M., Shahidi, F., (2006). Phenolics in cereals, fruits and vegetables: occurrence, extraction and analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41(5): 1523-1542.
- Ndiaye, F.K., Ortalli, A., Canouil, M., Huyvaert, M., Salazar-Cardozo, C., Lecoœur, C., Verbanck, M., Pawlowski, V., Boutry, R., Durand, E., Rabearivelo, I., Sand, O., Marselli, L., Kerr-Conte, J., Chandra, V., Scharfmann, R., Poulain-Godefroy, O., Marchetti, P.,

- Pattou, F., Abderrahmani, A., Froguel, P., Bonnefond, A., (2017). Expression and functional assessment of candidate type 2 diabetes susceptibility genes identify four new genes contributing to human insulin secretion. *Molecular Metabolism*, 6:459-70.
- Neal, M., (2003). *Pharmacologie médicale*, 2^{ème} édition française. De boeck, 105 p.
 - Needell, J.C., Ir, D., Robertson, C.E., Kroehl, M.E., Frank, D.N., Zipris, D., (2017). Maternal treatment with shortchain fatty acids modulates the intestinal microbiota and immunity and ameliorates type 1 diabetes in the offspring. *PloS One*, 12(9):e0183786.
 - Niinistö, S., Takkinen, H-M., Uusitalo, L., Rautanen, J., Vainio, N., Ahonen, S., Nevalainen, J., Kenward, M.G., Lumia, M., Simell, O., Veijola, R., Ilonen, J., Knip, M., Virtanen, S.M., (2015). Maternal intake of fatty acids and their food sources during lactation and the risk of preclinical and clinical type 1 diabetes in the offspring. *Acta Diabetologica*, 52(4):763-772.
 - Okigbo, R.N., Nmeka, I.A., (2005). Control of Yam tuber rot with leaf Extracts of *Xylopia aethiopica* and *Zingiber officinale*. *African Journal of Biotechnology*, 4(8):804-807.
 - Okigbo, R.N., Omodamiro, O.D., (2006). Antimicrobial effect of leaf extract of pigeon pea (*Cajanuscajan* (L) Mill sp) on some human pathogen. *Journal of Herbs, spices and Medicinal Plants*, 12:117-127.
 - Okuda, T., (2005). Systematic and health effects of chemically distinct tannins in medicinal plants. *Phytochemistry*, 66(17):2012-2031.
 - Organization Mondiale de Santé (OMS), (2002-2005). *Stratégie pour la médecine traditionnelle*. Genève. WHO/EDM /TRM /2002.1.
 - Organization Mondiale de Santé (OMS), (1985). *Diabetes mellitus*. Who Technical Report Series, 727.
 - Onifade, A.K., Fatope, M.O., Deadman, M.L., Al-Kindy, S.M.Z., (2008). Nematicidal activity of *Haplophyllum tuberculatum* and *Plectranthus cylindraceus* oils against *Meloidogyne javanica*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 36(9):679-683.
 - Orch, H., Douira, A., Zidane, L., (2015). Étude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète, et des maladies cardiaques dans la région d'Izarène (Nord du Maroc). *Journal of Applied Biosciences*, 86:7940-7956.
 - Osman, A.M., Wong, K.K.Y., Fernyhough, A., (2006). ABTS radical-driven oxidation of polyphenols: Isolation and structural elucidation of covalent adducts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 346:321-329.

- Ould El Hadj, M.D., Hadj-Mahmmed, M., Zabeirou, H., (2003). Place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région d'Ouargla (Sahara septentrionale est). *Courrier du Savoir*, 03:47-51.
- Ozenda, P., (1977). Flore du Sahara. 2^{ème} Édition, Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 622 p.
- Ozenda, P., (1979). Flore du Sahara. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 622 p.
- Ozenda P., (1983). Flore et végétation du Sahara. 3^{ème} Édition, Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 622 p.
- Ozenda, P., (1991). Flore et végétation du Sahara. 2^{ème} Édition, Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 344 p.
- Ozenda P., (1991). Flore et végétation du Sahara. 3^{ème} Édition, Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 662 p.
- Ozgen, M., Reese, R.N., Tulio JR, A. Z., Scheerens J.C. and Miller, A.R., (2006). Modified 2, 2-Azino-bis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic Acid (ABTS) Method to Measure Antioxidant Capacity of Selected Small Fruits and Comparison to Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) and 2, 2'-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) Methods. *J. Agric. Food Chemistry*, 54:1151-1157.
- Ozgen, U., Houghton, P.J., Ogundipe, Y., Coşkun, M., (2003). Antioxidant and antimicrobial activities of *Onosma argentatum* and *Rubia peregrina*. *Fitoterapia*, 74:(7-8):682-5.
- Park, B.H., Rho, H.W., Park, J.W., Cho, C.G., Kim, J.S., Chung, H.T., Kim, H.R., (1995). Protective mechanism of glucose against alloxan-induced pancreatic beta-cell damage. *Biochemical and biophysical research communications*, 210(1):1-6.
- Patel, R., Shervington, A., Pariente, J.A., Martinez-Burgos, M.A., Salido, G.M., Adeghate, E., Martinez-Burgos, M.A., Salido, G.M., Adeghate, E., Singh, J., (2006). Mechanism of exocrine pancreatic insufficiency in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1084:71-88.
- Paula de Oliveira, A., Santin, J.R., Lemos, M., Klein Júnior, L.C., Couto, A.G., Da Silva, M., Bittencourt, C., Filho, V.C., Faloni de Andrade, S., (2011). Gastroprotective activity of methanol extract and marrubiin obtained from leaves of *Marrubium vulgare* L. (Lamiaceae). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(9):1230-7.
- Pelt, J. M., (1980). Les drogues, leur histoire et leurs effets. Édition Doin, Paris, 221 p.

- Perrot, E., Paris, R., (1974). Les plantes médicinales, Nouvelle édition, tomes 1 et 2, Ed. Presses universitaires de France, 245 p.
- Danciu, C., Muntean, D., Alexa, E., Farcas, C., Oprean, C., Zupko, I., Bor, A., Minda, D., Proks, M., Buda, V., Hancianu, M., Cioanca, O., Soica, C., Popescu, S., Dehelean, C.A., (2019). Phytochemical Characterization and Evaluation of the Antimicrobial, Antiproliferative and Pro-Apoptotic Potential of *Ephedra alata* Decne. Hydroalcoholic Extract against the MCF-7 Breast Cancer Cell Line. *Molecules*, 24(1):13.
- Poli, F., Appendino, G., Sacchetti, G., Ballero, M., Maggiano, N., Ranelletti, F.O., (2005). Antiproliferative effects of daucane esters from *Ferula communis* and *F. arrigonii* on human colon cancer cell lines. *Phytotherapy Research*, 19(2):152-157.
- Quezel, P., Santa, S., (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales, Tomes (1, 2). Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 1170 p.
- Quezel, P., (1978). Peuplement végétal des hautes montagnes de l'Afrique du nord. Encyclopédie biogéographique et écologique. Paul Le Chevalier, Paris, 463 p.
- Quy, D.D., Artik, E.A., Phuong, L.T-N., Lien, H.H., Felycia, E.S., Suryadi, I., Yi-H.J., (2013). Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of *Limnophila aromatic*. *Journal of food and drug analysis*, 22:296-30.
- Radulović, N.S., Zlatković, D.B., Ilić-Tomić, T., Senerović, L., Nikodinovic-Runic, J., (2014). Cytotoxic effect of *Reseda lutea* L.: A case of forgotten remedy. *Journal of Ethnopharmacology*, 153(1):125-32.
- Rahman, I., (2008). Antioxidant therapeutic advances in COPD. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2(6):351-374.
- Rahmani, A.H., Aly, S.M., Ali, H., Babiker, A.Y., Srikar, S., Khan, A.A., (2014). Therapeutic effects of date fruits (*Phoenix dactylifera*) in the prevention of diseases via modulation of anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-tumour activity. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(3):483-491.
- Rani, P.R., Begum, J., (2016). Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus, where do we stand. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(4):QE01-4.
- Rasekh, H.R., Khoshnood-Mansourkhani, M.J., Kamalinejad, M., (2001). Hypolipidemic effects of *Teucrium polium* in rats. *Fitoterapia*, 72(8):937-9.

- Rashid, S., Ashraf, M., Bibi, S., Anjum, R., (2000a). Antibacterial and Antifungal Activities of *Launaea nudicaulis* (Roxb.) and *Launaea resedifolia* (Linn.). Pakistan Journal of Biological Sciences, 3(4):630-632.
- Rashid, S., Ashraf, M., Anjum, R., Bibi, S., (2000b). Insecticidal and Cytotoxic Activities of *Launaea nudicaulis* (Roxb.) and *Launaea resedifolia* (Linn.). Pakistan Journal of Biological Sciences, 3(5):808-809.
- Raynal-Roques, A., (1999). La botanique redécouverte. Belin, 512 p.
- Reddy, M.K., Gupta, S.K., Jacob, M.R., Khan, S.I., Ferreira, D., (2007). Antioxidant, antimalarial and antimicrobial activities of tannin-rich fractions, ellagitannins and phenolic acids from *Punica granatum* L. Planta Medica, 73(5):461-7.
- Renaud, S.C., Guéguen, R., Siest, G., Salamon, R., (1999). Wine, beer, and mortality in middle-aged men from Eastern France. Archives of Internal Medicine, 159:1865-1870.
- Riahi, L., Elferchichi, M., Ghazghazi, H., Jebali, J., Ziadi, S., Aouadhi, C., Chograni, H., Zaouali, Y., Zoghalmi, N., Mliki, A., (2013). Phytochemistry, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oils of *Mentha rotundifolia* L. in Tunisia. Industrial Crops and Products, (49):883-889.
- Ricardo Da Silva, J.M., Darmon, N., Fernandez, Y., Mitjavila, S., (1991). Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 39:1549-1552.
- Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Paganga, G., (1996). Structure–antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free Radical Biology and Medicine, 20:933-956.
- Rimbau, V., Cerdan, C., Vila, R., Iglesias, J., (1999). Antiinflammatory activity of some extracts from plants used in the traditional medicine of North-African countries (II). Phytotherapy Research, 13(2):128-32.
- Rolland, Y., (2004). Antioxydants naturels végétaux, Oilseeds and fats, Crops and Lipids, 11(6):419-424.
- Romani, A., Campo, M., Pinelli, P., (2012). HPLC/DAD/ESI-MS analyses and anti-radical activity of hydrolyzable tannins from different vegetal species. Food Chemistry, 130:214-221.

- Rota, M.C., Herrera, A., Martinez, R.M., Sotomayor, J.A., Jordán, M. J., (2008). Antimicrobial activity and chemical composition of *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis* and *Thymus hyemalis* essential oils. *Food Control*, 19(7):681-687.
- Russo, A., Cardile, V., Lombardo, L., Vanella, L., Vanella, A., Garbarino, J.A., (2005). Antioxidant activity and antiproliferative action of methanolic extract of *Geum quellyon* Sweet roots in human tumor cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(3):323-332.
- Yao, L.H., Jiang, Y.M., Shi, J., Tomás-Barberán, F.A., Datta, N., Singanusong, R., Chen, S.S., (2004). Flavonoids in Food and their health benefits. *Plant Foods for Human Nutrition*, 59(3):113-122.
- Saad, A., Cheriti, A., Belboukhari, N., (2006). L'apport des NTIC à l'Ethnopharmacologie du Sud Algérien. *Annales de l'Université de Bechar*, 2:149-154.
- Sadki, C., Hacht, B., Souliman, A., Atmani, F., (2010). Acute diuretic activity of aqueous *Erica multiflora* flowers and *Cynodon dactylon* rhizomes extracts in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 128(2):352-356.
- Şahin, F., Güllüce, M., Daferera, D., Sökmen, A., Sökmen, M., Polissiou, M., Agar, G., Özer, H., (2004). Biological activities of the essential oils and methanol extract of *Origanum vulgare* ssp. *vulgare* in the Eastern Anatolia region of Turkey. *Food Control*, 15(7):549-557.
- Sánchez de Medina, F., Gámez, M.J., Jiménez, I., Jiménez, J., Osuna, J.I., Zarzuelo, A., (1994). Hypoglycemic activity of juniper "berries". *Planta Medica*, 60(3):197-200.
- Samavati, V., Manoochehrizade, A., (2013). Polysaccharide extraction from *Malva sylvestris* and its anti-oxidant activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 60:427-436.
- Sarni-manchado, P., Veronique, C., (2006). Les polyphénols en agroalimentaires. *Collection sciences et techniques agroalimentaires. TEC et DOC*, Paris (France), 398.
- Sarr, S.O., Fall, A.D., Gueye, R., Diop, A., Diatta, K., Diop, N., Ndiaye, B., Diop, Y.M., (2015). Étude de l'activité antioxydante des extraits des feuilles de *Vitex doniana* (Verbenaceae). *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 9(3):1263-1269.
- Sato, J., Kanazawa, A, Watada, H., (2017). Type 2 Diabetes and Bacteremia. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 1:17-22.
- Scalbert, A., Williamson, G., (2000). Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *Journal of nutrition*, 130(8):2073S–2085S,

- Segvić Klarić, M., Kosalec, I., Mastelić, J., Piecková, E., Pepeljnak, S., (2007). Antifungal activity of thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oil and thymol against moulds from damp dwellings. *Letters in Applied Microbiology*, 44(1):36-42.
- Seigler, D.S., (1998). « Cyanogenic Glycosides and Cyanolipids », dans *Plant Secondary Metabolism*. Springer Science and Business Media, 759 p.
- Sens-Olive, G., (1979). « Les huiles essentielles: généralités et définitions », dans *Traité de phytothérapie et d'aromathérapie*. Maloine, 204 p.
- Sharma, V., Thakur, M., Chauhan, N.S., Dixit, V.K., (2010). Effects of petroleum ether extract of *Anacyclus pyrethrum* DC. on sexual behavior in male rats. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 8(8):767-73.
- Shi, J., Yu, J., Pohorly, J., Young, J.C., Bryan, M., Wu, Y., (2003). Optimization of the extraction of polyphenols from grape seed meal by aqueous ethanol solution. *Journal of Food, Agriculture and Environment*, 1(2):42-47.
- Singh, A.B., Chaturvedi, J.P., Narender, T., (2008). Preliminary studies on the hypoglycemic effect of *Peganum harmala* L. Seeds ethanol extract on normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 23(4):391-393.
- Singhal, K.G., Gupta, G.D., (2012). Hepatoprotective and antioxidant activity of methanolic extract of flowers of *Nerium oleander* against CCl₄-induced liver injury in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 5(9):677-85.
- Siracusa, L., Kulisic-Bilusic, T., Politeo, O., Krause, I., Dejanovic, B., Ruberto, G., (2011). Phenolic composition and antioxidant activity of aqueous infusions from *Capparis spinosa* L. and *Crithmum maritimum* L. before and after submission to a two-step in vitro digestion model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(23):12453-9.
- Skandrani, I., Sghaier, M.B., Neffati, A., Boubaker, J., Bouhleb, I., Kilani, S., Mahmoud, A., Ghedira, K., Chekir-Ghedira, L., (2007). Antigenotoxic and free radical scavenging activities of extracts from *Moricandia arvensis*. *Drug and Chemical Toxicology*, 30(4):361-82.
- Slama, G., (2000). *Prise en charge du diabétique non insulino-dépendant*. John Libbey Eurotext, Paris, 106 p.
- Smati, D., Hammiche, V., Nehari, H., Alamir, B., Merad, R., (1993). *Zygophyllum geslini* coss.: chemical investigation of hypoglycemic activity. In: Schilcher, H., Phillipson, J.D.,

- Loew, D. (Eds.), ISHS Acta Horticulturae 332: WOCMAP I—Medicinal and Aromatic Plants Conference. Maastricht, Netherlands (CD-rom).
- Smati, D., Longeon, A., Guyot, M., (2004). 3β-(3,4-Dihydroxycinnamoyl)-erythrodiol, a cytotoxic constituent of *Zygophyllum geslini* collected in the Algerian Sahara. *Journal of Ethnopharmacology*, 95(2-3):405-407.
 - Smith, A.R., Shenvi, S.V., Widlansky, M., Suh, J.H., Hagen, T.M., (2004). Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 11:1135-1146.
 - Smith, M.A., Perry, G., Richey, P.L., Sayre, L.M., Anderson, V.E., Beal, M.F., Kowall, N., (1996). Oxidative damage in Alzheimer's. *Nature*, 382:120.
 - Sofowora, A., (2010). *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique*. Karthala, 375 p.
 - Somova, L.I., Shode, F.O., Ramnanan, P., Nadar, A., (2003). Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 84(2-3):299-305.
 - Sonksen, P., Sonksen, J., (2000). « Insulin: understanding its action in health and disease ». *British Journal of Anaesthesia*, 85(1):69-79.
 - Stalikas, C.D., (2007). Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *Journal of Separation Science*, 30:3268-3295.
 - Stankovi, M.S., (2011). Total phenolic content, flavonoid concentration and antioxidant activity of *Marrubium peregrinum* L. extracts. *Kragujevac Journal of Science*, 33:63-72.
 - Stry, F., Jirasek, V., (1973). *Plantes médicinales, Atlas illustré*. Grund, 246 p.
 - Su, X., Duan, J., Jiang, Y., Shi, J., Kakuda, Y., (2006). Effect of soaking conditions on the antioxidant potentials of oolong tea. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19(4):348-353.
 - Suh, J.H., Virsolvy, A., Goux, A., Cassan, C., Richard, S., Cristol, J.P., Teissèdre, P.L., Rouanet, J.M., (2011). Polyphenols prevent lipid abnormalities and arterial dysfunction in hamsters on a high-fat diet: A comparative study of red grape and white persimmon wines. *Food and Function*, 2:555-561.
 - Sujith, K., Ronald C., Sathish, D., Suba, V., (2012). Memory-enhancing activity of *Anacyclus pyrethrum* in albino Wistar rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2(4):307-311.

- Süntar, I., Tumen, I., Ustün, O., Keleş, H., Akkol, E.K., (2012). Appraisal on the wound healing and anti-inflammatory activities of the essential oils obtained from the cones and needles of Pinus species by in vivo and in vitro experimental models. *Journal of Ethnopharmacology*, 139(2):533-40.
- Tan, M.C., Tan, C.P., Ho, C.W., (2013). Effect of extraction solvent system, time and temperature on total phenolic content of Henna (*Lawsonia inermis*) stems. *International Food Research Journal*, 20(6): 3117-3123.
- Tariq, M., Ageel, A.M., Al-Yahya, M.A., Mossa, J.S., Al-Said, M.S., (1989). Anti-inflammatory activity of *Teucrium polium*. *International Journal of Tissue Reactions*, 11(4):185-188.
- Tasaka, Y., Inoue, Y., Matsumoto, H., Hirata, Y., (1988). Changes in plasma glucagon, pancreatic polypeptide and insulin during development of alloxan diabetes mellitus in dog. *Endocrinologia japonica*, 35(3):399-404.
- Taviano, M.F., Marino, A., Trovato, A., Bellinghieri, V., Melchini, A., Dugo, P., Cacciola, F., Donato, P., Mondello, L., Güvenç, A., De Pasquale, R., Miceli, N., (2013). *Juniperus oxycedrus* L. subsp. *oxycedrus* and *Juniperus oxycedrus* L. subsp. *macrocarpa* [Sibth. & Sm.] Ball. "berries" from Turkey: comparative evaluation of phenolic profile, antioxidant, cytotoxic and antimicrobial activities. *Food and Chemical Toxicology*, 58:22-29.
- Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., Abderrahmani, A., (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 502:26-32.
- Tepea, B., Degerli, S., Arslana, S., Malatyali, E., Sarikurkcuc, C., (2011). Determination of chemical profile, antioxidant, DNA damage protection and antiamoebic activities of *Teucrium polium* and *Stachys iberica*. *Fitoterapia*, 82(2):237-246.
- Tigrine-Kordjani, N., Meklati, B.Y., Chemat, F., (2011). Contribution of microwave accelerated distillation in the extraction of the essential oil of *Zygophyllum album* L. *Phytochemical Analysis*, 22(1):1-9.
- Tigrine, C., Bulzomi, P., Leone, S., Bouriche, H., Kameli, A., Marino, M., (2013). *Cleome arabica* leaf extract has anticancer properties in human cancer cells. *Pharmaceutical Biology*, 51(12):1508-14.
- Todd, J.A., (2010). Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*, 32:457-67.

- Trabelsi, N., Oueslati S., Falleh, H., Waffo-Teguo, P., Papastamoulis, Y., Merillon, J.M., Abdelly, C., Ksouri, R., (2012). Isolation of powerful antioxidants from the medicinal halophyte *Limoniastrum guyonianum*. *Food Chemistry*, 135:1419-1424.
- Trabelsi, N., Oueslati, S., Henry-Vitrac, C., WaffoTéguo, P., Medini, F., and Mérillon, J.M., (2013). Phenolic contents and biological activities of *Limoniastrum guyonianum* fractions obtained by centrifugal partition chromatography. *Industrial Crops and Products*, 49:740-746.
- Trabelsi, N., Oueslati, S., Ksouri, R., Nassra, M., Marchal, A., Krisa, S., and Abdelly, C., (2014). The antioxidant properties of new dimer and two monomers of phenolic acid amides isolated from *Limoniastrum guyonianum*. *Food Chemistry*, 146:466-471.
- Trabelsi, N., Waffo-Téguo, P., Snoussi, M., Ksouri, R., Mérillon, J-M., Smaoui, A., Abdelly, C., (2012). Variability of phenolic composition and biological activities of two Tunisian halophyte species from contrasted regions. *Acta Physiologiae Plantarum*, 35(3):749-761.
- Trabelsi, N., Waffo-Téguo, P., Snoussi, M., Ksouri, R., Michel Mérillon, J., Smaoui, A., Abdelly, C., (2012). Variability of phenolic composition and biological activities of two Tunisian halophyte species from contrasted regions. *Acta Physiologiae Plantarum*, 35(3).
- Trampetti, F., Pereira, C., Rodrigues, M.J., Celaj, O., D'Abrosca, B., Zengin, G., Mollica, A., Stefanucci, A., Custódio, L., (2019). Exploring the halophyte *Cistanche phelypaea* (L.) Cout as a source of health promoting products: In vitro antioxidant and enzyme inhibitory properties, metabolomic profile and computational studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 165:119-128.
- Trichopoulou, A., Soukara, S., Vasilopoulou, E., (2007). Traditional foods: A science and society perspective. *Trends in Food Science and Technology*, 18(8):420-427.
- Trotter, R.T., Logan, M.H., (1986). Informant consensus: a new approach for identifying potentially effective medicinal plants. In: Etkin, N.L. (Ed.), *Plants in Indigenous Medicine and Diet. Behavioural Approaches*, 91-112.
- Tsai, P.J., Wu, S.C., Cheng, Y.K., (2008). Role of polyphenols in antioxidant capacity of napiergrass from different growing seasons. *Food Chemistry*, 106(1):27-32.
- Tyrberg, B., Andersson, A., Borg, L.A., (2001). Species differences in susceptibility of transplanted and cultured pancreatic islets to the beta-cell toxin alloxan. *General and comparative endocrinology*, 122(3):238-51.

- Uma, D.B., Ho, C.W., Wan Aida, W.M., (2010). Optimization of extraction parameters of total phenolic compounds from Henna (*Lawsonia inermis*) leaves. *Sains Malaysiana*, 39(1):119-128.
- Uncini Manganelli, R.E., Zaccaro, L., Tomei, P.E., (2005). Antiviral activity in vitro of *Urtica dioica* L., *Parietaria diffusa* M. et K. and *Sambucus nigra* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 98(3):323-7.
- UNESCO., (1960). Les plantes médicinales des régions arides. Recherches sur les zones arides, Paris, 99 p.
- Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M., (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160:1-40
- Vambergue, A., Valat, A.S., Dufour, P., Cazaubiel, M., Fontaine, P., Puech, F., (2002). Physiologie du diabète gestationnel. *Journal of Gynecology, Obstetrics and Biology of Reproduction*, 31(6 Suppl):4S3-4S10.
- Vaubourdolle, M., (2007). Médicaments. Wolters Kluwer SA, Paris, 867 p.
- Vavra, J.J., Deboer, C., Dietz, A., Hanka, L.J., Sokolski, W.T., (1960). Streptozotocin: a new antibacterial antibiotic. *Antibiotics Annual*, 7:230-5.
- Cornet, P., Masseboeuf, N., (2006). Le Guide nutrition et santé. Vidal, 480 p.
- Vogel, H.G., (1997). Drug discovery and evaluation; Pharmacological assays. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Hans Gerhard Vogel, 2068 p.
- Wahida, B., Abderrahman, B., Nabil, C., (2007). Antiulcerogenic activity of *Zizyphus lotus* (L.) extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 112(2):228-31.
- Walker, J.E.M., Saraste, M.J., Runswick, M.J., Gay, N.J., (1982). Distantly related sequences in the alpha-and beta-subunits of ATP synthase, myosin, kinases and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold. *Journal of the European Molecular Biology Organization*, 1(8):945-951.
- West, E., Simon, O.R., Morrison, E.Y., (1996). Streptozotocin alters pancreatic beta-cell responsiveness to glucose within six hours of injection into rats. *The West Indian medical journal*, 45(2):60-2.
- Wichtl, M., Anton, R., (2003). Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 2^{ème} édition, TEC & DOC, 692 p.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H., (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5):1047-53.

- Wink, M., (1999). Biochemistry of Plant Secondary Metabolism (Annual Plant Reviews, Volume 2). Sheffield and CRC Press, 358 p.
- Wohler, F., Liebig, J., (1838). Untersuchungen uber die Natur der Harnsaure (Investigations into the nature of uric acid). Annalen der Chemie und Pharmacie, 26:241-340.
- Wolfgang, H., (2008). 350 plantes médicinales. Delachaux et Niestlé, 256 p.
- Wollgast, J., Anklam, E., (2000). Review on polyphenols in Theobroma cacao: changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification. Food Research International, 33:423-447.
- Wrenshall, G.A., Collins-Williams, J., Best, C.H., (1950). Initial changes in the blood sugar of the fasted anesthetized dog after alloxan. American Journal of Physiology, 160(2):228-46.
- Yao L.H., Jiang Y.M., Shi. J., Tomas-Barberan, F.A., Datta, N., Singanusong, R., Chen, S.S., (2004). Flavonoids in Food and their health benefits. Plant Foods for Human Nutrition, 59:113-122.
- Yen, F.L., Wu, T.H., Lin, L.T., Cham, T.M. and Lin, C.C., (2008). Concordance between antioxidant activities and flavonol contents in different extracts and fractions of *Cuscuta chinensis*. Food Chemistry, 108(2): 455-462.
- Yesilada, E., Tanaka, S., Sezik, E., Tabata, M., (1988). Isolation of an anti-inflammatory principle from the fruit juice of *Ecballium elaterium*. Journal of Natural Products, 51(3):504-8.
- Yousefi, R., Ghaffarifar, F., Dalimi, A.A., (2009). The Effect of *Alkanna tinctoria* and *Peganum harmala* Extracts on *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER) in vitro. Iranian Journal of Parasitology, 4:40-47.
- Yousif, F., Hifnawy, M.S., Soliman, G., Boulos, L., Labib, T., Mahmoud, S., Ramzy, F., Yousif, M., Hassan, I., Mahmoud, K., El-Hallouty, S.M., El-Gendy, M., Gohar, L., El-Manawaty, M., Fayyad, W., El-Menshaw, B.S., (2007). Large-scale in vitro screening of Egyptian native and cultivated plants for schistosomicidal activity. Pharmaceutical Biology, 45(6):501-510.
- Yuh, F.C., Huei, Y.T., Tian, S.W., (1995). Anti-inflammatory and analgesic activities from roots of *Angelica pubescens*. Planta Medica, 61:2-8.
- Zama, D., Meraihi, Z., Tebibel S., Benayssa, W., Benayache, F., Benayache, S., Vlietinck, A.J., (2007). Chlorpyrifos-induced oxidative stress and tissue damage in the liver, kidney,

- brain and fetus in pregnant rats: The protective role of the butanolic extract of *Paronychia argentea* L. Indian Journal of Pharmacology, 39(3)145-150.
- Zeggwagh, N.A., Moufid, A., Michel, J.B., Eddouks, M., (2009). Hypotensive Effect of *Chamaemelum Nobile* Aqueous Extract in Spontaneously Hypertensive Rats. Clinical and Experimental Hypertension, 31(5):440-50.
 - Zeguerrou, R., Guesmia, H., Lahmadi, S., (2010). Recueil des plantes médicinales dans la région des Ziban. CRSTRA, 10-90.
 - Zhang, H., Zdosek, J.M., Brunk, U.T., (1992). Alloxan cytotoxicity involves lysosomal damage. APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica, 100(4):309-16.
 - Zhao, J., Khan, S.I., Wang, M., Vasquez, Y., Yang, M., Avula, B., Yan-Hong, W., Avonto, C., Smillie, T.J., Khan, I.A., (2014). Octulosonic acid derivatives from roman chamomile (*Chamaemelum Nobile*) with activities against inflammation and metabolic disorder. Journal of Natural Products, 77:509-515.
 - Zheng, J., Xiao, X., Zhang, Q., Mao, L., Yu, M., Xu, J., Wang, T., (2017). The Placental Microbiota Is Altered among Subjects with Gestational Diabetes Mellitus: A Pilot Study. Frontiers in Physiology, 8:675.
 - Zirihi, G.N., Datté, J.Y., Kra-Adou, K.M., Grellier, P., (2007). Phytochemical and pharmacological studies of the alcoholic extract (MFA) of *Fagara macrophylla* (Oliv.) Engl. (Rutaceae): the chemical structure of the active compound inducing antipaludic activity. Journal of Chinese Clinical Medicine, 2:205-210.
 - Zirihi, G.N., Grellier, P., Guédé-Guina, F., Bodo, B., Lengo, M., (2005). Isolation, Characterisation and antiplasmodial activity of steroidal alkaloids from *Funtumia elastic* (Preuss) Stapf. Biorganic and Medicinal Chemistry Letters, 15:2637-2640.
 - Ziyat, A., Legssyer, A., Mekhfi, H., Dassouli, A., Serhrouchni, M., Benjelloun, W., (1997). Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. Journal of Ethnopharmacology, 58(1):45-54.

PUBLICATIONS

STAGE OF DEVELOPMENT AND SOLVENT EFFECTS ON PHYTOCHEMISTRY AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THREE ALGERIAN PLANTS

Abir RADJAH^{*}, Hichem CHORFI^{**}, Yamina BOUATROUS^{*}

^{*}Laboratory of Biotechnology, Genetics and Valorisation of Bio-Resources, Department of Natural and Life Sciences, Mohamed Khider University, 07000 Biskra, Algeria

^{**}Applied Optics Laboratory, Institute of Optics and Precision Mechanics, Setif-1- University, 19000 Setif, Algeria

Corresponding author: Abir RADJAH, Laboratory of Biotechnology, Genetics and Valorisation of Bio-Resources, Department of Natural and Life Sciences, Mohamed Khider University, 07000 Biskra, Algeria, Phone: +213675053703, email: abir.radjah@univ-biskra.dz

Abstract. The recent study aims to evaluate the effects of developmental stage and extraction solvent on the chemical composition, antioxidant potential, total phenolics and total flavonoids content of three southern east Algerian plant species (*Limoniastrum guyonianum* Boiss., *Zygophyllum cornutum* Coss. and *Peganum harmala* L.). The analyses were performed at the flowering and the vegetative stages and the extracts were obtained using three different solvent systems. The 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical-scavenging activity was used to assess the antioxidant activity. For phenolic identification, high performance liquid chromatography (HPLC) was used. Extraction yields and compositions varied among species, solvents and stages. The highest yield was detected with 70% acetone and recorded for *Zygophyllum cornutum* Coss. (28%). *Peganum harmala* L. presented the most important amounts of polyphenols and flavonoids (72.454 ± 0.214 mg GAE/g DW, 1.706 mg QE/g DW) at the vegetative stage. *Limoniastrum guyonianum* Boiss. exhibited the strongest DPPH radical scavenging activity (IC₅₀ = 1.451 mg/ml) among the species at the vegetative stage with 70% ethanol. The HPLC analysis led to the identification of gallic, vanillic and ferulic acids, and catechin in the extracts of *Limoniastrum guyonianum* Boiss. Gallic, 2,4-dimethoxy-trans-cinnamic acids and Kaempferol were detected in the extracts of *Zygophyllum cornutum* Coss. In the extracts of *Peganum harmala* L., gallic and caffeic acids, quercetin and berberine were identified. The efficiency of antioxidant compounds is directly related to their quality, which is influenced by several factors like the stage of development and the experimental conditions.

Keywords: Antioxidant activity; extraction solvent; medicinal plants; polyphenols; vegetative and flowering stages.

INTRODUCTION

Oxidative stress is characterised by the exaggeration of production of many damaging molecules such as radicals derived from oxygen [67]. All tissues and components can be affected: lipids, proteins, carbohydrates and DNA [4, 66]. These alterations increase the risk of more than 30 processes of different diseases [3] like Alzheimer's disease [56, 57], Parkinson [9], Creutzfeldt Jacob and meningoencephalitis [2], cardiovascular disease and heart failure [27], oedema and premature aging of the skin [23] and cancer [2].

Currently, scientists are promoting the development of a new generation of natural antioxidant substances obtained from plants to replace those of synthesis. Similarly, a number of industry sectors are again turning to the incorporation of these molecules with interesting biological characteristics in their formulations. For this purpose, scientific studies are interested in phytochemistry and the activities of plant extracts, with the aim of widening the perspectives of valorisation of the natural products [61].

Polyphenols are widely used in traditional and modern medicine [31, 52]. They have been widely studied for their effects on health [20, 26], and involvement in the prevention of cancers [50], cardiovascular diseases [22, 59], neurodegeneration [59] and other pathologies [37, 46]. These implications can be explained by their antioxidant properties [33, 51, 53] and interactions with proteins that allow an inhibition of reactive oxygen species (ROS) producing enzymes or stimulation of the synthesis of antioxidant enzymes [16, 17].

Algeria is very rich in medicinal flora. *P. harmala* L. which recently attracted the attention of many

researchers is one of the most famous medicinal plants in traditional medicine. It is a species that grows spontaneously in steppe and semi-arid regions, native to North Africa, the Mediterranean region, the Middle East, India and Pakistan [69]. *L. guyonianum* Boiss. is also widespread in the deserts of North Africa. It is an endemic species of Northern Sahara (Algeria, Tunisia) in the salty soils. *Z. cornutum* Coss. is found in the arid and semi-arid regions of Africa and mostly distributed in Algeria (Biskra, Elouad), Morocco and Tunisia [47].

Natural antioxidant compounds in such medicinal plants are the subject of several works because, in addition to their use as preservatives in food by replacing synthetic antioxidants, they are involved in the treatment of many diseases. Thus, the study of the adequate solvent and period of extraction are important to reach the most efficient active molecules.

MATERIALS AND METHODS

Plant material

The three plant species chosen for the present study were collected in the months of October and April for the vegetative and the flowering stages, respectively to determine the period where the antioxidant power is the best. The plants were selected for their beneficial traditional medicinal uses (table 1) and abundance in the region of Chetma, located east-northeast of the city of Biskra in the lower valley of Oued Abiod, situated in South-East Algeria (northern Sahara). They were identified in the Center of Scientific and Technical Research on Arid Regions at the University of Biskra. The leaves of the plants at flowering and vegetative stages were air-dried at room temperature and pulverised before analysis.

Table 1. Systematic names, common names and traditional uses of the studied plants

Systematic name	Common name	Family	Traditional use
<i>Limoniastrum guyonianum</i> Boiss.	Zyta	Plumbaginaceae	treat desentery, used as depurative, anti-cancer
<i>Zygophyllum cornutum</i> Coss.	Aggaya	Zygophyllaceae	treat diabetes and digestive disorders, used as antispasmodic, healing wounds
<i>Peganum harmala</i> L.	Harmal	Zygophyllaceae	used as antispasmodic, antirheumatic and anti-inflammatory, treat epilepsy, stomach ache and kidney disease, antidiabetic

Preparation of the plant extracts

Crude extracts were prepared by simple maceration of the plants for 24 h, three times, using three different solvent systems: MeOH-H₂O (70:30), EtOH-H₂O (70:30) and Acetone-H₂O (70:30) for both flowering and vegetative stages. Extracts were then filtered through a Whatman No.1 filter paper and evaporated under vacuum to dryness. They were stored at 4 °C until analysis. The extraction yields were calculated.

Total phenolics content

Total phenolic content was determined using the Folin-Ciocalteu procedure as described by Li et al. [34], 200 µl of each extract were mixed with 1 ml of Folin-Ciocalteu reagent (10%). After 4 min, 800 µl of sodium carbonate was added. The absorbance of the resulting blue complex was then measured at 765 nm, after incubation for 2 hours at room temperature in the dark. The results were expressed as milligram gallic acid equivalents per gram of plant dry weight (mg GAE / g DW) through the calibration curve with gallic acid ($Y=0.094x+0.0137$, $R^2=0.9993$). Triplicate measurements were taken for all samples.

Total flavonoids content

Total flavonoids content was determined by a colorimetric assay developed by Bahorun et al. [5]. An aliquot of 1 ml of the samples was added to 1 ml of freshly prepared AlCl₃ solution (2%). After 4 min incubation at room temperature, the absorbance was detected at 430 nm. The results were expressed as mg quercetin equivalents per gram of plant dry weight (mg QE/g), through the calibration curve of quercetin ($Y=0.5142x-0.0058$, $R^2=0.9928$). The samples were analysed in triplicate.

Scavenging activity of DPPH radical

Scavenging activity of extracts or DPPH radical was estimated using the method of Boumarfeg et al. [12]. The samples were diluted in pure methanol at different concentrations, and then 1950 µl of DPPH methanol solution (0.0025%) was added to 50 µl of each sample. The resulting solutions were incubated in the dark at room temperature for 30 min. The absorbance was then read at 517 nm and ascorbic acid was used as a positive control. The antiradical activity was expressed as IC₅₀ (mg/ml). Inhibition of DPPH radical was calculated using the following equation:

$$\text{DPPH scavenging effect (\%)} = \left(\frac{A_0 - A_1}{A_0} \right) \times 100$$

where A₀ is the absorbance of the control at 30 min and A₁ is the absorbance of the sample at 30 min. All samples were analysed in triplicate.

HPLC analysis

The phenolic composition of the crude extracts was determined by HPLC analysis. It was performed using a Young line YL9100 liquid chromatograph coupled with an UV-vis multiwavelength detector model Young line YL9120. The separation was carried out on 150 mm × 4.6 mm, 5 µm ZORBAX Eclipse XDB-C18 column. The mobile phase contained two solvents: H₂O solution acidified with 1 % acetic acid (solvent A) and pure methanol (solvent B). The sample was dissolved in H₂O and filtered through a 0.45 µm millipore filter. The flow rate was kept at 1 ml/min. The gradient program was as follows: (95 % A / 5 % B) (0-5 min), (5 % A / 95 % B) (5-55 min), (95 % A / 5 % B) (55-56 min). The injection volume was 20 µl and peaks were monitored at 254 nm. Peaks were identified by comparing retention times with those of pure standards.

Statistical analysis

Tests were executed in triplicate and expressed as mean ± standard error (SE). A one-way analysis of variance (ANOVA) with Newman-Keuls test were carried out to detect any significant differences between plants, solvents and stages at P < 0.05 significance level, using XLSTAT 2016.

RESULTS

Extraction yields

Statistical analysis indicated that the plants presented the highest extraction yields in the vegetative stage. Extraction with 70% acetone gave the highest yield. Among the plants, *Z. cornutum* Coss. showed the best yield, followed by *P. harmala* L. and *L. guyonianum* Boiss. with the values 28.200 ± 0.720 %, 15.930 ± 0.724 % and 13.450 %, respectively.

Results of total phenolics and flavonoids content estimation

Total phenolics and flavonoids content varied significantly as the function of stages, extraction solvents and species. The vegetative stage showed the highest amount of antioxidant compounds for both polyphenols and flavonoids with 70% acetone. The average of the values for polyphenols was 51.279 ± 0.174 mg GAE/DW at the vegetative stage against 42.182 ± 0.172 mg GAE/DW at the flowering stage and

1.507 ± 0.008 QE/g DW at the vegetative period, against 1.189 ± 0.006 QE/g DW at the flowering period, for flavonoids. But, ethanol was better than methanol for the extraction of flavonoids. On the other hand, the analysis of the results indicated that the extract of *P. harmala* L. contains higher polyphenols and flavonoids (72.454 ± 0.214 mg GAE/g DW, 1.706 mg QE/g DW) than those of *L. guyonianum* Boiss. (36.774 ± 0.215 mg GAE/g DW, 1.275 QE/g DW) and *Z. cornutum* Coss. (30.965 ± 0.211 mg GAE/g DW, 1.062 QE/g DW), respectively (Fig. 1, 2).

Results of the antioxidant activity

The crude extracts exhibited higher significant DPPH scavenging activity at the vegetative stage (1.415 ± 0.068 mg/ml) than the flowering one (1.895 mg/ml). Among the solvents, ethanol was more effective (1.425 ± 0.066 mg/ml) than acetone (1.592 ± 0.067 mg/ml) and methanol (1.948 mg/ml). The best activity was expressed by the plant species *L. guyonianum* Boiss. with the value 1.451 mg/ml, followed by *Z. cornutum* Coss. (1.565 ± 0.066 mg/ml) and *P. harmala* L. (1.949 ± 0.067 mg/ml), respectively (Fig. 3).

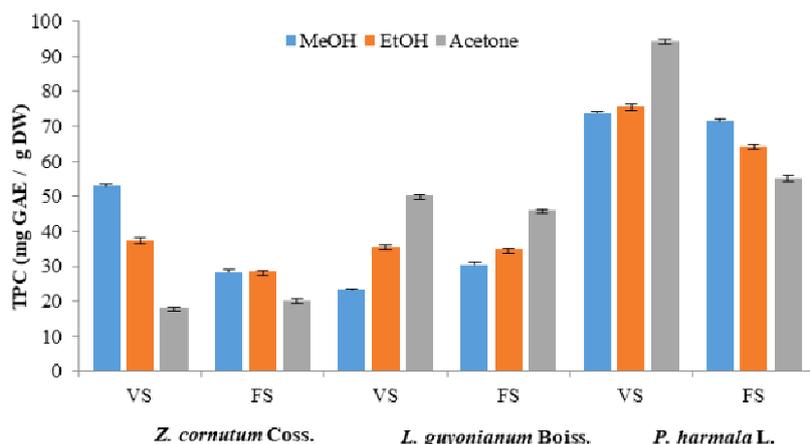


Figure 1. Total phenolics content (TPC) obtained for the plants with the different solvent systems, at the vegetative (VS) and flowering stages (FS). Values are presented as mean ± SE of three measurements.

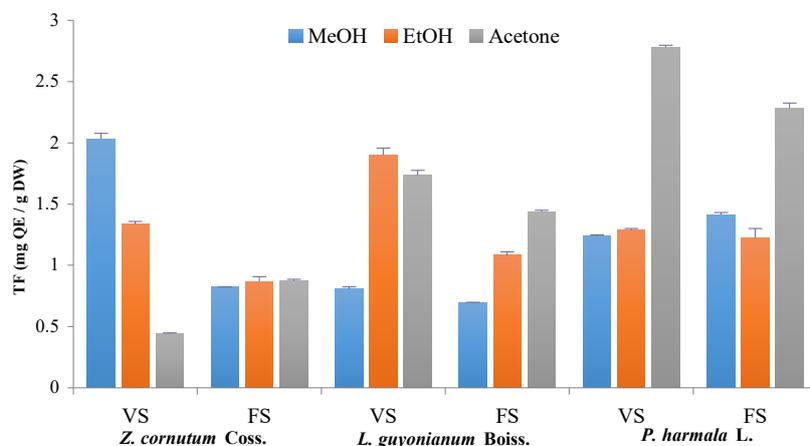


Figure 2. Total flavonoids (TF) obtained for the plants with the different solvent systems, at the vegetative (VS) and flowering stages (FS). Values are presented as mean ± SE of three measurements.

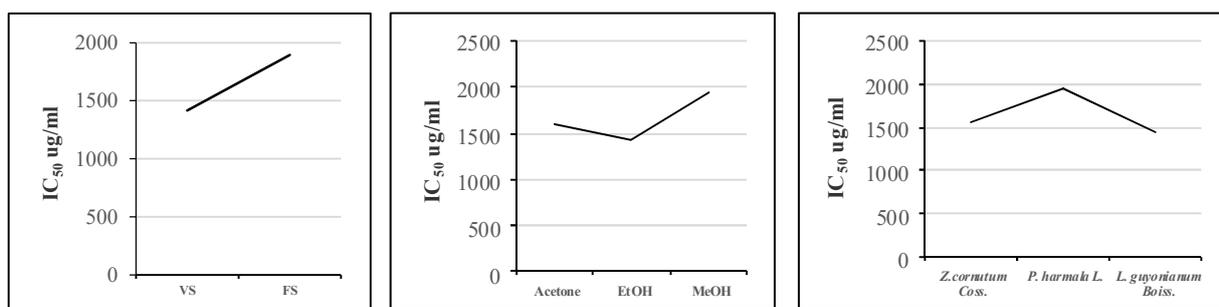


Figure 3. Effects of the vegetative (VS) and flowering (FS) stages, extraction solvent and the plant species on the DPPH radical scavenging activity. Values are presented as mean ± SE of three measurements.

Determination of phenolic composition

The analysis of the chromatographic profiles according to retention time of the standards (Table 2) showed that four phenolic compounds were characterised from the leaves extracts of *L. guyonianum* Boiss. (gallic, vanillic, ferulic acids and catechin). Three compounds were identified in the extracts of *Z. cornutum* Coss. (gallic and 2, 4-dimethoxy-trans-cinnamic acids and Kaempferol). The extracts of *P. harmala* L. contained gallic and caffeic acids, quercetin and berberine (Fig. 4).

DISCUSSION

Since the therapeutic importance of medicinal plants attributed to their antioxidant and radical scavenging activity properties [18], which take a place of first order [6, 11, 15, 39, 49, 54, 63], the aim of this study was to investigate some plant species that are traditionally used to treat multiple diseases at two different stages (vegetative and flowering), by the use of three solvent systems for the extraction.

The findings showed that extraction yields, total phenolics and flavonoids content and antioxidant activity were higher at the vegetative stage comparing to the flowering one. The same results were detected with Bouterfas et al. [13] who found that the synthesis of total polyphenols and condensed tannins is stronger at the vegetative period. One of the characteristics of polyphenols is to show a very unequal distribution among the different plant species, according to the variety and stage of physiological evolution and due to extreme climatic conditions (high temperature, salinity) [21].

On the other hand, extraction with 70% acetone presented the greatest results face to methanol and ethanol in all the analysis of the study, except those of antioxidant activity, where ethanol was more effective. Many authors confirmed that acetone is more effective than other organic solvents for extracting antioxidant phenolics [24, 25, 28, 35, 42, 48]. In this context, Kallithraka et al. [29] found that 70% acetone was the best solvent to extract phenolics from grape seeds. Acetone has the lowest polarity but contains the highest phenolics content value [1, 65].

Among the species, *Z. cornutum* Coss. exhibited the highest yield (28.200%) compared to *P. harmala* L. (15.930%) and *L. guyonianum* Boiss. (13.450%). The extraction yield depends on several factors, the time, the temperature and the solvent used in the extraction method [30, 58]. Heating might weaken the plant tissue and the phenol-protein, phenol-polysaccharide interactions, therefore more phenolic compounds would migrate into the solvent [55].

Quantitative estimation of phenolics and flavonoids in the extracts of the tested plants showed highly significant results at $p < 0.05$. *P. harmala* L. presented the most important amounts of these compounds (72.400 mg GAE /g DW, 1.700 mg QE / g DW), followed by *L. guyonianum* Boiss. (36.774 ± 0.215 mg GAE/g DW, 1.275 QE/g DW) and *Z. cornutum* Coss. (30.965 ± 0.211 mg GAE/g DW, 1.062 QE/g DW), respectively. Ethanol was better than methanol to extract flavonoids. These results are in accordance of those of Mokrani and Madani [42] who found that 60% ethanol was better than 60% methanol to extract flavonoids from peach. Ethanol efficiently extracts flavonoids and their glycosides, catechols and tannins.

Table 2. Retention time of phenolic compounds standards analysed by HPLC

	Standards	Retention time (min)
01	p-Coumaric acid	25.217
02	3-Hydroxy-4-methoxycinnamic acid	28.287
03	Caffeic acid	20.523
04	Ferulic acid	26.460
05	Gallic acid	5.352
06	m-Anisic acid	33.037
07	Oxalic acid	50.243
08	Salicylic acid	30.747
09	Syringic acid	21.967
10	2,4-dimethoxy-trans-cinnamic acid	39.620
11	Trans-Cinnamic acid	25.173
12	Vanillic acid	22.693
13	Anthrone	48.360
14	Berberine	29.317
15	Catechin	21.553
16	Epicatechin	22.503
17	Kaempferol	41.193
18	Myricetin	34.270
19	Quercetin	36.850
20	Resorcinol	10.403
21	Rutine	30.687

Methanol is better for extracting phenolic acids and catechine. However, acetone is the best solvent to extract procyanidins and tannins [60].

The yield obtained for the plant *Z. cornutum* Coss. is higher than that obtained for the plant *P. harmala* L. but the amounts of polyphenols and flavonoids for this latter is higher than that found in the extracts of *Z. cornutum* Coss. This can be explained by the fact that the molecules extracted from *Z. cornutum* Coss. belong to other class of secondary metabolites and not to polyphenols, like saponins.

The results concerning the antioxidant activity showed the strongest effect at the vegetative stage. This

result correlates with the previous analysis findings and may be due to the quantity, nature and structure of polyphenols synthesized in this period. The mechanism of the reaction between the antioxidant and the DPPH radical depends on the structural conformation of the antioxidant [32]. The latter reacts with the DPPH radical by reducing a number equal to the hydroxyl groups carried by the antioxidant molecule [10].

On the other hand ethanolic extracts exhibited the highest effect than acetone and methanol. This may be explained by the efficiency of phenolic compounds present in these extracts like flavonoids and which have a high antioxidant

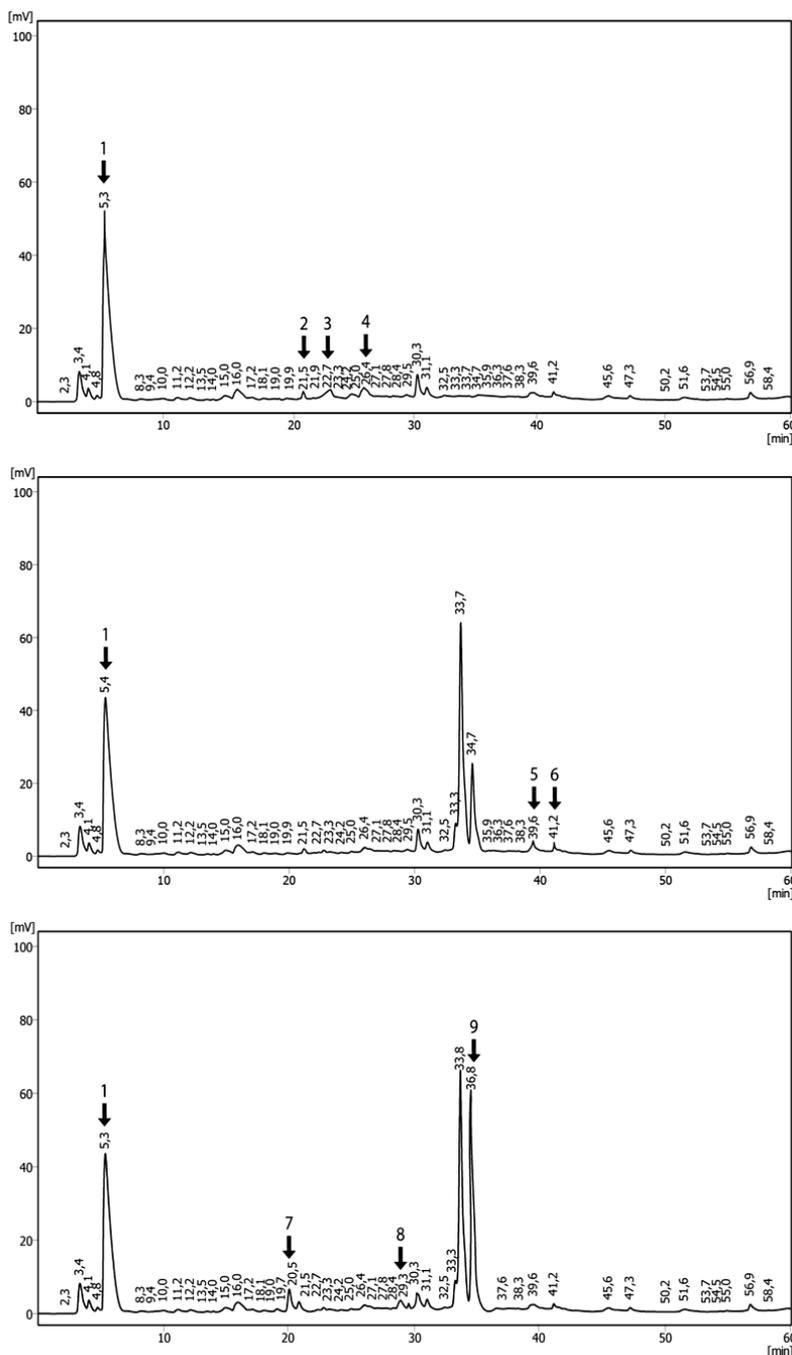


Figure 4. HPLC chromatograms of *L. guyonianum* Boiss. (A), *Z. cornutum* Coss. (B) and *P. harmala* L. (C) extracts monitored at 254 nm : (1) gallic acid; (2) catechin; (3) vanillic acid; (4) ferulic acid; (5) 2,4-dimethoxy-trans-cinnamic; (6) Kaempferol; (7) caffeic acid; (8) berberine; (9) quercetin. The values with comma are in fact with point, an error that occurred because of the software used.

potential comparing to those found in the other extracts. Because ethanol is more effective than other solvents to extract flavonoids [28], their quality might be the key of this observed difference.

Among the plants, the most important antioxidant activity recorded for *L. guyonianum* Boiss. with the value 1.451 mg/ml, followed by *Z. cornutum* Coss. (1.565 ± 0.066 mg/ml) and *P. harmala* L. (1.949 ± 0.067 mg/ml).

P. harmala L., even it had the highest phenolics and flavonoids content value, it was shown to have the lowest antioxidant activity. This result may indicate that the antioxidant activity is not obligatory in relation with the amounts of antioxidant molecules, which is normally in correlation according to many authors [15, 40, 56, 58], but by the quality and the efficiency of these molecules. It may leads also to suggest that the antioxidant effect of the plant may be due to a synergism between polyphenols and other components. These results may vary from one plant species to another.

There were not too many studies on the aerial parts of the plant *P. harmala* L., almost the studies focused on the seeds. In comparison to our results and according to Edziri et al. [19], the aerial parts of *P. harmala* L. grown in Tunisia showed lower antioxidant activity in the methanolic extract with the value 6 mg/ml.

The contents of polyphenols and flavonoids of *Z. cornutum* Coss. (30.965 mg GAE/g DW, 1.062 QE/g DW) and *L. guyonianum* Boiss. in connection to their antioxidant activity were close and seem logical. *L. guyonianum* Boiss. contained more polyphenols and flavonoids (36.774 mg GAE/g DW, 1.275 QE/g DW) and was shown to have a better scavenging activity. Those results may declare that, the overall quality of their chemical composition is probably close also. Several other non-phenolic metabolites may have a significant contribution to the overall antioxidant activity.

According to Belguidoum et al. [7], the crude hydro-alcoholic extract of *Z. cornutum* Coss. contained the amount of 3.755 mg GAE / g DW of polyphenols and 1320.500 μ g / g DW of flavonoids which is inferior to our results but showed a very good antioxidant activity. Several reasons can influence our results such as the duration of the extraction method. Due to Naczka and Shahidi. (2006) [45], long extraction times increase the possibility of oxidation of polyphenols which can be prevented by adding reducing agents to extraction solvents [44].

A study done in the region of Libya by Mohammed et al. [41], showed that the plant species *L. guyonianum* Boiss. contained more total phenolics and flavonoids in the ethanolic extract (361.04 mg TAE / g DW, 101.32 mg QE / g DW) and higher antioxidant activity (325.66 μ g / ml). In the region of Tunisia, according to Trabelsi et al. [64] and comparing to our results, the polyphenols and flavonoids amounts were not so far from ours (57 mg GAE / g DW, 9.47 mg CE / g DW) but showed higher antioxidant activity (4.68 μ g / ml). In the same region (Tunisia), another study done by Bouzidi et al.

[14] showed different results. It was found that this plant, even it contained more polyphenols and flavonoids than the one studied by Trabelsi et al. [62], it had a very lower antioxidant activity (2.3 mg / ml), which confirms again the fact that there is not necessarily a correlation between the content of polyphenols and flavonoids and their antioxidant effect.

The difference between the plants in the phenolic content (including flavonoids) described in the literature can be attributed to several factors namely the extraction method and the quantification method. In addition, climatic and environmental factors (geographical area and drought), harvest period and plant stage of development may also influence the estimation of polyphenols and flavonoids content [36].

The HPLC analysis showed that four phenolic compounds were characterised from the extracts of *L. guyonianum* Boiss. (gallic, vanillic and ferulic acids and catechin). Chemical composition of this plant has been studied previously by Trabelsi et al. [62] in Tunisia which detected six phenolic compounds (gallic, 4-hydroxybenzoic and 3,4-dimethoxybenzoic acids, galloocatechin, catechin and epigallocatechin-3-0-gallate). In another study [14], five compounds were identified (gallic, procatechuic and trans-cinamic acids, methyl-4-hydroxybenzoate and propyl-3,4,5-trihydroxybenzoate).

On the other hand, three compounds were identified in the extracts of *Z. cornutum* Coss. (gallic and 2,4-dimethoxy-trans-cinnamic acids and Kaempferol). According to Bencharif-Betina [8], seven known ursane-type saponins were identified by 2D-NMR spectroscopy and FAB-mas spectrometry from the methanolic extract of the whole plant *Z. cornutum* Coss.

The leaves extracts of *P. harmala* L. contained gallic and caffeic acids, quercetin and berberine. Harmaline is the major alkaloid of this plant and was first isolated by Gobel from its seeds and roots [38]. Other studies showed that beta-carboline and kinazoline alkaloids are important compounds of *P. harmala* L. [43].

All of these results indicate that the phytochemical profile of a plant is directly related to the conditions of the environment such as the geographical location, the temperature, the photoperiod, the vegetative stage and the climate which often alter plant chemical composition and restrict plant growth. These factors influence the synthesis pathways of the active compounds of the plant [64].

In conclusion, the present study of the crude extracts for the plant species *P. harmala* L., *Z. cornutum* Coss., *L. guyonianum* Boiss. showed that they contain high levels and varied antioxidant compounds like phenolic acids and quercetin with higher antioxidant effect at the vegetative stage using 70% EtOH. It was found also that the antioxidant activity is not obligatory in relation with the amounts of antioxidant molecules. These findings may be explained by the quality and nature of the secondary metabolites present in the extracts, which may work in synergism or to the influence of temperature on the efficiency of antioxidant

compounds. The stage of development, the solvent and the duration of extraction and conservation can also influence the results.

Acknowledgements. This work was supported by the Ministry of Higher Education and Scientific Research (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, MESRS).

REFERENCES

- [1] Alasalvar, C., Karamać, M., Amarowicz, R., Shahidi, F., (2006): Antioxidant and antiradical activities in extracts of hazelnut kernel (*Corylus avellana* L.) and hazelnut green leafy cover. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(13): 4826-4832.
- [2] Ali, S.S., Kasoju, N., Luthra, A., Singh, A., (2008): Sharanabasava, H., Sahu, A., Bora, U. Indian medicinal herbs as sources of antioxidants. *Food Research International*, 41: 1-15.
- [3] Aruoma, O.I., (1998): Free radicals, oxidative stress and antioxidants in human health and disease. *Journal of The American Oil Chemists Society*, 75: 199-212.
- [4] Arousseau, B., (2002): Free radicals in the organism of farm animals: consequences on reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits. *Inra Productions Animales*, 15(1): 67-82.
- [5] Bahorun, T., Gressier, B., Trotin, F., Brunet, C., Dine, T., Luycky M., Vasseur, J., Cazin M., Cazin, J.C., Pinkas, M., (1996): Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arzneimittel-Forschung*, 46(11): 1086-1089.
- [6] Bandyopadhyay, M., Chakraborty, R., Raychaudhuri, U., (2007): A process for preparing a natural antioxidant enriched dairy product (Sandesh). *LWT- Food Science and Technology*, 40(5): 842-851.
- [7] Belguidoum, M., Dendougui, H., Kendour, Z., Belfar, A., Bensaci, C., Hadjadj, M., (2015): Antioxidant activities, phenolic, flavonoid and tannin contents of endemic *Zygophyllum cornutum* Coss. from Algerian Sahara. *Der Pharma Chemica*, 7(11): 312-317.
- [8] Bencharif-Betina, S., Miyamoto, T., Tanaka, C., Kabouche, Z., Mitaine-Offer, A.C., Lacaille-Dubois, M.A., (2013): Ursane-type saponins from *Zygophyllum cornutum*. *Natural Product Communication*, 8(5): 573-574.
- [9] Bolton, J.L., Trush, M.A., Penning, T.M., Dryhurst, G., Monks, T.J., (2000): Role of quinones in toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 13: 135.
- [10] Bondet, V., Williams, W.B., Berset, C., (1997): Kinetic and mechanism of antioxidant activity using the DPPH free radical method. *Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie*, 30: 609-615.
- [11] Boskou, G., Salta, F.N., Chrysostomou, S., Mylona, A., Chiou A., Andrikopoulos, N.K., (2006): Antioxidant capacity and phenolic profile of table olives from the Greek market. *Food Chemistry*, 94: 558-564.
- [12] Boumerfeg, S., Baghiani, A., Djarmouni, M., Ameni, D., Adjadj, M., Belkhir, F., Charef, N., Khennouf, S., Arrar, L., (2012): Inhibitory activity on xanthine oxidase and antioxidant properties of *Teucrium polium* L. extracts. *Chinese Medicine*, 3: 30-41.
- [13] Bouterfas, K., Mehdadi, Z., Latreche, A., Hazem, Z., Bouredja, N., (2013): Quantification of some polyphenols of *Marrubium vulgare* L. of Tessala mount (western Algeria) at the vegetative and the flowering periods. *Les technologies de laboratoire*, 8(31): 34-41.
- [14] Bouzidi, A., Benzarti, A., El Arem, A.E., Mahfoudhi, A., Hammami, S., Gorcii, M., Mastouri, M., Hellal, N.A., Mighri, Z., (2016): Chemical composition, antioxidant and antimicrobial effects of Tunisian *Limoniastrum guyonianum* Durieu ex Boiss extracts. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(4): 1299-1305.
- [15] Cai, Y., Luo, Q., Sun, M., Corke, H., (2004): Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sciences*, 74(17): 2157-2184.
- [16] Dangles, D., Dufour, C., (2006): Flavonoid - protein interactions. *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications*, Andersen, O.; Markham, K., Eds, Taylor & Francis, Boca Raton, pp. 443-469.
- [17] Dangles, D., Dufour, C., (2008): Flavonoid-protein binding processes and their potential impact on human health. *Recent Advances in Polyphenol Research*, Lattanzio, V., Daayf, F., Eds, Blackwell, London, pp. 67-87.
- [18] De las Heras, B., Slowing, K., Benedi, J., Carretero, E., Ortega, T., Toledo, C., Bermejo, P., Iglesias, I., Abad, M.J., Gómez-Serranillos, P., Liso, P.A., Villar, A., Chiriboga, X., (1998): Antiinflammatory and antioxidant activity of plants used in traditional medicine in Ecuador. *Journal of Ethnopharmacology*, 61: 161-166.
- [19] Edziri, H., Mastouri, M., Cheraief, I., Aouni, M., (2010): Chemical composition and antibacterial, antifungal and antioxidant activities of the flower oil of *Retama raetam* (Forssk.) Webb from Tunisia. *Natural Product Research*, 24(9): 789-796.
- [20] Ellison, R.C., (2011): The French Paradox: 20 Years Later. *Journal of Wine Research*, 22: 105-108.
- [21] Falleh, H., Ksouri, R., Chaieb, K., Karray-Bouraoui, N., Trabelsi, N., Boulaaba, M., Abdelly, C., (2008): Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *Comptes Rendus Biologies*, 331(5): 372-379.
- [22] Frankel, E.N., Kanner, J., German, J.B., Parks, E., Kinsella, J.E., (1993): Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet*, 341: 454-457.
- [23] Georgetti, S.R., Casagrande, R., Di Mambro, V.M., Azzolini Ana, E.C.S., Fonseca Maria, J.V., (2003): Evaluation of the antioxidant activity of different flavonoids by the Chemiluminescence Method. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 5(2): 1-5.
- [24] González-Montelongo, R., Lobo, M.G., González, M., (2010): Antioxidant activity in banana peel extracts: testing extraction conditions and relative bioactive compounds. *Food Chemistry*, 119(3): 1030-1039.
- [25] Gülcin, İ., (2011): Antioxidant activity of eugenol: a structure-activity relationship study. *Journal of Medicinal Food*, 14(9): 975-985.
- [26] Hengst, J.A., Yun, J.K., (2012): Sphingosine kinase: A key to solving the 'French Paradox'?. *British Journal of Pharmacology*, 166: 1603-1604.
- [27] Jha, P., Flather, M., Lonn, E., Farkouh, M., Yusuf, S., (1995): The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Annals of Internal Medicine*, 123: 860.
- [28] Kajdzanoska, M., Petreska, J.P., Stefova, M., (2011): Comparison of different extraction solvent mixtures for characterization of phenolic compounds in strawberries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(10): 5272-5278.

- [29] Kallithraka, S., Garcia-Viguera, C., Bridle, P., Bakker, J., (1995): Survey of solvents for the extraction of grape seed phenolics. *Phytochemical Analysis*, 6(5): 265-267.
- [30] Kavita, S., Eun, Y.K., Awararis, D.A., Soyoun, H.A., Shivraj, H.N., Eul, T.L., Se, W.P., (2014): Temperature-dependent studies on the total phenolics, flavonoids, antioxidant activities, and sugar content in six onion varieties. *Journal of food and drug analysis*, 23: 243-252.
- [31] Kolesnikov, M.P., Gins, V.K., (2001): Phenolic substances in medicinal plants. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 37(4): 392-399.
- [32] Kouri, G., Tsimogiannis, D., Bardouki, H., Oreopoulou, V., (2007): Extraction and analysis of antioxidant components from *Origanum dictamnus*. *Innovative of Food Science and Emerging Technology*, 8: 155-168.
- [33] Landete, J.M., (2011): Ellagitannins, ellagic acid and their derived metabolites: A review about source, metabolism, functions and health. *Food Research International*, 44: 1150-1160.
- [34] Li, H.B., Cheng, K.W., Wong, C.C., Fan, K.W., Chen, F., Jiang, Y., (2007): Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fractions of selected microalgae. *Food Chemistry*, 102(3): 771-776.
- [35] Lien, D.T.P., Tram, P.T.B., Toan, H.T., (2015): Effect of extraction process on phenolic content and antioxidant activity of soybean. *Journal of Food and Nutrition Sciences*, 3(1-2): 33-38.
- [36] Locatelli, M., Travaglia, F., Coïsson, J.D., Martelli, A., Stevigny, C., Arlorio, M., (2010): Total antioxidant activity of hazelnut skin (*Nocciola Piemonte* PGI): Impact of different roasting conditions. *Food Chemistry*, 119(4): 1647-1655.
- [37] Lule, S., Xia, W., (2005): Food phenolics, pros and cons: A review. *Food Reviews International*, 21: 367-388.
- [38] Mahmoudian, M., Jalilpour, H., Salehian, P., (2002): Toxicity of *Peganum harmala*: Review and a case report. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 1: 1-4.
- [39] Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., Rémésy, C., (2005): Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1): 2230S-2242S.
- [40] Mariod, A.A., Ibrahim, R.M., Ismail, M., Ismail, N., (2009): Antioxidant activity and phenolic content of phenolic rich fractions obtained from black cumin (*Nigella sativa*) seedcake. *Food Chemistry*, 116(1): 306-312.
- [41] Mohammed, H.A., Alshalmani, S.K., Abdellatif, A.G., (2013): Antioxidant and Quantitative Estimation of Phenolic and Flavonoids of Three Halophytic Plants Growing in Libya. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2(3): 89-94.
- [42] Mokrani, A., Madani, K., (2016): Effect of solvent, time and temperature on the extraction of phenolic compounds and antioxidant capacity of peach (*Prunus persica* L.) fruit. *Separation and Purification Technology*, 162: 68-76.
- [43] Moloudizargari, M., Mikaili, P., Aghajanshakeri, S., Asghari, M.H., Shayegh, J., (2013): Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids. *Plant Review*, 7(14): 199-212.
- [44] Nazck, M., Amarowicz, R., Zaderowski, R., Shahidi, F., (2005): Antioxidant activity of phenolics from Canola Hulls as affected by different solvents. *Oxford University Press*, pp. 57-66.
- [45] Nazck, M., Shahidi, F., (2006): Phenolics in cereals, fruits and vegetables: occurrence, extraction and analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41(5): 1523-1542.
- [46] Okuda, T., (2005): Systematic and health effects of chemically distinct tannins in medicinal plants. *Phytochemistry*, 66: 2012-2031.
- [47] Quezel, P., Santa, S., (1962): New flora of Algeria and southern desert regions. Editions of the National Center for Scientific Research, Paris, 1170 p.
- [48] Quy, D.D., Artik, E.A., Phuong, L.T-N., Lien, H.H., Felycia, E.S., Suryadi, I., Yi-H.J., (2013): Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of *Limnophila aromatica*. *Journal of food and drug analysis*, 22: 296-30.
- [49] Rahman, I., (2008): Antioxidant therapeutic advances in COPD. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2(6): 351-374.
- [50] Renaud, S.C., Guéguen, R., Siest, G., Salamon, R., (1999): Wine, beer, and mortality in middle-aged men from Eastern France. *Archives of Internal Medicine*, 159: 1865-1870.
- [51] Ricardo Da Silva, J.M., Darmon, N., Fernandez, Y., Mitjavila, S., (1991): Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 39: 1549-1552.
- [52] Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Paganga, G., (1996): Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20: 933-956.
- [53] Romani, A., Campo, M., Pinelli, P., (2012): HPLC/DAD/ESI-MS analyses and anti-radical activity of hydrolyzable tannins from different vegetal species. *Food Chemistry*, 130: 214-221.
- [54] Russo, A., Cardile, V., Lombardo, L., Vanella, L., Vanella, A., Garbarino, J.A., (2005): Antioxidant activity and antiproliferative action of methanolic extract of *Geum quellyon* Sweet roots in human tumor cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(3): 323-332.
- [55] Shi, J., Yu, J., Pohorly, J., Young, J.C., Bryan, M., Wu, Y., (2003): Optimization of the extraction of polyphenols from grape seed meal by aqueous ethanol solution. *Journal of Food, Agriculture and Environment*, 1(2): 42-47.
- [56] Smith, A.R., Shenvi, S.V., Widlansky, M., Suh, J.H., Hagen, T.M., (2004): Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 11: 1135-1146.
- [57] Smith, M.A., Perry, G., Richey, P.L., Sayre, L.M., Anderson, V.E., Beal, M.F., Kowall, N., (1996): Oxidative damage in Alzheimer's. *Nature*, 382: 120.
- [58] Su, X., Duan, J., Jiang, Y., Shi, J., Kakuda, Y., (2006): Effect of soaking conditions on the antioxidant potentials of oolong tea. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19: 348-353.
- [59] Suh, J.H., Virsolvy, A., Goux, A., Cassan, C., Richard, S., Cristol, J.P., Teissédre, P.L., Rouanet, J.M., (2011): Polyphenols prevent lipid abnormalities and arterial dysfunction in hamsters on a high-fat diet: A comparative study of red grape and white persimmon wines. *Food and Function*, 2: 555-561.
- [60] Tan, M.C., Tan, C.P., Ho, C.W., (2013): Effect of extraction solvent system, time and temperature on total phenolic content of Henna (*Lawsonia inermis*) stems. *International Food Research Journal*, 20(6): 3117-3123.
- [61] Taviano, M.F., Marino, A., Trovato, A., Bellinghieri, V., Melchini, A., Dugo, P., Cacciola, F., Donato, P., Mondello, L., Güvenç, A., De Pasquale, R., Miceli, N., (2013): *Juniperus oxycedrus* L. subsp. *oxycedrus* and

- Juniperus oxycedrus* L. subsp. *macrocarpa* [Sibth. & Sm.] Ball. "berries" from Turkey: comparative evaluation of phenolic profile, antioxidant, cytotoxic and antimicrobial activities. *Food and Chemical Toxicology*, 58: 22-29.
- [62] Trabelsi, N., Waffo-Téguo, P., Snoussi, M., Ksouri, R., Mérillon, J-M., Smaoui, A., Abdelly, C., (2012): Variability of phenolic composition and biological activities of two Tunisian halophyte species from contrasted regions. *Acta Physiologiae Plantarum*, 35(3): 749-761.
- [63] Trichopoulou, A., Soukara, S., Vasilopoulou, E., (2007): Traditional foods: A science and society perspective. *Trends in Food Science and Technology*, 18(8): 420-427.
- [64] Tsai, P.J., Wu, S.C., Cheng, Y.K., (2008): Role of polyphenols in antioxidant capacity of napiergrass from different growing seasons. *Food Chemistry*, 106(1): 27-32.
- [65] Uma, D.B., Ho, C.W., Wan Aida, W.M., (2010): Optimization of extraction parameters of total phenolic compounds from Henna (*Lawsonia inermis*) leaves. *Sains Malaysiana*, 39(1): 119-128.
- [66] Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M., (2006): Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160: 1-40
- [67] Walker, J.E.M., Saraste, M.J., Runswick, M.J., Gay, N.J., (1982): Distantly related sequences in the alpha- and beta-subunits of ATP synthase, myosin, kinases and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold. *Journal of the European Molecular Biology Organization*, 1(8): 945-951.
- [68] Yen, F.L., Wu, T.H., Lin, L.T., Cham, T.M. and Lin, C.C., (2008): Concordance between antioxidant activities and flavonol contents in different extracts and fractions of *Cuscuta chinensis*. *Food Chemistry*, 108(2): 455-462.
- [69] Yousefi, R., Ghaffarifar, F., Dalimi, A.A., (2009): The Effect of *Alkanna tinctoria* and *Peganum harmala* Extracts on *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER) in vitro. *Iranian Journal of Parasitology*, 4: 40-47.

Received: 10 May 2019

Accepted: 17 September 2019

Published Online: 19 September 2019

Analele Universității din Oradea, Fascicula Biologie

<http://www.bioresearch.ro/revistaen.html>

Print-ISSN: 1224-5119

e-ISSN: 1844-7589

CD-ISSN: 1842-6433

University of Oradea Publishing House