

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

- جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل -

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية و
الخلوية

Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Sciences de
la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques
Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

**Etude ethnobotanique et évaluation *in vitro* et *in vivo*
de l'effet antioxydant, anti-inflammatoire, analgésique et anti-
diabétique des huiles essentielles de deux plantes aromatiques
de la wilaya de Jijel : *Laurus nobilis* et *Thymus vulgaris*.**

Membres du Jury :

Présidente : Dr. MEDJAHED Zineb.
Examinatrice : Dr. MEDOURI Asma
Encadrante : Dr. KEBSA Wided

Réalisé par :

- ALIOUA Ibtissem
- BOUCHERIT Djihane

Année Universitaire : 2022 - 2023

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciement

Nos remerciements s'adressent tout d'abord à " Allah ", le tout puissant qui nous a tracé le chemin de notre vie et nous a accordé la volonté, la santé, le courage, la force et la patience nécessaire à la réalisation de ce mémoire.

*Nous tenons à remercier notre encadrante **Dr. KEBSA W.** qui nous a fait l'honneur de diriger ce travail, sa compétence et ses conseils pertinents ont été pour nous un point de référence fort et de réconfort à chaque instant. Qu'elle trouve ici nos sentiments de gratitude et l'expression de notre vive reconnaissance.*

*Nous remercions chaleureusement honorables membres de jury **Dr. MEDJAHED Z.** et **Dr. MEDDOURI A.** d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Pour leurs présences et pour le temps qu'ils ont bien voulu consacrer pour l'évaluation de notre travail.*

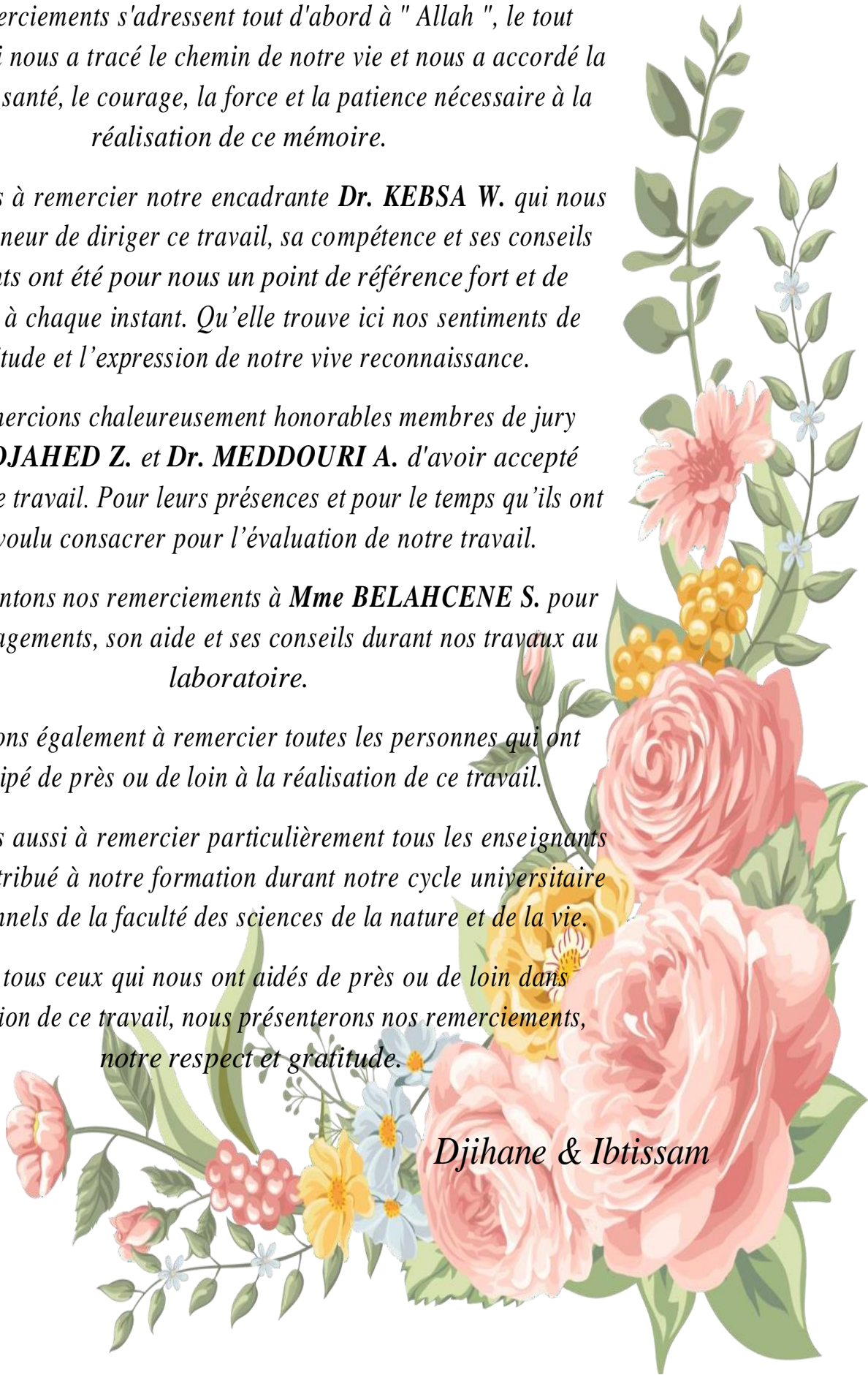
*Nous présentons nos remerciements à **Mme BELAHCENE S.** pour ses encouragements, son aide et ses conseils durant nos travaux au laboratoire.*

Nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Nous tenons aussi à remercier particulièrement tous les enseignants qui ont contribué à notre formation durant notre cycle universitaire et les personnels de la faculté des sciences de la nature et de la vie.

Enfin, À tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail, nous présenterons nos remerciements, notre respect et gratitude.

Djihane & Ibtissam



Dédicace



D'abord je remercie « ALLAH » le tout puissant qui m'a tracé le chemin de ma vie et accordé la volonté et la patience nécessaire pour compléter ce travail.

A mon père Mohamed :

Je voulais te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi papa. Tu as été un mentor et un guide pour moi tout au long de ma vie et je ne serais pas ici aujourd'hui sans toi. Je suis reconnaissante pour ton soutien inconditionnel et pour avoir été un pilier de force dans ma vie. Merci d'avoir été là pour moi à chaque étape de mon parcours. Je suis tellement reconnaissante de t'avoir comme père et ami. Je t'aime.

A ma mère Massika :

Je voulais te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu as été mon plus grand soutien et ma plus grande source de motivation tout au long de ma vie et mon parcours universitaire. Je suis tellement reconnaissante pour tout l'amour et l'encouragement que tu m'as donné. Ta présence m'a donné la force de persévérer et de poursuivre mes rêves. Je suis fière de partager ce moment important avec toi et je suis reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi. Je t'aime.

Mes chères sœurs, Meriem et Amina, je ne pourrais pas être plus fière de vous avoir à mes côtés en ce moment important de ma vie.

Mes chers frères, Ilyas et Ahmed, je ne pourrais pas être plus fière de vous avoir à mes côtés en ce moment important de ma vie ; Votre présence dans ma vie a été un cadeau inestimable et je ne pourrais pas être plus reconnaissante pour cela.

Mes chères sœurs et amies, Iman Hind, Nihad, Manel et Amel, feryal, je ne pourrais pas être plus reconnaissante de vous avoir à mes côtés en ce moment important de ma vie. Je suis fière de partager ce moment important avec vous et je suis reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vous êtes les meilleures sœurs et amies que j'aurais pu demander et je vous aime plus que tout. Notre amour et notre soutien mutuel nous permettent de surmonter tous les obstacles. Merci d'être là pour moi à chaque étape de mon parcours."

Chère Ibtissam, je ne pourrais pas être plus reconnaissante de t'avoir comme binôme en cette période cruciale de ma vie. Ton soutien et ton aide ont été inestimables et ont contribué à me donner la force et la confiance dont j'avais besoin pour réaliser mes rêves. Tu as été une amie sœur fidèle et une partenaire de travail dévouée tout au long de ce parcours. Nous avons travaillé dur ensemble pour atteindre nos objectifs et je suis fière de tout ce que nous avons accompli. Merci d'être là pour moi à chaque étape de mon parcours.



Djihane

Dédicace



J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail

A Allah, qui m'a tracé le chemin de ma vie et de m'avoir donné la capacité, la force d'y croire et la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.

A mon très cher père :

Vous êtes toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour. Vous êtes et vous resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin.

A ma très chère mère :

Quoi que je fasse ou que je dis, je ne saurai point te remercier comme il se doit .Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force.

A mes très chers frères,

Vous êtes ma plus grande force ; merci pour vos encouragements et votre soutien merci car je sens votre présences.

Un grand merci à ma chère amie, ma binôme dans ce mémoire de recherche, Djihane pour sa présence tout au long de mon parcours, sa patience, sa compréhension, son aide et ses conseils pour réaliser ce modeste travail, je souhaite que l'amitié que nous a réuni persiste pour toujours et que nous arrivons à réaliser nos rêves.

A mes chères proches amies qui ont vécu avec moi les meilleurs moments ainsi que les mauvais durant ma vie universitaire Asma, Nedjma, Raouda et Safa. Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

À tous ceux qui m'aiment.

Ibtissam



Table des matières

Liste des Abréviations	I
Liste des figures.....	III
Liste des tableaux.....	IV

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

Synthèse Bibliographique	4
---------------------------------------	----------

Chapitre 1 : Généralités sur les huiles essentielles

1.1. Historique	4
1.2. Définition	5
1.3. Localisation et rôle dans la plante	5
1.4. Composition chimique	6
1.4.1. Les terpènes	6
1.4.2. Composés aromatiques	7
1.4.3. Composés d'origines diverses	7
1.5. Variabilité de la composition d'une HE	9
1.6. Procédés d'extraction des HE	10
1.6.1. Entraînement à la vapeur d'eau	10
1.6.2. Hydrodistillation	10
1.7. Principales techniques d'analyses des huiles essentielles	11
1.8. Domaines d'application des huiles essentielles	12
1.8.1. En agroalimentaire	12
1.8.2. En cosmétiques	12
1.8.3. En pharmacie	13
1.9. Propriétés pharmacologiques des huiles essentielles	13

1.10. Toxicité des huiles essentielles	14
--	----

Chapitre 2 : Les plantes aromatiques étudiées

2.1. <i>Laurus nobilis</i> (Laurier noble)	16
2.1.1. Origine, distribution et place dans la systématique	16
2.1.2. Description botanique	17
2.1.3. Composition chimique	17
2.1.4. Utilisation traditionnelles	19
2.1.5. Propriétés pharmacologique	19
2.2. Thym (<i>Thymus vulgaris</i>).....	21
2.2.1. Origine, distribution et place dans la systématique	21
2.2.2. Description botanique	21
2.2.3. Composition chimique	22
2.2.4. Utilisation traditionnel et propriétés pharmacologiques	23

Chapitre 3 : Inflammation, stress oxydant et diabète

3.1. Inflammation	24
3.1.1. Définition	24
3.1.2. Types d'inflammation	24
3.1.3. Mécanismes d'action de la réaction inflammatoire	25
3.1.4. Traitement	26
3.2. Diabète	27
3.2.1. Définition	27
3.2.2. Classification	27
3.2.3. Traitement pharmacologique du diabète	29
3.2.4. Stress oxydant et diabète	29
3.2.5. Mécanismes d'action des plantes médicinales antidiabétique	31

Matériel et Méthodes	32
1. Etude ethnobotanique	32
1.1. Méthode d'étude	33
1.2. Traitement des données	33
2. Etude phytochimique des huiles essentielles de <i>Thymus vulgaris</i> et du <i>Laurus nobilis</i>	33
2.1. Récolte et identification des plantes	33
2.2. Extraction des huiles essentielles	34
2.3. Analyse des huiles essentielles par GC-MS	35
3. Evaluation de l'activité anti-oxydante <i>in vitro</i>	36
3.1. Etude des propriétés anti-radicalaires par le test au DPPH°	36
3.2. Mesure du pouvoir réducteur du peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂)	37
3.3. Pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP).....	37
3.4. Test de piégeage des radicaux d'hydroxyles (°OH).....	38
3.5. Test ABTS+.....	38
4. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	38
4.1. <i>In vitro</i> : Test d'inhibition de la dénaturation des protéines	38
4.2. <i>In vivo</i>	39
4.2.1. Test de l'OEdeème de l'oreille induit par le xylène.....	39
4.2.2. Test de l'oedème plantaire induit Par le formol chez la souris.....	40
5. Evaluation de l'activité analgésique.....	40
6. Evaluation de l'effet anti-diabétique des huiles essentielles.....	41
6.1. <i>In vitro</i> : Test de l'inhibition de l'activité de l'α-amylase.....	41
6.2. <i>In vivo</i> : Evaluation de l'effet antidiabétique des HE contre le diabète induit par l'Alloxane chez le rat albinos wistar.....	41
6.2.1. Entretien des animaux.....	41
6.2.2. Induction du diabète type 2.....	42
6.2.3. Traitement des animaux.....	42
6.2.4. Suivi du poids corporel.....	43

6.2.5. Dosage de la glycémie et de l'insulinémie.....	43
6.3. Evaluation des paramètres du stress oxydant	43
6.3.1. Préparation de la fraction cytosolique	43
6.3.2. Dosage des protéines	44
6.3.3. Dosage du glutathion (GSH)	44
6.3.4. Dosage du malone-dialdéhyde (MDA)	44
6.3.5. Mesure de l'activité enzymatique du superoxydedismutase (SOD)	45
6.3.6. Mesure de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)	45
6.3.7. Mesure de l'activité enzymatique de la glutathionepéroxydase (GPx)	46
6.3.8. Mesure de l'activité enzymatique de la glutathione-S-transférase (GST)	46
6.4. Etude histologique	47
6.5. Analyse statistique	47

Résultats et Discussion 48

1. Enquête ethnobotanique	49
1.1. Fréquence d'utilisation	49
1.2. Informations sur la plante	51
1.3. Avis sur le choix de médecine traditionnelle ou moderne	57
2. Etude phytochimique des huiles essentielles	59
2.1. Rendement d'extraction des huiles essentielles	59
2.2. Composition chimique des huiles essentielles de <i>Thymus vulgaris</i> par CG-MS... ..	59
2.3. Composition chimique des huiles essentielles de <i>Laurus nobilis</i> par CG-MS	60
3. Etude de l'activité anti-oxydante	62
3.1. Etude des propriétés anti-radicalaires par le test au DPPH•... ..	62
3.2. Variation du pouvoir réducteur du peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂)	63
3.3. Test de piégeage des radicaux ABTS•+.....	64
3.4. Test de pouvoir antioxydant réducteur ferrique (dosage FRAP).....	65

3.5. Test de piégeage des radicaux hydroxyles (OH•).....	67
4. Etude de l'activité anti-inflammatoire.....	70
4.1. <i>In vitro</i> : Test d'inhibition de la dénaturation des protéines BSA	70
4.2. <i>In vivo</i> : Effet anti-inflammatoire contre l'oedème de l'oreille induit par le xylène chez la souris.....	71
4.3. <i>In vivo</i> : Effet anti-inflammatoire contre l'oedème plantaire induit par le formaldéhyde chez la souris.....	73
5. Activité analgésique : inhibition des torsions abdominales induites par l'acide acétique chez la souris....	77
6. Evaluation de l'effet antidiabétique des huiles essentielles de <i>Laurus nobilis</i> et <i>Thymus vulgaris</i>.....	77
6.1. Etude <i>in vitro</i> : effet sur l'activité de l'alpha amylase.....	77
6.2. Etude <i>in vivo</i>	78
6.2.1. Induction du diabète.....	78
6.2.2. Variation de la glycémie sous l'effet des différents traitements	79
6.2.3. Variations de l'insulinémie	80
6.2.4. Influence du traitement sur l'évolution du poids corporel des animaux	81
6.2.5. Evaluation du stress oxydant pancréatique... ..	82
6.2.6. Etude histologique.....	89
Conclusion et Perspectives	92
Références Bibliographiques	95
Annexes.....	114

Liste des Abréviations

ADP : Adénosine adénosine diphosphate.

AE : activité enzymatique

AINS : Anti-inflammatoires nonstéroïdiens.

AIS : Anti-inflammatoires stéroïdiens.

BSA : Albumine Bovine Sérique

CAT : Catalase.

CLHP-SM : Chromatographie Liquide à Haute Performance couplé à la Spectrophotométrie de Masse.

COX: Cyclo-Oxygenase.

CPG -2D : Chromatographie en phase gazeuse bidimensionnelle.

CRP : C-réactive protéine

DT1 : Diabète de type 1.

ERO : Espèces réactives de l'oxygène.

GC/MS : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

GCs : Glucocorticoïdes.

GLUT-4 : Transporteur 4- du glucose.

GPx : Glutathion peroxydase.

GSH : Glutathion réduit.

GSSG : Glutathion oxydé.

GST : Glutathion-S-transférase.

HBA1c : Hémoglobine glyqué.

HE : Huile essentielle.

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale.

IC50 : Concentration inhibitrice 50.

IL-1, IL-6 : Interleukine 1 et 6.

MDA : Malone-dialdéhyde.

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

NF- κ B: Factor Nucléaire -kappa B.

Pdx-1 : Facteur 1 du promoteur de l'insuline.

PGE2 : Prostaglandine E2.

ROS: Reactive oxygen species.

SAPK : Stress-activated protein. Kinase.

SOD: Superoxyde dismutase.

TBA : Acide thiobarbiturique

TCA : Acide trichloracétique

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale

Liste des figures

Figures	Titre	Page
Figure 1	Structures chimiques des principaux composants des huiles essentielles.	8
Figure 2	Principe d'entraînement à la vapeur d'eau (a) et d'hydrodistillation (b).	11
Figure 3	Propriétés pharmacologiques de certaines huiles essentielles.	14
Figure 4	<i>Laurus nobilis</i> .	16
Figure 5	Plante de <i>Laurus nobilis</i> .	17
Figure 6	Plante de <i>Thymus vulgaris</i> .	22
Figure 7	Principaux composants de l'HE de <i>Thymus vulgaris</i> .	23
Figure 8	Mécanismes de la réaction inflammatoire.	26
Figure 9	Plante de <i>Laurus nobilis</i> (du site de récolte : Bouraoui belhadef, el Ancer (Wilaya de Jijel).	32
Figure 10	Localisation des zones d'échantillonnage (a) Bouaoui belhadef, (b) Irraguene (Jijel).	34
Figure 11	Extraction des huiles essentielles de <i>Lauris nobilis</i> et de <i>Thymus vulgaris</i> par hydrodistillation (Appareil de type Clevenger).	34
Figure 12	Localisation des zones d'échantillonnage (a) Bouaoui belhadef, (b) Irraguene (Jijel) (Google Maps).	35
Figure 13	Réaction de test DPPH° (2,2 Diphenyl 1 picrylhydrazyl).	36
Figure 14	Rats utilisés dans l'étude.	42
Figure 15	Répartition de la fréquence d'utilisation du thym et de laurier selon le sexe	50
Figure 16	Répartition de la population du thym et de laurier sondée selon l'âge.	50
Figure 17	Répartition de la population selon la connaissance de la plante	51
Figure 18	Répartition de la population sondée selon la localisation de la plante.	51
Figure 19	Répartition de la population sondée selon les caractéristiques de la zone où pousse la plante.	52
Figure 20	Répartition de la population sondée selon la période de la plante.	52
Figure 21	Répartition de la population sondée selon l'utilisation de la plante.	53
Figure 22	Répartition de la population sondée selon l'usage de la plante	53
Figure 23	Répartition de la population sondée selon la partie utilisée.	54
Figure 24	Répartition de la population sondée selon le mode de préparation.	55
Figure 25	Répartition de la population sondée selon les maladies traitées.	55

Figure 26	Répartition de la population sondée selon la posologie à respecter.	56
Figure 27	Répartition de la population sondée selon les contres indications.	56
Figure 28	Répartition de la population sondée selon l'avis sur l'utilisation de la médecine traditionnelle ou moderne.	57
Figure 29	Chromatogramme des huiles essentielles de <i>Thymus vulgaris</i> .	60
Figure 30	Chromatogramme des huiles essentielles de <i>Laurus nobilis</i> .	61
Figure 31	Pourcentage de réduction du radical libre DPPH° par l'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i> (a) et <i>Laurus nobilis</i> (b), et l'acide ascorbique à différentes concentrations.	62
Figure 32	Pourcentage de réduction du peroxyde d'hydrogène par l'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i> (a), de <i>Laurus nobilis</i> (b), et de l'acide ascorbique à différentes concentrations.	63
Figure 33	Pourcentage d'inhibition des radicaux pour le cation radical ABTS+ par l'huile essentielle <i>Thymus vulgaris</i> (a), de <i>Laurus nobilis</i> (b) et de l'acide ascorbique à différentes concentrations.	65
Figure 34	Pourcentage d'inhibition des huiles essentielles de <i>Thymus vulgaris</i> (a) et <i>Laurus nobilis</i> (b), en comparaison avec l'acide ascorbique à différentes concentrations.	66
Figure 35	Pourcentage d'inhibition de l'OH ⁰ par les huiles essentielles de <i>Thymus vulgaris</i> (a), <i>Laurus nobilis</i> (b), et de l'acide ascorbique à différentes concentrations.	67
Figure 36	Effet des huiles essentielles de <i>Thymus vulgaris</i> (a) et du <i>Laurus nobilis</i> (b) sur l'inhibition de la dénaturation de la BSA en comparaison avec le diclofénac à différentes concentrations.	70
Figure 37	Effet antalgique des huiles essentielles de <i>Thymus vulgaris</i> (a) et de <i>Laurus nobilis</i> (b) contre les crampes abdominales induites par l'acide acétique chez la souris en comparaison avec l'aspirine.	75
Figure 38	Effet des huiles essentielles de thym et du laurier à différentes concentrations sur l'activité de l'α-amylase.	77
Figure 39	Effets des huiles essentielles du laurier et du thym à 50mg/kg et du Gliclazide à 10 mg/kg sur poids corporel des rats diabétiques.	81
Figure 40	Variation des taux du MDA pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), ou l'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i> , et <i>Laurus nobilis</i> à (50mg/kg).	83
Figure 41	Variation de l'activité enzymatique de la GPx pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), ou l'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i> , et <i>Laurus nobilis</i> à (50mg/kg).	84
Figure 42	Variation de l'activité enzymatique de la catalase pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), ou l'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i> (a), et <i>Laurus nobilis</i> (b) à (50mg/kg).	85
Figure 43	Variation des taux du GSH pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), ou l'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i> , et <i>Laurus nobilis</i> à (50mg/kg).	86

Figure 44	Variation de l'activité enzymatique de la GST pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), ou l'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i> (a), et <i>Laurus nobilis</i> (b) à (50mg/kg).	87
Figure 45	Variation de l'activité enzymatique de la SOD pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), ou l'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i> (a), et <i>Laurus nobilis</i> (b) à (50mg/kg)	88
Figure 46	Coupes histologiques colorées à l'hématoxyline et à l'éosine des tissus pancréatiques (X400) : Témoin (A), Diabétique (B), Traités par l'HE de <i>T.vulgaris</i> (C), Traités par l'HE de <i>L.nobilis</i> (D) et traité par Gliclazide (E).	90

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
Tableau 1	Classification des terpènes.	6
Tableau 2	Position systématique de <i>Laurus nobilis</i> .	16
Tableau 3	Composants majeurs d'HE de <i>L. nobilis</i> de différents pays.	18
Tableau 4	Position systématique de <i>Thymus vulgaris. L.</i>	21
Tableau 5	Les types de diabète.	28
Tableau 6	Rendements d'extraction d'huiles essentielles de <i>L.nobilis et T.vulgaris</i> .	59
Tableau 7	Les valeurs IC50 de l'huile essentielle de <i>Laurus nobilis, Thymus vulgaris</i> et de l'acide ascorbique pour le test de DPPH°.	62
Tableau 8	Les valeurs IC50 de l'huile essentielle de <i>Laurus nobilis et Thymus vulgaris</i> et de l'acide ascorbique pour le test de H2O2.	64
Tableau 9	Les valeurs IC50 de l'huile essentielle de <i>Laurus nobilis et Thymus vulgaris</i> et de l'acide ascorbique pour le test de ABTS+.	65
Tableau 10	Les valeurs IC50 de l'huile essentielle de <i>Laurus nobilis et Thymus vulgaris</i> et de l'acide ascorbique pour le test de FRAP.	66
Tableau 11	Les valeurs IC50 de l'huile essentielle de <i>Laurus nobilis et Thymus vulgaris</i> et de l'acide ascorbique pour le test de OH°.	67
Tableau 12	Le volume de l'œdème induit par le xylène en absence et en présence de traitement par l'indométacine 25 mg/kg et 50 mg/kg, et les huiles essentielles de <i>Thymus vulgaris et du Laurus nobilis</i> aux doses 25 et 50 mg/kg chez la souris.	72
Tableau 13	Le volume de l'œdème plantaire induit par le formol en absence et en présence de traitement par l'indométacine 25 mg/kg et 50 mg/kg, et les huiles essentielles de <i>Thymus vulgaris et du Laurus nobilis</i> aux doses 25 et 50 mg/kg chez la souris.	73
Tableau 14	Concentrations inhibitrices 50 (IC50) des huiles essentielles de thym et du laurier pour le test d'inhibition de l'activité de l'α-amylase	77
Tableau 15	Glycémie à jeun des rats témoins et ceux rendus diabétiques après 72h du traitement par l'Alloxane.	78
Tableau 16	Effet de l'HE de <i>L. nobilis et du T. vulgaris</i> à 50mg/kg sur la glycémie à jeun des rats rendus diabétiques par l'Alloxane, en comparaison avec le l'antidiabétique Gliclazide à 10mg/kg.	79
Figure 17	Effet de l'HE de <i>L. nobilis et du T. vulgaris</i> à 50mg/kg sur l'insulinémie à jeun des rats rendus diabétiques par l'Alloxane, en comparaison avec le l'antidiabétique Gliclazide à 10mg/kg.	80

Introduction

Les plantes médicinales constituent des ressources précieuses pour la majorité des populations rurales et urbaines en Afrique et représentent le principal moyen par lequel les individus se soignent. Malgré les progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement. De ce fait, la valorisation des ressources naturelles est une préoccupation qui devient de plus en plus importante dans de nombreux pays (Aboughe Angone et al., 2015). L'Algérie, pays connu pour ses ressources naturelles, dispose d'une flore particulièrement riche et variée avec environ 3 000 espèces de plantes dont 15% endémiques et appartenant à plusieurs familles botaniques (Dif et al., 2015 ; Sousa et al., 2022).

Les huiles essentielles font actuellement l'objet d'une attention toute particulière en raison de leurs propriétés biologiques (antimicrobienne, antioxydante, analgésique, antiinflammatoire, anti-cancérogène, antiparasitaire, insecticide, antidiabétique...) et leurs applications dans diverses industries : alimentation, cosmétique, parfumerie et pharmacie (Osaili et al., 2023).

Le diabète est une maladie métabolique qui se caractérise par un désordre au niveau de la régulation du taux de glucose sanguin. Cette maladie chronique est devenue un problème de santé publique majeur dans le monde entier en raison de sa forte prévalence, de sa corrélation avec des maladies graves, de son effet négatif sur la qualité de vie et de ses conséquences économiques considérables (Balouri et al., 2022). En Algérie, le diabète reste une réalité préoccupante puisqu'il s'agit de la deuxième maladie chronique après l'hypertension. Le nombre des diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993 à plus de 2,8 millions de patients en 2022, selon les données du ministère de la santé (<https://www.algerie-eco.com/2022/11/14>).

Le stress oxydant et l'inflammation sont de plus en plus suspecte d'être à l'origine à la fois d'une réduction de la sécrétion d'insuline par les cellules des îlots de Langerhans et d'une diminution de l'action de l'hormone hypoglycémiant aggravant l'état d'insulino-résistance dans le diabète de type 2 (Dardari., 2021 ; Wronka et al., 2022).

Le traitement de l'inflammation est souvent basé sur l'apport des antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des glucocorticoïdes. Tous les AINS, quelles que soient leur voie d'administration, présentent des risques de toxicité gastro-intestinale et rénale. Dans la plupart des cas, la phytothérapie peut s'imposer comme une alternative pour réduire ces effets secondaires moindres (Kada, 2018).

A cet effet, et dans le cadre de la valorisation de la flore algérienne en générale et celle de Jijel en particulier, ce travail vise à évaluer l'activité antioxydante, anti-inflammatoire, analgésique et antidiabétique des huiles essentielles de deux plantes aromatiques *Thymus vulgaris* (lamiacées) et *Laurus nobilis* (lauracées), qui appartiennent aux familles des plantes les plus utilisées comme source mondiale d'épices.

A travers ce travail, nous essayerons dans un premier temps de donner une synthèse bibliographique concernant :

- Les huiles essentielles (définition, localisation, l'utilisation, les méthodes d'extractions, toxicité);
- Une monographie des deux plantes étudiées (description botanique, classification, propriétés pharmacologique);
- Généralités sur le stress oxydatif, l'inflammation et leurs implications dans le diabète.

La seconde partie du travail est réservée à l'étude expérimentale, dans laquelle nous allons effectuer :

- Une enquête ethnobotanique de *Thymus vulgaris* et de *Laurus nobilis*.
- L'extraction et analyse de la composition chimique des huiles essentielles des deux plantes.
- Evaluation l'activité antioxydante *in vitro* des deux huiles essentielles ;
- Evaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vitro* et *in vivo* de ces huiles essentielles ;
- Evaluation l'activité analgésique *in vivo* de ces huiles essentielles ;
- Evaluation de l'activité antidiabétique *in vitro* et *in vivo* de ces huiles essentielles.

Synthèse
Bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur les huiles essentielles

1.1. Historique

L'aromathérapie est l'art de soigner par les huiles essentielles (HE). Les (HE) sont connues depuis des millénaires : à l'époque néolithique (avant 4000 avant JC) elles étaient extraites des plantes par simple serrage. Les plus anciennes découvertes prouvant l'utilisation des HE à des fins médicales est un papyrus égyptien daté de 2551-2528 JC. Les Egyptiens ont utilisé des huiles aromatiques pour les soins de beauté et les rituels spirituels, y compris la cérémonie de momification ; l'utilisation des HE a permis une bonne préservation de certaines momies. 'Shennong's Herbal' est le plus ancien livre médical, datant de 2700 B.C. et appartenant à la tradition chinoise : il contient des directives d'utilisation pour 365 plantes. La Chine reste le premier producteur mondial d'HE (Cimino et al., 2021).

La découverte des propriétés stimulantes et apaisantes de certains HE appartient à la culture grecque ; dans les temples d'Asclépios et d'Aphrodite, on a trouvé des tablettes de marbre avec des recettes gravées de certains arômes médicinaux. Hippocrate, considéré comme le père de la médecine moderne, a documenté l'importance médicinale de plus de 300 plantes, il croyait fermement aux avantages médicaux de la fumigation avec des huiles aromatiques dans le traitement de la peste. Parmi les découvertes appartenant aux Romains, il y a un traité intéressant sur la phytothérapie datant du premier siècle A.D., *De Materia Medica*, dans lequel Pedanius Dioscorides a rapporté plus de 600 remèdes ; dans les siècles suivants l'efficacité de la plupart d'entre eux a été confirmée (Cimino et al., 2021).

Au Xe siècle, les Musulmans entrepris l'utilisation de ces plantes en thérapeutique après avoir perfectionné les méthodes de distillation. En particulier Ibn Sina (dit Avicenne), qui produisit la première huile essentielle pure, il s'agissait de : *Rosa Centifolia*. Il fit un large usage des huiles essentielles en thérapeutique (Jollois et al., 2001).

Au cours du 13ème siècle, il y a eu une grande expansion de la pratique de la distillation d'huile, l'extraction d'une grande variété d'arômes, mais en 17ème siècle, l'utilisation d'extraits naturels a été abandonnée en raison de la découverte de substances chimiques. L'intérêt pour les HE a été ravivé en 1928 grâce à René-Maurice Gattefossé, qui a inventé le terme « Aromatherapie ». En 1990, le livre « L'Aromatherapie Exactlyment » a été publié, dans lequel Daniel Pénéol et Pierre Franchomme ont fait état des propriétés médicales de plus de 270 HEs, et ce fut le point de départ de nombreuses études (Cimino et al., 2021).

1.2. Définition

Au sein des différentes espèces de plantes, seulement 10% contiennent des HE et sont appelées plantes aromatiques (Sousa et al., 2022). Le terme « huile » s'explique par la propriété que présentent ses composés de se solubiliser dans les graisses et par leur caractère hydrophobe. Le terme « essentielle » fait référence au parfum, à l'odeur plus ou moins forte dégagée par la plante et au fait qu'elles soient inflammables (Bruneton, 1999).

Selon la Pharmacopée Européenne, une huile essentielle est définie comme « produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, par distillation à la vapeur, distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage (Mugao et al., 2020 ; Sousa et al., 2022).

1.3. Localisation et rôle physiologique dans la plante

Les huiles essentielles sont des métabolites secondaires produites par les plantes. Elles sont situées dans différentes parties de la plante tels que : fleurs (tubéreuse, ...), feuilles (citronnelle, eucalyptus, laurier...) et bien que cela soit moins habituel, dans des écorces (cannelier), des bois (bois de rose), des racines (vétiver), des rhizomes (curcuma, gingembre , ...), des fruits (tout-épice, anis, bardane...) et des graines (muscade...) (Djeddi., 2018; Mugao et al., 2020). Dans ces parties de la plante, l'huile essentielle est accumulée dans les cellules, les cavités sécrétoires ou les poils glandulaires. L'odeur qui se produit dans les plantes est due aux huiles essentielles. Presque chaque partie d'une plante peut produire de l'huile essentielle, qui peut être extraite et exploitée de diverses manières industrielles (Nazzaro et al., 2020).

Dans la nature, les HE aident les plantes à contrôler leur croissance et à interagir avec d'autres espèces ou plantes, également ils peuvent attirer plusieurs insectes pour favoriser la dispersion des pollens et des graines. Parallèlement, les HE jouent un rôle essentiel dans la protection des plantes contre les ennemis indésirables, qui peuvent être des micro-organismes pathogènes, des insectes qui agissent comme vecteurs de peste. De plus, les HE agissent, en induisant un goût désagréable à la plante, pour réduire l'appétit de certains herbivores (Nazzaro et al., 2020 ;Bolouri et al., 2022).

Dans le domaine des interactions végétales, les huiles essentielles ont un effet toxique sur la germination de la graine des espèces qui partagent le même espace. Dans le domaine des interactions végétal-animal, les terpènes pourraient constituer des supports à une communication par le transfert de messages biologiques et sélectifs, et peuvent avoir d'autres fonctions potentielles, comme dans la stabilisation et la protection des membranes de la plante contre les hautes températures (Djeddi., 2018 ; Bolouri et al., 2022).

1.4. Composition chimique

Les huiles essentielles présentent une grande variété de constituants, qui appartiennent, de façon quasi-exclusive à trois catégories de composés : terpéniques, aromatiques et divers (Djeddi., 2018; Sadgrove et al., 2022).

1.4.1. Les Terpènes

Les terpènes sont des hydrocarbures formés par l'assemblage de deux ou plusieurs unités isoprène. Ce sont des polymères d'isoprène de formule chimique $(C_5H_8)_n$. Les terpènes ont des structures très diverses (acycliques, monocycliques, bicycliques, etc.) (Selmi et al., 2022). C'est le nombre "n" de chaînons isoprènes dans le squelette des terpènes qui est à la base de leur classification (Tableau 1).

Tableau 1. Classification des terpènes (Selmi et al., 2022).

Classes de Terpènes	Nombre d'unités isoprène	Nombre d'atomes de carbone	Exemples
<i>Hémiterpènes (C5)</i>	1	5	acide isovalérique, angélique
<i>Monoterpènes</i>	2	10	pinene, myrcene
<i>Sesquiterpènes</i>	3	15	bisabolene, zingiberene
<i>Diterpènes</i>	4	20	retinol, taxol, and phytol
<i>Triterpènes</i>	6	30	squalene, hopane

- **Les Hémiterpènes (C5) :** La plus grande variété des hémiterpènes se trouve parmi les coumarines, les chromones, les quinones et alcaloïdes indole et quinoléine. Les principaux hémiterpènes sont : l'isovaléraldéhyde, l'alcool isoamylique, acide isovalérique, acide 2-méthylbutyrique, isopropylidèneacétique acide (acide β -méthylcrotonique), acide tiglique et acide angélique (Goodwin, 1964 ; Benomari et al., 2023).
- **Les Monoterpènes (C10) :** Les composés monoterpéniques sont constitués de deux unités d'isoprène, leur formule chimique brute est $C_{10}H_{16}$ (Rahal., 2004). Cette classe est constituée des carbures aromatiques. Ils peuvent être acyclique (myrcène, ocimène), monocycliques (α et γ -terpinène) ou bicycliques (pinène, camphène). Ils constituent parfois plus de 90% de l'huile essentielle (citrus, térébenthine) (Bruneton., 1999).
- **Les sesquiterpènes (C15) :** Un grand nombre de sesquiterpènes sont des constituants habituels des huiles essentielles des végétaux supérieurs, ils peuvent être linéaires (farnésol) ou cycliques (β -bisbolène). Les sesquiterpènes peuvent intervenir dans les propriétés pharmacologiques attribués à ces fractions volatiles (Bekhechi et al., 2014). Ils sont légèrement hypotenseurs, calmants et anti-inflammatoires (Djeddi., 2018).

- **Les diterpènes (C20)** : Dans la classe des diterpènes la majorité est bi-ou tricyclique, des composés tétracycliques sont également connus (Breitmaier et al., 2006).
- **Les triterpènes (C30)** : Ils comprennent plus de 4000 composés construits sur plus de 40 squelettes différents. Ce sont des composés en C30 issus de la cyclisation du 2S-2,3 époxydo-2,3-dihydrosqualène ou plus rarement du squalène lui-même (Bruneton et al., 1999).

1.4.2. Les composés aromatiques

Les composés aromatiques sont dérivés du phénylpropane (C6-C3). Ils sont moins courants que les terpènes. Cette classe comprend des composés odorants comme la vanilline, l'eugénol, l'anéthole, l'estragole, Ils se différencient les uns des autres par : le nombre et la position des groupes hydroxyle et méthoxy, la position de la double liaison de la chaîne latérale, allylique ou propényle et le degré d'oxydation de la chaîne aliphatique (alcool, aldéhyde, cétone ou acide, etc.) (Djeddi., 2018 ; Selmi et al., 2022).

1.4.3. Composés d'origines diverses

En général, les composés de faible poids moléculaire d'origines diverses, qui peuvent être entraînés lors de l'hydrodistillation, sont des hydrocarbures aliphatiques à chaîne droite ou ramifiée portant différentes fonctions. A titre indicatif, on peut citer : les acides C3 et C10, les esters acycliques comme l'acétate de butyle, les aldéhydes tels que octanal et décanal et les alcools tels que 1-octène-3-ol dans l'huile de lavande (Bolouri et al., 2022 ; Selmi et al., 2022).

Les structures chimiques des principaux composants des Huiles essentielles sont représentées dans la figure 1.

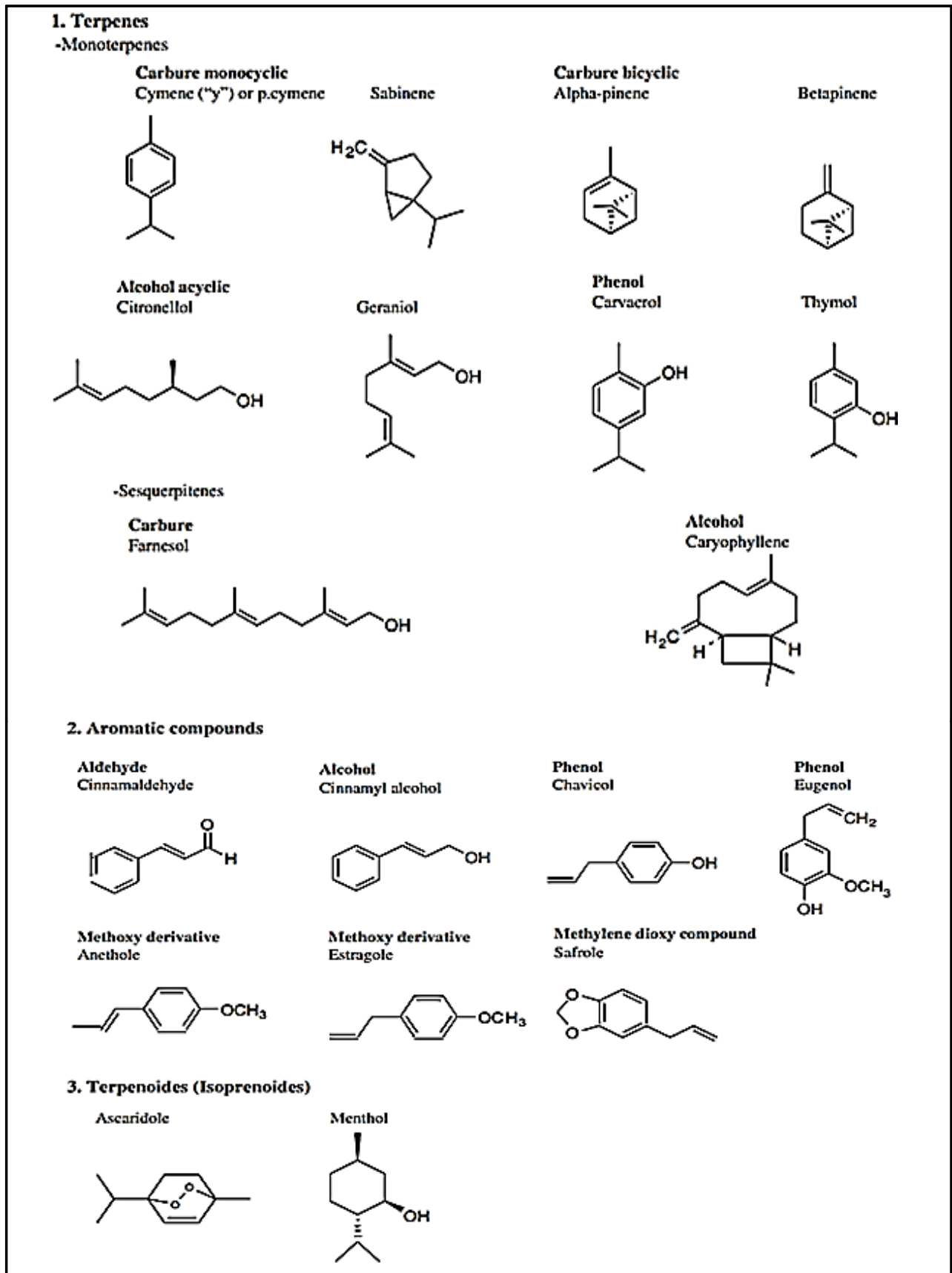


Figure 1. Structures chimiques des principaux composants des Huiles essentielles (Bakkali et al., 2008).

1.5. Variabilité de la composition d'une HE

Depuis des millénaires, les huiles essentielles sont employées pour guérir et prévenir les maladies et pour cela il y a des points essentiels pour choisir et déterminer la qualité d'une H.E :

- **L'origine botanique** : Selon les règles linnéennes l'origine végétale de l'HE doit être définie avec précision par la dénomination scientifique botanique. La précision de cette dénomination est importante et des différences au niveau de la composition chimique peuvent apparaître en fonction de l'origine botanique (Bolouri et al., 2022).
- **Origine géographique** : L'environnement dans lequel grandit la plante influence la composition de l'huile essentielle obtenue. Il y a des différences de composition chimique selon le pays d'origine (Abadlia et Chebbour, 2014). Une même plante grandissant dans des lieux différents avec changement de situation géographique (altitude et latitude), avec variation de la nature du sol, peut produire des huiles essentielles différentes (Mayer, 2012).
- **Conditions de production de la plante** : Les conditions de culture, de récolte, de séchage, de fragmentation, de stockage ont une action déterminante sur la qualité des végétaux et donc la qualité de l'huile (Benomari et al., 2023).
- **Partie de la plante utilisée** : Selon l'organe producteur, l'huile essentielle peut avoir des propriétés et un usage totalement différents. Les HE possèdent la capacité de l'accumulation dans tous les types d'organes végétaux par exemple des fleurs (oranger) mais aussi des feuilles (citronnelle) et, bien que cela soit moins habituel, dans des écorces (cannelier), des bois (bois de rose), des racines (vétiver), des rhizomes (curcuma, gingembre), des fruits secs (anis, badiane, persil), des graines (muscade) (Benomari et al., 2023).
- **Précision du chimiotype (ou chémotype)** : Le chémotype d'une HE est une référence précise qui indique le composant biochimique majoritaire ou distinctif, présent dans l'HE. C'est l'élément qui permet de distinguer une huile essentielle extraite d'une même variété botanique mais, d'une composition biochimique différente. Il y a possibilité de trouver plusieurs races chimiques ou chimiotypes pour une même espèce botanique qui trouvent leur origine dans de légères différences des voies de biosynthèse, aboutissant à l'accumulation de métabolites secondaires différents. Il est indispensable de préciser le chimiotype car il peut conditionner l'activité et/ou la toxicité. La caractérisation du chémotype se fera après identification du ou des constituants majoritaires dans les HE analysées (Cimino et al., 2021; Awada et al., 2023).

1.6. Procédés d'extraction des HE

Afin d'extraire les HE, différentes méthodes peuvent être utilisées. Le choix de la méthode d'extraction est décisif puisqu'il détermine le type et la quantité des molécules d'huile essentielle (Aziz et al., 2018 ; Cimino et al., 2021). Parmi ces méthodes on trouve l'Hydrodiffusion, extraction par micro-ondes, extraction par solvants volatils, Expression à froid, Enflourage ... (Jyotirmayee et al., 2022 ; Mahawer et al., 2022).

L'entraînement à la vapeur d'eau et l'hydrodistillation constituent les procédés d'extraction les plus anciens et les plus utilisés (Sethunga et al., 2022).

1.6.1. Entraînement à la vapeur d'eau

Cette opération s'accomplit dans un alambic. Un flux de vapeur d'eau traverse une cuve remplie de plantes aromatiques disposées sur des plaques perforées. Le but consiste à emporter avec la vapeur d'eau, les constituants volatils de la plante aromatique (Laurent, 2017). Elle est basée sur le fait que la plupart des composés volatils contenus dans les végétaux sont entraînés par la vapeur d'eau, du fait de leur point d'ébullition relativement bas et de leur caractère hydrophobe. Sous l'action de la vapeur d'eau introduite ou formée dans l'extracteur, l'essence se libère du tissu végétal et entraînée par la vapeur d'eau. Le mélange de vapeurs est condensé sur une surface froide et l'huile essentielle se sépare par décantation (Figure 2a) (Bruneton, 1999; Sethunga et al., 2022).

1.6.2. Hydrodistillation

L'hydrodistillation en tant que méthode d'extraction conventionnelle a été utilisée pour l'extraction d'huiles essentielles. La méthode ne nécessite pas de séchage du matériau et des solvants organiques (Majid et al., 2023). La distillation est le processus qui génère de la vapeur dans la chaudière, puis la condense dans un condenseur. La technique de l'hydrodistillation (HD) est associée à l'appareil de Clevenger. Le matériel végétal est versé dans une fiole avec de l'eau et chauffé par la source de chaleur. Les huiles essentielles s'évaporent en raison de la chaleur et s'écoulent dans le condenseur. Les huiles et l'eau sont séparées après le processus de condensation (Figure 2b) (Kant et al., 2022).

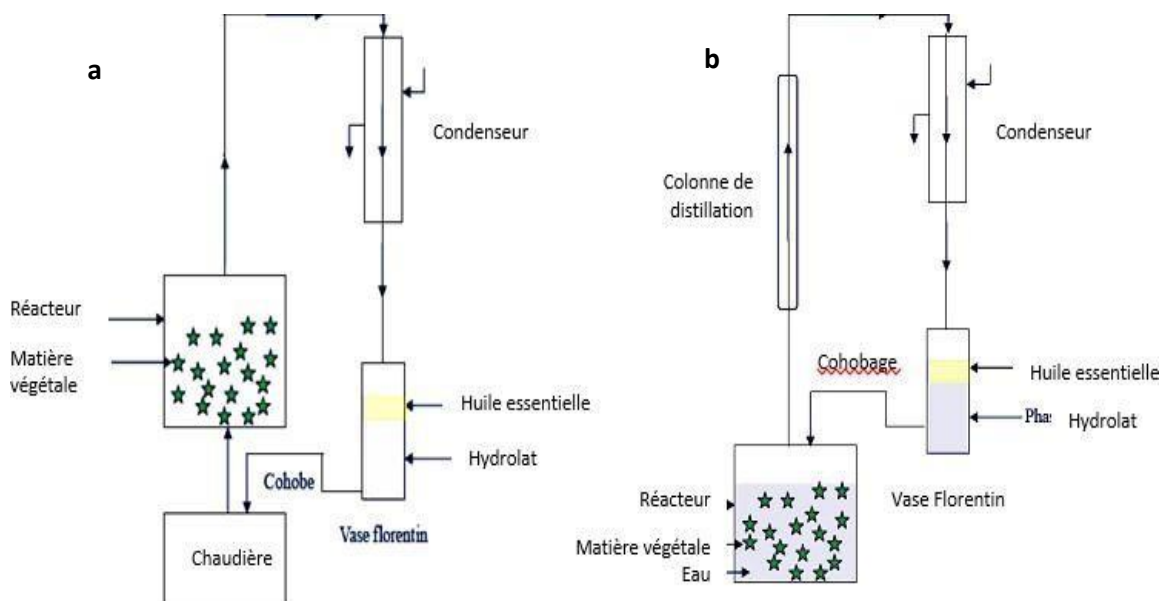


Figure 2. Principe d'entraînement à la vapeur d'eau (a) et d'hydro-distillation(b) (Farhat, 2010).

1.7. Principales techniques d'analyses des huiles essentielles

Les progrès des méthodes analytiques permettent d'identifier rapidement un très grand nombre de constituants.

La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GPC/SM), représente la méthode de référence pour l'analyse des huiles essentielles ; elle permet l'analyse de mélanges, qui peuvent être très complexes, de nature et de volatilité très variées. Chaque constituant du mélange analysé parcourt la colonne chromatographique et en sort à des temps différents (temps de rétention) sur la base de ses propriétés physico-chimiques propres, de la nature de la phase stationnaire, de la longueur, du diamètre interne de la colonne, mais aussi de la programmation de température du four et du débit du gaz vecteur. La spectrométrie de masse joue le rôle de détecteur, les molécules sont analysées et injectées dans le MS via GC, et la source d'ionisation les ionise en ions gazeux, ensuite ces molécules entrent dans l'analyseur de masse. Donc la séparation des ions se produit en fonction de la variance des rapports masse sur charge, puis les ions séparés atteignent le multiplicateur d'électrons, qui produit un signal électrique et donne une sortie 3D des molécules analysées (Bouziyani et al., 2021).

La CPG bidimensionnelle (CPG -2D) constitue une alternative particulièrement intéressante. Elle est utilisée pour l'analyse fine des huiles essentielles complexes, soit parce qu'elles contiennent de nombreux sesquiterpènes, voire des diterpènes, soit quand il y a possibilité de co-élution de

certaines oléfines sesquiterpéniques avec des monoterpènes oxygénés (Aziz et al., 2018 ; Osaili et al., 2023).

Le couplage CLHP-SM a été utilisé pour l'identification d'esters sesquiterpéniques, d'alcaloïdes, dans des extraits méthanoliques mais aussi des flavones à partir d'huiles essentielles. Dans le couplage CLHP/CPG/SM, l'utilisation de la CLHP permet un premier fractionnement. En effet, les constituants sont séparés par classe de composés avant l'introduction dans la colonne capillaire de la CPG, où une nouvelle séparation est réalisée (Mondello et al., 2005; Osaili et al., 2023).

1.8. Domaines d'applications des huiles essentielles

Les HE présentent une grande importance économique, elles sont exploitées dans divers secteurs industriels : pharmaceutique, agroalimentaire et cosmétique :

1.8.1. En agroalimentaire

Les HEs sont actuellement valorisées en industrie agroalimentaire due à leur activité antimicrobienne vis-à-vis des microorganismes d'altération et les principaux pathogènes. Les huiles essentielles sont également utilisées comme condiments, aromates ou épices. C'est le cas des essences de gingembre, de girofle, de vanille, de poivre et de citron. Elles sont utilisées dans la confiserie, les sirops, les biscuiteries, les boissons, les produits laitiers, les sauces, ainsi que la nutrition animale. Les techniques agricoles à grande échelle pour cultiver des plantes à huile essentielle, notamment le citron, la menthe se développent de jour en jour (Irshad et al., 2020).

1.8.2. Cosmétiques

Ces dernières années, les "cosmétiques naturels" ont enregistré un quota important de cosmétiques. Les HEs ont été largement exploitées en industrie cosmétique grâce à leur odeur agréable et persistante. Elles sont largement utilisées dans les parfums, les produits d'hygiène personnelle et en aromathérapie, y compris l'inhalation, le massage (Irshad et al., 2020). Les HE ont un impact majeur sur la stimulation de la croissance des cheveux et la prévention de leur chute; ajoutant des HE de romarin et de camomille au shampoing, les HE peuvent rapidement pénétrer le cuir chevelu, nourrir les follicules pileux, hydrater et renforcer les cheveux et éliminer les molécules néfastes qui obstruent les pores de la peau. L'utilisation des HEs dans des produits cosmétiques, telles que les crèmes et les gels, est non seulement dans le but de les parfumer, mais aussi pour la conservation de ces produits. (Bolouri et al., 2022).

1.8.3. En pharmacie

Les huiles essentielles sont utilisées en pharmacie principalement pour l'aromathérapie et pour améliorer les propriétés sensorielles des médicaments (Irshad et al., 2020; Mohamed et al., 2022). L'industrie pharmaceutique utilise les huiles essentielles en raison de leurs effets thérapeutiques: anti- infectieux, antiseptiques, cicatrisant, analgésique, antiinflammatoire et anticancéreux..... (Osaili et al., 2023).

1.9. Propriétés pharmacologiques des huiles essentielles

Les recherches récentes suggèrent que les HE présentent des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et anticancéreuses dans des modèles cellulaires et animaux (Mahawer et al., 2022). Les huiles essentielles présentent une importante activité antioxydante *via* la réduction des radicaux libres et peuvent de ce fait jouer un rôle important dans la prévention de certaines maladies, comme le cancer, les maladies cardiaques et le déclin du système immunitaire. En fait, ces maladies peuvent résulter de dommages cellulaires causés par les radicaux libres (Dhifi et al., 2016).

L'activité anti-inflammatoire des huiles essentielles peut être attribuée non seulement à leurs activités antioxydantes, mais aussi à leurs interactions avec les cascades de signalisation impliquant des cytokines et des facteurs de transcription régulateurs, et à l'expression de gènes pro-inflammatoires (Dhifi et al., 2016 ; Osaili et al., 2023).

Les HE diminuent le taux des médiateurs proinflammatoires, à savoir les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les espèces azotées, NF- κ B et les cytokines pro-inflammatoires (Spisni et al., 2020 ; Osaili et al., 2023). Les HE réduisent les taux de prostaglandine (PGE2) et de nitrite/nitrate, ainsi que l'interleukine (IL)-1, l'IL-6 et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α). Dans le même ordre d'idées, l'huile de graines de sésame a diminué la peroxydation lipidique et la production d'oxyde nitrique en plus d'augmenter les enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD), le glutathion (GSH), la GSH peroxydase (GPx) et la catalase (CAT) en liant les acides gras du sésame (Osaili et al., 2023).

Les HE ont montré un bon potentiel anticancéreux contre le cancer du poumon, du colon, du sein et de la prostate essentiellement par induction de l'apoptose ou de la nécrose, l'arrêt du cycle cellulaire et l'inhibition de l'angiogenèse. Les huiles essentielles possèdent divers effets thérapeutiques ; antibactérien, antifongique, anticancéreux, antiviral, antidiabétique, antimutagène, antiobésité, (Figure 3) (Mahawer et al., 2022 ; Osaili et al., 2023).

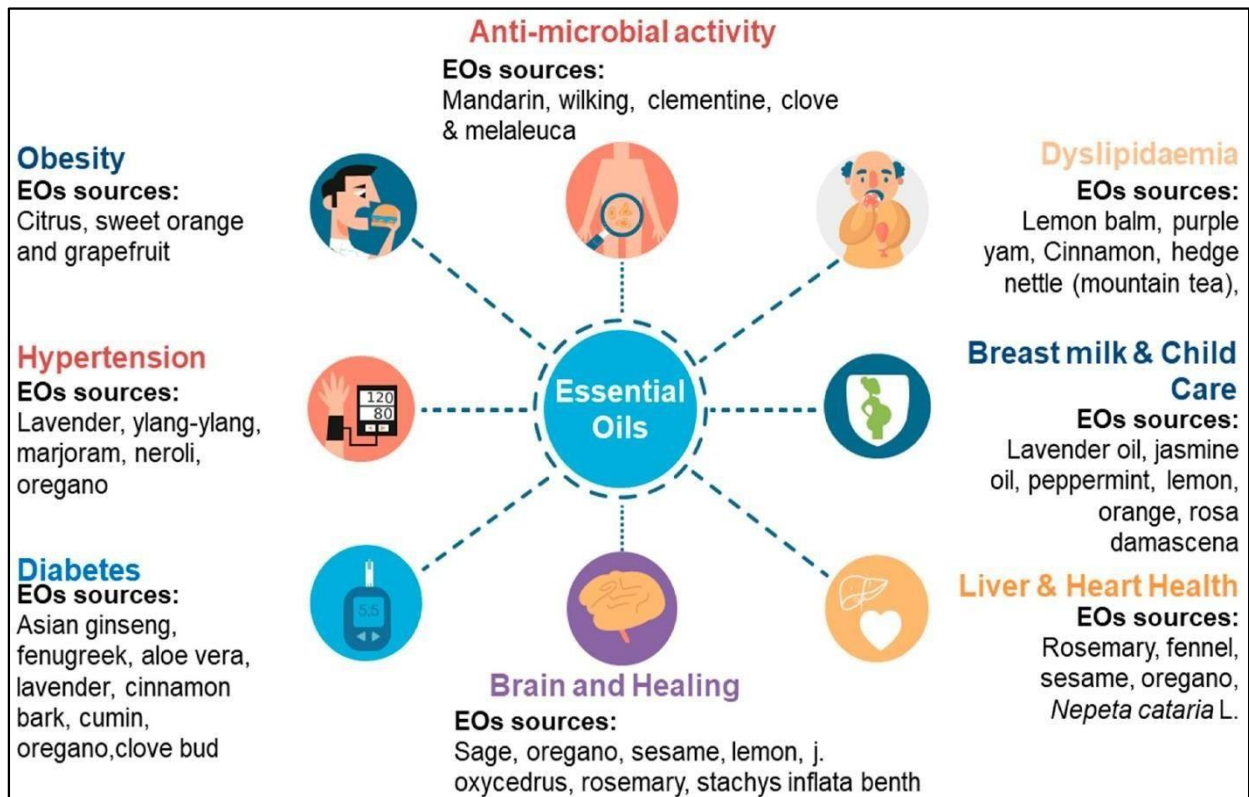


Figure 3. Propriétés pharmacologiques de certains huiles essentielles (Osaili et al., 2023).

1.10. La toxicité des huiles essentielles

La toxicité des HE dépend de la composition et de la voie d'exposition; inhalation, ingestion et contact (Degryse et al., 2008). Les huiles essentielles dans certains cas provoquent des réactions indésirables, car ce sont des substances très puissantes et très actives, il ne faut donc jamais exagérer les doses, quel que soit la voie d'absorption, car toute substance est potentiellement toxique à dose élevée ou répétée (Englebin., 2011).

Certaines huiles essentielles sont dermocaustiques. Ces huiles essentielles sont riches en phénols et en aldéhydes aromatiques. Elles seront systématiquement diluées dans une huile végétale afin d'atténuer cet effet (Gélis-Imbert., 2018 ; Mahawer et al., 2022).

La plupart des huiles essentielles sont capables de provoquer des réactions allergiques (prurit, gonflements des muqueuses, apparition de petits boutons...) surtout chez les patients dont le terrain s'y prête. Et pour éviter ce phénomène, il est nécessaire de déposer une goutte d'HE dans le creux du coude et d'attendre de 30 à 60 minutes afin de connaître sa sensibilité. Si aucune réaction ne se produit c'est qu'elle peut être utilisée en toute sécurité (Gélis-Imbert., 2018).

Les HE photosensibilisantes augmentent la sensibilité de la peau au soleil pouvant entraîner des brûlures. Elles contiennent des furocoumarines ou furanocoumarines et des pyrocoumarines ou pyranocoumarines comme toutes les essences de Citrus et les HE d'angélique (*Angelica archangelica*), de khella (*Ammi visnaga*). L'exposition au soleil sera déconseillée pendant les 6 heures suivant l'application locale (Gélis-Imbert., 2018).

Les huiles essentielles qui contiennent des cétones sont neurotoxiques. Elles traversent la barrière encéphalique et peuvent créer des lésions irréversibles au niveau du cerveau. Toutefois la toxicité n'est pas la même selon les cétones : par exemple *la thuyone* contenue dans les HE de sauge officinale et de thuya est particulièrement toxique par voie orale et cutanée ; il n'en est pas de même pour les italidiones contenues dans l'HE d'hélichryse italienne (Gélis-Imbert., 2018).

Les huiles essentielles riches en terpènes par voie orale sont néphrotoxiques notamment celles des pins (*Pinus*), des sapins (*Abies*) et des genévriers (*Juniperus*). Elles seront utilisées sur des périodes courtes de 10 jours maximum avec des concentrations adaptées (Gélis-Imbert., 2018).

Les HE riche de phénols sont hépatotoxiques. La posologie journalière et la durée de traitement seront adaptées. La prise conjointe d'HE ou de plantes hépato-protectrices sera vivement recommandée comme l'HE de carotte, de livèche ou encore un extrait hydro alcoolique de chardon-marie (Gélis-Imbert., 2018).

Les huiles essentielles contenant des cétones sont abortives, celles de palmarosa (*Cymbopogon martinii*) et de clou de girofle (*Eugenia caryophyllata*) provoquent des contractions abortives (Gélis-Imbert., 2018).

Chapitre 2 : Les plantes aromatiques étudiées

2.1. *Laurus nobilis* (Laurier-noble)

2.1.1. Origine, Distribution et place dans la systématique

Laurus nobilis (Figure 4), (*Laurier noble* ou *laurier sauce* en français, *Rand* en arabe et *Laurel oil*, *Sweet bay*, *Bay tree* en Anglais), est une plante aromatique et médicinale de la famille des Lauracées qui renferme 32 genres et environ 2500 à 3500 espèces (Anzano et al., 2022 ; Paparella et al., 2022).



Figure 4. *Laurus nobilis* (Pandey et al., 2022).

Originnaire du bassin méditerranéen, *Laurus nobilis* pousse dans les lieux humides et ombragés, mais également dans les jardins, où elle est cultivée comme condiment. *L. nobilis* est largement cultivé dans de nombreuses régions du monde (diffusé en Afrique du Nord, en Asie occidentale et en Europe du Sud). Principalement utilisé comme herbe culinaire. Les différentes parties de la plante et son huile essentielle possèdent de nombreuses propriétés intéressantes qui ont des applications potentielles dans plusieurs domaines, notamment pharmaceutique et culinaire (Beloued., 2005 ; Anzano et al., 2022 ; Paparella et al., 2022). La systématique de la plante est synthétisée dans le tableau 2.

Tableau 2. Position systématique de *Laurus nobilis* (Pandey et al., 2022).

Règne	Plantes
Sous regne	Plantes vasculaires
Embranchement	Spermaphytes
Sous embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous-classe	Dialypétales
Ordre	Laurales
Famille	Lauracées
Genre	<i>Laurus</i>
Espèce	<i>Laurus nobilis</i>

2.1.2. Description botanique

L. nobilis est un arbuste ou arbre aromatique de 2 à 10m de haut à tige droite grise dans sa partie basse et verte en haut, avec de fines branches formant une couronne pyramidale dense (Figure 5) (Anzano et al., 2022 ; Awada et al., 2023).

Les feuilles sont lancéolées ou lancéolées cuminées, ayant une disposition alternée des feuilles avec des tiges courtes. Ils mesurent 5 à 8 cm de long ou plus et 3 à 4 cm de large, sont coriaces, ponctués de pellucides et à bords entièrement ondulés. La face supérieure des feuilles est glabre et brillante, vert olive à brun, tandis que la face inférieure est olive terne à brun avec une nervure médiane et des nervures proéminentes. Une fois écrasée, la feuille à un parfum caractéristique, et son goût est amer et aromatique (Batool et al., 2020; Paparella et al., 2022).



Figure 5. Plante de *Laurus nobilis* (Usmani et al., 2021).

C'est une plante dioïque, avec des fleurs mâles et femelles en forme d'étoile sur différentes plantes. Les fleurs sont petites, jaune-blanc à quatre pétales. Il fleurit au printemps, entre mars et mai. Les fleurs sont parfumées, rassemblées en inflorescences qui se développent à l'aisselle des feuilles ou à l'extrémité des branches. L'inflorescence femelle possède peu de fleurs avec un ovaire supère contenant une loge, tandis que l'inflorescence mâle possède de nombreuses fleurs avec plusieurs étamines attachées à la corolle (Usmani et al., 2021 ; Paparella et al., 2022).

2.1.3. Composition chimique

Plus de 150 composants ont été identifiés dans l'huile essentielles de *L. nobilis* analysée par GC-MS, le 1,8-cinéole étant généralement le composant majoritaire dans plusieurs HE de différentes provenances (Alejo-Armijo et al., 2017).

De nombreux composés bioactifs se retrouvent dans l'huile essentielle (HE) de *L. nobilis*. Les feuilles contiennent environ 1,3% d'huiles essentielles, composées de 45% d'eucalyptol, 12% d'autres terpènes, 8–12% d'acétate de terpinyle, 3–4% de sesquiterpènes, 3% de méthyl eugénol,

α et β pinènes, phellandène, linalol, géraniol et terpinéol. Il contient également de l'acide laurique. Le fruit contient jusqu'à 30 % d'huiles végétales et environ 1 % d'huiles essentielles (terpènes, sesquiterpènes, alcools et cétones) (Pandey et al., 2022).

Le sol, les conditions environnementales, climatiques, la saison, le lieu et le moment de la récolte de la plante influencent sa composition chimique en huile essentielle (HE). De plus, les méthodes de séchage, les méthodes d'extraction et les méthodes d'analyse ont une influence sur la teneur en HE (Tableau 3) (Antonello et al., 2022; Awada et al., 2023).

Tableau 3. Composants majeurs de HE de *L. nobilis* de différents pays (Awada et al., 2023).

Origin	Turkey	Italy	Iran	Greece	Georgia	Bulgaria
Compounds						
1,8-Cineole	58.6%	32%	41%	30.8%	29.2%	33.3%
α -Terpinyl acetate	8.9%	5.9%	14.4%	14.9%	22.6%	10.3%
Sabinene	3.3%	12%	8.8%	7.9%	12.2%	8.8%
Methyleugenol	0.05%	3.3%	6%	3.6%	8.1%	6.6%
Linalool	0.2%	0.1%	4.9%	-	3.8%	3.8%
α -Terpineol	1.4%	3.3%	3.1%	8%	-	3.1%
Terpinen-4-ol	4.2%	-	2.3%	6%	1.8%	3.3%
α -Pinene	3.4%	5.8%	2.6%	5.3%	5.5%	11%
β -Pinene	3.2%	1.4%	2.5%	3.6%	3.7%	0.3%
Eugenol	0.2%	1.6%	1.5%	2.7%	0.8%	0.2%

Les feuilles contiennent des flavonoïdes : le kaempférol et ses dérivées, quercétine, isoquercitrine, lutéoline, quercétine-3-O-rhamnoside, 3'-méthoxyquercétine-3-O-gluco pyranoside, et la rutine (Řebíčková et al., 2020 ; Awada et al., 2023).

Concernant les acides phénoliques, certains sont présents dans les feuilles de *L. nobilis*, comme l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque, l'acide gallique, l'acide vanillique, l'acide rosmarinique, l'acide caféique, acide férulique, acide coumarique et acide 2-hydroxycinnamique. Certains glycosides phénoliques sont également présents dans les feuilles de *L. nobilis* tels que le 2-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-éthyl-O- β -D-glucoside (Konovalov et Alieva, 2019; Ben Ayed et al., 2022).

Les feuilles contiennent également des flavonols tels que la catéchine et le cinnamtanin, épicatechine hexoside, (+)-catéchine, (-)-épicatechine, épigallocatechine et méthyleugénol (Awada et al., 2023).

Les baies de *L. nobilis* contiennent principalement deux types d'anthocyanes : la cyanidine 3-O-glucoside (41 %) et la cyanidine 3-O-rutinoside (53 %) (Marzouki et al., 2008).

2.1.4. Utilisations traditionnelles

Le laurier est largement signalé comme drogue traditionnelle dans de nombreux pays du monde comme l'Algérie, le Brésil, Chypre, la Grèce, l'Italie, la Serbie et la Turquie. Il est utilisé comme une herbe pour assaisonner les viandes rôties, les ragoûts, le poisson, les sauces, les soupes et les châtaignes bouillies. Leurs feuilles et fruits sont utilisés pour traitement plusieurs maladies par voie orale ou topique comme les troubles gastro-intestinaux, notamment l'indigestion, la constipation, la diarrhée, les hémorroïdes et les maux d'estomac (Anzano et al., 2022).

En l'Algérie la décoction des feuilles est utilisée dans le traitement de l'hypertension. Les décoctions des feuilles et des racines sont utilisées dans le traitement des maladies respiratoires et les infections broncho-pulmonaires et génitales. Les HE étaient utilisées en médecine populaire pour traiter les rhumatismes et les dermatites (Anzano et al., 2022 ; Awada et al., 2023).

2.1.5. Propriétés pharmacologiques

- Activité antioxydante

Des extraits éthanoliques de *L. nobilis* ont montré de puissantes activités antioxydantes. L'activité antioxydante a été déterminée en évaluant le piégeage des radicaux libres, le piégeage du peroxyde d'hydrogène, oxyde nitrique, le radical anionique superoxyde. Une forte activité antioxydante des feuilles du laurier a été observée via l'inhibition de la peroxydation lipidique (Batoool et al., 2020). L'extrait de feuille de *L. nobilis* présente un puissant effet piègeur de radicaux libres dans le foie, ce qui a empêché chez le rat les effets hépatotoxiques induits par le tétrachlorure de carbone (Vardapetyan et al., 2016).

- Activité cytotoxique et antimutagène

Les HE de feuilles et des de graines *L. nobilis* s'inhibent la prolifération de la lignée cellulaire tumorale leucémique K562 avec des IC50 de 95 et 75 µg/ml, respectivement (Saab et al., 2012). Les extraits des feuilles, des fruits et des fleurs de *L. nobilis* présentent un effet cytotoxique sur la lignée cellulaire du cancer de l'ovaire. L'extrait le plus cytotoxique s'est avéré être l'extrait de fruit, avec une inhibition de 98 % (Fang et al., 2005; Ercin et al., 2022).

Al-Kalaldehy et al., (2010), ont montré que les extraits bruts éthanoliques de *L. nobilis* avaient un effet antiprolifératif notable sur la lignée d'adénocarcinome cellulaire mammaire (MCF7), avec une valeur IC50 de 24,49 µg/ml.

L'extrait acétate d'éthyle des feuilles de laurier séchées a donné un effet antimutagène très significatif contre le carcinogène alimentaire 3-amino-1-méthyl-5H-pyrido] 4,3-b[indole (Trp-P-2), avec une IC50 de 4,4 nmol (Amejima et al., 1998; Awada et al., 2023).

- **Antispasmodique, antalgique et anti-inflammatoire**

L'acétate de terpényle, l'ester majoritaire de *L. nobilis*, possède une action antispasmodique coronarienne. Les douleurs de diverses origines peuvent être traitées efficacement par l'HE du Laurier noble qui est un antalgique et antinévralgique très efficace. Contenant à la fois au l'eugénol et du méthyl-eugénol, cette HE soulage les algies dentaires de façon plus efficace que l'HE de Clou de girofle (Lobstein et al., 2017).

L'HE de Laurier présente une action antalgique comparable à celle de la morphine pour soulager les douleurs liées aux rhumatismes. Cette propriété peut alors être mise à profit pour soulager des douleurs, qu'elles soient liées à une inflammation ou non (Lobstein et al., 2017).

- **Activité antibactérienne et autres**

De nombreux travaux confirment l'activité antimicrobienne à large spectre *in vitro*, de l'HE de *L.nobilis*, par sa forte concentration en 1,8-cinéole associé notamment à de l'eugénol ou son méthyl. Une étude tunisienne a testé l'HE de Laurier noble sur *Escherichia coli* et *Lactobacillus plantarum*, et une autre a montré une efficacité sur *Salmonella typhymurium* et *Staphylococcus aureus*. L'HE de Laurier noble est couramment utilisée pour traiter les plaies buccales. Une étude confirme son pouvoir anti-staphylococcique : elle a la capacité d'inhiber les souches buccales de *S. aureus* avec une importante activité anti-biofilm. Elle pourrait ainsi avoir un rôle prometteur dans la prévention des infections bucco-dentaires (Lobstein et al., 2017 ; Fidan et al., 2019).

L'HE du laurier noble présente également une activité antidiabétique (Mohamed et al., 2021), anticonvulsivante (Sayyah et al., 2002), neuroprotectrice et anti-ulcérogène (Awada et al., 2023),

2.2. Thym (*Thymus vulgaris*)

2.2.1. Définition et systématique

La famille des Lamiacées est représentée par 250 genres et 7133 espèces réparties dans le monde entier, en particulier dans la région méditerranéenne. Cette famille comprend des herbes, des arbustes et des arbres qui sont bien connus pour leur valeur économique (Aksit et al., 2022).

Le *Thymus vulgaris* ou « thym de jardin » est une plante à fleurs aromatique appartenant à la famille des Lamiacées. C'est un arbuste vivace originaire de la région méditerranéenne qui pousse dans climats chauds et secs. Les noms vernaculaires de l'espèce *Thymus vulgaris* sont les suivants : *Arabe* : Zaateur, Zaatar, Zaitra. *Français* : thym commun, thym vulgaire, thym de jardins, farigoule et barigoule (Aksit et al., 2022 ; Da Cunha Honorato., 2023 ; Nadi et al., 2023).

Il apparait comme une plante courte et touffue avec plusieurs fleurs. Le thym est principalement important en médecine traditionnelle en raison de ces propriétés antimicrobiennes, antivirales, antiseptiques et respiratoires. Il a aussi des effets bénéfiques sur le système cardio-vasculaire (Patil et al., 2021; Nadi et al., 2023). La systématique de la plante est synthétisée dans le tableau 4.

Tableau 4. Position systématique de *Thymus vulgaris*. L (Prasanth Reddy et al., 2014).

Règne	Plantae
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiacées
Genre	<i>Thymus</i>
Espèces	<i>Thymus vulgaris</i> . L

2.2.2 Description botanique

C'est un arbuste buissonnant à base ligneuse, qui mesure jusqu'à 10- 40 cm de haut avec de petites feuilles ovales gris-vert très aromatiques contenant de nombreuses petites glandes avec des grappes de fleurs roses ou violettes (Figure 6) (Jain et al., 2022).

Les feuilles de thym sont très petites, opposées, de couleur vert grisâtre, généralement ils mesurent jusqu'à 5–10 mm de long et 0,8–2,5 mm de large avec des marges recourbées, et varient considérablement en forme comme linéaire / linéaire-lancéolée, ovale ou oblongue et avec un apex aigu, une base obtuse se rétrécissant en un pétiole et des marges révolutes. La face supérieure est

gris clair ou gris brunâtre clair à vert olive faible avec de nombreux poils tandis que la face inférieure est grisâtre, pubescente et ponctuée de glandes (Jain et al., 2022 ; Nadi et al., 2023).



Figure 6. Plante de *Thymus vulgaris* (Patil et al., 2021).

Les fleurs sont de couleur violet clair, à deux lèvres et possèdent un calice glanduleux poilu. Elles sont présentes dans les verticilles axillaires, le calice mesure 4 mm de long et est de forme tubulaire, bilabiée, pubescente. La corolle est environ deux fois plus longue que le calice, violacée et bilabiée. Les étamines sont didynames et le style est à stigmate bilobé (Jain et al., 2022 ; Machiani et al., 2023).

2.2.3 Composition chimique

T. vulgaris L. contient une myriade de composés biochimiques tels que des stéroïdes, des terpénoïdes, des flavonoïdes, des alcaloïdes, des tanins, des saponines, etc. Le thym est l'une des principales sources de composés phénoliques monoterpéniques. L'HE contient du thymol, du carvacrol, du p-cymène, de l' α -pinène, du linalol, du bornéol et du 1,8 cinéole (Machiani et al., 2023). Les principaux composants de l'HE de *Thymus vulgaris* sont illustrés dans la (Figure 7).

Le thym est riche en flavonoïdes. Les principales flavones sont l'apigénine, la 6-hydroxylutéoline, la lutéoline, les méthylflavones comme le cirsilinéol, la 5-déméthylnobilétine, le 8-méthoxycirsilinéol, la cirsimaritrine, la 7-méthoxy-lutéoline, la gardénine B, la thymonine, la sidéritoflavone, le xanthomicrol et la thymosine (Patil et al., 2021).

T. vulgaris L. présente également une bonne source des vitamines parmi eux Vitamine A, C, B6 qui ont des propriétés pharmacologiques importantes. Une trace de vitamine K, de vitamine E et d'acide folique a également été signalée dans cette herbe. Les feuilles de thymus sont d'excellentes sources de minéraux comme le potassium, le calcium, le fer, le manganèse, le magnésium et le sélénium (Jain et al., 2022).

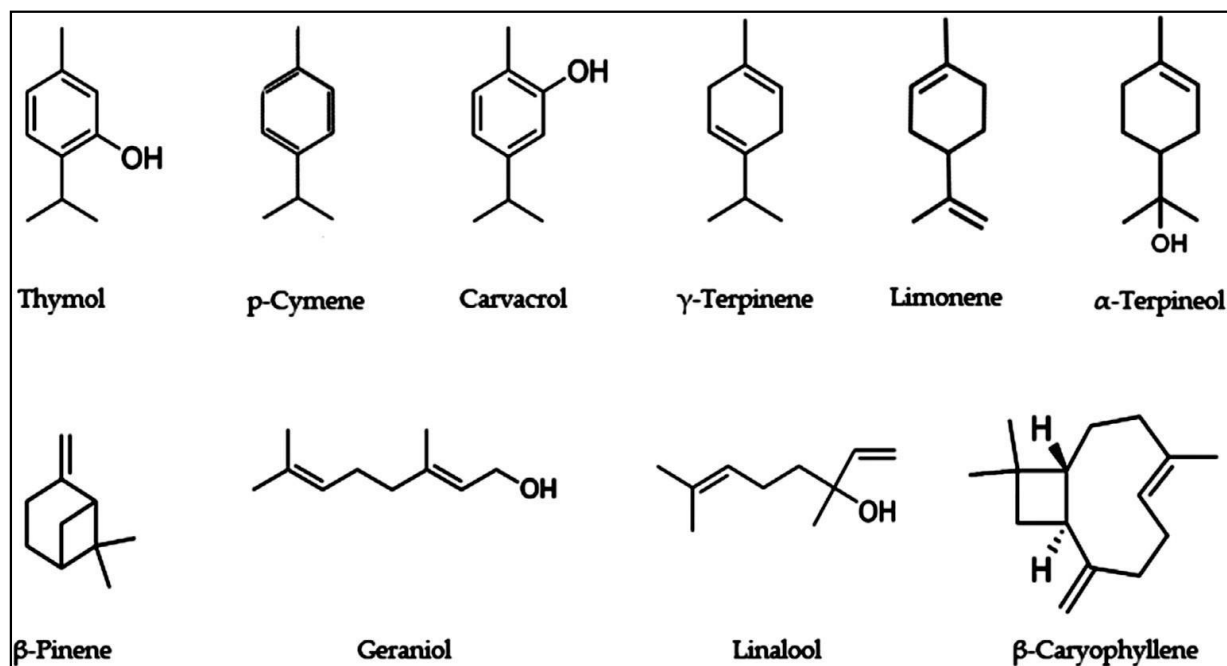


Figure 7. Principaux composants de l'HE de *Thymus vulgaris* (Patil et al., 2021).

2.2.4 Utilisation traditionnelle et propriétés pharmacologiques

Le thym est largement utilisé en médecine traditionnelle pour traiter différentes maladies comme les maladies gastro-intestinales, les troubles respiratoires comme la bronchite, l'asthme, la fibrose kystique, etc... En tant que plante médicinale, le thym a l'avantage d'être antalgique, antiseptique, expectorant et sédatif de la toux, anti-virus et parasites intestinaux. L'extrait aqueux de feuilles de thym est utilisé pour soulager les maux de tête, les maux d'estomac et peut tuer les champignons qui causent les maladies de la peau. L'huile essentielle, les extraits des fleurs de la plante sont également utilisés comme tisane et comme additifs aromatiques pour les aliments, les produits pharmaceutiques et cosmétiques (Mohammed et al., 2021; Machiani, et al., 2023).

Dans la médecine traditionnelle algérienne, *T. vulgaris* a été utilisé comme agent astringent, expectorant et cicatrisant, ainsi que comme stimulant de la circulation sanguine. L'infusion, la décoction et la poudre des parties aériennes sont utilisées, pour traiter le rhume, pour gérer l'hypercholestérolémie et les problèmes de cycle menstruel, et récemment comme antivirale contre la COVID-19. Dans le Sahara algérien, *T. vulgaris* est traditionnellement employée pour aromatiser le café, le beurre et le thé. Les feuilles et les fleurs infusées sont utilisées contre les douleurs abdominales, les infections des plaies et les intoxications alimentaires. Il est également antihypertenseur et gère les maladies cardiaques (Fidan et al., 2019; Lahlou et al., 2022).

Selon la littérature, le thym présente des propriétés anti-inflammatoires, antibactériennes, antivirale, anti-oxydantes, antihypertenseur et anticancéreux (Mehta ., 2021).

Chapitre 3. Inflammation, stress oxydant et diabète

L'inflammation et le stress oxydatif sont liés aux événements physiopathologiques de nombreuses maladies. D'un côté, les espèces oxygénées réactives (ERO) jouent un rôle important dans les mécanismes de défense cellulaire. Ils peuvent initier des voies de signalisation intracellulaires et favoriser l'expression des gènes pro-inflammatoires. De l'autre côté, l'inflammation accélère la production des ERO et diminue les capacités de défenses antioxydantes, favorisant de ce fait l'apparition d'un stress oxydant, un facteur important dans le développement des maladies neurodégénératives, cardiovasculaires, cancer et diabète (Pinhasov et Kirby, 2022).

3.1. Inflammation

3.1.1. Définition

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. L'objectif principal de l'inflammation est de détruire l'agent nocif et / ou de minimiser ses effets néfastes en limitant sa propagation. Elle est caractérisée par cinq manifestations : rougeur, augmentation de la chaleur, gonflement, douleur et perte de fonction. La douleur après l'inflammation vise à protéger le tissu enflammé en envoyant le signal d'avertissement nociceptif au cerveau, déclenchant le retrait et les réponses émotionnelles/affectives. La douleur due aux effets directs des médiateurs et de l'étirement des nerfs sensoriels dû à l'œdème, ce dernier résulte d'un passage accru de liquide des vaisseaux sanguins dilatés, la chaleur est causée par l'augmentation du mouvement du sang à travers les vaisseaux, la rougeur est causée par la vasodilatation (Zhang et al., 2022; Stenberg et al., 2023).

3.1.2. Types d'inflammation

L'inflammation peut être de deux types : aigue et chronique.

L'inflammation aiguë est une réponse à court terme (peut survenir de quelques secondes à quelques jours) et précoce dans le corps hôte produite par l'immunité innée. Le système inné joue son rôle vital dans la réponse inflammatoire, il est responsable de la production des innombrables cellules immunitaires. Il peut provoquer un œdème et une augmentation du flux sanguin, la migration de neutrophiles au site de l'inflammation et du mouvement du liquide des capillaires au liquide interstitiel. Il guérit les tissus blessés et combat également les envahisseurs étrangers (Muzamil et al., 2021).

L'inflammation chronique est une réponse adaptative qui possède un caractère répandu et étendu affectant l'homéostasie cellulaire et le fonctionnement normal. Elle correspond à la persistance de l'agent pathogène à cause de l'échec de la réponse inflammatoire aigue ou d'une réponse inappropriée. L'inflammation chronique est caractérisée par l'invasion au sein des cellules inflammatoires primaires, notamment les plasmocytes, les lymphocytes et les macrophages sécrétant des cytokines inflammatoires, des facteurs de développement et des protéines. Les tissus ne se régénèrent pas correctement et un phénomène de cicatrisation pathologique s'installe (Muzamil et al., 2021; Liberale et al., 2022).

3.1.3. Mécanismes de la réaction inflammatoire

L'inflammation est un mécanisme biochimique complexe qui conduit à la stimulation d'agents infectieux et favorise les lésions. Il provoque des lésions tissulaires et des douleurs surveillées par le traitement (Muzamil et al., 2021).

Les cellules immunitaires sécrètent des agents chimiques au site de l'inflammation pour éliminer les agents pathogènes, tels que les cytokines, les chimiokines et les espèces réactives de l'oxygène. L'acide arachidonique est un constituant majeur du processus inflammatoire qui est transformé en prostaglandines et en enzyme thromboxane par la cyclooxygénase (COX). Pour montrer les symptômes de l'inflammation les neutrophiles commencent à se fixer fortement à l'endothélium en utilisant des ligands glucidiques. Les cellules endothéliales sous leur forme stimulée sont responsables de la production de particules liées à la surface et solubles (Muzamil et al., 2021).

Les neutrophiles quittent la circulation sanguine et traversent l'endothélium. L'émigration des neutrophiles est à cause de la production des molécules d'adhésion cellulaire (CAM), leurs activateurs et leurs stimuli chimiques. Les actions moléculaires ou cellulaires de la réponse infectieuse ont tendance à augmenter le mouvement sanguin, les dommages capillaires, l'accès aux leucocytes et la création d'agents chimiques. La stimulation de ces agents chimiques initie la formation de cytokines inflammatoires, notamment le TNF, l'IL-1, les chimiokines et l'IL-6, qui provoquent des lésions tissulaires. En raison de l'activité phagocytaire des cellules, les neutrophiles migrants sont finalement éliminés du site inflammatoire par apoptose et produisent des cytokines anti-inflammatoires (Figure 8) (Liberale et al., 2022).

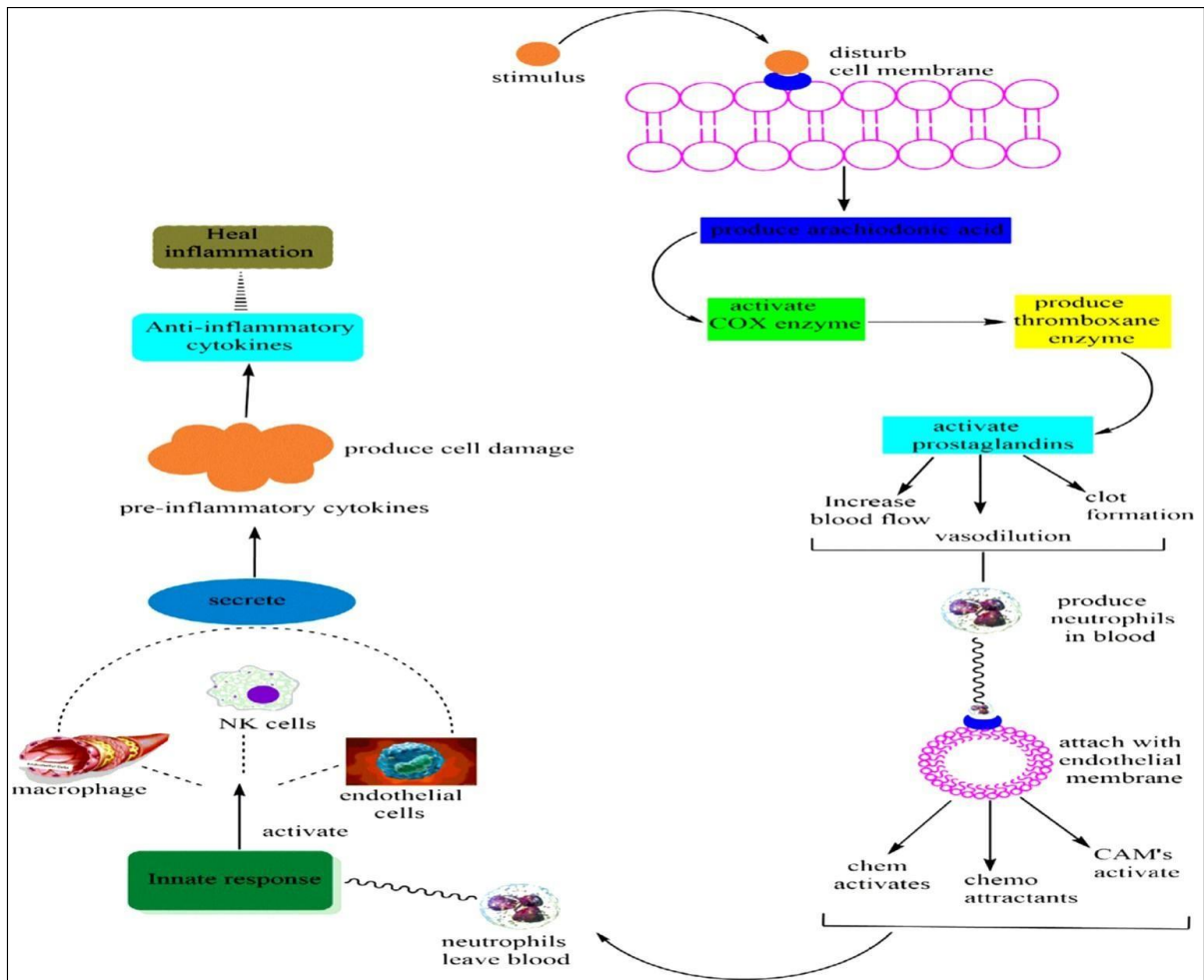


Figure 8. Mécanismes de la réaction inflammatoire (Muzamil et al., 2021).

3.1.4. Traitement

L'inflammation peut être traitée par les antihistaminiques, des corticostéroïdes, des diurétiques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'aspirine, diclofénac, ibuprofène... etc. Les anti-inflammatoires se répartissent en deux grandes classes : les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou corticostéroïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : sont des médicaments aux propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils agissent tous par l'inhibition des deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2), diminuant ainsi la synthèse des prostaglandines E2 et du thromboxane A2 (Figure 05) (Pahwa et al., 2019 ; Muzamil et al., 2021).

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou glucocorticoïdes (GCs) : Ils contrôlent l'inflammation quand elle devient sévère ou qu'elle se déclenche sans raison apparente. Ils agissent par l'inhibition de la production et de l'activité des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL2, IL3, IL6, IFN- γ , TNF- α), des chimiokines, des écosanoïdes... (Liberale et al., 2022).

3.2. Le diabète

3.2.1. Définition

Le diabète est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à une réduction de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline (Blickle, 2016). L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications micro vasculaires touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladies cardiovasculaires. Lorsque la glycémie à jeun atteint 1,26 g/l, certains troubles microangiopathiques, comme la rétinopathie diabétique, commencent à se manifester en 6 à 7 ans. Cependant, d'autres tests comme le dosage HBA1c (hémoglobine glyquée) et le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) sont intéressants (Larroumet et al., 2021).

Le diabète est devenu une épidémie globale, avec plus d'un demi-milliard de personnes vivant avec le diabète dans le monde en 2022 ; et en prévoyant que 622 millions de personnes seront atteintes de diabète en 2030. En Afrique, l'on dénombre plus de 24 millions de diabétiques, un chiffre qui risque d'atteindre les 47 millions d'ici 2030, soit une augmentation de 145 %. Le nombre de diabétiques en Algérie est d'environ 15% de la population âgée de 18 ans et plus, soit près de 2,8 millions de patients, selon les données du ministère de la santé en 2022. Si des mesures préventives ne sont pas prises, ce nombre pourrait atteindre 5 millions de diabétiques d'ici 2030 (<https://www.algerie-eco.com/2022/11/14>).

3.2.2. Classification et pathogénèse

Les types les plus répandus de la maladie sont le diabète auto-immun de type 1 (DT1) et le diabète métabolique de type 2 (DT2) (Tableau 5), bien que l'hyperglycémie puisse également être provoquée par un large éventail de conditions, y compris les troubles pancréatiques, les médicaments et, moins fréquemment, les pathologies héréditaires ou endocriniennes.

- Dans le DT1, l'hyperglycémie est la conséquence d'une insulino-pénie absolue résultante de la destruction progressive des cellules sécrétrices d'insuline induite par une réaction auto-immune. Dans la chronologie de la pathologie, la production d'anticorps reconnaissant des antigènes de la cellule bêta pancréatique précède la destruction des cellules bêta et l'apparition de la maladie. Il est ensuite supposé que la réponse inflammatoire entraîne progressivement l'insulite et l'insulino-pénie (Zhou et al., 2021).

- Le diabète sucré de type 2 (TD) est de loin le type de diabète le plus courant et se caractérise par une résistance à l'insuline résultant de défauts d'action de l'insuline sur ses tissus cibles (muscle, foie et tissu adipeux), mais compliquée par une évolution progressive, échec de la capacité de sécrétion d'insuline des cellules bêta (Zhou et al., 2021). L'étiologie du DT2 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, 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. Cette insulino-pénie est d'abord la conséquence d'une incapacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline en réponse au glucose. Dans l'histoire de la maladie, la perte relative ou absolue de la sensibilité de l'insuline précède le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques. Ce défaut fonctionnel serait ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules bêta, ce qui participerait au développement de la maladie (Larroumet et al., 2021).

Tableau 5. Les types de diabète (Larroumet et al., 2021).

	Type 1 (10 %)	Type 2 (90 %)
Âge de découverte	Avant 35 ans	Après 35 ans
Circonstances de découverte	Polyurie, soif Acido-cétose (enfant)	Dépistage (90 %) Complication vasculaire d'emblée (10 %)
Hérédité	DT1 possible (3 à 5 % des parents atteints)	DT2 habituel (20 % des parents atteints)
Histoire pondérale	Perte de poids	Surpoids androïde
Pathologies associées	Maladies auto-immunes d'organes (thyroïdites, vitiligo, etc.)	Hypertension artérielle, dyslipémie
Etiologie	Diabète de type 1 dû à la destruction auto-immune des cellules β sécrétant de l'insuline entraînant une carence en insuline	Diabète de type 2 dû à une sécrétion d'insuline inadéquate qui ne peut pas surmonter le degré existant de résistance à l'insuline.

- Le diabète gestationnel (DG) est défini par une intolérance au glucose apparaissant au cours de la grossesse. Il se caractérise par une hyperglycémie aux valeurs supérieures à la normale, mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète. Les femmes développant un DG ont un risque plus élevé (x 7) de développer un DT2. Le DG est en général dépisté au 2e trimestre de grossesse. Durant cette période, chez la femme enceinte non diabétique,

l'insulino-résistance est en principe palliée par un pancréas qui s'adapte en produisant plus d'insuline. En revanche, chez les femmes avec un DG, l'insulino-résistance n'est plus du tout compensée par le pancréas qui n'arrive plus à adapter la production d'insuline nécessaire, d'où l'apparition d'une hyperglycémie chronique (Zhou et al., 2021).

3.2.3. Traitement du diabète

Les personnes atteintes de diabète de type 1 ont besoin d'insuline pour vivre. L'insuline est classée en plusieurs catégories en fonction du moment où elle commence à agir moment et durée de son pic d'intensité (action intermédiaire, prolongée, rapide) par exemple : L'insuline à action prolongée pénètre dans le système peu de temps après l'injection et agit pendant 24 heures ou plus (Patel., 2018 ; Dardari., 2021).

Le diabète de type 2 ne peut être contrôlé qu'avec des changements alimentaires et de style de vie (mesure diététiques, exercice physique, phytothérapie). Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, il est recommandé de débiter un traitement pharmacologique par la metformine (biguanides). Si le patient n'atteint pas les objectifs glycémiques, les praticiens doivent ajouter un autre médicament ("bithérapie") ; à ce stade, une association de metformine et de sulfamide hypoglycémiant. Lorsque la glycémie continue d'augmenter, un type de médicament tiers est prescrit en plus de la metformine et des sulfonylurées. Il s'agit soit d'un hypoglycémiant oral (inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, gliptines ou glifozines) soit d'un médicament injectable (insuline). Les patients sont traités dans la dernière étape avec une combinaison d'insuline à action intermédiaire ou prolongée et d'insuline à action rapide (Dardari., 2021).

3.2.4. Stress oxydant et diabète

Le stress oxydatif peut être décrit comme un état de déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène et la capacité du système biologique à réparer les dommages qui en résultent. De nombreuses études ont montré que le stress oxydatif est un facteur clé dans le développement de nombreuses maladies, y compris le diabète sucré (Moke et al., 2023).

- Par l'intermédiaire de la chaîne respiratoire mitochondriale et de la NADPH oxydase, l'hyperglycémie persistante favorise la formation de radicaux libres (principalement l'anion superoxyde) dans la cellule bêta.
- De plus, l'inflammation prolongée provoquée par l'hyperglycémie se manifeste par des niveaux accrus de cytokines pro-inflammatoires et de marqueurs inflammatoires tels que le facteur de nécrose tumorale (TNF) et la protéine C-réactive (CRP) (Wronka et al., 2022).

- Le stress oxydatif prédispose à une diminution de la production d'insuline causée par l'inhibition des facteurs de transcription nucléaire Pdx-1 (facteur 1 du promoteur de l'insuline) et MafA (un facteur de transcription), qui altère la sécrétion d'insuline en ouvrant les canaux KATP et en inhibant le flux de calcium.
- Le stress oxydant induit un effet pro-apoptotique sur les cellules β . Le dysfonctionnement des cellules β pancréatiques est causé, entre autres, par la destruction des mitochondries par le stress oxydatif, ainsi que par l'activation de : la voie de l'hexosamine, le facteur nucléaire- κ B (Nf- κ b), le mitogène p38 -Activated protein kinase (p38 MAPK), c-jun NH2 terminal kinase/stress-activated protein kinase (JNK/SAPK) toll-like receptors (TLRs).
- Une autre cause de la résistance à l'insuline et de développement du diabète lié au stress oxydatif est la diminution de l'expression du récepteur GLUT-4, dont dépendent l'entrée du glucose et la sensibilité à l'insuline des cellules du tissu adipeux, cardiomyocytes et myocytes. Un excès de radicaux libres provoque la localisation de moins de récepteurs GLUT-4 sur la membrane cellulaire (Styskal et al., 2012).
- Les dommages mitochondriaux causés par le stress oxydatif entraînent un manque d'énergie nécessaire à l'absorption du glucose, ce qui exacerbe encore la résistance à l'insuline. Les radicaux libres provoquent également une altération de la voie de transduction du signal de l'insuline (Wronka et al., 2022) ; qui se produit à plusieurs niveaux, parmi lesquels on trouve l'activation des voies p38 MAPK, c-jun NH2 terminal kinase (JNK) et I κ B kinase β (IKK β)/NF- κ b, qui provoque la sérine phosphorylation de (substrat du récepteur de l'insuline-1) IRS-1 et (substrat du récepteur de l'insuline-2) IRS-2. Dans le DT1 (diabète de type), les macrophages activés par le système immunitaire, entre autres, sont impliqués dans la destruction de la cellule bêta pancréatique. Ils produisent des ROS (par exemple, O $_2^{\cdot-}$, H $_2$ O $_2$, NO) et des cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine 1 (IL-1), qui est un puissant activateur de la voie JNK (Wronka et al., 2022).
- Le flux de la voie des polyols, le flux de la voie des hexosamines et l'activation de la protéine kinase C sont d'autres voies moléculaires actives dans l'hyperglycémie. Une vasoconstriction, une ischémie tissulaire et une angiogenèse aberrante en résultent. De plus, les neurones sensoriels, les axones myélinisés et les cellules de Schwann sont également affectés négativement par le stress oxydatif. La neuropathie diabétique résulte d'une perturbation de la fonction de transport des axones. Par conséquent, le stress oxydatif

a également un impact majeur sur la mauvaise cicatrisation des plaies des patients diabétiques. Les patients qui ont des problèmes de diabète peuvent devenir handicapés ou éventuellement décéder (Wronka et al., 2022).

3.2.5. Mécanismes d'action des plantes médicinales antidiabétiques

L'OMS a recommandé l'utilisation de plantes médicinales pour la prise en charge du diabète et a encouragé l'évaluation scientifique des propriétés hypoglycémiantes de diverses espèces végétales. En conséquence, les estimations montrent que plus de 70 % de la population mondiale utilise des ressources issues de la médecine traditionnelle pour gérer le diabète et ses complications (Chikezie et al., 2015).

Les principaux mécanismes d'action connus des plantes médicinales antidiabétiques comprennent :

- La stimulation de la sécrétion d'insuline et/ou la régénération des cellules β ,
- Sensibilisation à l'action de l'insuline,
- Effet insulino-mimétique,
- Augmentation de l'absorption périphérique (muscles et tissu adipeux) du glucose,
- Inhibition hépatique de la gluconéogenèse.
- Inhibition de la digestion et de l'absorption des glucides dans l'intestin.
- Inhibition de la réabsorption du glucose au niveau rénale (He et al., 2019. Lhujaily et al., 2022).

Matériel
Et
Méthodes

L'étude expérimentale a été réalisée au laboratoire de Pharmacologie et celui de toxicologie moléculaire, département de biologie moléculaire et cellulaire, faculté des sciences de la nature et de la vie, université de Jijel. Elle est consacrée à l'étude phytochimique et à l'évaluation *in vitro* et *in vivo* de l'effet antioxydant, anti-inflammatoire, antalgique et antidiabétique dès l'huile essentielle de deux plante *Laurus Nobilis* et *Thymus vulgaris* récoltée de la Wilaya de Jijel.

1. Etude ethnobotanique

Dans le but de recueillir le maximum d'information sur les usages thérapeutiques traditionnels des deux plantes étudiées, nous avons réalisé une étude ethnobotanique sur la base d'un questionnaire. Le choix des personnes était au hasard où nous avons choisi toutes les catégories de la société (les herboristes, des enseignants, pharmaciens, médecins, étudiants,) et toutes tranches d'âges, les personnes âgées, les jeunes,etc.

1.1. Aperçu géo-ethnographique de la zone d'étude

Notre enquête a été menée dans la Wilaya de Jijel, située au nord-est de l'Algérie. La mer méditerranée la limite au nord, la wilaya de Skikda à l'est, la wilaya de Mila au sud, la wilaya de Sétif au sud-ouest, et la wilaya de Bejaia à l'ouest. Les hauteurs sont encore modérées, le plus haut sommet étant le Djebel Tamesguida (1630 m). Le climat de cette région est méditerranéen, avec un étage bioclimatique humide qui permet le développement des plantes (Figure 9) (Lachi, ., et al 2023). Elle est connue par son patrimoine forestier qui fait d'elle l'une des wilayas fortement boisées. La région offre une diversité lithologique, structurale et une diversité écologique, climatique et floristique assez importante. Par conséquent, une tradition phytothérapeutique est fortement représentée dans cette région.



Figure 9. Localisation de la Wilaya de Jijel dans le Nord-est Algérien (site de l'étude) (Wikipedia).

1.2. Méthode d'étude

Une fiche d'enquête ethnobotanique est soumise aux enquêtés au cours d'entretiens individuels. La période de collecte des données s'est étalée de février 2023 à Avril de la même année durant laquelle nous avons réalisé 140 entretiens. Le temps consacré à chaque entrevue était d'environ 20 minutes à une demi-heure.

La fiche d'enquête ethnobotanique distribuée auprès de la population sondée est rédigée de manière à répondre à nos objectifs (Annexe 1).

- Données sur l'informateur : sexe, âge et la connaissance de la plante.
- Les données concernant la plante médicinale citée : localisation de la plante, la période de récolte, le mode d'utilisation et de préparation, parties utilisées et l'usage de la plante.
- Les données concernant la phytothérapie en générale : la posologie, les maladies traitées, contre-indications, avis sur l'utilisation, et état de satisfaction.

1.3. Traitement des données

Le logiciel Excel a été utilisé pour traiter et saisir les données des fiches d'enquête. Des approches statistiques descriptives simples ont été utilisées pour l'analyse des données. Par conséquent, la moyenne est utilisée pour expliquer les variables quantitatives. Les pourcentages sont utilisés pour décrire les caractéristiques qualitatives.

2. Etude phytochimique des huiles essentielles de *Thymus vulgaris* et du *Laurus nobilis*

2.1. Récolte et identification des plantes

La plante *Laurus nobilis* (Figure 10) a été récoltée au début du mois de Mars 2023 de la commune de Bouraoui belhadef, el Ancer (Wilaya de Jijel), coordonnées 36° 41' 56" nord, 6° 06' 07" est (Figure 11a). C'est une région montagneuse située au Sud-Est de la wilaya de Jijel. Elle est caractérisée par un climat méditerranéen, marqué par un hiver doux et humide et un été chaud et sec. La pluviométrie de la région est de l'ordre de 1080 mm/an, ce qui fait de la région l'une des plus arrosées en Algérie. Le thym a été récolté au mois d'avril 2023 de la commune d'Irraguene (Jijel), coordonnées 36° 35' 10" nord, 5° 34' 50" est (Figure 10b). Les feuilles de la plante ont été séchées pendant une semaine à l'ombre et à l'air libre. Puis stockées dans des bocaux fermés et conservées dans un endroit sec à l'abri de la lumière et de la chaleur jusqu'à son utilisation pour l'extraction des huiles essentielles.

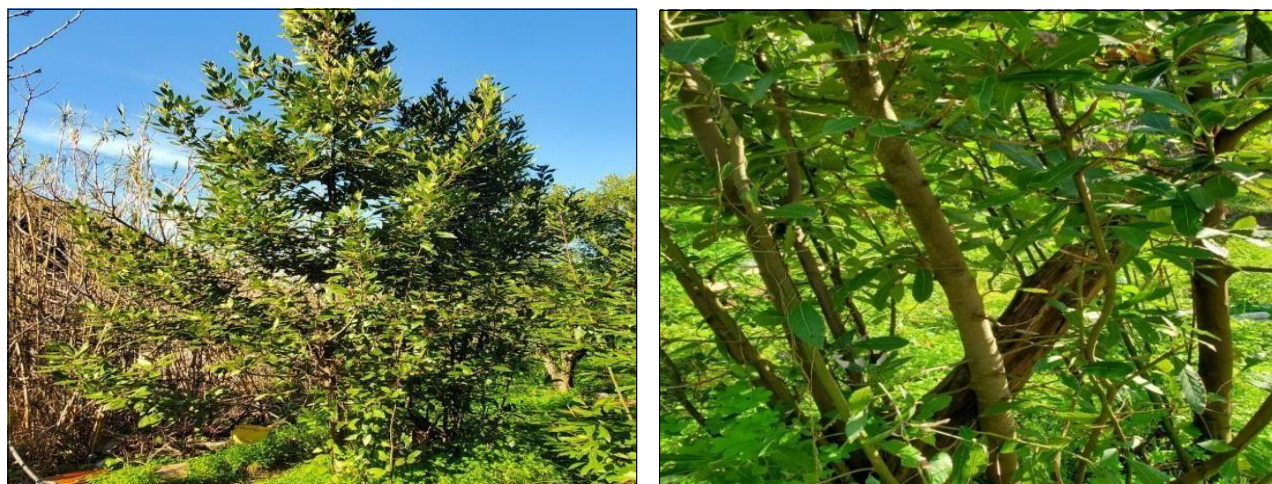


Figure 10. Plante de *Laurus nobilis* (du site de récolte : Bouraoui belhadef, el Ancer (Wilaya de Jijel).

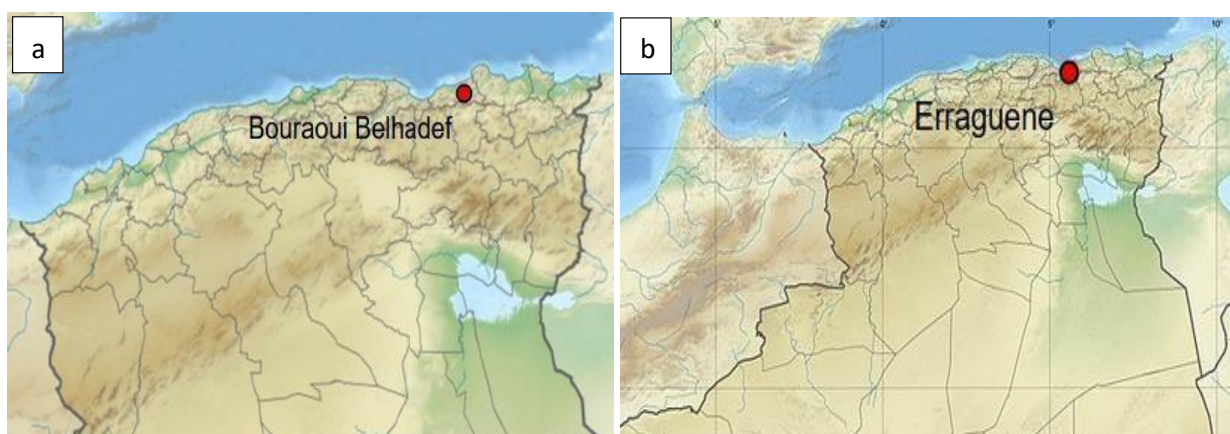


Figure 11. Localisation et carte graphique des zones d'échantillonnage (a) Bouaoui belhadef, (b) Irraguene (Jijel) (Google Maps).

2.2. Extraction des huiles essentielles

Pour extraire les huiles essentielles les feuilles de *Laurus nobilis* et de *Thymus vulgaris*, nous avons choisi l'extraction par hydrodistillation. Cette technique est assurée grâce à un dispositif d'extraction de type Clevenger (Figure 12). Dans un ballon de 2L, 100g de la matière végétale ont été introduites avec 1000ml d'eau distillé. Après installation et fermeture du montage, la mise en marche du chauffe ballon est effectuée avec un réglage optimum du chauffage pour permettre une stabilité de l'extraction à une vitesse constante et bien maîtrisée. Les vapeurs chargées d'huile essentielle passent à travers le tube vertical puis dans le serpentin de refroidissement où aura lieu la condensation. La durée totale de l'extraction est estimée à 2h. L'huile essentielle qui se distingue de l'hydrolat (eau aromatique) par sa différence de densité et de couleur, a été ensuite récupérée pesée et conservée dans des flacons en verre de couleur brune, hermétiquement fermés à 4°C jusqu'à leur utilisation (Aloui et *al.*, 2016).

Le rendement en huiles essentielles (R_{HE}) est défini comme étant le rapport entre la masse de l'huile essentielle (M_{HE}) obtenu et la masse de la matière végétale utilisée (M_{MV}). Il est exprimé en pourcentage et donné par la relation suivante (Miloudi et *al.*, 2018).

$$R_{HE} (\%) = \frac{M_{HE}}{M_{MV}} \times 100$$

R_{HE} : Rendement en huile essentielle (%). M_{HE} : Masse de l'huile essentielle obtenue (g).

M_{MV} : Masse de matière végétale traitée (g).



Figure 12. Extraction des huiles essentielles de *Lauris nobilis* et de *Thymus vulgaris* par hydrodistillation (Appareil de type Clevenger).

2.3. Analyse des huiles essentielles par GC-MS

L'analyse chimique des huiles essentielles des deux plantes a été réalisée en utilisant la chromatographie gazeuse (Shimadzu GC-2010) couplée au spectromètre de masse (QP2010) ou GC-MS. Pour cela, 2 μ l de l'échantillon a été injecté dans l'injecteur sur une colonne capillaire en verre OV1701 de 25 m. Le gaz vecteur (Helium) a été utilisé à un débit de 1ml/min. Les températures de l'injecteur et du détecteur ont été maintenues à 250°C. Le programme de température était de 80°C/120°C/250°C fonctionnant à une énergie d'ionisation de 70 eV et balayant la plage de 50 à 550 m/z. La durée totale de fonctionnement a été achevée en 45 minutes. Le chromatogramme obtenu par chromatographie en phase gazeuse a ensuite été analysé en spectrométrie de masse pour obtenir les masses de toutes les fractions séparées. L'identification des composants a été réalisée par le temps de rétention et la comparaison des spectres de masse de pics inconnus avec ceux stockés dans la bibliothèque GC-MS de l'Institut National des Standards et de la Technologie (Nist 05).

3. Evaluation de l'activité anti-oxydante *in vitro*

3.1. Etude des propriétés anti-radicalaires par le test au DPPH°

Le DPPH° (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle) est un radical libre (capteur de proton), stable au cours du temps et largement utilisé pour évaluer l'activité antioxydante d'un composé quelconque. Il a une couleur violacée qui absorbe à 517 nm. En présence de composés anti-radicalaires, le radical DPPH° est réduit et change de couleur en virant au jaune (Figure 13). La méthode décrite par (Ancerewicz et al., 1998) a été adoptée dans notre étude.

Pour cela, 500 µl des d'huile essentielle à différentes concentrations (0 à 200 µg/ml) sont additionnés à 1 ml de la solution méthanolique de DPPH° (100 µM). Après agitation et incubation pendant 30 min à température ambiante et à l'abri de la lumière, l'absorbance est lue à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (JASCO). Le mélange contenant 500 µl de méthanol et 1 ml de DPPH° est considéré comme control négatif. L'acide ascorbique est utilisé comme standard aux mêmes concentrations utilisées pour les huiles essentielles. Tous les dosages ont été réalisés 3 fois. L'activité anti-radicalaire est exprimée en pourcentage de réduction du DPPH°, en utilisant

la formule suivante : **Pourcentage de réduction du DPPH° (I %) = $\frac{A_B - A_A}{A_B} \times 100$,**

Avec : **A_B**: Absorbance du control négatif, **A_A**: absorbance de l'échantillon.

L'activité anti-radicalaire a été exprimée également sous forme d'IC50 (µg/ml) ; la concentration nécessaire pour induire une réduction de 50% du radical libre DPPH°.

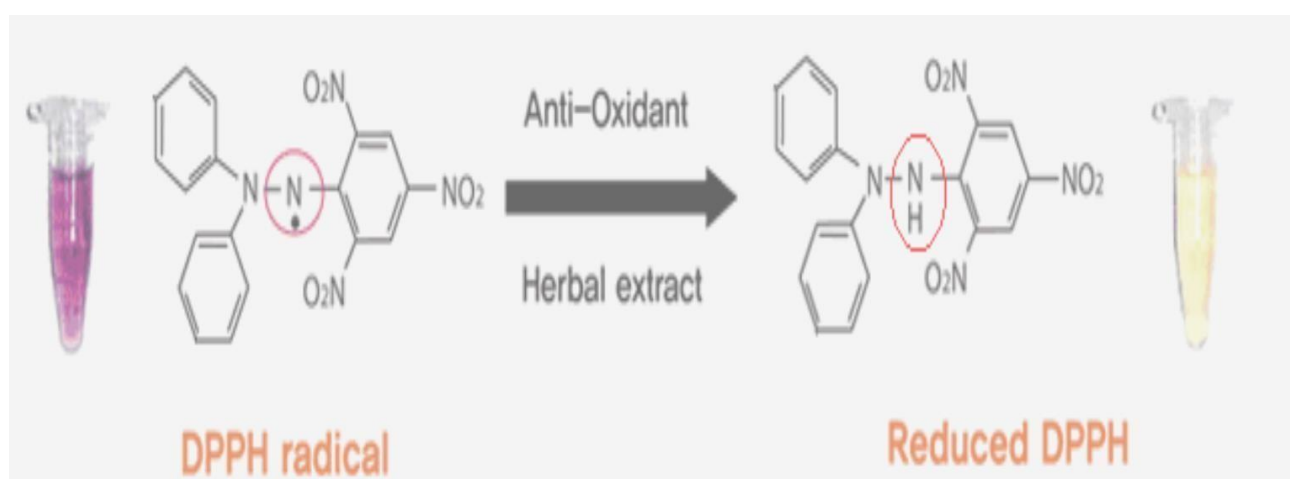


Figure 13. Réaction de test DPPH° (2,2 Diphenyl 1 picrylhydrazyl) (Charles, 2013).

3.2. Mesure du pouvoir réducteur du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Le peroxyde d'hydrogène est un dérivé non-radicalaire d'oxygène et considéré comme toxique pour les cellules car il permet la formation des radicaux hydroxyles à l'intérieur de la cellule. Le piégeage du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) a été déterminé par la méthode décrite par Ruch *et al.* (1989). Une solution de H₂O₂ (10 mM) a été préparée dans un tampon phosphate (pH=7,4). Le mélange réactionnel est composé de 10 mM de H₂O₂ et de différentes concentrations d'échantillon dans un volume total de 1ml. Les valeurs de l'absorbance ont été mesurées à 0 min et après 60 min à 240nm. L'acide ascorbique et l'acide gallique ont été utilisés comme standard. Le pourcentage de piégeage de H₂O₂ par l'extrait a été calculé selon la formule suivante. Le pourcentage de piégeage de H₂O₂ par l'extrait est calculé selon la formule suivante :

$$\text{H}_2\text{O}_2 (\%) = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100$$

Avec : **A₀**: absorbance du blanc. **A₁**: absorbance de H₂O₂ en présence de l'extrait.

L'activité anti-radicalaire a été exprimée également sous forme d'EC₅₀ (µg/ml); la concentration Efficace 50; concentration nécessaire pour induire une réduction de 50% du peroxyde d'hydrogène.

3.3. Pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP)

Cette technique (FRAP ferric reducing antioxidant power), permet de mesurer la capacité des extraits testés à réduire le fer ferrique (Fe³⁺) présent dans le complexe K₃Fe(CN)₆ en fer ferreux (Fe²⁺). Dans cette étude, la méthode décrite par Chew *et al.*, (2009) a été adoptée pour déterminer le pouvoir réducteur des extraits.

A 1 ml de l'HE ou d'acide ascorbique comme control positif à différentes concentrations (0 à 200 µg/ml), sont ajoutés 2,5 ml du tampon phosphate (0,1M ; pH = 6,6) et 2,5 ml d'une solution de potassium ferricyanide à 1%. Le mélange est agité puis incubé à 50°C pendant 20 min. Après l'incubation, 2,5ml de TCA (acide trichloracétique) à 10% sont ajoutés suivie d'une centrifugation à 3000xg pendant 10 minutes. 2,5 ml de surnageant sont prélevés, la dilution se fait avec 2,5 ml d'eau distillée puis 0,5 ml de Fe Cl₃ à 0,1% sont ajoutés. Le tout est incubé à 28°C pendant 30 minutes. L'absorbance est mesurée à 700nm. L'augmentation de l'absorbance indique l'augmentation du pouvoir réducteur des extraits testés.

3.4. Test de piégeage des radicaux d'hydroxyles ($^{\circ}\text{OH}$)

Ce test a été réalisé selon la méthode décrite par Türkan Kutlu, (2014) avec quelques modifications. 1ml de chaque HE à différentes concentrations (0 à 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$) est ajouté à 1 ml de FeSO_4 (1.5 mM), 0.7 ml de H_2O_2 (6 mM) et 0.3 ml de salicylate de sodium (20 mM). Après 1 h d'incubation à 37°C , l'absorbance du mélange réactionnel est lue à 562 nm. L'acide ascorbique a été utilisé comme contrôle positif. La capacité de piégeage des radicaux hydroxyles a été calculée en utilisant l'équation suivante :

$$I (\%) = [(A1 - A2) / A1] \times 100.$$

Où : A1 : absorbance du control. A2 : absorbance de l'essai.

3.5. Test ABTS+

Le test de décoloration du radical cation $\text{ABTS}^{\bullet+}$ (acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique) a été adopté dans cette étude (Lien et *al.*, 1999). Le principe du test est basé sur la diminution de l'absorbance à 734nm du cation radicalaire $\text{ABTS}^{\bullet+}$ (coloration bleu-vert) en présence d'un composé potentiellement anti-radicalaire qui réduit le radical cation. La diminution de la forme radicalaire d' $\text{ABTS}^{\bullet+}$ entraîne une décoloration de la solution.

La solution du radical cation $\text{ABTS}^{\bullet+}$ a été obtenue en incubant pendant 12 à 16 h à l'obscurité et à la température ambiante un mélange à volumes égaux de la solution mère d' ABTS 7 nM avec une solution de persulfate de potassium à 2,45 nM. La solution $\text{ABTS}^{\bullet+}$ a été ensuite diluée avec de l'éthanol jusqu'à une absorbance de $0,700 \pm 0,02$ à 734 nm avant l'utilisation. Ensuite, 1,5 ml de la solution d' $\text{ABTS}^{\bullet+}$ a été mélangé avec 50 μl d'extrait ou de la référence (acide ascorbique) à différentes concentrations (0 à 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Les absorbances sont mesurées à 734 nm après une incubation de 10 minutes à l'obscurité et à la température ambiante. Trois essais ont été effectués pour chaque concentration de produit testé et les résultats exprimés en Pourcentage d'Inhibition (PI) et en CI_{50} comme précédemment décrits pour le test DPPH $^{\circ}$.

4. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

4.1. *In vitro* : Test d'inhibition de la dénaturation des protéines

L'activité anti-inflammatoire *in vitro* des huiles essentielles a été effectuée selon la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines (Kar et *al.*, 2012). La méthode consiste à préparer le

mélange réactionnel contenant 2,5 ml du PBS (pH=6.4), 0,5 ml de solution de BSA 5% et 50 µl des extraits à tester à différentes concentrations (12,5 µg/ml à 100 µg/ml). Un contrôle a été préparé dans les mêmes conditions par le diclofenac de sodium (antiinflammatoire de référence).

Le mélange a été incubé à 37°C pendant 15 min puis ré-incubé à 70°C pendant 5 min. Après refroidissement, l'absorbance a été lue à 600 nm. Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines est calculé comme suit : % **d'inhibition** = $[(Ac - At) / Ac] \times 100$, Avec : **Ac** : Absorbance du contrôle, **At**: Absorbance de l'échantillon (test).

Le contrôle représente 100% des protéines dénaturées ; et les résultats sont comparés avec le Diclofenac sodium.

4.2. *In vivo* :

4.2.1. Test de l'œdème de l'oreille induit par le xylène

Des souris *Swiss albinos* mâles de poids moyen de 20 g fournies par l'institut Pasteur d'Alger ont été utilisées dans ce test. Les souris sont maintenues dans l'animalerie de l'Université de Jijel dans des conditions standards, une température ambiante de 22°C, une humidité relative de 60 % et à un cycle de lumière/obscurité de 12 /12 h. Les souris sont placées dans des cages en plastique. Ils ont accès libre à la nourriture et à l'eau.

L'activité anti-inflammatoire des HE a été étudié contre l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris, suivant la procédure décrite par Delaporte et ses collaborateurs (Delaporte et al., 2004). Les souris ont été divisées en 7 groupes (n = 4).

Groupe 1: (témoin négatif), reçoit par voie orale eau distillée. Groupe 2 et 3 (témoin positif) : souris traitées par voie orale avec de l'indométhacine, utilisée comme médicament standard(25 et 50 mg/kg respectivement), les groupes 4 et 5 ont reçu par voie orale l'HE de *T.vulgaris* (25 et 50 mg/kg respectivement). Les groupes 6 et 7 ont reçu l'HE de *L.nobilis* (25 et 50 mg/kg respectivement).

L'œdème était alors topiquement induit chez les souris par applications de 30 µl/oreille de xylène après 60 min de traitement. L'épaisseur de l'oreille a été mesurée avec un pied à coulisse numérique avant et 2 h après l'application du xylène. Le pourcentage d'inhibition de l'œdème de l'oreille a été calculé comme suit : **Pourcentage d'inhibition (%)** = $100 \times (Dn - D) / Dn$, où D est la différence d'épaisseur de l'œdème de l'oreille dans le groupe traité et Dn est la différence d'épaisseur de l'œdème de l'oreille dans le groupe négatif.

4.2.2. Test de l'œdème plantaire induit Par le formol chez la souris

Un modèle expérimental de l'inflammation aiguë de la patte induit par le formaldéhyde a été adopté selon le protocole de Dubuisson et al (1977). Pour cela, les souris ont été mises à jeun 12 heures avant l'essai et sont répartis en 7 lots de 4 souris chacun comme suit :

Groupe 1: (témoin négatif), reçoit par voie orale eau distillée. Groupe 2 et 3 (témoin positif) : souris traitées par voie orale avec le diclofenac, utilisée comme médicament standard (25 et 50 mg/kg respectivement), les groupes 4 et 5 ont reçu par voie orale l'HE de *T.vulgaris* (25 et 50 mg/kg respectivement). Les groupes 6 et 7 ont reçu l'HE de *L.nobilis* (25 et 50 mg/kg respectivement). 30mn après, les souris reçoivent une injection de 0,01 ml de formaldéhyde à 0.6 % en sous cutanée sous le coussinet plantaire de la patte arrière droite.

L'œdème causé par le formaldéhyde sera traduit en volume et sera mesuré par le pied à coulisse (*Digital Caliper*), ce qui permet de suivre l'évolution du processus inflammatoire et de comparer cette activité à celle d'un anti-inflammatoire de référence, le diclofénac, et ce chaque heure pendant 4h. La mesure du pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte permet d'évaluer l'activité anti-inflammatoire selon la formule suivante :

$$\% \text{ INH} = \frac{\text{VTf} - \text{VTP}}{\text{VTf}} \times 100$$

VTf : le volume de l'œdème chez les souris témoins ayant reçu uniquement le formaldéhyde.

VTP : le volume de l'œdème chez les rats traités. Le volume de l'œdème VT à un temps t donné est calculé comme suit : VT= Vt-V0, V0 : volume initial de l'œdème. Vt : volume du l'œdème au temps t.

5. Evaluation de l'activité analgésique

L'activité analgésique des HE du thym et du laurier noble a été évaluée en utilisant le test de torsion selon la méthode d'Ishola et al. (2011). Dans ce protocole, les souris femelles ont été divisées en sept groupes de quatre animaux chacun (n = 4).

Groupe 1: (témoin négatif), traité par voie orale avec de l'eau distillée.

Groupe 2 et 3 (témoin positif) : traité respectivement avec de l'aspirine (25 et 50mg/kg par voie orale), utilisé comme médicament standard.

Les groupes 4 et 5 ont reçu par voie orale l'HE de *T.vulgaris* (25 et 50 mg/kg respectivement).

Les groupes 6 et 7 ont reçu l'HE de *L.nobilis* (25 et 50 mg/kg respectivement).

Après 60 min, se torsion induite chez la souris par injection intra-péritonéale avec l'acide acétique 0,1 % (v/v). Après 5 min d'injection, le nombre de contractions abdominales a été compté sur une période de 30 min. Le pourcentage d'inhibition du réflexe de contorsion a été calculé à l'aide de la formule : **Inhibition (%) = 100 x (Cn-Ct)/Cn**, où Cn = Moyenne du nombre de contractions des animaux du contrôle négatif, et Ct = Moyenne du nombre de contractions chez des animaux traités avec différentes concentrations des HE ou de l'aspirine.

6. Evaluation de l'effet anti-diabétique des huiles essentielles

6.1. In vitro : Test de l'inhibition de l'activité de l'α-amylase

Le test d'inhibition de l'activité de l'α-amylase est réalisé selon la méthode d'Apostolidis et al.(2007). Les 500 µl de l'HE à différentes concentrations (0-200 µg/ml) -préparées dans la solution tampon phosphate (0.02M, pH 6.9) - sont mélangé avec 100 µl d'α-amylase. Après 10mn d'incubation à 25 °C, 500 µl de solution d'amidon à 1% ont été ajoutés. Après 10 mn d'incubation à 25°C. La réaction enzymatique a été arrêtée par l'addition de 1ml de DNSA et les tubes ont été incubés au bain marie à 95°C pendant 5 min. Après refroidissement, 10 ml d'eau distillé ont été ajoutés et l'absorbance a été mesurée à 540nm. L'acarbose a été utilisé comme standard. Le pourcentage d'inhibition a été calculé selon la formule suivante :

% d'inhibition de l'activité de l'α amylase = (DO contrôle – DO échantillon) / DO contrôle x 100.

L'IC50 a été évalué en µg/ml.

6.2. In vivo : Evaluation de l'effet antidiabétique des HE contre le diabète induit par l'alloxane chez le rat *albinos wistar*

6.2.1. Entretien des animaux

L'étude a été menée sur 25 rats femelles de poids moyen de 200 g (Figure 14).



Figure 14. Rats utilisés dans l'étude.

6.2.2. Induction du diabète type 2

Le diabète a été induit par une injection intra-péritonéale d'Alloxane fraîchement préparé à la dose de 150 mg/kg du poids corporel. Après quatre heures d'injection de l'Alloxane, l'eau du robinet a été remplacée par une solution de glucose à 5 % pendant 24 h, afin de vaincre l'hypoglycémie mortelle provoquée par Alloxane en raison de la destruction des cellules β et de la libération élevée de l'insuline (Stanely et al., 2004). Cinq jours après l'injection de l'Alloxane, la glycémie à jeun des animaux a été mesurée l'aide d'un glucomètre pour confirmer l'installation du diabète. Les animaux qui présentaient une glycémie à jeun supérieure à 180 mg/dl étaient considérés comme des rats diabétiques et seront inclus dans l'étude (Manickam et Periyasami, 2013). Ils montrent les signes cliniques du diabète (polyphagie, polydipsie, et poly urée).

6.2.3. Traitement des animaux

Les rats ont été répartie en 5 lots de 4 rats chacun :

Groupe 1 : rats normaux non diabétiques ayant reçu de l'eau distillée (véhicule) par voie orale.

Groupe 2 : rats diabétiques non traités recevant de 1 ml de l'eau distillée par voie orale.

Groupe 3 : rats diabétiques ayant reçu l'HE de *Thymus vulgaris* à la dose de 50 mg/kg/j.

Groupe 4 : rats diabétiques ayant reçu l'HE de *Laurus nobilis* à la dose de 50 mg/kg/j.

Groupe 5 : rats diabétiques ayant reçu du Gliclazide à la dose de 10 mg/kg/j (Portha and Serradas, 1991; Abdelkader et al., 2020).

L'eau distillée et les préparations médicamenteuses ont été administrées par voie orale pendant 5 jours. Les rats ont été ensuite sacrifiés le dernier jour du traitement après 18h de jeun. Des échantillons de sang ont été prélevés au niveau du plexus rétro-orbitaire à l'aide de tubes capillaires et du plasma a été séparé immédiatement par centrifugation (3000 rpm pendant 10 min) pour évaluation des paramètres biochimiques (glycémie, et insuline).

Les pancréas ont été prélevés puis rincés dans une solution physiologique froide. Des fragments du pancréas ont été mis immédiatement dans du formol 10% comme fixateur pour effectuer des coupes histologiques, le reste du pancréas est conservés à -20°C jusqu'à leurs utilisations pour l'évaluation des paramètres de stress oxydant.

6.3.1. Suivi du poids corporel

L'évolution pondérale des animaux a été déterminée. Les poids ont été pris traitement. Les rats ont été pesés avant le début du traitement puis régulièrement jusqu'à la fin de l'étude. Le poids a été enregistré et les différences de poids ont été analysées statistiquement.

6.3.2. Dosage de la glycémie et de l'insulinémie

La méthode immuno-enzymatique ELISA- Sandwich (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) a été adoptée pour le dosage de l'insuline *via* le test ARCHITECT® à l'insuline. La technique repose sur le principe de fixation spécifique d'un antigène à son anticorps. Il s'agit d'un test immuno-chimiluminescent utilisant le kit des laboratoires Abbott, États-Unis.

La glycémie à jeun a été mesurée à l'aide de kits spéciaux (Abbott Laboratories, USA) qui utilisaient la colorimétrie dans un auto-analyseur (Architect c system, Abbott, USA). Ces deux tests ont été réalisés au niveau du laboratoire d'analyse médicale Bekioua Jijel.

6.3.3. Evaluation des paramètres du stress oxydant

6.3.3.1. Préparation de la fraction cytosolique

La préparation de la fraction cytosolique a été effectuée selon la méthode décrite par (Sanmugapriya et Venkataraman, 2006). Après rinçage des organes 2 fois dans du NaCl 0.9%, nous avons coupé les estomacs et les intestins en petit morceaux. Ensuite nous avons homogénéisé 1g de chaque tissu avec 3 volumes de tampons phosphate (0.15M, PH 7.4) contenant de KCl (1.17%) et 30 µl du Triton pour faciliter le broyage. Le mélange a été broyé à l'aide d'un potter manuel et centrifugé à 2000 rpm pendant 15 mn à 4°C pour séparer les débris cellulaires, le surnageant obtenu est ensuite centrifugé à 9600rpm à 4°C pendant 30mn. Le surnageant ainsi obtenu est conservé à 4°C et est ensuite utilisé pour réaliser les mesures des paramètres du stress oxydant cytosolique.

6.3.3.2. Dosage des protéines

La méthode de Bradford (1976) a été utilisée pour le dosage des protéines. Cette méthode est basée sur un dosage colorimétrique détectant le changement de couleur du Bleu Brillant de Coomassie (BBC) à 590 nm, après complexation avec les acides aminés aromatiques et les résidus hydrophobes des acides aminés présents dans l'échantillon. Le changement de l'absorbance est proportionnel à la quantité de colorant lié donc à la concentration en protéines dans l'échantillon. Pour cela, 1ml de Bleu de Coomassie a été ajouté à 50 µl de l'échantillon dilués au 1/10ème. Ensuite le mélange a été incubé à température ambiante pendant 20 min et la DO a été lue à 590 nm. La concentration des protéines a été déterminée en à l'aide d'une courbe d'étalonnage préparée avec de l'albumine sérique bovin (BSA) aux concentrations (0- 1mg/ml) dans les mêmes conditions.

6.3.3.3. Dosage du glutathion (GSH)

La méthode colorimétrique d'Ellman (1959) a été utilisée pour le dosage du GSH en utilisant le réactif d'Ellman ou DTNB (acide 5,5'-Dinitrobenzoïque). Le principe de la réaction est basé sur l'oxydation du GSH par le DTNB, ce qui entraîne la libération de l'acide thionitrobenzoïque (TNB) qui présente une absorbance maximale à 412 nm dans un pH alcalin, selon la réaction suivante : $GSH + DTNB \rightarrow GSTNB + TNB$

Pour le dosage, 50 µl du surnageant de chaque organe sont dilués dans 10 ml de tampon phosphate (0,1 M, pH= 8). 20 µl du DTNB (0,01M) sont ajoutés à 3 ml du mélange de dilution. Après 15 min d'incubation, la lecture de la DO est effectuée à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA (5%).

Le taux du GSH est déduit à partir d'une gamme étalon de glutathion préparée dans les mêmes conditions que les dosages, et les concentrations sont exprimés en millimoles de glutathion par gramme de protéines (Annexe 1).

6.3.3.4. Dosage du malone-dialdéhyde (MDA)

Le MDA est un produit des réactions de peroxydation lipidique qui se forme lors de l'attaque des lipides polyinsaturés par les espèces réactives de l'oxygène. Dans notre étude, les taux du MDA tissulaire sont évalués selon la méthode d'Ohkawa et *al.*, (1979). Le dosage repose sur la formation en milieu acide et à chaud (100°C) entre le MDA et l'acide thiobarbiturique (TBA) d'un complexe coloré en rose extractible par les solvants organiques comme le n-butanol et qui absorbe à 530 nm. Pour cela, 0.5 ml de la fraction cytosolique a été ajouté à 0.5 ml d'acide trichloracétique (TCA) 20% et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) à 0.67%. Après incubation au bain marie à 100°C durant 15 minutes puis refroidissement, 4 ml de n-butanol ont été additionnés, le mélange est ensuite centrifugé pendant 15 minutes à 3000 tours /min. L'absorbance du surnageant est mesurée à 530 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions. La concentration du MDA est exprimée en mmole/mg de protéines. Elle est obtenue grâce à une courbe d'étalonnage réalisée avec du 1,1',3,3' - tetraethoxypropane faite dans les mêmes conditions (Annexe 2).

6.3.3.5. Mesure de l'activité enzymatique du superoxyde dismutase (SOD)

La SOD est une enzyme antioxydante très importante dans le maintien d'une basse concentration de l'anion superoxyde. Elle catalyse la dismutation de l'O₂^{-°} en peroxyde d'hydrogène et en oxygène. L'activité enzymatique du superoxyde dismutase cytosolique a été déterminée selon la méthode décrite par Marklund et al (1974). Le principe est basé sur la capacité de la SOD à inhiber l'auto-oxydation du pyrogallol.

Pour la mesure de l'activité de la SOD, le milieu réactionnel contient 850µL du tampon tris HCL (50mM, pH=8.2), 16 µL de la fraction cytosolique, 100 µL de l'EDTA (10mM) et ensuite 50 µL de pyrogallol (2.5 mM dans HCL 10 mM). La lecture de la DO est effectuée à 420 nm chaque minute pendant 5 minutes. L'activité enzymatique du superoxyde dismutase est exprimée en UI/mg de protéines selon la relation suivante :

Inhibition total (%) = (DO Blanc - DO Echantillon / DO Blanc) × 100

SOD (UI /mg) = (Inhibition total (%) / n) × 50, Avec : n : la quantité de protéines (en mg) présente dans le volume de l'échantillon utilisé.

6.3.3.6. Mesure de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)

L'activité de la catalase a été déterminée selon la méthode décrite par Clairbone (1985). Le principe est basé sur la disparition du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en présence de la source enzymatique à 25°C. Un mélange constitué de 1 ml du tampon phosphate (KH₂PO₄ 0,1M, pH=7,2), 0.950 ml du peroxyde d'hydrogène (0,019M) et 0.025 ml de la source enzymatique est préparé. L'absorbance est mesurée à 240 nm chaque minute pendant 2mn. L'activité enzymatique est exprimée en UI/g de protéine selon la relation suivante :

Activité CAT (UI/mg de protéine) = (2.30333/T* log A1/A2) / [protéines].

Avec : T : intervalle du temps en mn. A1 : densité optique au temps 0 mn et A2 : densité optique au temps 1 mn.2

6.3.3.7. Mesure de l'activité enzymatique de la glutathione peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GSH-Px) a été mesurée par la méthode Flohé et Günzler (1984). Cette méthode est basé sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de GSH-Px. Pour cela, 0.4 ml de GSH (0.1 mM) est ajouté à 0.2 ml de l'homogénat, puis nous avons additionné 0.2 ml de solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH7.4), après 5 mn d'incubation 0.2 ml de H₂O₂ (1.3 mM) sont ajoutés pour initier la réaction. Après 120 mn, 1 ml de TCA (1%) est additionné pour l'arrêter. Le mélange est mis dans un bain de glace pendant 30 mn, puis centrifuger durant 10 minutes à 3000 rpm. 2.2 ml de solution tampon TBS sont additionnés à 0.48 ml de surnageant et 0.32 ml de DTNB (1 mM). Après agitation, la lecture de la densité optique est effectuée à 412 nm. La détermination de l'activité enzymatique de la GSH-Px a été calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{GSH-Px } (\mu\text{mol GSH/mg protéine}) = X / [\text{protéine}]$$

$$X = [(\text{DO Echantillon} - \text{DO Blanc}) * 0.04] / \text{DO Blanc}$$

X = Quantité de GSH disparue (oxydée).

6.3.3.8. Mesure de l'activité enzymatique de la glutathione-S-transférase (GST)

La mesure de l'activité de la GST a été réalisée par la méthode de Habig et *al.*, (1974), celle-ci consiste à fournir à l'enzyme le substrat 1-chloro, 2,4-dinitrobenzène (CDNB), qui réagit facilement avec nombreuses formes de GST et du glutathion. La réaction de conjugaison de ces deux produits entraîne la formation d'une nouvelle molécule qui absorbe la lumière à 340 nm, la variation de la densité optique est mesurée chaque minute pendant 5 minutes. Après incubation du mélange réactionnel contenant 1700 μl du tampon phosphate (0.1 M, pH = 6.5) et 100 μl du CDBN (20 mM), à 37°C pendant 10 mn, la réaction est démarrée par l'addition de 100 μl de l'homogénat dilué à 1/100 et de 100 μl de glutathion (20mM). La densité optique est lue chaque minute pendant 5 minutes à 340 nm. Le calcul de l'activité de la GSH se fait selon la réaction suivante :

$$\text{Enzyme (UI/ml)} = [(\Delta A_{340} / \text{min test} - \Delta A_{340} / \text{min blanc}) / (V_t) (fd)] / [(9,6) (ve)]$$

$$\text{UI/ mg de protéine} = \text{Enzyme (UI/ml)} / [\text{protéine}] (\text{mg/ml}).$$

Vt : Volume total (en millilitre) de l'essai. Fd : Facteur de dilution. Ve : (volume en millilitre) de l'enzyme utilisée et 9,6 : coefficient d'extinction millimolaire du glutathion-1-chloro-2,4-dinitrobenzène conjugué à 340nm.

6.3.4. Etude histologique

Les fragments de pancréas sont fixés dans le formol 10%. Un processus de déshydratation est réalisé par trempage dans des bains successivement plus concentré d'éthanol puis dans l'éthanol absolu, puis dans du xylène pour éliminer l'alcool. Ensuite tremper dans des bains de paraffine et laissés se solidifier à froid. Après la réalisation des blocs, des coupes de 5 μm d'épaisseur ont été préparé à l'aide du microtome. Les coupes obtenues sont ensuite déparaffinées par le xylène puis réhydratées dans des bains d'éthanol successivement moins concentrés, puis dans l'eau, ensuite colorées avec l'hématoxyline et l'éosine, afin de permettre la mise en évidence des noyaux (bleu pourpre) et du cytoplasme (rouge) lors de l'observation microscopique (Farias et *al.*, 2014). Pour l'observation microscopique des coupes colorées, ces dernières sont montrées sur des lames de verre préalablement recouvertes de colle de gélatine pour en assurer l'adhérence, puis recouvertes d'une lamelle avant durcissement.

7. Analyse statistique

Les résultats numériques et graphiques sont représentés sous forme de moyenne \pm écartype. Les résultats sont vérifiés par le test de *student* avec un seuil de signification supérieur à 95% ($p < 0.05$) :

($P > 0.5$), effet non significatif ns.

($p < 0.05$), désigne effet significatif *

($p < 0.01$), désigne effet très significatif **

($p < 0.001$), désigne effet hautement significatif ***.

Résultats
et
Discussions

Cette étude a pour objectif de réaliser une enquête ethnobotanique et d'évaluer l'activité antioxydante, anti inflammatoire, analgésique et antidiabétique des huiles essentielles de deux plantes aromatiques de la wilaya de Jijel ; *Thymus vulgaris* et *Laurus nobilis* *in vitro* et *in vivo*.

1. Enquête ethnobotanique

Dans le but de recueillir le maximum d'information sur les usages thérapeutiques traditionnels des deux plantes étudiées, nous avons réalisé une étude ethnobotanique en se basant sur un questionnaire.

C'est une enquête qui permis de collecter des informations sur le profil des personnes enquêtées (âge, sexe, habitat...) et de recueillir des informations précises sur les pratiques thérapeutiques utilisées par la population étudiée notamment la partie utilisée, le mode de préparation, période d'utilisation, résultat de l'usage et la maladie traitée (Hamlaoui et al., 2021).

Durant notre enquête ethnobotanique on a réussi à interroger 140 personnes. Le choix des personnes était au hasard où nous avons choisi toutes les catégories de la société et toutes tranches d'âge. Lors de chaque entretien nous avons collecté toutes les informations sur l'enquêté. Les données recueillies pour la plante comprennent essentiellement les usages, la partie utilisée, le mode de préparation. Les résultats obtenus sont représentés ci-dessous, selon les différents critères :

1.1. Fréquence d'utilisation

- Selon le sexe

La répartition de la population sondée selon l'âge pour les deux plantes laurier et thym est représenté dans la figure 15.

Sur 140 personnes sondées, on a 65% et 64% des femmes utilisent laurier et thym respectivement, alors que pour les hommes on a 35% (laurier) et 36% (thym). Ceci peut être expliqué par l'utilisation des plantes médicinales par les femmes dans d'autres domaines et par leur responsabilité en tant que mères; puisqu'elles donnent les premiers soins pour leurs enfants. Ces résultats confirment d'autres travaux ethnobotaniques de (Mehdioui et al., 2007) qui ont montré que les femmes sont détentrices du savoir phytothérapeutique traditionnel, alors que les hommes se réservent la tâche de la collecte des plantes dans les zones accidentées et dangereuses.

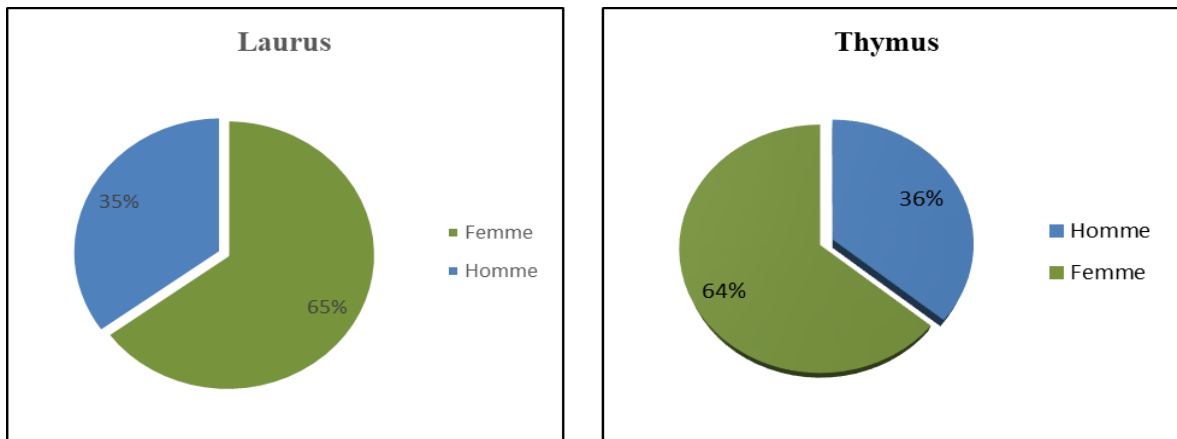


Figure 15 : Répartition de la fréquence d'utilisation du thym et de laurier selon le sexe

• Selon l'âge

L'utilisation des deux plantes médicinales est répandue dans toutes les tranches d'âge, avec une nette prédominance pour la tranche d'âge de 20-30 ans (43% pour le thym et 30% pour le laurier) (Figure 16). Cette proportion est un excellent exemple du niveau d'expertise en médecine traditionnelle que ce groupe de personnes a atteint, suivis par la tranche d'âge [30-40] pour thym (34%), et 28% pour les personnes âgées de 50 ans et plus pour le laurier.

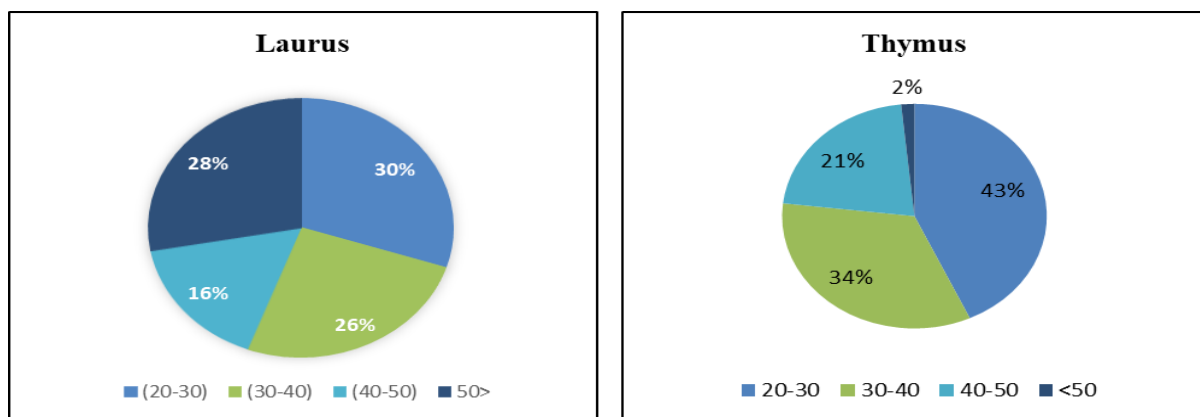


Figure 16 : Répartition de la population du thym et de laurier sondée selon l'âge.

Les résultats obtenus avec le laurier montrent que les personnes les plus âgées ont davantage de connaissances en plantes médicinales (28%). L'expérience accumulée avec l'âge constitue la principale source d'information à l'échelle locale au sujet de l'usage des plantes en médecine traditionnelle.

1.2. Informations sur la plante

- **La connaissance de la plante**

La figure 17 montre que la totalité de la population ciblée connaît les plantes médicinales étudiées (Laurier et Thym). Nous constatons que la majorité des personnes interrogées ont eu des informations sur l'usage des plantes médicinales de leurs ancêtres et ils retiennent ce savoir-faire, suivie par les médias, internet, livres et herboristes... etc.

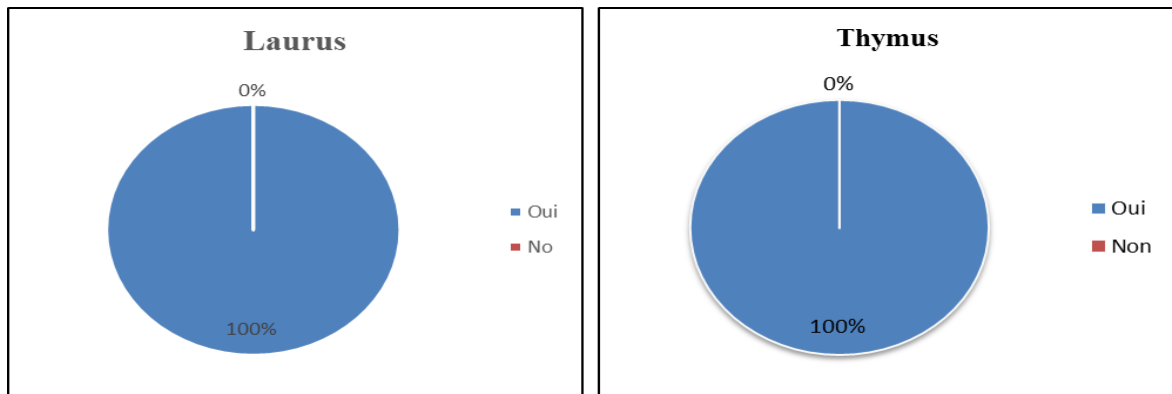


Figure 17 : Répartition de la population selon la connaissance de la plante

- **Localisation de la plante**

D'après la figure 18, 91% et 97% des informateurs savent que le laurier et le thym poussent dans la montagne, moins de 10% de la population seulement pensent que les deux plantes poussent dans les vallées.



Figure 18 : Répartition de la population sondée selon la localisation de la plante.

• Selon les caractéristiques de la zone où pousse la plante

Selon la figure 19, nous remarquons que 53% de la population interrogées disent que le laurier pousse dans les milieux humides. Concernant le thym, il pousse dans les régions aride (43% de la population) et semi-humide (47%), 10% de la population choisi les régions humides.

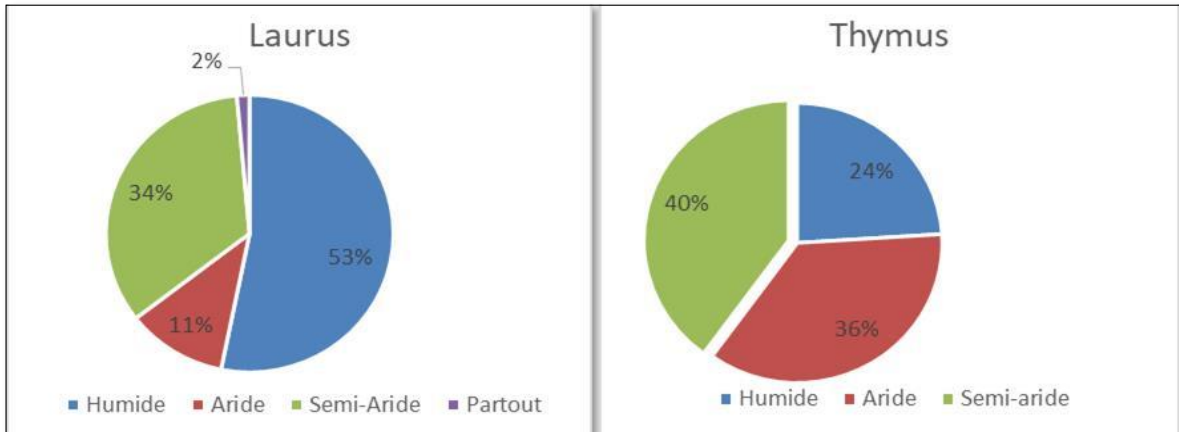


Figure 19 : Répartition de la population sondée selon les caractéristiques de la zone où pousse la plante.

• Période de récolte de la plante

A partir de la figure 20, près de 50% des informateurs trouve que le meilleur moment pour la récolte du laurier est le printemps, qui est la saison de floraison des plantes. Contrairement à l'été 5%, aussi peuvent être cueillies en hiver 30% et en automne 10%. Par contre d'autres personne 10% se trouve que cette plante peut être disponible dans les 4 saisons.

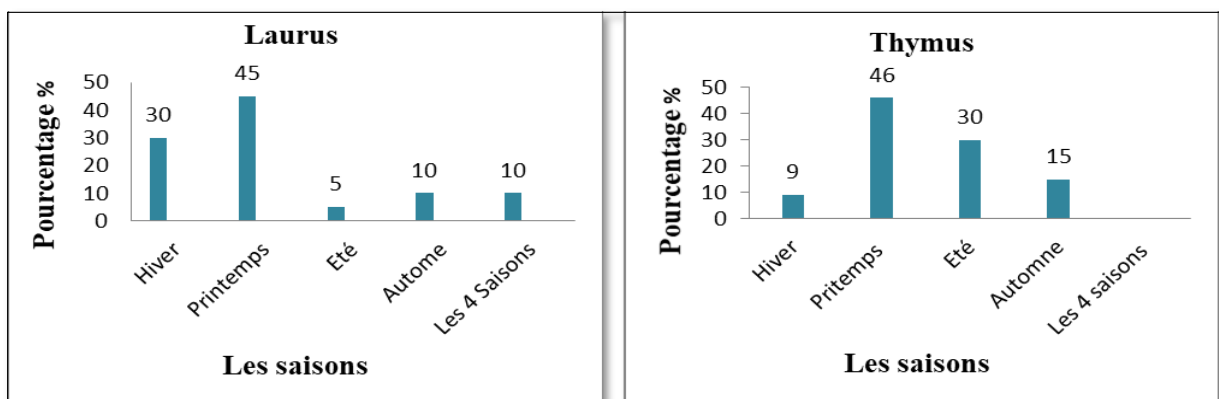


Figure 20 : Répartition de la population sondée selon la période de la plante.

Egalement on remarque que la période de récolte de thym la plus répondue est la période de printemps (46%); qui est la saison de la floraison des plantes, par la suite la période d'été avec (30%) généralement c'est la saison de maturité.

• **Mode d'utilisation de la plante**

La figure 21 montre que près de 60% de la population utilisent le laurier et le thym à l'état frais et à l'états sec (les deux), puis 21% de la population utilisent laurier et 36% le thym à état sèche car elles sont utilisée durant toute l'année.

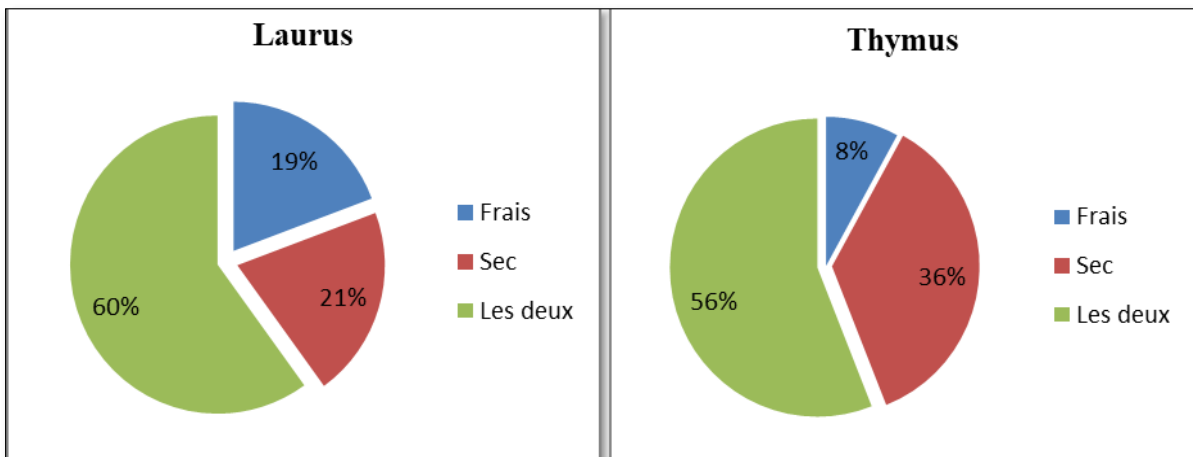


Figure 21 : Répartition de la population sondée selon l'utilisation de la plante.

• **Selon l'usage de la plante**

D'après la figure 22, on trouve que de laurier est utilisé essentiellement dans le domaine culinaire (85%), domaine thérapeutique 10% et cosmétique 5%.

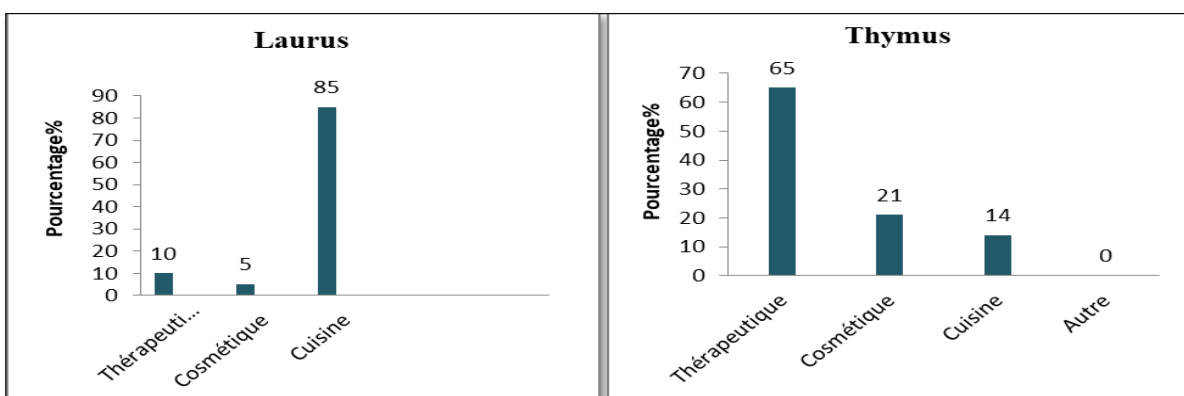


Figure 22 : Répartition de la population sondée selon l'usage de la plante

Nous constatons que 65% des informateurs utilise le thym en thérapeutiques, 21% en cosmétique suivie par l'usage culinaire avec un pourcentage de 14%.

• Selon la partie utilisée de la plante

La figure 23 montre que les feuilles de thym est l'organe le plus utilisé avec 68%, puis on trouve l'utilisation de la plante complète avec 29%, et la tige est rarement utilisée avec un pourcentage de 3%.

Par contre pour laurier on remarque que la majorité de population sont utilisés seulement les feuilles avec un pourcentage de 100%. La grande utilisation des feuilles peut être attribuée à leur récolte simple et rapide ainsi qu'au fait qu'elles sont le siège de la photosynthèse et parfois du stockage de métabolites secondaires qui donnent à la plante ses caractéristiques biologiques.

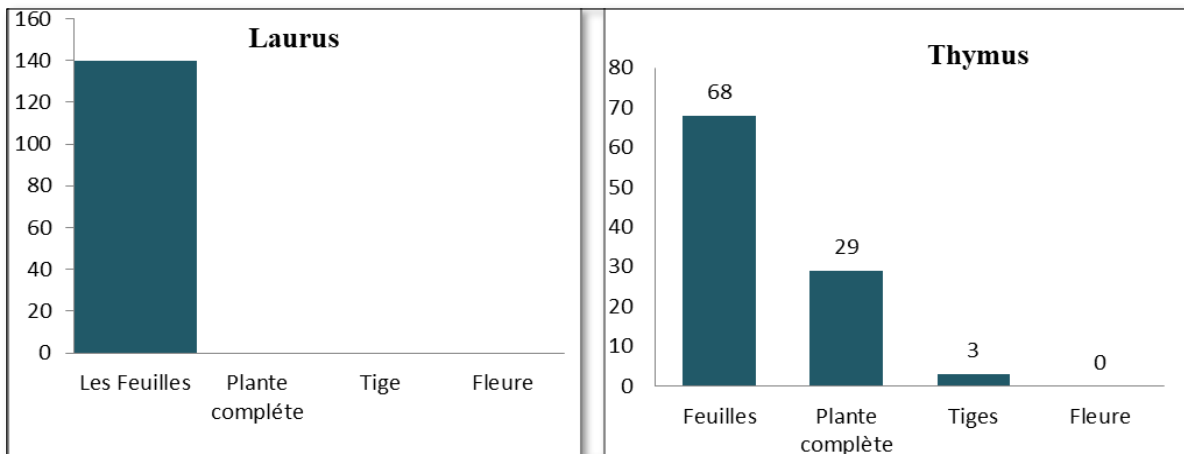


Figure 23 : Répartition de la population sondée selon la partie utilisée.

• Selon le mode de préparation

Selon la figure 24 on remarque que la majorité des personnes utilisent laurier sous forme de macération, décoction, infusion, et inhalation, selon les constatations enregistrées. Cependant, les techniques de préparation les plus populaires restent la macération (49%) suivie de la décoction (14%), de l'inhalation (18%) et de l'infusion (19%).

D'après la figure, on trouve que dans la plante de Thymus la décoction est le mode de préparation le plus utilisé chez la population 55%, suivie par la macération 20% (les méthodes les plus simples pour préparer les recettes thérapeutiques), puis on trouve l'inhalation et la poudre avec 4% et 15% respectivement, et l'infusion avec 6%.

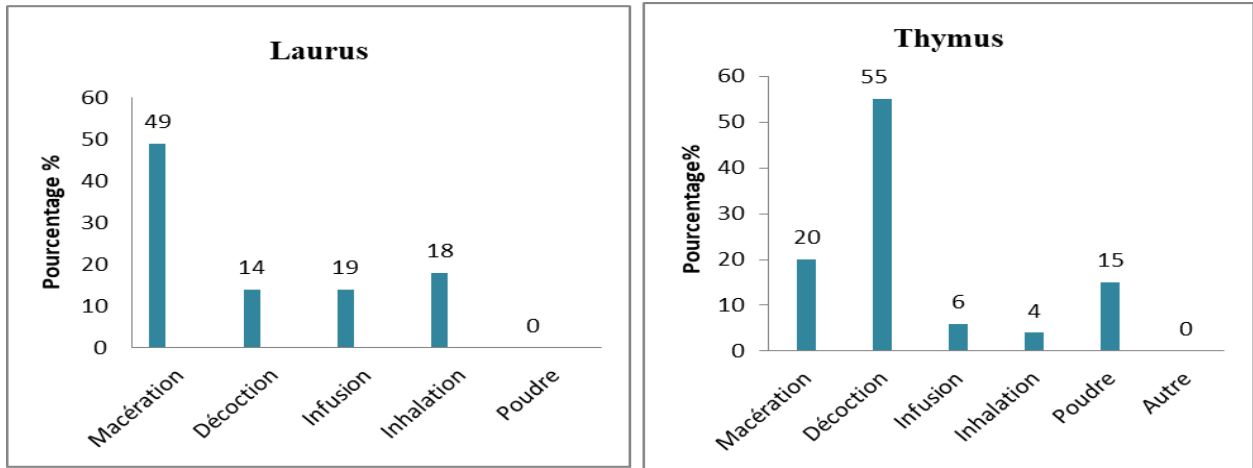


Figure 24 : Répartition de la population sondée selon le mode de préparation.

• Selon les maladies traitées

L'enquête ethnobotanique a révélé que le laurier est utilisée principalement contre le système respiratoire 33% , suivi par le système cutané 23%, les maladies de système ORL 14% et enfin diabete 6% (Figure 25a). Le thym est utilisée principalement contre le système digestive avec 55% (diarrhée, les douleurs de l'estomac...). suivi système rénale 21%, par le système cutané 15% (les plaies, l'huile essentielle pour les brûlures...) , les maladies de système ORL 18% et enfin système respiratoire 12% (Figure 25b).

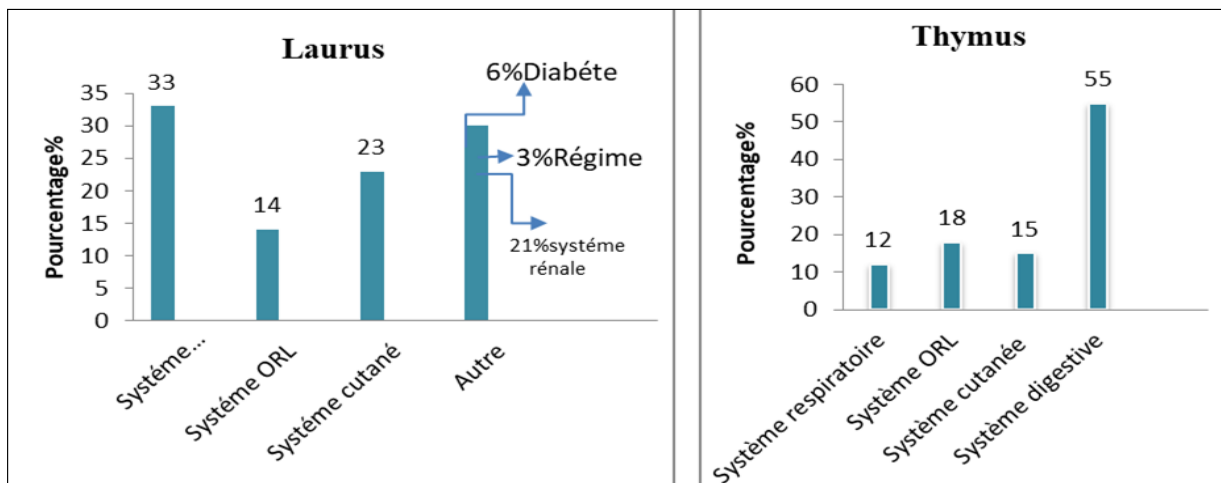


Figure 25 : Répartition de la population sondée selon les maladies traitées.

• Selon la posologie à respecter

La figure 26 montre que parmi 140 personnes sondées 74% et 76% des personnes disent qu'il faut respecter la dose pour laurier et thymus respectivement, par contre 26% et 24% de la population trouve que l'utilisation de laurier et du thym ne nécessite pas une posologie à respecter pour son utilisation.

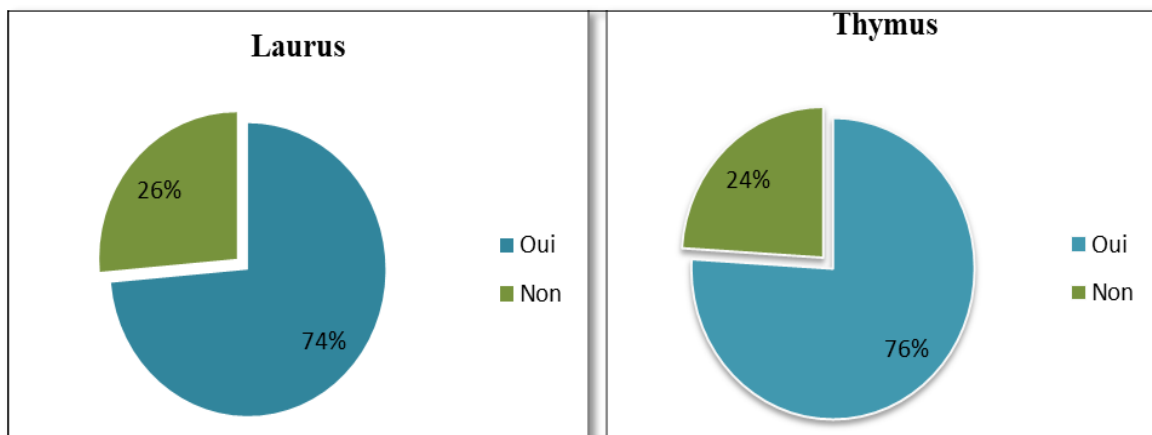


Figure 26 : Répartition de la population sondée selon la posologie à respecter.

• Selon les contre- indications

87% de la population sondées conseillent d'éviter l'utilisation du laurier chez les femmes enceintes, et 90% pour le thym. 13% et 10% de la population ne conseillent pas par l'utilisation du laurier et du thym chez les enfants respectivement (Figure 27).

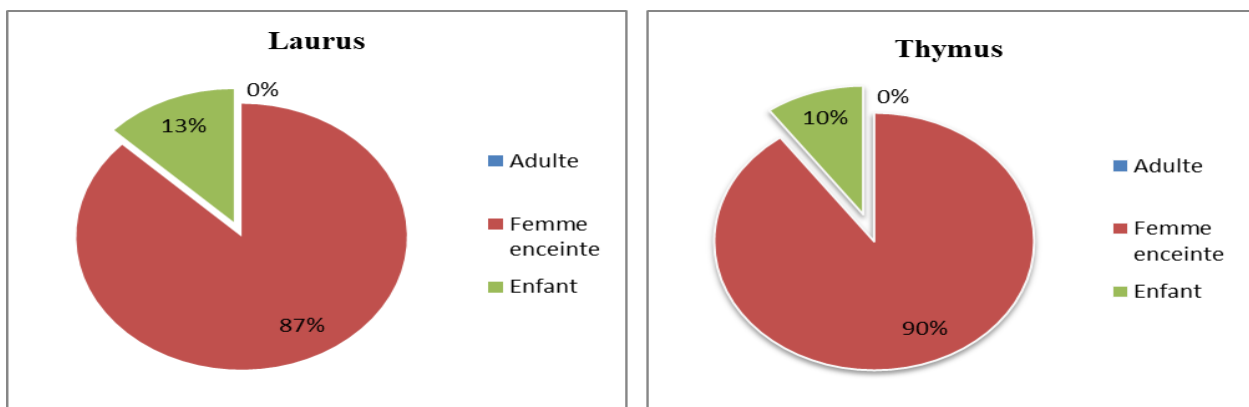


Figure 27 : Répartition de la population sondée selon les contres indications.

1.3. Avis sur le choix de médecine traditionnelle ou moderne

La figure 28 montre que 58% de la population interrogée préfère combiner la médecine traditionnelle et la médecine moderne. Cependant 42% préfèrent la médecine traditionnelle, 90% entre eux justifie leurs choix par l'efficacité élevée des plantes médicinales.

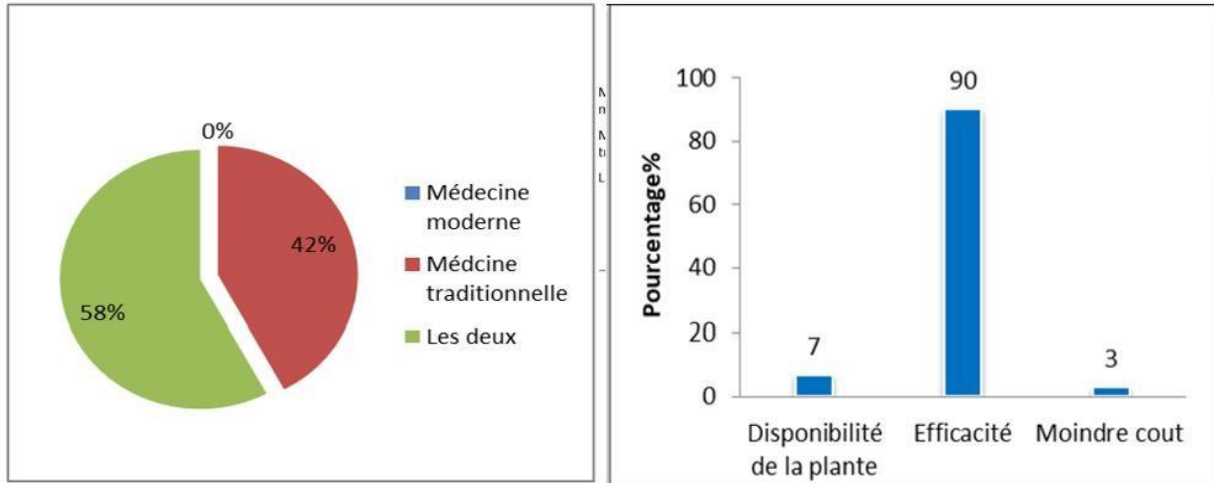


Figure 28 : Répartition de la population sondée selon l'avis sur l'utilisation de la médecine traditionnelle ou moderne.

L'enquête ethnobotanique a été réalisée au niveau de la wilaya de Jijel par la distribution de 140 exemplaires d'un questionnaire préétabli.

L'examen des résultats sociodémographique montre que la majorité des personnes sont des femmes, ce qui confirme que les femmes sont les plus concernées par le traitement phytothérapeutique et la préparation des recettes par des plantes médicinales que les hommes. Jouad et al., (2001) ont souligné que les femmes sont plus susceptibles que les hommes d'être attachées à tout ce qui est conventionnel et que les femmes communiquent également plus facilement entre elles. Cela explique aussi pourquoi ces plantes sont si fréquemment utilisées du côté des cuisines qui correspondent aussi avec les résultats de notre enquête.

En particulier, notre étude a concerné toutes les tranches d'âge, où nous avons observé que tous les groupes avaient des connaissances sur le thym et laurier. Cette connaissance est généralement acquise suite à une longue expérience accumulée et transmise d'une génération à l'autre.

L'enquête ethnobotanique a révélé que la partie aérienne notamment le feuillage constitue la partie la plus utilisée chez les deux plantes, cela peut être expliqué par l'aisance et la rapidité

de récolte, aussi par le fait que elles sont le lieu de stockage des métabolites secondaires qui sont responsables des propriétés biologiques de la plante (Jdaïdi., 2023).

Les plantes médicinales occupent une place très importante dans la vie quotidienne de population, elle offre de larges possibilités de traitement de maladies telles que les maladies de système respiratoire, système digestive... Les résultats obtenus par Zeggwagh et al. (2013) confirme l'utilisation de la plante de *T.vulgaris* et *L.nobilis* dans le cadre de la médecine traditionnelle pour traiter les maladies rénales, digestives et respiratoire dans toutes les tranches d'âge de communié.

La phytothérapie traditionnelle reste actuellement sollicitée par la population faisant confiance aux usages populaires et n'ayant pas les moyens de supporter les conséquences financières de la médecine moderne. Ainsi, le présent travail a été mené dans le but de réaliser un inventaire le plus complet possible de ces deux plante et de réunir les informations concernant les usages thérapeutiques pratiqués.

Conclusion

Cette étude rapporte la première enquête ethnobotanique qui nous a permis d'inventorier la fréquence d'utilisation de deux plante aromatique dans la wilaya de Jijel, *Laurus nobilis* et *Thymus vulgaris*.

De point de vue ethnobotanique et pharmacologique, le feuillage constitue les parties favorisées des utilisateurs locaux. De même, la décoction et l'infusion sont les formes les plus pratiquées. Sur l'ensemble des maladies traitées, les troubles de l'appareil circulatoire et les affections digestives sont les plus cités, suivis par les problèmes urogénitaux et les infections cutanées. La diversité de thérapies recensées dans la zone d'étude nous a fournis des informations inédites et constitue une véritable richesse culturelle. C'est pourquoi, les présents résultats bien que préliminaires pourraient également servir de base pour de nouvelles études.

2. Etude phytochimique des huiles essentielles

Les résultats de l'étude phytochimique sont représentés ci-dessous.

2.1. Rendement d'extraction des huiles essentielles

Les résultats du rendement d'extraction des huiles essentielles des deux plantes sont représentés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Rendements d'extraction d'huiles essentielles de *L.nobilis* et *T.vulgaris*.

L'échantillon	Volume de l'extrait	Poids du matériel végétal	Rendement d'extraction (%)
<i>Thymus vulgaris</i>	6.76g	1042.95 g	0.64 %
<i>Laurus nobilis</i>	3.36g	1170g	0,28%

A partir des résultats obtenus le rendement d'extraction des HE des feuilles de *Laurus nobilis* est de 0.28% , ce résultat est proche à celui obtenu par Ouibrahim et al. (2015), ou le rendement de *L. nobilis* est de 0,71 %. Le rendement d'extraction de *T. vulgaris* est de 0.64 %. Golmakani et Rezaei, (2008) l'extraction assistée par micro ont rapporté des résultats différents pour l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* : 2,52 % pour -ondes. L'huile essentielle a été isolée avec un rendement de 1,25 % selon Borugă et al. (2014).

La période de récolte, la méthode d'extraction employée et la méthode de séchage sont des facteurs qui peuvent avoir un impact direct sur le rendement en huile essentielle. La forte humidité qui caractérise la région El Ancer Bouraoui Belhadeh peut être une cause principale de la différenciation de rendements sachant que les rendements maximaux sont obtenus sur la saison du printemps (Selmi et al., 2022).

2.2. Composition chimique des huiles essentielles de *Thymus vulgaris* par CG-MS

Le chromatogramme obtenu après analyse par CG-MS d'huile essentielle est représentée dans la figure 29.

L'analyse GC-MS de l'huile essentielle a révélé 29 composants. L'huile essentielle était principalement composée de carvacrol (54,73%), de thymol (21,10%), de gamma-Terpinene (9,18%), de Sulfide, isopropyl o-tolyl (3,65%) et de tetracotane (2,08%). D'autres composants étaient présents en quantités inférieures à 2 % tels que ; alpha-Terpinenen (0,97), Limonene(0,17). Pour faciliter la comparaison et spéculer sur les activités prévues de l'huile,

Les composants ont été classés en quatre classes principales de composés phytochimiques, qui étaient les monoterpènes et monoterpénoïde (87,25%), les sesquiterpènes (2,17%), et autres composants (4,77%).

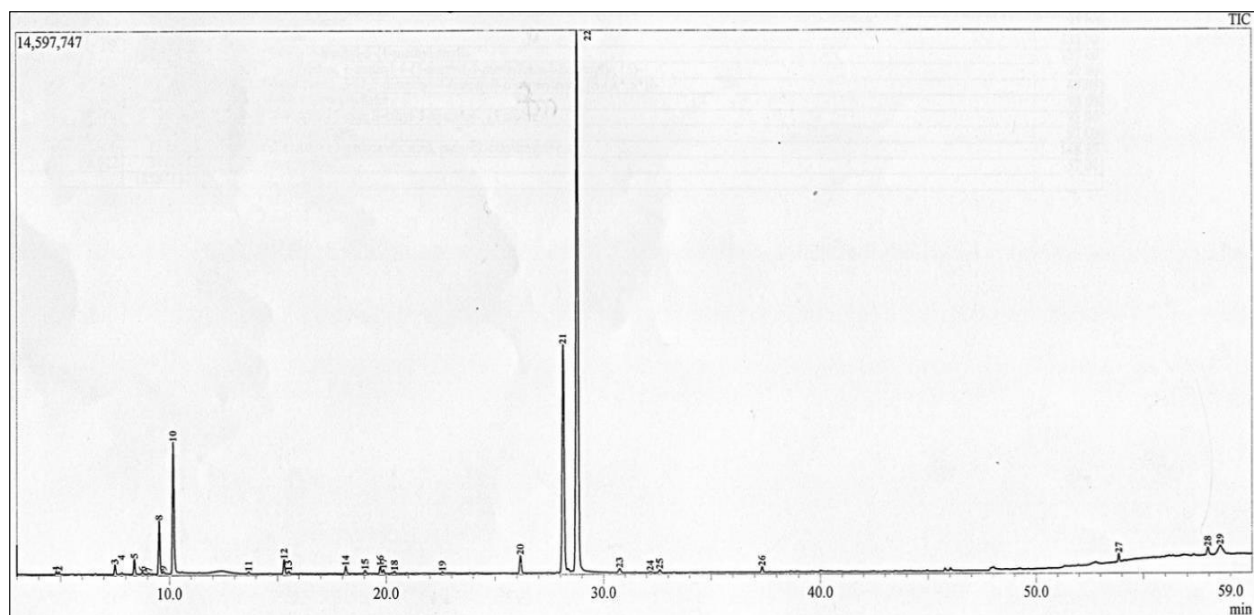


Figure 29. Chromatogramme des huiles essentielles de *Thymus vulgaris*.

Les résultats obtenus par Hajlaoui et al. (2021) montre que le principal composé d'*HET. vulgaris* était le carvacrol (67,33%). Dans l'étude de Rastogi et al. (2021) les composant majoritaires sont le thymol (47,59%) et Gamma-terpenene (33,90%). Dans l'étude de Borugă et al. (2014), les composants majoritaires sont p-cymene (8.41%), γ -terpinene (30.90%) and thymol (47.59%). Cette différence de la composition chimique est influencé par de nombreux tels que : la partie utilisée de la plante, le procédé d'extraction, la période de récolte, l'origine botanique,etc.

2.3. Composition chimique des huiles essentielles de *Laurus nobilis* par CG-MS

Le chromatogramme obtenu après analyse par CG-MS des huiles essentielles de *Laurus nobilis* est représentée dans la figure 30 ci-dessous :

L'analyse GC-MS de l'HE de *L.nobilis* a permis d'identifier 78 composants. Les feuilles de *L. nobilis* ont donné une huile essentielle jaune pâle. Les résultats montrent que l'huile est un mélange complexe de monoterpènes (acycliques, monocycliques et bicycliques). Les monoterpènes bis cycliques tels que le Alpha-Thujene ; Camphene ; (+)-2-Carene ; forment la

plus grande fraction et de leurs dérivés (contenant un groupe alcool, ester, aldéhyde ou cétone) comme : Hexanal ; Ethyl Acetoacetate ; Éthyle 3-methyl-2-oxobutyrate ; 2-Methyl-3-phenyl-2-propenal. Les alcools : Hexyl alcohol ; Geraniol ; et le Terpinyl acetate avec un pourcentage élevée 11.49%, et les monoterpene oxygénés tels le Nerol.

Des sesquiterpènes avec 3.10% (sesquiterpène tricyclique et bicyclique) tels (beta-Cadinene ; beta-Elementene gamma-Cadinene ; Aromadendrene ; Longifolene ; Tau-Cadinol acetate ; (-) Caryophyllene-(11) ; Spathulenol) qui se également de composés aromatiques. Donc l'huile essentielle de *L. nobilis* est très riche en hydrocarbures monoterpéniques et bi cyclique et de leur dérivée avec une teneur élevée (76.24%).

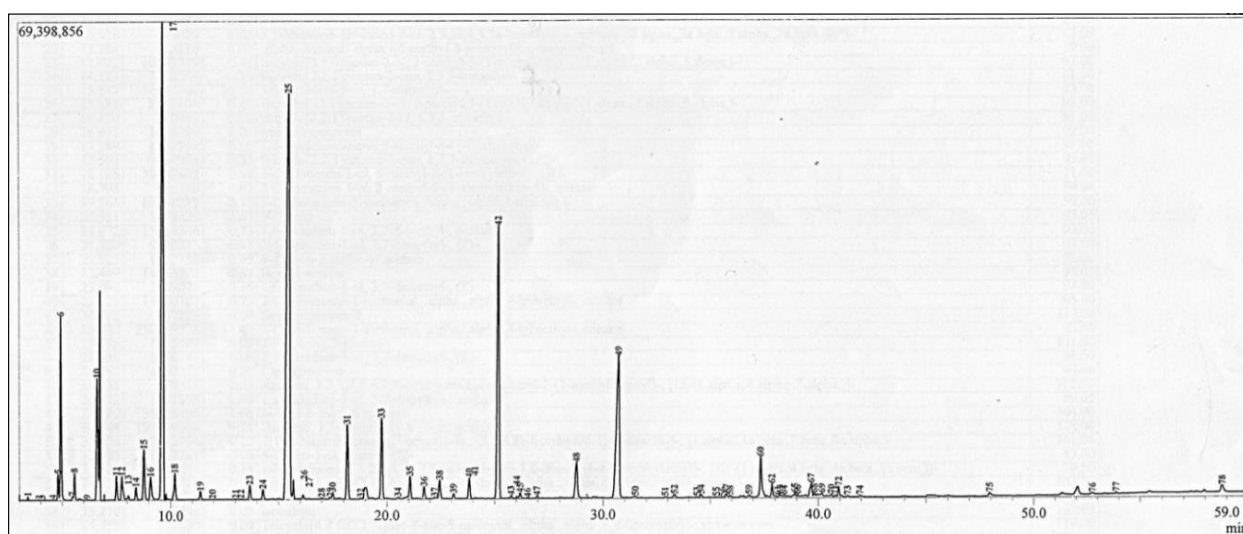


Figure 30. Chromatogramme des huiles essentielles de *Laurus nobilis*.

Elemicin; Chavibetol ; Methyl Eugenol, et les alcanes avec 0.46% (Hexatriacontane ; Tetratriacontane) et les terpénoïdes comme Beta-Phellandrene ; Linalyl Acetate ; Isobornyl acetate ; Andrographolide. Et des autres composées comme Palmitic Acid ; 2-(((2-Ethylhexyl)oxy)carbonyl)benzoic acid. Nous remarquons aussi que le d-linalool (26.56%) et l'Eucalyptol (19.70%) occupant un grand pourcentage dans cette plante.

Selon Bourkhiss et al. (2011), de nombreux facteurs influencent la teneur, les caractéristiques physico-chimiques et la composition chimique des huiles essentielles tels que l'espèce, les conditions environnementales, la technique d'extraction, le séchage, la période de récolte et l'âge du matériel végétal. Il est à retenir que la variation du rendement d'extraction pourrait être attribuée à l'origine géographique de la plante, mais également à la période de cueillette de la matière végétale et la partie de la plante étudiée (Senatore, 1996; Kokkini et al., 1997 ; Russo et al., 1998 ; Thompson et al., 2003 ; Karousou et al., 2005; Belhamel et al., 2014).

3. Etude de l'activité anti-oxydante

3.1. Etude des propriétés anti-radicalaires par le test au DPPH•

L'utilisation des huiles essentielles en tant qu'alternative naturelle des antioxydants synthétiques est devenue une approche prometteuse qui mérite d'être valorisée pour prévenir un état de stress pathologique. Dans notre étude, différentes concentrations des huiles essentielles de *Laurus nobilis* et de *Thymus vulgaris* ont été testées pour leur capacité à piéger le radical libre DPPH• en comparaison avec l'acide ascorbique comme control positif, doté d'une haute capacité antioxydante connue et validée.

Les variations de l'effet scavenger des huiles essentielles de *Laurus nobilis*, de *Thymus vulgaris* et de l'acide ascorbique à différentes concentrations contre le radical libre DPPH° sont représentées dans la figure 31.

Pour confirmer le pouvoir antioxydant, nous avons déterminé la concentration nécessaire pour réduire 50% du DPPH• pour chaque échantillon.

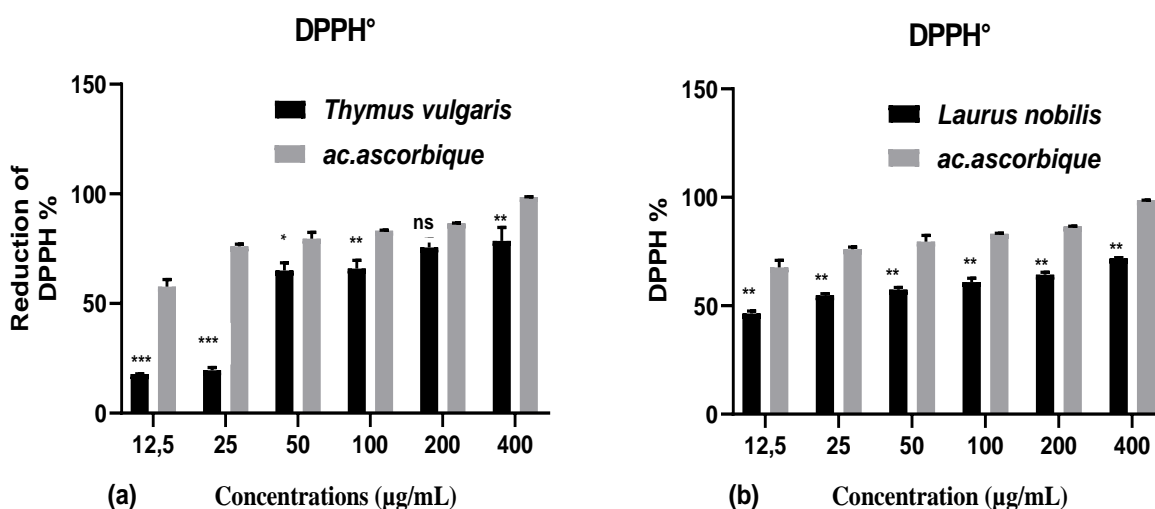


Figure 31 : Pourcentage de réduction du radical libre DPPH° par l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* (a) et *Laurus nobilis* (b), et l'acide ascorbique à différentes concentrations.

Test de student : ($P > 0.5$), différence non significative ns. ($P < 0.05$), différence significative * ($P < 0.01$), différence très significative ** ($P < 0.001$), différence très hautement significative ***. Comparaison avec l'acide ascorbique.

Tableau 7. Les valeurs IC50 de l'huile essentielle de *Laurus nobilis*, *Thymus vulgaris* et de l'acide ascorbique pour le test de DPPH°.

	<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Laurus nobilis</i>	Acide ascorbique
IC50 (µg/ml)	32,50± 2,85**	19,011±0,08 *	10,968±0,03

Les résultats obtenus montrent que les deux HE présentent un bon pouvoir anti radicalaire contre le radical libre DPPH° d'une façon concentration dépendante. A la concentration 50 µg/ml, le pourcentage d'inhibition était de manière significative ($P < 0.05$) avec un pourcentage de 65,02 % avec le thym ; 57.37 % avec l'HE du laurier de manière très significative contre (79,05 %) obtenu avec l'acide ascorbique (Figure 31 b).

En effet, la capacité à piéger le radical DPPH° par l'HE de *L. nobilis* est comparable à celle de l'acide ascorbique et il s'est avéré être environ 3 fois supérieure à celle l'HE de *T. Vulgaris*.

Ces observations ont été confirmées en comparant leurs valeurs IC50 (Tableau 7), qui ont été de l'ordre de $19,011 \pm 0,08$ µg/ml et $32,50 \pm 2,85$ µg/ml pour *L. nobilis* et *T. Vulgaris*, respectivement par rapport l'acide ascorbique ($10,968 \pm 0,03$ µg/ml). Ces données signifient que l'HE de *L. nobilis* est doté d'un pouvoir réducteur du radical DPPH° comparable à celui de l'acide ascorbique et environ 3 fois plus efficace que l'HE de *T. Vulgaris*.

3.2. Variation du pouvoir réducteur du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Ce test représente une méthode pratique et facile qui permet une quantification rapide du pouvoir réducteur de l'H₂O₂ par des antioxydants naturels à base de plantes médicinales, en comparaison avec des antioxydants synthétiques de référence (Fernando et al., 2015).

La Figure 32 représente les variations de pouvoir réducteur du peroxyde d'hydrogène des huiles essentielles de *L. nobilis* et de *T. vulgaris* en comparaison avec l'acide ascorbique, tout en déterminant leurs valeurs IC50 qui sont regroupées dans le (Tableau 8). A partir des résultats obtenus, la capacité à piéger le radical H₂O₂ est proportionnelle à la concentration des huiles essentielles testées.

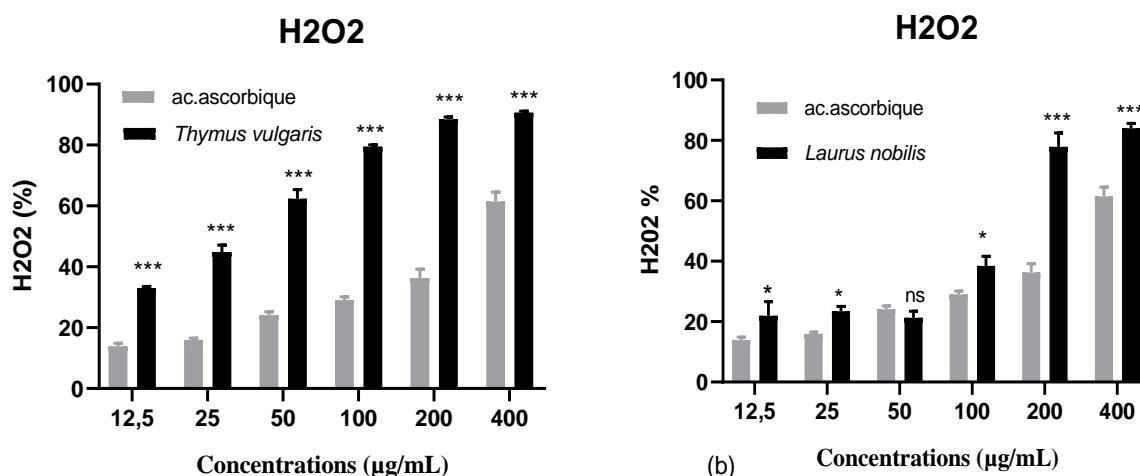


Figure 32 : Pourcentage de réduction du peroxyde d'hydrogène par l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* (a), de *Laurus nobilis* (b), et de l'acide ascorbique à différentes concentrations.

Tableau 8. Les valeurs IC50 de l'huile essentielle de *Laurus nobilis* et *Thymus vulgaris* et de l'acide ascorbique pour le test de H2O2.

	<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Laurus nobilis</i>	Acide ascorbique
IC50 (µg/ml)	21,00± 1,11***	153,11±5,45***	91,20 ±3,45

Les résultats montrent que l'huile essentielle de *L. nobilis* présente un effet très puissant par rapport à la molécule de référence (Figure 32 b). A la concentration la plus élevée (400 µg/mL), l'HE de *L. nobilis* a réduit le H2O2 de manière hautement significatif ($p < 0.001$) avec un pourcentage d'inhibition équivalent à 90,58% par rapport à celui de l'acide ascorbique (70.08 %), testé à la même concentration.

L'huile essentielle de *T. vulgaris* présente un effet réducteur très puissant par rapport à l'acide ascorbique, à la concentration de 400 µg/ml, qui a donné un effet très significatif (Figure 32 a), Comparant les IC50 (tableau 8), l'huile essentielle de *T. vulgaris* avec une IC50 de (21,00±1,11µg/ml) le plus efficace, suivi par l'acide ascorbique (91,20 ±3,45µg/ml) et enfin *L. nobilis* (153,11±5,45µg/ml). Le potentiel de la plante à la réduction du peroxyde d'hydrogène a été évalué à l'aide du test H2O2. Nos résultats sont similaires à ceux rapportés par des études antérieures sur l'activité antioxydante des huiles essentielles. Ainsi, ces résultats confirment le rôle des huiles essentielles comme antioxydants naturels. D'après les résultats obtenus par (Al-Mijalli et al., 2022) qui suggèrent que l'activité antioxydante de l'huile essentielle de *L. nobilis* attribuée à la présence élevée d'Eucalyptol, ces résultats confirment les nôtres.

3.3. Test de piégeage des radicaux ABTS•+

Ce test est utilisé pour mesurer la capacité antioxydante totale dans les fluides corporels et les solutions médicamenteuses en fonction de l'absorbance du cation radical ABTS•+. Plus précisément, ce test quantifie le pouvoir des antioxydants à piéger le cation radicalaire stable ABTS•+ (acide 2,2'-azinobis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) (Christodoulou et al., 2022). Ce dernier est réactif vis-à-vis de la plupart des antioxydants et il est soluble dans les solvants aqueux et organiques. Il peut donc être utilisé pour déterminer à la fois les antioxydants hydrophiles et lipophiles dans diverses matrices (Khlifi et al., 2013).

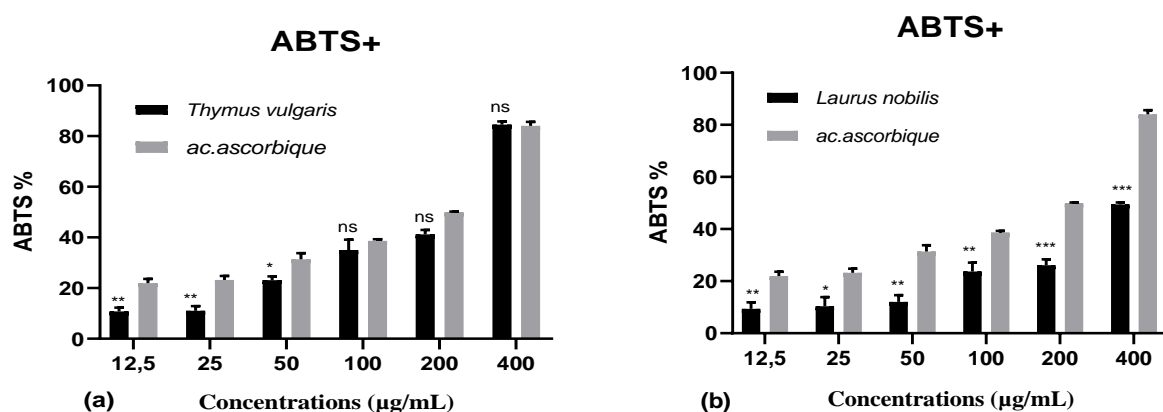


Figure 33 : Pourcentage d’inhibition des radicaux pour le cation radical ABTS+ par l’huile essentielle *Thymus vulgaris* (a), de *Laurus nobilis* (b) et de l’acide ascorbique à différentes concentrations.

Test de student : ($P > 0.5$), différence non significative ns. ($P < 0.05$), différence significative *. ($P < 0.01$), différence très significative **. ($P < 0.001$), différence très hautement significative ***. Comparaison avec l’acide ascorbique

Tableau 9. Les valeurs IC50 de l’huile essentielle de *Laurus nobilis* et *Thymus vulgaris* et de l’acide ascorbique pour le test de ABTS+.

	<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Laurus nobilis</i>	Acide ascorbique
IC50 (µg/ml)	239,3±5,35 ns	427,8±2,310***	217,6±5,774

La figure (33) montre que l’HE de *T. Vulgaris* et celui de *L.nobilis* présentent un effet scavenger ou inhibiteur contre les radicaux ABTS+. Cet effet est très puissant et concentration dépendant. Aux concentrations 100, 200 et 400µg/ml, l’HE de thym a donnée un effet similaire ($P > 0.05$) à celui de l’acide ascorbique. L’HE du laurier a donné un effet inférieur à celui de l’acide ascorbique à toutes les concentrations étudiées.

Ce résultat a été confirmé après la comparaison de leurs valeurs IC50 (Tableau 9), qui sont de l’ordre de 239,3 µg/mL et 427,8 µg/mL pour *Thymus vulgaris* et *Laurus nobilis* respectivement contre 217,6µg/ml obtenue avec l’acide ascorbique. Comparant les IC50, les deux HE sont moins efficaces de l’acide ascorbique. Le laurier est environ 2 fois moins efficace que le thym et l’acide ascorbique.

3.4. Test de pouvoir antioxydant réducteur ferrique (dosage FRAP)

Cette méthode est basée sur la réaction de transfert d’électrons en réduisant le complexe ferrique tripyridyltriazine (Fe + 3-TPTZ) en un complexe ferreux (Fe + 2-TPTZ), dont l’intensité est proportionnelle à la concentration de l’échantillon testé (Arika et al., 2019).

Les variations du pouvoir réducteur des huiles essentielles *Laurus nobilis*, *Thymus vulgaris*, et de l’acide ascorbique à différentes concentrations sont représentées dans la (Figure 34) et les IC50

sont regroupés dans le (tableau 9).

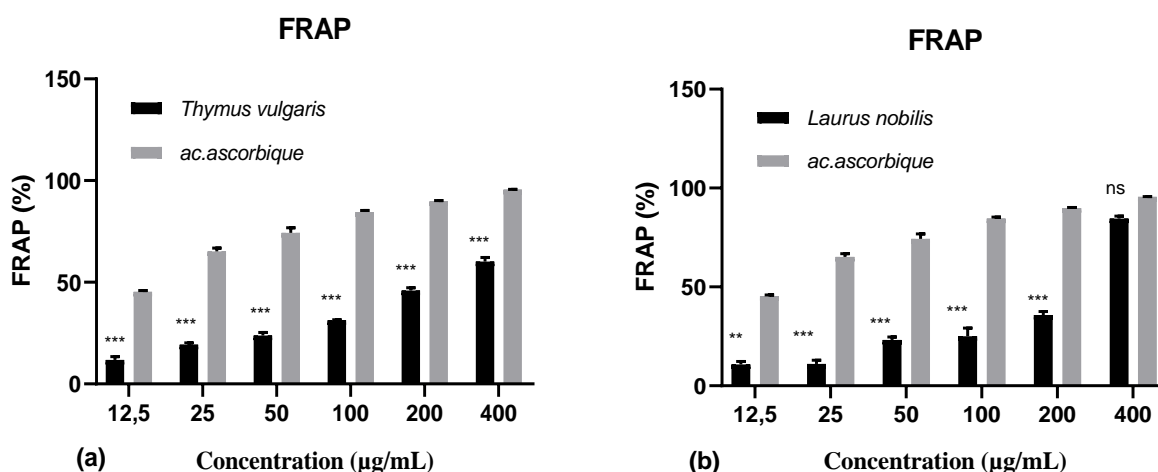


Figure 34 : Pourcentage d’inhibition des huiles essentielles de *Thymus vulgaris* (a) et *Laurus nobilis* (b), en comparaison avec l’acide ascorbique à différentes concentrations.

Tableau 9. Les valeurs IC50 de l’huile essentielle de *Laurus nobilis* et *Thymus vulgaris* et de l’acide ascorbique pour le test de FRAP.

	<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Laurus nobilis</i>	Acide ascorbique
IC50 (µg/ml)	359,5±18,69***	306,9±11,96***	17,42±1,08

Nos résultats montrent que l’huile essentielle de *T. Vulgaris* est doté d’une capacité réductionnelle du fer très puissant et concentration dépendant, avec un pourcentage d’inhibition de 60,13% à la concentration la plus élevée (400µg/ml) (Figure 34 a). L’huile essentielle de *L.nobilis* dans la même concentration a donné un pourcentage d’inhibition de 84.55% en comparaison avec l’acide ascorbique (95.58 %) (Figure 34 b). Les résultats montrent que l’huile essentielle de *L. nobilis* représente une forte capacité de réduction du fer concentration dépendante par rapport à l’huile essentielle de *T. Vulgaris*.

Les résultats sur le tableau 9 montrent que l’huile essentielle de *L. nobilis* possèdent une capacité de réduction du fer mieux que celle de *T. vulgaris* avec une IC50 de 306,9±11,96 µg/ml et 359,5±18,69 µg/ml respectivement contre 17,42±1,08 µg/ml obtenue avec l’acide ascorbique. Les deux HE sont moins efficaces que l’acide ascorbique. Ce dernier est 17 et 20 fois plus efficace que *L.nobilis* et *T.vulgaris* respectivement.

Les résultats obtenus par (Jeddi et al., 2023) suggèrent que la capacité de réduction du fer par huile essentielle de *T. vulgaris* peut être liée à la présence des composés phénoliques d’intérêt biologique tels que le thymol.

3.5. Test de piégeage des radicaux hydroxyles (OH•)

La réactivité du radical hydroxyle vis-à-vis un large spectre de molécule d'intérêt biologique comme l'ADN, les lipides et les protéines, se fait par échange d'électron, addition sur les doubles liaisons ou arrachement d'un atome d'hydrogène conduisant à des effets délétères responsables sur l'apparition des différents cas pathologiques (Leyane et al., 2022).

Les variations des pourcentages d'inhibition des huiles essentielles de *Laurus nobilis* et de *Thymus vulgaris*, et de l'acide ascorbique à différentes concentrations contre le radical OH° sont représentées dans la (Figure 35). Les valeurs IC50 des huiles essentielles sont regroupées dans le (tableau 10).

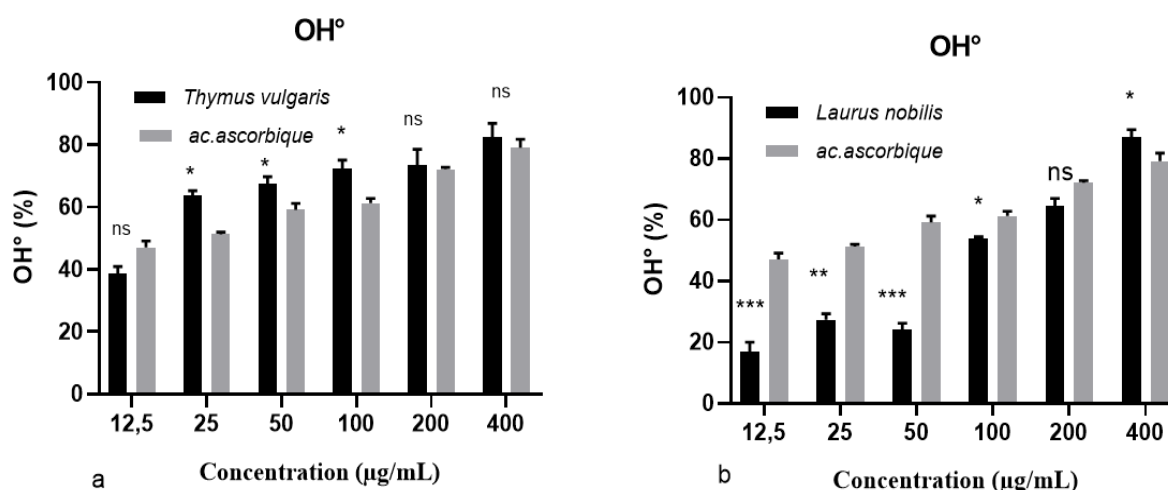


Figure 35 : Pourcentage d'inhibition de l'OH° par les huiles essentielles de *Thymus vulgaris* (a), *Laurus nobilis* (b), et de l'acide ascorbique à différentes concentrations.

Test de student : ($P > 0.5$), différence non significative ns. ($P < 0.05$), différence significative *. ($P < 0.01$), différence très significative **. ($P < 0.001$), différence très hautement significative ***. Comparaison avec l'acide ascorbique.

Tableau 10. Les valeurs IC50 de l'huile essentielle de *Laurus nobilis* et *Thymus vulgaris* et de l'acide ascorbique pour le test de OH°.

	<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Laurus nobilis</i>	Acide ascorbique
IC50 (µg/ml)	21,62±0,43 *	101,51 ± 1,20***	26,67±2,01

A la concentration de 200 µg/ml, l'huile essentielle de *T. vulgaris* a montré un pourcentage d'inhibition de 73.52 %, proche à celui de l'acide ascorbique (72.15 %) (Figure 35 a). D'après la (Figure 35 b). Nous pouvons clairement observer que l'huile essentielle de *L. nobilis* présente

une activité antioxydante *via* le piégeage des radicaux hydroxyles d'une manière concentration dépendante très remarquable.

La capacité à réduire le radical hydroxyle par l'HE de *T. Vulgaris* a été mieux que celle de l'acide ascorbique et il s'est avéré être environ 5 fois supérieure à celle l'HE de *L. nobilis*. Ceci a été validé en comparant leurs valeurs IC50 (tableau 30),. Ce résultat pourrait être expliquer par l'existence de la teneur élevée en thymol et monoterpènes phénoliques, confirmant ainsi que le thymol est un antioxydant très puissant et sa présence contribue fortement aux activités biologiques observées (Haile et al., 2021).

Discussion

L'étude de la capacité antioxydante des produits naturels pourrait être considérée comme la première étape pour découvrir de nouvelles alternatives pour le développement de médicaments thérapeutiques et comprendre le scénario à multiples facettes de leur comportement biologique dans différentes pathologies. Les composés phénoliques peuvent exercer leur action antioxydante *via* plusieurs mécanismes d'action, soit en tant que donneurs d'hydrogène, en tant que chélateurs des métaux ou en stabilisant et délocalisant les électrons (Hussain et al., 2016 ; Righi et al., 2020).

L'activité antioxydante *in vitro* a été étudiée en utilisant une approche multi-cible, basée sur les tests de piégeage des radicaux DPPH, ABTS, H₂O₂, radical hydroxyl et FRAP. Dans notre étude de l'activité antioxydante, les huiles essentielles testés suivent un schéma dépendant de la concentration dans tous les dosages (DPPH, H₂O₂, radical hydroxyle et FRAP) sauf qu'avec ABTS, où le pourcentage d'inhibition a été inversement lié aux concentrations testées.

Les huiles essentielles de *T. vulgaris* et de *L. nobilis* ont présenté un potentiel élevé de piégeage et de réduction des radicaux libres en comparaison avec l'acide ascorbique en tant que molécule de référence. L'HE de *T. vulgaris* et de *L. nobilis* que nous avons testés, ont montré un excellent taux de piégeage du DPPH avec une IC50 de 32,5±2,85 µg/ml et 9,011±0,08 µg/ml respectivement, par rapport à l'acide ascorbique 10,968±0,03 µg/ml. Ces résultats sont approximativement conformes aux données publiées précédemment, dans lesquelles l'HE de *L. nobilis* a montré une bonne activité antioxydante avec une IC50 de 53.5 µg/ml (Saab et al., 2012).

Plusieurs travaux de recherches ont vivement prouvé que les huiles essentielles riches en composés phénoliques sont automatiquement considérées comme une meilleure source

antioxydante (Almaqtari et al., 2011). Dans des études similaires, une activité de piégeage considérable du DPPH a été trouvée avec les HE de *L. nobilis*, principalement attribuée à la présence du 1,8-cinéole, acétate d' α -terpinyle ; α -pinène, 4-terpinéol et les monoterpènes oxygénés, considérés comme des composés clés, responsables sur l'activité antioxydante recherchée dans les HE de *L. nobilis* (Jaradat et al., 2023 ; Ouibrahim et al., 2015).

Dans le même axe de recherche, Gedikoğlu et ses collaborateurs ont déclaré que le thym a été doté d'une capacité antioxydante très importante, ce qui pourrait être liée à la teneur élevée en Thymol présent dans l'HE de *T. vulgaris* (Gedikoğlu et al., 2019). Plusieurs travaux antérieurs ont confirmé que le thymol a une activité antioxydante puissante en raison des effets gênants stérique plus importants du groupe phénolique du thymol, qui sont supérieurs à ceux du Carvacrol. Ces informations sont conformes avec nos résultats, où le thymol était sélectionné comme composé majoritaire avec un pourcentage de (%). Les deux huiles essentielles testées dans notre étude ont pu réduire le radical H_2O_2 en comparaison avec l'acide ascorbique dans l'ordre suivant : *T. vulgaris* > acide ascorbique > *L. nobilis*. Ce pouvoir est probablement dû suite à une action de transfert des électrons au peroxyde d'hydrogène pour lui convertir en eau. L'HE de *T. vulgaris* a pu réduire le radical ABTS $^{•+}$ avec une IC₅₀ de 239,3±5,35 μ g/ml comparables à celles de l'acide ascorbique (217,6±5,774 μ g/ml) mais 3 fois plus importante que celle de l'HE de *L. nobilis* (677,8±2,310 μ g/ml). Certains chercheurs ont attribué ce pouvoir de *T. vulgaris* à l'existence de de certains composés, notamment le thymol et le Carvacrol, ainsi que la présence d'un hydroxyle substitué sur le cycle aromatique lui confère de fortes capacités de donneur d'hydrogène et par conséquent une puissante inhibition des radicaux libres (Latrach et al., 2023).

Il a été suggéré que la bonne activité antioxydante de *L. nobilis* est étroitement liée au taux de composés phénoliques (Muñiz-Márquez et al., 2014). La capacité antioxydante (FRAP) est associée directement à la teneur totale en composés phénolique, qui est probablement un prédicteur cohérent d'activité antioxydante cellulaire (Zayova et al., 2017). Les résultats obtenus par (Politeo et al., 2019) suggèrent que l'activité antioxydante de l'huile essentielle de *L. nobilis* est en relation avec la présence des composés phénolique. L'HE de *T. vulgaris* est caractérisée par la caryophyllène, le thymol et α -terpinéol qui ont une activité antioxydante puissante (Balciunaitiene et al., 2021 ; Crespo et al., 2019 ; Jeddi et al., 2023). Il n'est pas facile de préciser comment les HE agissent en tant qu'antioxydants en raison de la complexité de leurs multi-composants et du manque d'études sur leur mécanisme moléculaire.

Parfois, en plus des composés majoritaires, les composés minoritaires, même en petite quantité, sont déterminants pour induire une activité biologique (Maggio et al., 2019), indiquant une éventuelle interaction synergique entre les constituants (Badalamenti et al., 2022).

4. Etude de l'activité anti-inflammatoire

4.1. *In vitro* : Test d'inhibition de la dénaturation des protéines BSA

La dénaturation des protéines est une source reconnue d'inflammation. C'est un processus dans lequel les protéines ont perdu leurs structures tertiaires et secondaires ainsi que leurs fonctions biologiques (Boukhatem et al., 2020).

La dénaturation des protéines tissulaires est l'une des causes de maladies inflammatoires. Par conséquent, la capacité d'une substance à inhiber la dénaturation d'une protéine signifie un potentiel apparent d'activité anti-inflammatoire. La production d'auto-antigène dans certaines maladies inflammatoires peut être due à la dénaturation des protéines, à la lyse membranaire et à l'action des protéinases. On peut donc dire que la dénaturation des protéines tissulaires est un marqueur des maladies inflammatoires (Belkhodja et al., 2021).

Les variations d'inhibition de la dénaturation des protéines de huiles essentielle de *Thymus vulgaris* et *Laurus nobilis*, et de diclofenac à différentes concentrations sont représenté dans la figure 36.

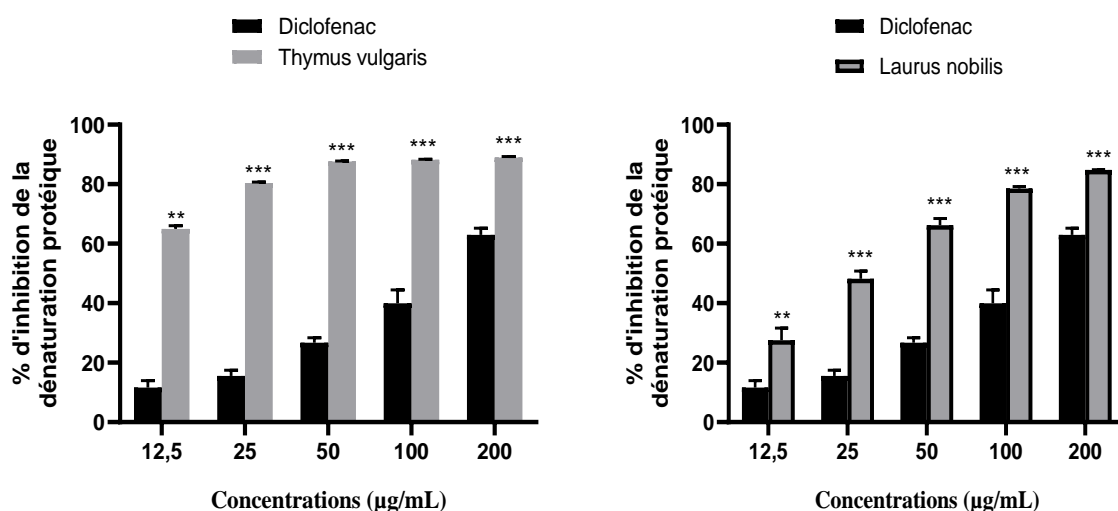


Figure 36. Effet des huiles essentielles de *Thymus vulgaris* (a) et du *Laurus nobilis* (b) sur l'inhibition de la dénaturation de la BSA en comparaison avec le diclofénac à différentes concentrations.

A partir des résultats obtenus dans la figure 36, le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de la BSA augmentait de manière concentration dépendante en présence des deux huiles essentielles, de même pour le diclofenac. Ces résultats suggèrent que les huiles essentielles donnent une inhibition importante de dénaturation de BSA à 200µg/ml, avec un pourcentage d'inhibition de 88,99%, 84,8%, et 62,92% pour HE de *T.vulgaris*, HE de *L.nobilis* et le diclofenac respectivement. Selon l'étude statistique, les deux HE sont plus efficace que le Diclofenac car ils présentent des % d'inhibition très significativement supérieur à toutes les concentrations testées.

Nos résultats sont en parfait accord avec les résultats obtenus par Boukhatem et al. (2020) qui montrent le pouvoir d'inhibition de huile essentielle de *T.vulgaris*. Ils ont noté que la fraction riche en carvacrol présentait une inhibition maximale de dénaturation de BSA.

De plus les résultats obtenus par Belkhodja et al. (2021) montrent que la présence de limonène, acétate de linalyle, β-trans-caryophyllène, 1,8-cinéole, p cymène, thymol, dans les huiles essentielles montre une forte inhibition de la dénaturation de macromolécules telles que les protéines. Les résultats de CG-MS, assurent la présence de ces composés dans nos huiles essentielles et expliquent de ce fait le bon pouvoir inhibiteur de la dénaturation de la BSA obtenu avec ces deux HE.

Les principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens auraient la capacité d'inhiber la dénaturation des protéines (Henneh *et al.*, 2018) en plus de leur capacité à empêcher la production des prostaglandines endogènes en bloquant l'enzyme COX. Par conséquent, la capacité d'un extrait végétal ou HE à empêcher la dénaturation des protéines le rend éventuellement utile pour le développement de remèdes anti-inflammatoires.

4.2. In vivo : Effet anti-inflammatoire contre l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris

L'œdème de l'oreille de rat induit par xylène est un test largement utilisé pour déterminer l'activité anti-inflammatoire et constitue un modèle animal simple pour l'évaluation de l'inflammation sans blessure ou dommage à l'oreille enflammée. Nous avons testé sur ce modèle l'effet d'une dose unique de 50mg/kg par voie orale des huiles essentielles étudiées pendant une heure de traitement. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux de l'indométacine aux mêmes doses.

Le tableau 11 montre l'évolution de volume de l'œdème induit par le xylène en absence et en présence de traitement par l'indométacine 25mg/kg et 50mg/kg, et les huiles essentielles de *Thymus vulgaris* et du *Laurus nobilis* aux doses 25 et 50 mg/kg chez la souris.

Le tableau 11. Le volume de l'œdème induit par le xylène en absence et en présence de traitement par l'indométacine 25 mg/kg et 50 mg/kg, et les huiles essentielles de *Thymus vulgaris* et du *Laurus nobilis* aux doses 25 et 50 mg/kg chez la souris.

Traitements	Volume de l'œdème (mm)		
	Avant	30mn	60mn
Témoin	0.12±0.0017	0,64±0,11	0,18±0.03
<i>Thymus vulgaris</i> 25mg/kg 50mg/kg	0.14 ± 0.025 0.14 ± 0.025	0.28±0.06***# 0.20±0.037***#	0.18±0.043ns 0.17±0.025ns
<i>Laurus nobilis</i> 25mg/kg 50mg/kg	0.096±0.020 0.10±0.014	0.20±0.054***ns 0.16±0.004***#	0.13±0.009*# 0.13±0.008*#
L'indométacine 25mg/kg 50mg/kg	0.13 ±0.01 0.13± 0.034	0.23±0.01*** 0.19±0.0014***	0.17±0.007 ns 0.18±0.025 ns

Nous avons testé sur les souris l'effet d'une dose unique de 50mg/kg et 25mg/kg par voie orale des huiles de *Thymus vulgaris* et *Laurus nobilis* pendant une heure de traitement. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux de l'indométacine (25mg/kg) et 50mg/kg et chaque 30 min nous avons mesuré le volume de l'œdème par le pied à coulisse.

Le tableau 11 montre l'évolution de volume de l'œdème induit par le xylène en absence et en présence de traitement par l'indométacine (20 mg/kg), et les huiles de *Thymus vulgaris* et *Laurus nobilis* à la dose de 50 mg/kg et 25mg/kg.

L'administration de l'indométacine comme anti-inflammatoire de référence à la dose de 25 mg/kg induit une diminution du diamètre de l'œdème de la souris. L'épaisseur de l'œdème après 30 min passe de 0.23±0.01mm ; après 60 min l'épaisseur a été estimée 0.17±0.007mm contre 0,64±0,11mm (30min) ; 0,18±0.03mm (60min) enregistrés chez le témoin.

Après 30 min, les huiles essentielles de *Thymus vulgaris* et *Laurus nobilis* dans la dose 25% montre respectivement un pourcentage d'inhibition de 83.62±0.86%, 84.71±9.42% par contre le pourcentage d'inhibition de l'indométacine a été estimé par 98.85±1.99%. Les huiles essentielles présentent une activité anti-inflammatoire comparable à celle de l'indométacine.

4.3. *In vivo* : Effet anti-inflammatoire contre l'œdème plantaire induit par le formaldéhyde chez la souris

L'injection d'une solution formaldéhyde à 10 % dans la région sous-plantaire a provoqué un gonflement de la patte de la souris. Ainsi, l'évaluation de l'effet anti-inflammatoire était basée sur le suivi de l'œdème en mesurant l'épaisseur de la patte de la souris traité.

Le tableau 12 montre l'évolution de volume de l'œdème plantaire induit par le formol en absence et en présence de traitement par l'indométacine 25mg/kg et 50mg/kg, et les huiles essentielles de *T.vulgaris* et de *L.nobilis* aux doses 25 et 50 mg/kg chez la souris.

Le tableau 12. Le volume de l'œdème plantaire induit par le formol en absence et en présence de traitement par l'indométacine 25 mg/kg et 50 mg/kg, et les huiles essentielles de *Thymus vulgaris* et du *Laurus nobilis* aux doses 25 et 50 mg/kg chez la souris.

Traitements	Volume de l'œdème (mm)				
	Avant	30mn	60mn	90mn	120mn
Témoin	0,77±0,09	2,12±0,05	2,31±0,07	2,72±0,06	2,99±0,025
<i>T. vulgaris</i>					
25mg/kg	0,81±0,12	0,90±0,07***##	1,88±0,22**	2,15±0,09**	2,14±0,34***ns
50mg/kg	0,69±0,07	0,86±0,11***##	2,15±0,18**	2,15±0,1**	2,06±0,035***ns
<i>L.nobilis</i>					
25mg/kg	0,79±0,03	0,98±0,10***##	2,57±0,58**	2,47±0,23**	1,59±0,35***##
50mg/kg	0,72±0,14	0,9±0,21***##	2,61±0,28**	2,4±0,073**	1,64±0,10***##
Diclofenac					
25mg/kg	0,73±0,11	1,41±0,14***	1,89±0,40**	2,086±0,20**	2,21±0,56***
50mg/kg	0,59±0,10	1,15±0,16***	1,63±0,20***	2,08±0,13**	2,01±0,19***

Après l'administration de solution saline, le formol a provoqué une augmentation significative de l'épaisseur de la patte de la souris à 30mn, 60mn, 90mn et 120mn (2,12±0,05mm, 2,31±0,07mm, 2,72±0,06mm et 2,99±0,025mm respectivement). Tandis que, l'huile essentielle *T.vulgaris* ou *L.nobilis* (25mg/kg) a empêché une augmentation très significative ($p < 0,01$) après 60mn de traitement (1,88±0,22mm *T.vulgaris*) et (2,57±0,58mm *L.nobilis*) le même effet nous avons observé avec une dose de 50mg/kg des huiles essentielles par rapport au témoin. Concernant le médicament Diclofenac, les résultats ont montré une valeur de 1,41±0,14mm à 25mg/kg et 1,15±0,16mm à 50mg/kg après 30 mn (tableau 32).

Après 120mn de traitement avec l'huile essentielle de *T.vulgaris* et *L.nobilis*, il a été enregistré une diminution de l'épaisseur de la patte qui atteint respectivement 2,065±0,035mm et 1,64±0,10mm à 50mg/kg par rapport au groupe traité avec du sérum physiologique. Par contre au médicament la diminution a été enregistrée sauf à la dose de 50mg/kg.

Le mécanisme moléculaire et cellulaire par lequel le xylène induit l'inflammation fait intervenir des neurones sensoriels sensibles à la capsaïcine qui suite à une stimulation, libèrent un nombre de médiateurs pouvant initier la réponse inflammatoire ; ce phénomène connu sous le nom d'inflammation neurogène (Richardson et al., 2002 ; Karbab et al., 2020). Le test au formol qui est sensible aux différentes classes de médicaments analgésiques comporte deux phases distinctes, reflétant différents types de douleur. La phase précoce (douleur initiale) reflète un effet direct du formol sur les nocicepteurs (douleur neurogène) tandis que la phase tardive reflète une lésion tissulaire ou une douleur inflammatoire. Dans le test au formol, plusieurs médiateurs tels que l'histamine, la kinine, la sérotonine et les prostaglandines sont libérés des cellules endommagées qui participent à la réponse inflammatoire et sont capables de stimuler les nocicepteurs et l'induction de la douleur (Taherian et al., 2009).

A partir de nos résultats on peut dire que l'activité anti inflammatoire de l'huile de *Thymus vulgaris* s'explique par leur composition. Selon Silva et al., (2012) le Carvacrol agit sur différentes cibles pharmacologiques, interférant probablement dans la libération et/ou la synthèse de médiateurs inflammatoires, tels que les prostanoïdes. L'activité maximale de la plante étant observé après une heure d'expérimentation au moment de la libération des prostaglandines dans le site inflammatoire, pourrait s'expliquer par la présence au sein de cette plante, des inhibiteurs de la cyclooxygénase qui conduiraient à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Ce résultat confère à la plante un mécanisme d'action anti inflammatoire semblable à celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens et pourrait s'expliquée par la présence des composés bioactifs tels que les composés phénoliques.

D'un autre cotée et selon (John et al., 2021) le 1,8-cinéole (Eucalyptol) qui présente de puissants effets anti-inflammatoires. Ce dernier aussi inhibe la production de diverses cytokines et autres médiateurs inflammatoires, impliqués dans plusieurs mécanismes (Juergens et al., 2014). Cela explique l'efficacité anti-inflammatoire d'huile de *Laurus nobilis* contre l'œdème de l'oreille (John et al., 2021).

5. Activité analgésique : inhibition des torsions abdominales induites par l'acide acétique chez la souris.

Les variations de l'effet analgésique des huiles essentielles de *Thymus vulgaris* et de *Laurus nobilis* contre les contorsions abdominales induites par l'acide acétique chez la souris en comparaison avec l'aspirine sont représentées dans la figure 37.

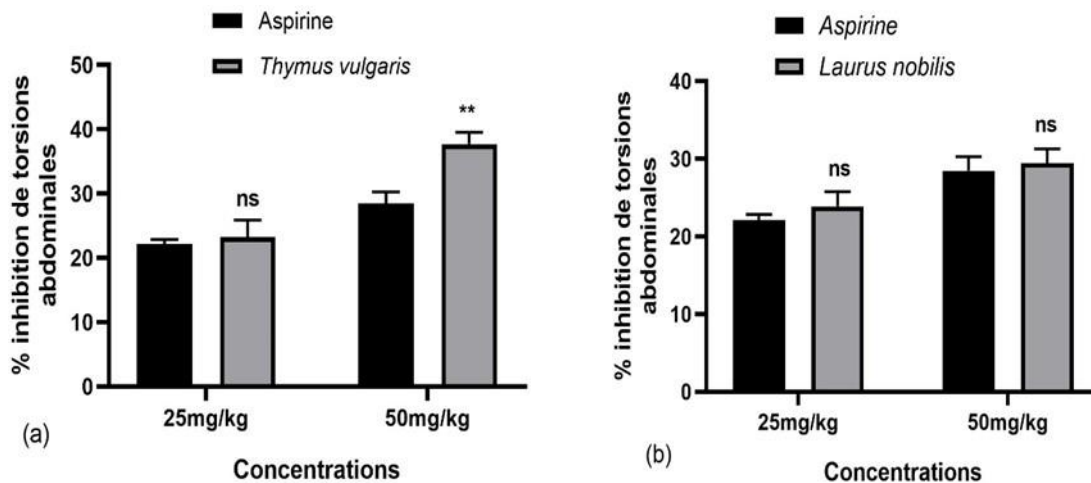


Figure 37. Effet antalgique des huiles essentielles de *Thymus vulgaris* (a) et de *Laurus nobilis* (b) contre les crampes abdominales induites par l'acide acétique chez la souris en comparaison avec l'aspirine.

La figure 37 (a) montre que l'HE de *Thymus vulgaris* présente une activité analgésique contre les crampes abdominales induite par l'acide acétique. Cette augmentation est perceptible sur les deux dose 25mg/kg et 50mg/kg dans le huile de *T.vulgaris* et l'aspirine avec un pourcentage d'inhibition estimé par 23.16 ± 1.84 % et 22.10 ± 0.74 % respectivement dans la dose 25mg/kg et 37.68 ± 2.71 % et 28.49 ± 1.77 % estimé sur la dose 50mg/kg. La figure 1 a révèlent que cet huile présente un effet antalgique considérable contre les crampes induites par l'acide acétique chez la souris de manière dose-dépendante par rapport à l'aspirine lorsque la concentration de huile augmenté le pourcentage d'inhibition augmenté

La figure 37 (b) représenté l'inhibition des crampes abdominales induit par l'acide acétique dans l'aspirine et l'huile de *Laurus nobilis* on observe que il y a une augmentation efficace de l'inhibition crampes abdominales de manière dose dépendant. Cette augmentation est remarquable sur les deux dose 25mg/kg et 50mg/kg par un pourcentage d'inhibition estime dans le huile de *L.nobilis* et l'aspirine dans la dose 25mg/kg par 23.86 ± 1.91 % et 22.10 ± 0.74 % respectivement.

L'effet analgésique est détecté par le test à l'acide acétique. L'injection de l'acide acétique induit une douleur périphérique qui résulte d'une lésion tissulaire responsable d'une augmentation de la libération de nombreux médiateurs chimiques tels que l'histamine, la prostaglandine et la sérotonine, la bradykinine et l'acétylcholine dans le liquide intrapéritonéale, qui vont stimuler les récepteurs nociceptifs situés au niveau péritonéale. Il en résulte une douleur plus tardive et diffuse qui se manifeste chez les souris par un mouvement d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorso-abdominale (Chatteriahi et al., 2011).

Dans notre étude, le prétraitement des souris avec l'huile de *Thymus vulgaris* a provoqué une inhibition significative des contorsions. Cela peut suggérer la capacité d'huile à inhiber la perméabilité vasculaire et peut moduler l'amplitude de la réponse inflammatoire, ce qui peut expliquer ses effets analgésiques.

Donc l'huile de *Thymus vulgaris* et celui de *Laurus nobilis* exercent à la fois des activités analgésiques comme dans le cas de l'aspirine, probablement en inhibant la cyclooxygénase (Carey et al. 2008), qui est responsable de la production de pro-inflammatoires prostaglandines. Ces résultats suggèrent que l'huile *Thymus vulgaris* peut efficacement inhiber l'inflammation aiguë puis la douleur par rapports à *Laurus nobilis*.

6. Evaluation de l'effet antidiabétique des huiles essentielles de *Laurus nobilis* et *Thymus vulgaris*

6.1. Etude *in vitro* : effet sur l'activité de l'alpha amylase

L'inhibition de l' α -amylase bloque le processus de la dégradation des oligosaccharides, stoppant la digestion des carbohydrates, et permettant ainsi de contrôler le niveau du glucose dans le sang chez les diabétiques. Cette effet inhibiteurs d' α -amylases salivaire est bénéfique pour la santé qui attire l'attention de plusieurs chercheurs et des firmes pharmaceutiques pour développer et enrichir la classe thérapeutique des médicaments anti diabète type II à partir des molécules bioactives des plantes médicinales. Dans ce sens nous avons évalué l'effet des HE étudiées sur l'activité de l' α -amylase.

La figure 38 et le tableau 13 résument les résultats de l'évaluation de l'activité inhibitrice des Huiles essentielles étudiées sur l'activité de l' α - amylase pancréatique.

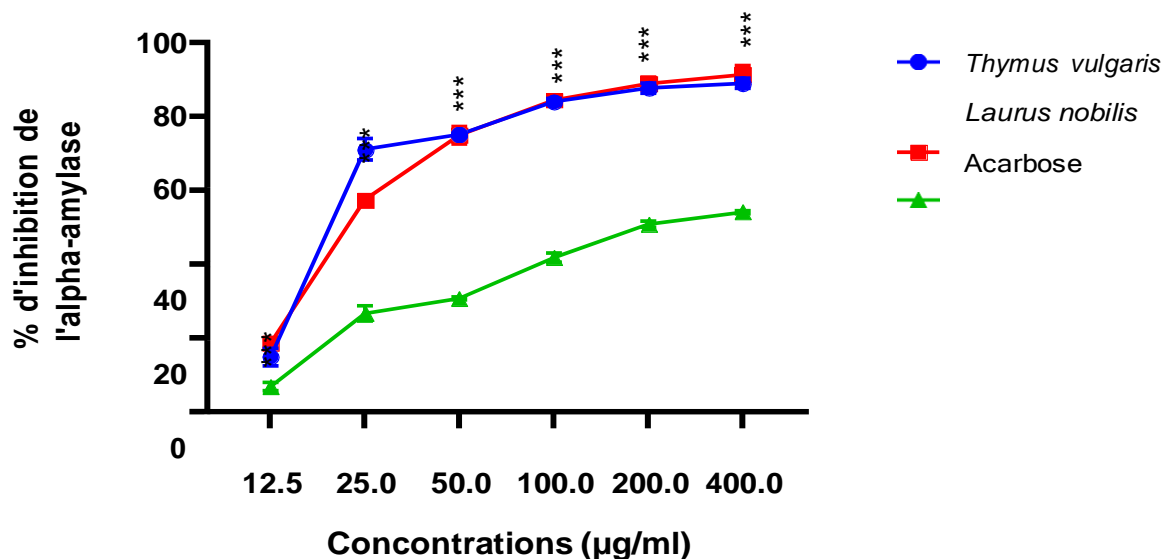


Figure 38. Effet des huiles essentielles de thym et du laurier à différentes concentrations sur l'activité de l' α -amylase.

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * . (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. Comparaison avec l'acarbose.

Tableau 13 : Concentrations inhibitrices 50 (IC50) des huiles essentielles de thym et du laurier pour le test d'inhibition de l'activité de l' α -amylase.

	HE <i>Thymus vulgaris</i>	HE <i>Laurus nobilis</i>	Acarbose
IC50 (µg/ml)	17,401±0,17***	21,710±0,19***	131,70±1,96

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * . (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. Comparaison avec l'acarbose.

Les deux huiles essentielles et l'acarbose présentent un effet inhibiteur concentration-dépendant sur l'activité de l'alpha amylase. Les pourcentages d'inhibition des deux huiles sont supérieurs ($p < 0.01$) à ceux de l'acarbose utilisé comme médicament de référence. A $100\mu\text{g/ml}$, les pourcentages d'inhibition sont de l'ordre de $83,97 \pm 0,83\%$, $84,33 \pm 0,63\%$ et $41,81 \pm 1,24\%$ avec l'huile essentielle de thym, de laurier et l'acarbose respectivement (Tableau 1). Les IC50, sont de l'ordre $17,401 \pm 0,17\mu\text{g/ml}$ pour le thym ; $21,710 \pm 0,19\mu\text{g/ml}$ pour le Laurier et $131,70 \pm 1,96\mu\text{g/ml}$ obtenu avec l'acarbose.

Les inhibiteurs d'enzyme peuvent agir selon des mécanismes variés, en se combinant soit avec l'enzyme (compétitive avec le substrat ou incompétitive), soit avec le complexe enzyme substrat (non compétitive), soit avec le substrat lui-même (Weinman et al., 2004).

Les résultats de Ali, (2021), suggèrent que l'activité antidiabétique de l'huile essentielle de *T. vulgaris* a montré une puissante inhibition de l'enzyme α -glucosidase avec une valeur IC50 de $125,1 \pm 4,25\mu\text{g/ml}$. Dans notre étude, les huiles essentielles *Thymus vulgaris* et *Laurus nobilis* possèdent un fort effet inhibiteur sur l'activité de l'alpha amylase. De nombreuses études ont rapporté que les composés phénoliques jouent un rôle dans la médiation de l'inhibition de l' α -amylase (Shori, 2015). L'effet inhibiteur pourrait être dû à la richesse des HE en composés terpéniques.

6.2. Etude *in vivo*

6.2.1. Induction du diabète

Le suivi de la glycémie à jeun des rats témoins et ceux traités par l'Alloxane à 10mg/kg a été enregistré chaque jour pendant 3 jours. Les résultats obtenus au 3ème jour sont illustrés dans le tableau 14.

Tableau 14. Glycémie à jeun des rats témoins et ceux rendus diabétiques après 72h du traitement par l'Alloxane.

Traitement	Lot 1. Témoins	Lot 2. Diabétiques
Glycémie à jeun (mg/ml)	$1,243 \pm 0,180$	$4,350 \pm 0,449$ ***

Test de student : ($P > 0.5$), différence non significative ns. ($p < 0.05$), différence significative * . ($p < 0.01$), différence très significative **. ($p < 0.001$), différence très hautement significative ***. Comparaison avec le témoin.

Les résultats montrent que les rats traités par l'Alloxane présentent une augmentation permanente très hautement significative de la glycémie de $4,350 \pm 0,449\text{g/l}$ par rapport aux

témoins qui ont une glycémie de 1,243±0g/l. Les animaux qui présentaient une glycémie à jeun supérieure à 1.80 g/l étaient considérés comme des rats diabétiques et seront inclus dans l'étude selon (Manickam et al., 2013). Dans notre étude tous les animaux présentent une glycémie supérieure à 4g/L.

6.2.2. Variation de la glycémie sous l'effet des différents traitements

Le tableau 15 résume l'effet de l'HE de *L. nobilis* et du *T. vulgaris* à 50mg/kg sur la glycémie à jeun des rats rendus diabétiques par l'Alloxane, en comparaison avec le l'antidiabétique Gliclazide à 10mg/kg.

Tableau 15. Effet de l'HE de *L. nobilis* et du *T. vulgaris* à 50mg/kg sur la glycémie à jeun des rats rendus diabétiques par l'Alloxane, en comparaison avec le l'antidiabétique Gliclazide à 10mg/kg.

	<i>Témoin normal</i>	<i>Témoin Diabétique</i>	<i>HE Thymus vulgaris</i>	<i>HE Laurus nobilis</i>	<i>Gliclazide</i>
Avant traitement J0	1,243±0,180	4,633±0,950	4,53±0,315	4,3±0,127	4,156±0,644
2h après le traitement	0,956±0,151 *	4,463±0,646 ns	2,22±0,421 ***###	1,823±0,075 ***###	1,573±0,219 ***###
5j après le traitement	1,365±0,190 ns	3,935±1,039 *	1,215±1,096 *** ###	1,395±0,049 *** ###	1,565±0,190 *** ###

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * . (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. # Comparaison avec le lot diabétique.

* Comparaison avec le meme lot en fonction du temps.

Les rats diabétiques, présentent une glycémie (4,633±0,950g/l) très significativement supérieures à celle des rats normaux (1,243±0,180g/l). L'administration orale des huiles essentielles de *T. vulgaris* et de *L. nobilis* à 50mg/kg conduit à une réduction hautement significative (p<0.001) de la glycémie à partir de la 2ème heure après traitement, qui atteint 49% avec le thym et 42% avec le laurier, par rapport aux taux de la glycémie avant traitement (J0).

Le traitement des rats diabétiques par le Gliclazide à 10mg/kg a entraîné une diminution hautement significative de la glycémie de qui a atteint 37 % par rapport aux taux avant traitement. Après 5jour du traitement, on a enregistré une réduction très hautement significative de la glycémie sous l'effet des huiles essentielles, et de l'antidiabétique par rapport aux rat diabétiques non traités. La glycémie passe de 3,935±1,039g/l chez le témoin diabétique à

1,215±1,096 g/l sous l'effet de l'HE du thym. Il y a une réduction de la glycémie par un facteur de 3,24 avec le thym, de 2.82 avec le laurier et de 2.51 avec le gliclazide. Les deux HE donnent un effet meilleur par rapport à l'antidiabétique de référence.

6.2.3. Variations de l'insulinémie

Le tableau 16 résume l'effet de l'HE de *L. nobilis* et du *T. vulgaris* à 50mg/kg sur l'insulinémie à jeun des rats rendus diabétiques par l'Alloxane, en comparaison avec le l'antidiabétique Gliclazide à 10mg/kg.

Tableau 16. Effet de l'HE de *L. nobilis* et du *T. vulgaris* à 50mg/kg sur l'insulinémie à jeun des rats rendus diabétiques par l'Alloxane, en comparaison avec le l'antidiabétique Gliclazide à 10mg/kg.

	<i>Témoin -</i>	<i>Témoin +</i>	<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Laurus nobilis</i>	<i>Gliclazide</i>
Insulinémie	23,50±	20±0.2**	25.18±1.4***	27.52±0.8***	27.46±1.2***
% Augmentation	100	-14.89%	+25.9%	+37.6%	+37.3%

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * . (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***.

Les rats témoins diabétiques ont montré une diminution très significative (14.89 %) du niveau d'insuline plasmatique par rapport aux rats témoins normaux. Par contre, les rats diabétiques traités avec l'HE de thym, du laurier ou par le gliclazide ont montré une augmentation hautement significative (P<0.001) de l'insuline plasmatique qui atteint 25.9%, 37.6% et 37.3% respectivement par rapport au témoin diabétique.

Les plantes médicinales ont été utilisées depuis longtemps dans le traitement du diabète. Selon notre enquête réalisée à Jijel, le thym et laurier sont largement utilisés en médecine traditionnelle par les patients diabétiques pour atténuer hyperglycémie.

Dans la présente étude, l'administration d'Alloxane, a entraîné une hyperglycémie importante et une hypoinsulinémie. L'Alloxane induit le diabète par des dommages aux cellules pancréatiques médiés par la génération de radicaux libres d'oxygène cytotoxiques. La cible principale de ces radicaux libres est l'ADN des cellules pancréatiques provoquant la fragmentation de l'ADN (Shankar et al., 2007). L'administration d'Alloxane a entraîné, comme prévu, une hyperglycémie significative avec une hypoinsulinémie. L'Alloxane, un analogue cytotoxique du glucose, provoque un état de diabète insulino-dépendant par sa capacité à induire formation d'espèces

réactives de l'oxygène (ROS), conduisant à une nécrose sélective des cellules bêta pancréatiques (Lenzen, 2008).

Après cinq jours de traitement, les HE de *T.vulgaris*, de *L.nobilis* réduisent significativement les taux de glucose sanguin par rapport aux rats témoins diabétiques. Les rats diabétiques non traités, quant à eux, souffraient d'une altération persistante de la glycémie. En complément de nos résultats, des études antérieures ont rapporté que les extraits de *T. vulgaris* et de *L. nobilis* possèdent une puissante activité antidiabétique en raison de sa teneur élevée en composés phénoliques (Dessalegn et al., 2019 ; Mohammed et al., 2021).

Nos résultats montrent également que l'HE de *T.vulgaris* et *L.nobilis* ont augmenté de manière hautement significative les taux plasmatiques d'insuline par rapport aux rats diabétiques. Cet effet pourrait être dû aux molécules bioactives présentes dans les HEs testées, qui stimulent la sécrétion d'insuline ou protègent les cellules β fonctionnelles intactes d'une nouvelle détérioration, de sorte qu'elles restent actives et continuent à produire de l'insuline.

6.2.4. Influence du traitement sur l'évolution du poids corporel des animaux

L'évolution du poids corporelle des animaux à la fin des traitements est représentée dans la figure 39 ci-dessous.

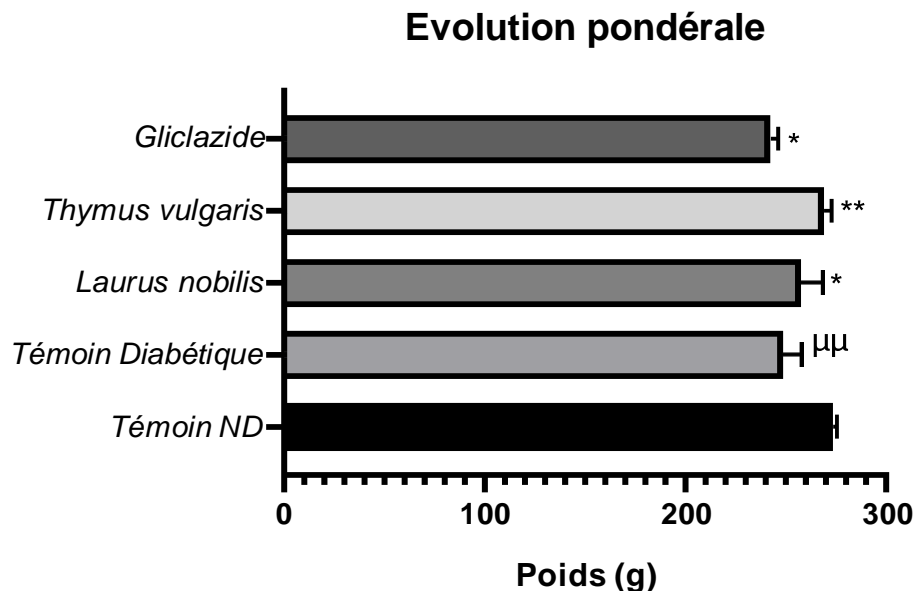


Figure 39. Effets des huiles essentielles du laurier et du thym à 50mg/kg et du Gliclazide à 10 mg/kg sur poids corporel des rats diabétiques.

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * . (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. Comparaison avec le témoin normal.

* comparaison avec le diabétique.

Au début de l'expérimentation, les animaux pèsent en moyenne ($250 \pm 3,2$ g). Les résultats obtenus ont montré une diminution très significative ($p < 0.01$) du poids corporel des animaux du groupe témoin diabétique ($248,66 \pm 9,106$ g) contre ($273,5 \pm 2,12$ g) du témoin normal non diabétique. Par ailleurs, les rats diabétiques traités par les huiles essentielles de *Laurus nobilis* et du *Thymus vulgaris* présentent une augmentation significative ($p < 0.05$) et très significative ($p < 0.01$) du poids corporel respectivement. Les poids sont de l'ordre de $269 \pm 3,94$ g et $257,5 \pm 10,60$ g respectivement. Le médicament anti-diabétique Diamicron a conduit à une réduction significative du poids corporel des animaux ($242,5 \pm 3,81$ g).

Il a été suggéré que les polyphénols pourraient induire une perte de poids par l'inhibition de la digestion et de l'absorption des glucides et des lipides, entraînant une digestion et une absorption réduite de ces macronutriments et un apport calorique diminué. Cette propriété attribuée à certains polyphénols a suscité beaucoup d'intérêt, étant donné l'épidémie d'obésité à laquelle la société fait face et son rôle dans le développement du diabète de type 2 (Hanhineva et al., 2010).

Les inhibiteurs d'enzyme peuvent agir en se combinant soit avec l'enzyme (compétitive avec le substrat ou incompétitive), soit avec le complexe enzyme substrat (non compétitive), soit avec le substrat lui-même (Weinman et al., 2004).

6.2.5. Evaluation du stress oxydant pancréatique

6.2.5.1. Variation des taux du malondialdéhyde (MDA)

Le MDA est un biomarqueur important de la peroxydation des lipides, qui a été associé à la pathogenèse de divers troubles parmi lesquels l'inflammation, le cancer, l'athérosclérose, le diabète sucré, la maladie d'Alzheimer, ainsi que la dégradation des lysosomes et le gonflement et la désintégration des mitochondries (Arika et al, 2019).

Les rats diabétiques ont montré une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) de le MDA par rapport aux rats témoins. Le taux de MDA pancréatique diminue de façon hautement significative chez les rats traités par huile essentielle de *T. vulgaris* ou *L. nobilis* qui atteint 60% et 41% par rapport aux rats diabétiques respectivement. Par rapport aux rats traités par gliclazide on observe une réduction de façon hautement significative ($p < 0,001$) de la peroxydation lipidique, par rapport aux rats diabétiques.

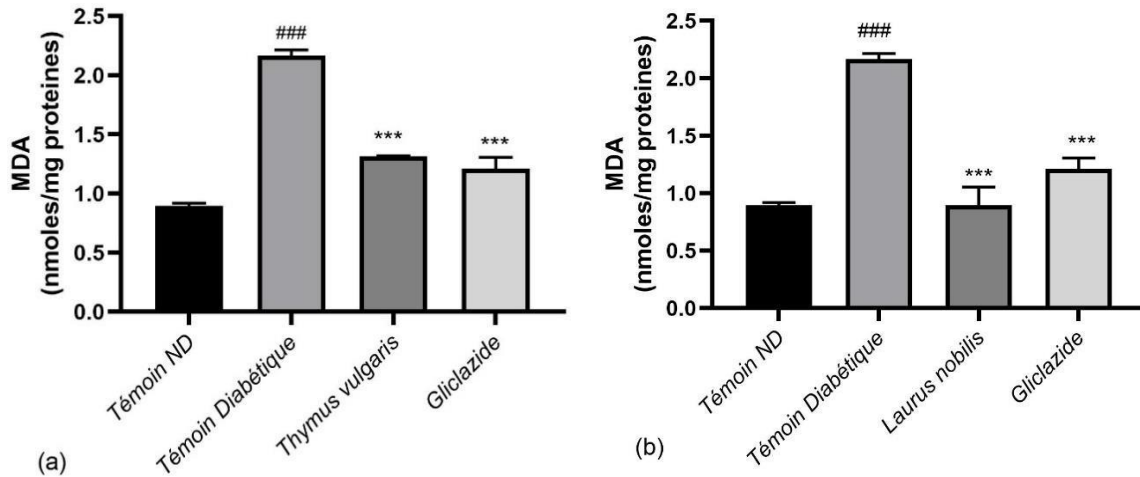


Figure 40. Variation des taux du MDA pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), ou l’huile essentielle de *Thymus vulgaris*, et *Laurus nobilis* à (50mg/kg).

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * . (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. # Comparaison avec le témoin normal. * comparaison avec le diabétique.

L’inhibition de la peroxydation lipidique lors de l’administration par les HE, pourrait être due à la captation des molécules du MDA par les principes actifs des HE ou bien à l’inhibition des réactions en chaîne de la peroxydation lipidique (Kebsa, 2006).

6.2.5.2. La glutathion peroxydase (GPx)

D’après les résultats obtenus, nous avons observé que les rats diabétiques présentent une diminution hautement significative de l’activité enzymatique de la GPx estimée à (64,90%), l’AE est de $87,85 \pm 0,57$ UI/mg de protéines contre $250,35 \pm 0,40$ UI/mg de protéines enregistrées chez le témoin normal (Figure 41).

L’activité enzymatique de la GPx augmente de façon très significative chez les rats diabétiques traités par laurier ($123,49 \pm 0,57$ UI/mg de protéines), par le thym ($104,61 \pm 0,87$ UI/mg de protéines) ou par le gliclazide ($112,63 \pm 1,72$ UI/mg de protéines) contre ($87,85 \pm 0,57$ UI/mg de protéines) obtenue avec le témoin diabétique. Le laurier donne un effet meilleur par rapport au médicament de référence.

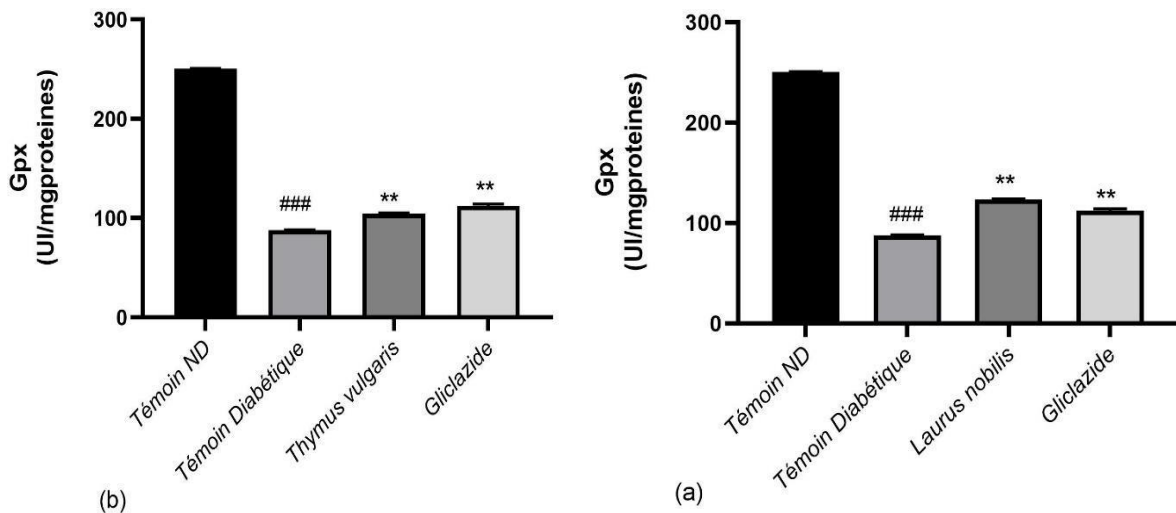


Figure 41. Variation de l'activité enzymatique de la GPx pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), ou l'huile essentielle de *Thymus vulgaris*, et *Laurus nobilis* à (50mg/kg).

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative *. (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. # Comparaison avec le témoin normal. * comparaison avec le diabétique.

6.2.5.3. Activité enzymatique de la catalase (CAT)

La catalase (CAT), est une oxydoréductase qui catalyse la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et dioxygène. Elle est localisée principalement dans le peroxysome, mais elle se trouve aussi dans le cytoplasme de toutes les cellules.

La figure 42 montrent les variations de l'activité enzymatique de la catalase pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), l'huile essentielle de *Thymus vulgaris*, ou celui de *Laurus nobilis* à (50mg/kg).

A partir des résultats, nous avons constaté une réduction significative de 33.33% de l'activité enzymatique de la catalase pancréatique chez le groupe des rats diabétique ($0,10 \pm 0,00316$ U/g de protéine) par rapport aux témoins ($0,15 \pm 0,008$) (U/min/mg de protéine). Par contre, l'activité enzymatique de la catalase (CAT), a été augmenté de façon hautement significative (p<0.001), sous l'effet de l'HE de *L. nobilis* ($0,34 \pm 0,002$ U/g), de *T. vulgaris* ($0,17 \pm 0,009$ U/g de protéine), et du Gliclazide ($0,2 \pm 0,002$ U/g).

Ce résultat est peut-être due à la capacité des terpènes de l'huile essentielle à piéger les radicaux libres conduisant de ce fait à conserver le taux et l'activité des enzymes antioxydantes. Les

terpènes et les polyphénols présentent un effet inducteur des mécanismes anti-oxydantes et inhibiteur des mécanismes pro-oxydants au niveau des tissus.

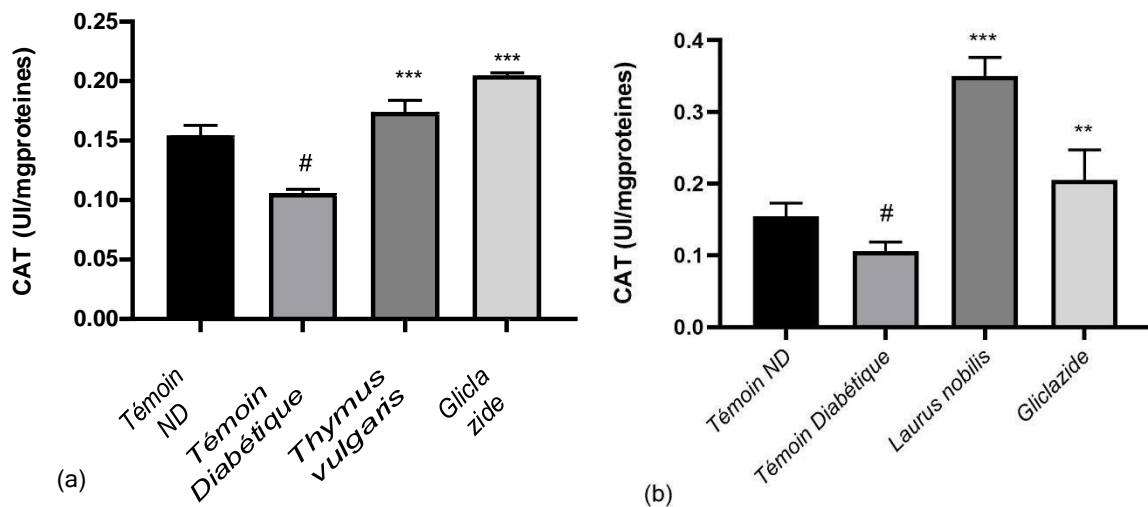


Figure 42. Variation de l'activité enzymatique de la catalase pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), ou l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* (a), et *Laurus nobilis* (b) à (50mg/kg).

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * . (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. # Comparaison avec le témoin normal. * comparaison avec le diabétique.

6.2.5.4.Taux du glutathion (GSH)

La cellule dispose pour sa protection au glutathion, thiol intracellulaire vital qui constitue un acteur essentiel de la défense antioxydante cellulaire en se liant par son pôle SH aux métabolites toxiques. Il joue son rôle antioxydant également en synergie avec les enzymes antioxydants telle que la GPx et la GST (Kebsa., 2006).

Les variations des taux du GSH cytosolique pancréatique après traitement par le Gliclazide à (10mg/kg), ou en cas de prétraitement par les huiles essentielles de *Laurus nobilis* et *Thymus vulgaris* (50mg/kg) pendant 5 jours sont présentées dans la figure 43 ci-dessous.

Les résultats obtenus montrent que les rats diabétiques présentent une diminution hautement significative estimée à 66.34% des taux du glutathion (0.35 ± 0.10 mmol/mg de protéines) par rapport aux témoin normal (1.04 ± 0.15 mmol/mg) de protéines enregistrées chez le témoin. Cela est peut être due à leur consommation dans la neutralisation des radicaux libres issus du traitement par l'alloxane.

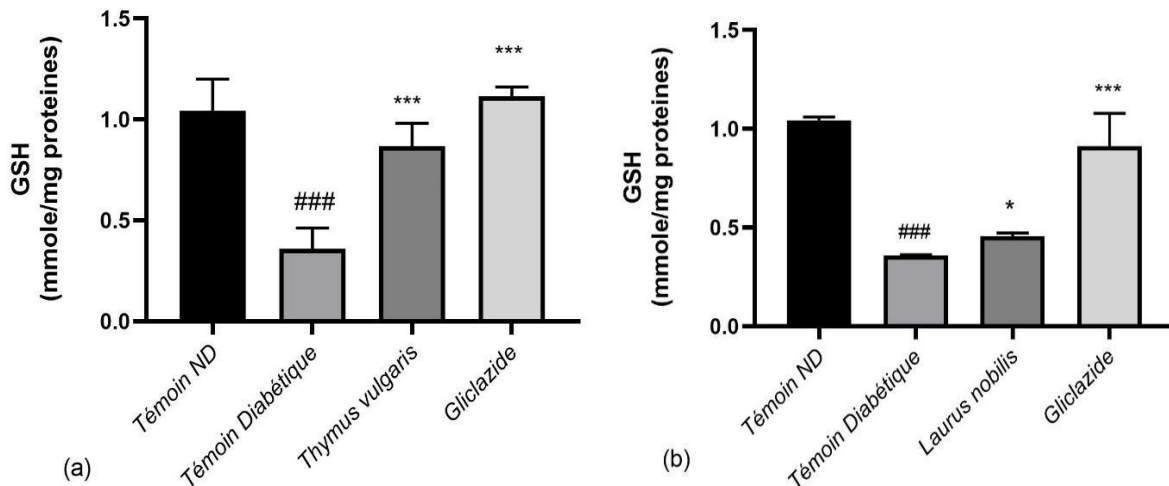


Figure 43. Variation des taux du GSH pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), ou l'huile essentielle de *Thymus vulgaris*, et *Laurus nobilis* à (50mg/kg).

Test de student : (P > 0.5), différence non significative ns. (p < 0.05), différence significative *. (p < 0.01), différence très significative **. (p < 0.001), différence très hautement significative ***. # Comparaison avec le témoin normal. * comparaison avec le diabétique.

Le taux de GSH augmente de façon hautement significative (p < 0.001) chez les rats traitées par l'HE de *T. vulgaris* (0.58 ± 0.11 mmol/mg de protéines) avec un pourcentage de 65.71%, et de façon significative (p < 0.05), chez les rats traitées par l'HE de *L. nobilis* (0.45 ± 0.014 mmol/mg de protéines) avec un pourcentage 28.57%. Aussi on a enregistré une augmentation de 37.14% de l'AE chez les rats traités par le Gliclazide (0.48 ± 0.92 mmol/mg de protéines) en comparaison avec le témoin diabétique. Les composants actifs des HE par leurs effets anti-radicalaires pourraient réduire la consommation du GSH.

6.2.5.5. Evaluation de l'activité enzymatique de la glutathion S-transférase (GST)

Les variations de l'activité enzymatique de la GST pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), ou l'huile essentielle de *thym* et du *laurier* à (50mg/kg) sont représenté dans la figure 44.

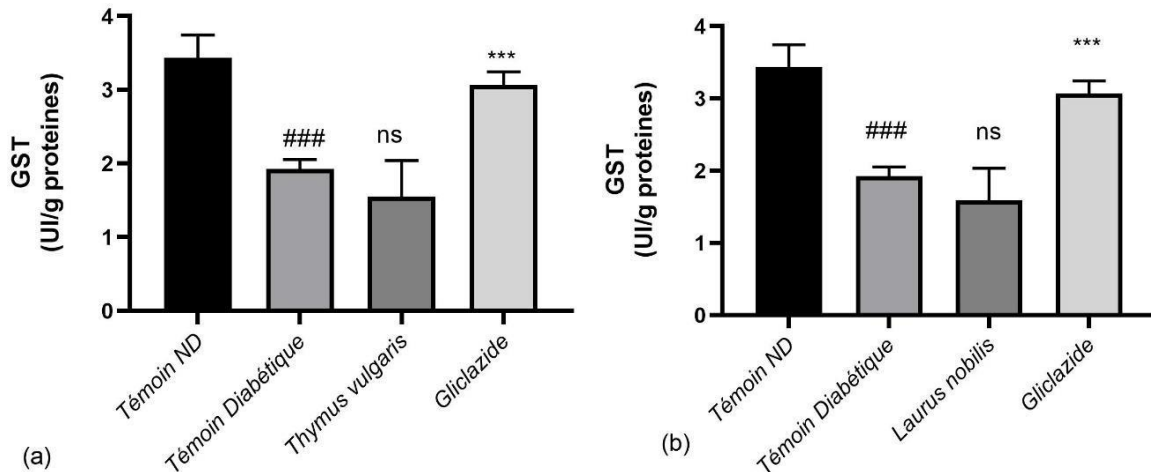


Figure 44. Variation de l'activité enzymatique de la GST pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), ou l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* (a), et *Laurus nobilis* (b) à (50mg/kg).

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p< 0.05), différence significative * . (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. # Comparaison avec le témoin normal. * comparaison avec le diabétique.

Les résultats montrent une réduction très significative (p<0.001) de l'activité enzymatique de la GST (1,92±0,12 UI/g de protéines) contre (3,43±0,030 UI/g de protéines) obtenue avec le témoin normal non diabétique, la réduction est d'ordre de 44,02%.

Le traitement par les huiles essentielles de *T.vulgaris* et *L.nobilis* n'a aucun effet (p>0,05) sur l'activité enzymatique de cette enzyme en comparaison avec le témoin diabétique. Le médicament de référence gliclazide à 10mg/kg a augmenté de façon très significative (p<0.001) l'activité de cette enzyme, cette augmentation est de l'ordre de 59,37% par rapport en témoin diabétique. Le gliclazide a permis de normaliser l'activité de cette enzyme à état normal (3,06±0,17 UI/g de protéines) contre (3,43±0,030 UI/g de protéines) obtenue avec le témoin normal. L'augmentation de l'activité de la GST au niveau pancréatique sous l'effet des HE, est probablement due à l'induction directe de cet enzyme par les terpènes de l'HE ou bien, à l'induction de leur expression génique.

6.2.5.6. Activité enzymatique du superoxyde dismutase SOD

Le métabolisme cellulaire produit à l'état physiologique une variété de radicaux libres dérivés de l'oxygène. Dans certaines conditions pathologiques, ces RLO ainsi que leurs dérivés sont produits de façon excessive. Parmi les RLO, l'anion superoxyde (O^{2o-}) joue un rôle clé dans

l'inflammation en général. L'enzyme superoxyde dismutase (SOD) est impliquée dans la neutralisation de l'O^{2•-} en le transformant en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), évitant ainsi la formation de dérivés plus toxiques comme la peroxynitrite (ONOO⁻) ou le radical hydroxyle (HO[•]) (Afonso et al., 2007).

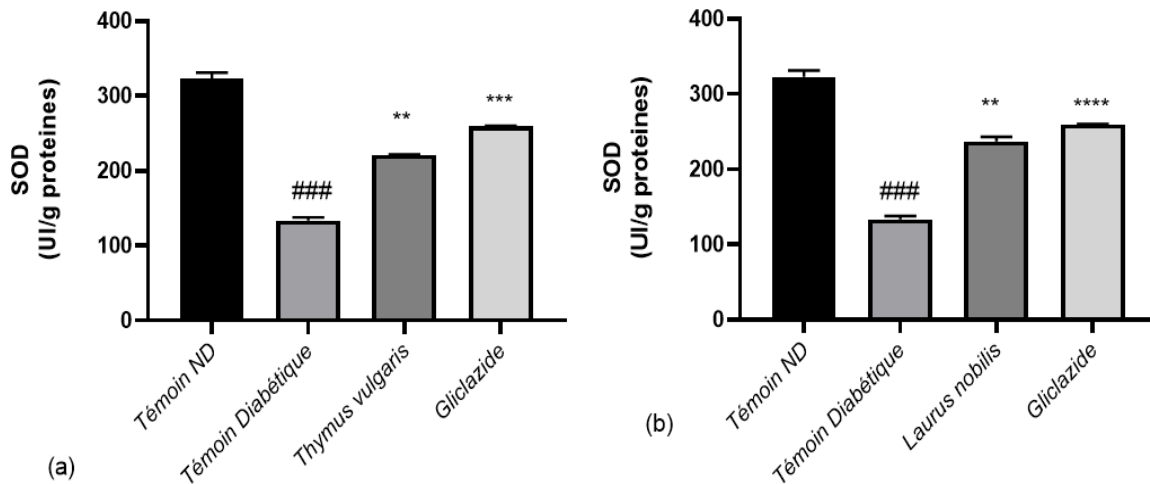


Figure 45. Variation de l'activité enzymatique de la SOD pancréatique après traitement des rats diabétique par le gliclazide (10mg/kg), ou l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* (a), et *Laurus nobilis* (b) à (50mg/kg).

Test de student : (P> 0.5), différence non significative ns. (p<0.05), différence significative * . (p< 0.01), différence très significative **. (p<0.001), différence très hautement significative ***. # Comparaison avec le témoin normal. * comparaison avec le diabétique.

D'après les résultats obtenus, on observe que l'activité de la SOD a augmenté de manière très significative sous l'effet du traitement par l'HE de *Thymus vulgaris* (221,25 ± 0,58 UI/mg de protéines) et *Laurus nobilis* (237,07±6,18 UI/mg de protéines) par rapport au rat diabétique (133,36±4,41 UI/mg de protéines). L'augmentation est de l'ordre 68.55% et 73.45de % respectivement. Une déplétion de 80.41% au niveau de l'AE de la SOD est observée chez les rats diabétiques (259,54±0,58 UI/mg de protéines) par rapport au témoin (133,36±4,41 UI/mg de protéines).

L'administration d'Alloxane entraîne un stress oxydatif; caractérisé par une surproduction des radicaux libres, induisant une peroxydation lipidique suite à l'oxydation des phospholipides membranaires associée à une réduction des systèmes de défense antioxydants non enzymatiques comme le GSH et enzymatique touchants les enzymes antioxydantes (SOD, CAT et GPx) (Wang., 2023).

Des expériences sur les animaux de laboratoires ont montré qu'une faible activité de la catalase CAT et de la SOD était associée aux diabètes (Eddaikra., 2018).

L'hyperglycémie et le stress oxydatif sont étroitement liés au diabète sucré et à ses complications. La théorie du « sol commun » de Ceriello et al., soutient que le stress oxydatif est une caractéristique commune de la résistance à l'insuline, du diabète sucré et des maladies cérébrovasculaires. Dans un corps souffrant de divers stimuli nocifs, il y a une augmentation des radicaux libres et une diminution de l'élimination de ces radicaux qui peuvent perturber l'équilibre du système d'oxydation et du système antioxydant, et endommager les tissus et la fonction. Dans le temps, un débordement de radicaux libres d'oxygène provoque une peroxydation lipidique (LPO), qui augmente les dommages du stress oxydatif par une réaction en chaîne (Long et al., 2012).

L'Alloxane a un effet toxique spécifique sur les cellules bêta des îlots et peut causer des dommages en produisant un radical superoxyde, qui peut endommager l'ADN. Au cours du développement du diabète sucré, le niveau des défenses antioxydantes diminue et la capacité d'élimination des radicaux libres s'affaiblit (Long et al., 2012).

L'utilisation traditionnelle de ces plantes comme agent antidiabétique est vérifié expérimentalement. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour identifier les mécanismes d'action responsables des effets obtenus ainsi que leurs éventuels effets toxicologiques.

6.2.6. Etude histologique

La figure 46 ci-dessous montre les résultats de l'étude histologique microscopique des tissus pancréatiques des rats témoins diabétiques et diabétiques traitées par le Gliclazide (10 mg/ml), les HE de *T.vulgaris* et *L.nobilis* (50mg/kg).

Les pancréas du groupe témoin (figure 46A), montre un aspect histologique normal du tissu et des îlots de Langerhans (Taille normale).

Le groupe diabétique (figure 46B) présente des îlots de Langerhans atrophique, et il existe une dégénérescence et une nécrose (flèches rouges) de certaines cellules des îlots de Langerhans. (cellules β avaient une architecture détériorées et rétrécie).

Les rats traités par HE de *T.vulgaris* et *L.nobilis* ont montré une amélioration de la zone couverte par les îlots de Langerhans et une récupération partielle des îlots, ils ont préservé la masse cellulaire restante de cellules β . (Figure 46 C, D).

Le Gliclazide montre une également une nette amélioration, mais avec une légère dégénérescence (Figure 46E).

Ainsi les deux HE et le gliclazide ont pu protéger les îlots pancréatiques du stress oxydatif et préserver l'intégrité des cellules β du pancréas.

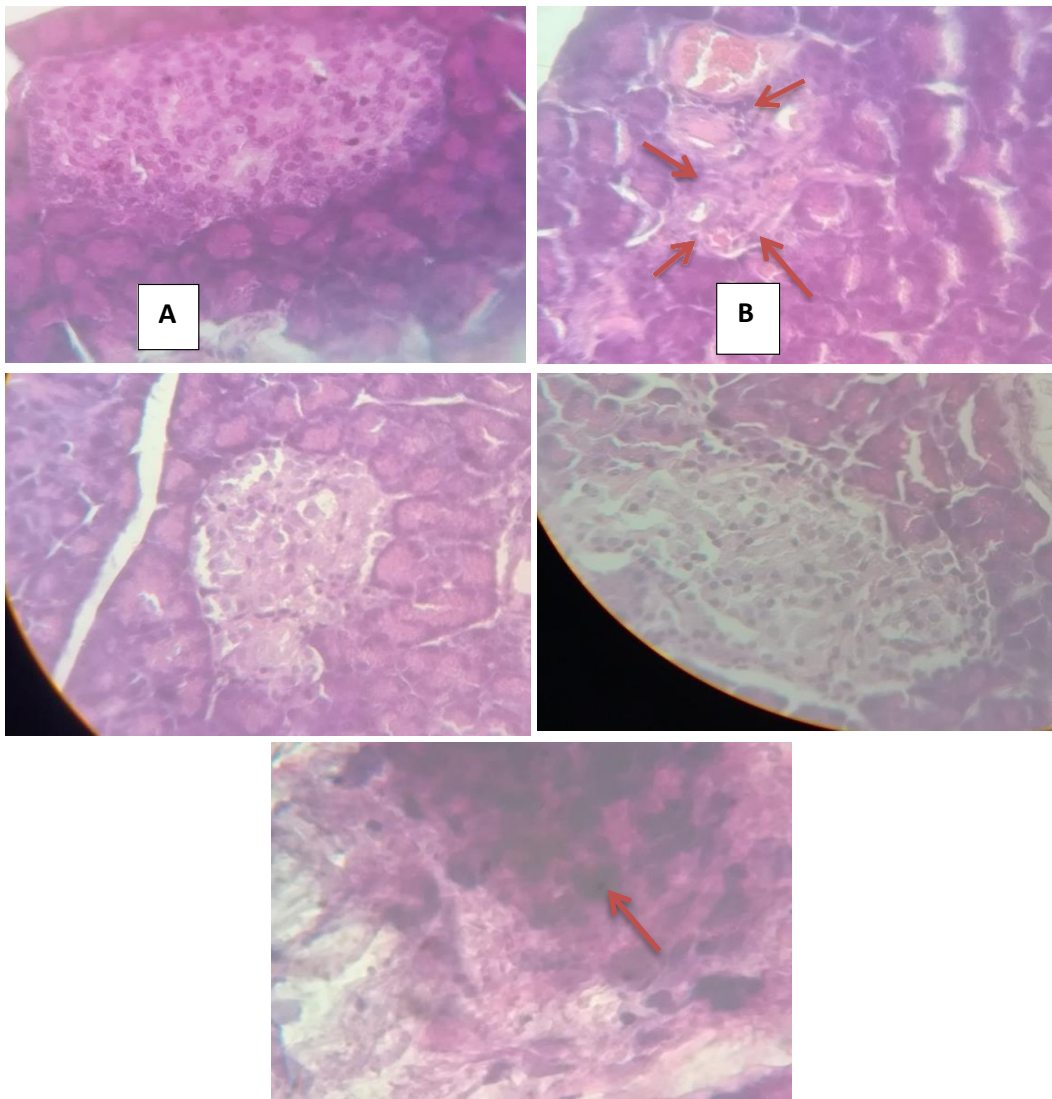


Figure 46. Coupes histologiques colorées à l'hématoxyline et à l'éosine des tissus pancréatiques (X400) : Témoin (A), Diabétique (B), Traités par l'HE de *T.vulgaris* (C), Traités par l'HE de *L.nobilis* (D) et traité par Gliclazide (E).

Les thérapies conventionnelles pour le diabète ont de nombreux effets secondaires et un taux élevé d'échec secondaire. D'autre part, les extraits de plantes devraient avoir une efficacité similaire avec moins d'effets secondaires que les médicaments conventionnels (Gupta et al., 2007 ; Mohammed et al., 2021). Dans notre étude, nous avons observé des changements histopathologies chez les rats induit par Alloxane et ces changements ont été réduits avec le traitement par les huiles essentielles et le médicament. Le mécanisme prometteur par lequel les

huiles essentielles à médié leur effet antidiabétique pourrait être la potentialisation pancréatique d'insuline à partir des cellules β existantes des îlots.

Selon Noor et Vijayalakshmi., (2017) la plupart des plantes médicinales joue un rôle dans le rajeunissement ou la revitalisation des cellules β pancréatiques ou dans la récupération des cellules β détruites. Ces effets pourraient justifier l'amélioration de *T.vulgaris* et *L.nobilis* de l'îlot pancréatique nombre et taille et donc meilleure sécrétion de l'insuline et meilleure contrôle de la glycémie.

Conclusion
et
Perspectives

Les propriétés médicinales des plantes ont été étudiées et utilisées dans la médecine traditionnelle, et sont encore étudiées pour leur potentiel thérapeutique dans la médecine moderne. Dans notre étude nous nous sommes intéressés à l'étude ethnobotanique et l'évaluation de l'activité antioxydante, analgésique, anti-inflammatoire et antidiabétique *in vitro* et *in vivo*, des huiles essentielles de deux plantes aromatiques de la wilaya de Jijel, *thymus vulgaris* et *Laurus nobilis*. A l'issue de ce travail, visant à vérifier expérimentalement le bienfondé de l'usage traditionnel de ces deux plantes nous pouvons ressortir les points suivants :

De point de vue ethnobotanique et pharmacologique, le feuillage constitue la partie favorisée des utilisateurs locaux. De même, la décoction et l'infusion sont les formes les plus pratiquées. Sur l'ensemble des maladies traitées, les troubles de l'appareil respiratoire et les affections digestives sont les plus cités. La diversité de thérapies recensées dans la zone d'étude nous a fournis des informations inédites et constitue une véritable richesse culturelle.

L'étude phytochimique a montré que les huiles essentielles de *T.vulgaris* et *L.nobilis* sont riches en monoterpènes et en sesquiterpènes. L'extraction des composés bioactifs de *T.vulgaris* a fourni un rendement de 0.64 % et l'huile de *Laurus nobilis* de rendement 0,24%.

L'analyse GC-MS de l'huile essentielle de *T.vulgaris* a révélé 29 composants. L'huile essentielle était principalement composée de carvacrol (54,73%), de thymol (21,10%), de gamma-Terpinene (9,18%), de Sulfide, isopropyl o-tolyl (3,65%) et de tetracontane (2,08%). par contre l'huile essentielle de *Laurus nobilis* contient 78 composants différents avec le d-linalool (26.56%) et l'Eucalyptol (19.70%) comme composants majoritaires de cette huile.

L'évaluation de l'activité antioxydante : a montré que nos huiles présentent des propriétés anti-radicalaires concentration dépendante et plus puissantes que celle de l'acide ascorbique, déterminé par les tests : DPPH°, FRAP, OH°, ABTS⁺ et H₂O₂.

L'activité anti-inflammation *in vitro* déterminée par la méthode de BSA, et *in vivo* déterminé par un modèle de l'œdème aiguë de la patte et l'oreille de souris induit par le formaldéhyde 10% et le xylène de 0.1%, a montré que les deux huiles essentielles présentent des propriétés anti-inflammatoires remarquables et dose-dépendantes.

L'activité analgésique *in vivo* induite par l'acide acétique a montré que les deux huiles montrent une bonne efficacité analgésique.

L'évaluation de l'activité antidiabétique *in vitro* et *in vivo* des huiles essentielles de *T.vulgaris* et *L. nobilis* montre un bon effet antidiabétique des deux HE via l'inhibition de l' α -amylase *in*

vitro et la réduction de la glycémie et l'augmentation de la sécrétion d'insuline chez les rats diabétiques *in vivo*.

L'évaluation de du stress oxydant pancréatique a montré que les deux huiles essentielles à la dose de 50 mg/kg améliorent le statut antioxydant pancréatique des rats rendus diabétiques par l'Alloxane. Ces huiles renforcent les capacités antioxydantes enzymatiques (CAT, SOD, GPx et GST), et non enzymatiques *via* l'amélioration de la réserve en glutathion et la réduction de la peroxydation lipidique.

Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires impliquées dans ces effets anti-inflammatoires et antidiabétiques.

*Références
Bibliographiques*

A

- Abdelkader, N. F., Eitah, H. E., Maklad, Y. A., Gamaleldin, A. A., Badawi, M. A., & Kenawy, S. A. (2020). New combination therapy of gliclazide and quercetin for protection against STZ-induced diabetic rats. *Life sciences*, 247, 117458.
- Aboughe Angone, S., Aworet Samseny, R. R. R., & Eyele Mve Mba, C. (2015). Quelques propriétés des huiles essentielles des plantes médicinales du Gabon. *Phytothérapie*, 13(5), 283-287.
- Aksit, H., Bayar, Y., Simsek, S., & Ulutas, Y. (2022). Chemical composition and antifungal activities of the essential oils of *Thymus* species (*Thymus pectinatus*, *Thymus convolutus*, *Thymus vulgaris*) against plant pathogens. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 25(1), 200-207.
- Aksit, H., Bayar, Y., Simsek, S., & Ulutas, Y. (2022). Chemical composition and antifungal activities of the essential oils of *Thymus* species (*Thymus pectinatus*, *Thymus convolutus*, *Thymus vulgaris*) against plant pathogens. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 25(1), 200-207.
- Al Maqtari, M. A. A., Alghalibi, S. M., & Alhamzy, E. H. (2011). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Thymus vulgaris* from Yemen. *Turk. J. Biochem*, 36(4), 342-349.
- Alejo-Armijo, A., Altarejos, J., & Salido, S. (2017). Phytochemicals and biological activities of laurel tree (*Laurus nobilis*). *Natural product communications*, 12(5), 1934578X1701200519
- Al-Kalaldehy, J. Z., Abu-Dahab, R., & Afifi, F. U. (2010). Volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis*, *Origanum syriacum*, *Origanum vulgare*, and *Salvia triloba* against human breast adenocarcinoma cells. *Nutrition Research*, 30(4), 271-278.
- Aloui, Z., Messaoud, C., Haoues, M., Neffati, N., Bassoumi Jamoussi, I., Essafi-Benkhadir, K., ... & Karoui, H. (2016). Asteraceae *Artemisia campestris* and *Artemisia herba-alba* essential oils trigger apoptosis and cell cycle arrest in *Leishmania infantum* promastigotes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016.
- Amarti, F., Satrani, B., Ghanmi, M., Farah, A., Aafi, A., Aarab, L., ... & Chaouch, A. (2010). Composition chimique et activité antimicrobienne des huiles

essentielles de *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut. et *Thymus ciliatus* (Desf.) Benth. du Maroc. BASE.

- Amejima, K.; Kanazawa, K.; Ashida, H.; Danno, G.I. Bay laurel contains antimutagenic kaempferyl coumarate acting against the dietary carcinogen 3-amino-1-methyl-5H-pyridindole (Trp-P-2). *J. Agric. Food Chem.* 1998, 46, 4864–4868.
- Ancerewicz, J., Migliavacca, E., Carrupt, P. A., Testa, B., Brée, F., Zini, R., ... & Le Ridant, A. (1998). Structure–property relationships of trimetazidine derivatives and model compounds as potential antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 25(1), 113-120.
- Antonello, P.; Bhagwat, N.; Liora, S.; Mwafaq, I. A Review of the Botany, Volatile Composition, Biochemical and Molecular Aspects, and Traditional Uses of *Laurus nobilis*. *Plants* 2022, 11, 1209
- Anzano, A., de Falco, B., Grauso, L., Motti, R., & Lanzotti, V. (2022). Laurel, *Laurus nobilis* L.: a review of its botany, traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Phytochemistry Reviews*, 1-51.
- Apostolidis, E., Kwon, Y. I., & Shetty, K. (2007). Inhibitory potential of herb, fruit, and fungal-enriched cheese against key enzymes linked to type 2 diabetes and hypertension. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 8(1), 46-54.
- Arika, W., Kibiti, C. M., Njagi, J. M., & Ngugi, M. P. (2019). In vitro antioxidant properties of dichloromethanolic leaf extract of *Gnidia glauca* (Fresen) as a promising antiobesity drug. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 24, 2515690X19883258.
- Awada, F., Hamade, K., Kassir, M., Hammoud, Z., Mesnard, F., Rammal, H., & Flinaux, O. (2023). *Laurus nobilis* Leaves and Fruits: A Review of Metabolite Composition and Interest in Human Health. *Applied Sciences*, 13(7), 4606.
- Aziz, Z. A., Ahmad, A., Setapar, S. H. M., Karakucuk, A., Azim, M. M., Lokhat, D., ... & Ashraf, G. M. (2018). Essential oils: extraction techniques, pharmaceutical and therapeutic potential-a review. *Current drug metabolism*, 19(13), 1100-1110.

B

- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology*, 46(2), 446-475.
- Balciunaitiene, A., Viskelis, P., Viskelis, J., Streimikyte, P., Liaudanskas, M., Bartkiene, E., ... & Lele, V. (2021). Green synthesis of silver nanoparticles using

extract of *Artemisia absinthium* L., *Humulus lupulus* L. and *Thymus vulgaris* L., physico-chemical characterization, antimicrobial and antioxidant activity. *Processes*, 9(8), 1304.

- Batool, S., Khera, R. A., Hanif, M. A., & Ayub, M. A. (2020). Bay leaf. In *medicinal plants of South Asia* (pp. 63-74). Elsevier.
- Belkhodja, H., Meddah, B., Sidelarbi, K., Bouhadi, D., Medjadel, B., & Brakna, A. (2022). In vitro and in vivo anti-inflammatory potential of eucalyptus globulus essential oil. *Journal of Applied Biological Sciences*, 16(1), 80-88.
- Beloued, A. (2005). *Plantes médicinales d'Algérie*. Offices des publications universitaires ; P 124
- Ben Ayed, A., Zanin, G., Aissa, E., & Haouala, F. (2022). Volatile Oil Components of Laurel (*Laurus nobilis* L.) Leaves Obtained from Plants Cultivated under Salinity Stress Conditions. *Horticulturae*, 8(5), 442.
- Benomari, F. Z., Sarazin, M., Chaib, D., Pichette, A., Boumghar, H., Boumghar, Y., & Djabou, N. (2023). Chemical Variability and Chemotype Concept of Essential Oils from Algerian Wild Plants. *Molecules*, 28(11), 4439.
- Blicklé, J. F. (2016). Quelle place pour les nouveaux antidiabétiques dans la prise en charge du diabète du sujet âgé?. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 10(6), 574- 580.
- Bolouri, P., Salami, R., Kouhi, S., Kordi, M., Asgari Lajayer, B., Hadian, J., & Astatkie, T. (2022). Applications of essential oils and plant extracts in different industries. *Molecules*, 27(24), 8999.
- Borugă, O., Jianu, C., Mișcă, C., Goleț, I., Gruia, A. T., & Horhat, F. G. (2014). *Thymus vulgaris* essential oil: chemical composition and antimicrobial activity. *Journal of medicine and life*, 7 Spec No. 3(Spec Iss 3), 56–60.
- Boukhatem, M. N., Darwish, N. H., Sudha, T., Bahlouli, S., Kellou, D., Benelmouffok, A. B., ... & Mousa, S. A. (2020). In vitro antifungal and topical anti-inflammatory properties of essential oil from wild-growing *Thymus vulgaris*(Lamiaceae) used for medicinal purposes in Algeria: a new source of carvacrol. *Scientia Pharmaceutica*, 88(3), 33.
- BOURKHISS, M. B., HNACH, M., LAKHLIFI, T., BOUGHDAD, A., FARAH, A., & SATRANI, B. (2011). Effet de l'Age et du Stade Végétatif sur la Teneur et la

Composition Chimique des Huiles Essentielles de Thuya de Berbere. Les technologies de laboratoire, 6(23).

- Bouziani, A., & Yahya, M. (2021). Mass Spectrometry Coupled with Chromatography toward Separation and Identification of Organic Mixtures. In *Biodegradation Technology of Organic and Inorganic Pollutants*. IntechOpen.
- Breitmaier, E. (2006). *Terpenes: flavors, fragrances, pharmaca, pheromones*. JohnWiley & Sons.
- Bruneton, J. (1999). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, 3ème éd. Lavoisier, Paris, 1120.

C

- Charles, N. S., Peter, A. W. & Derek, W. G. (2010). *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press, 2-3.
- Chew, YL., Goh, JK., et Lim, YY. (2009). Assessment of in vitro antioxidant capacity and polyphenolic composition of selected medicinal herbs from leguminosae family in Peninsular Malaysia. *Food Chemistry*.116 :13-18.
- Chikezie, P. C., Ojiako, O. A., & Nwufo, K. C. (2015). Overview of anti-diabetic medicinal plants: the Nigerian research experience. *J Diabetes Metab*, 6(6), 546.
- Christodoulou, M. C., Orellana Palacios, J. C., Hesami, G., Jafarzadeh, S., Lorenzo, J. M., Domínguez, R., ... & Hadidi, M. (2022). Spectrophotometric methods for measurement of antioxidant activity in food and pharmaceuticals. *Antioxidants*, 11(11), 2213
- Cimino, C., Maurel, O. M., Musumeci, T., Bonaccorso, A., Drago, F., Souto, E. M. B., ... & Carbone, C. (2021). Essential oils: Pharmaceutical applications and encapsulation strategies into lipid-based delivery systems. *Pharmaceutics*, 13(3), 327.
- Claiborne, A. (1985). Catalase activity. Dans: *CRC Handbook of methods for oxygen radical research*. Édition Greenwald R.A. p. 283-284.
- Crespo, Y. A., Sánchez, L. R. B., Quintana, Y. G., Cabrera, A. S. T., Del Sol, A. B., & Mayancha, D. M. G. (2019). Evaluation of the synergistic effects of antioxidant

activity on mixtures of the essential oil from *Apium graveolens* L., *Thymus vulgaris* L. and *Coriandrum sativum* L. using simplex-lattice design. *Heliyon*, 5(6), e01942.

D

- Da Cunha Honorato, A., Nohara, G. A., de Assis, R. M., Maciel, J. F., de Carvalho, A. A., Pinto, J. E., & Bertolucci, S. K. (2023). Colored shade nets and different harvest times alter the growth, antioxidant status, and quantitative attributes of glandular trichomes and essential oil of *Thymus vulgaris* L. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 35, 100474.
- Dardari, D. (2021). Impact de la normalisation rapide de l'hyperglycémie chronique dans la physiopathologie de la neuroarthropathie de Charcot chez les patients vivant avec un diabète (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).
- Degryse, A. C., Delpla, I., & Voinier, M. A. (2008). Risques et bénéfices possibles des huiles essentielles. Rapport de stage en vue de l'obtention du diplôme d'ingénieur du génie sanitaire
- Delaporte, R.H., Sarragiotto, M.H., Takemura, O.S., Sanchez, G.M., Filho, B.P.D., Nakamura, C.V., 2004. Evaluation of the antioedematogenic, free radical scavenging and antimicrobial activities of aerial parts of *Tillandsias treptocarpa* Baker-Bromeliaceae. *J. Ethnopharmacol.* 95, 229–233.
- Dessalegn, E., Bultosa, G., Haki, G. D., & Rupasinghe, H. V. (2019). Evaluation of in vitro antidiabetic potential of *Thymus schimperi* R. and *Thymus vulgaris* L. *Evaluation*, 6, 9-16.
- Dhifi, W., Bellili, S., Jazi, S., Bahloul, N., & Mnif, W. (2016). Essential oils' chemical characterization and investigation of some biological activities: A critical review. *Medicines*, 3(4), 25.
- Dif, M., Benali-Toumi, F., Benyahia, M., & Becheikhi, F. A. (2015). Enquête sur l'utilisation phytothérapique de 11 plantes médicinales poussant dans le Tessala. *Phytothérapie*, 13(5), 295-297.

- DJEDDI-S. (2018). Les huiles essentielles" des mystirieux mi tabolites secondaires.". OMNISCRIPITUM
- Dubuisson, D., & Dennis, S. G. (1977). The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *pain*, 4, 161-174.

E

- Ellman, GL. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*. 82: 70-77.
- Englebin,M (2011). Essence et huiles essentielles : précaution d'emploi et conseil d'utilisation. Centre de formation d'aromathérapie
- Ercin, E., Kecel-Gunduz, S., Gok, B., Aydin, T., Budama-Kilinc, Y., & Kartal, M. (2022). *Laurus nobilis* L. essential oil-loaded PLGA as a nanoformulation candidate for cancer treatment. *Molecules*, 27(6), 1899.

F

- Fang, F., Sang, S., Chen, K. Y., Gossiau, A., Ho, C. T., & Rosen, R. T. (2005). Isolation and identification of cytotoxic compounds from Bay leaf (*Laurus nobilis*). *Food Chemistry*, 93(3), 497-501.
- Farhat, A. (2010, November). Vapo-diffusion assistée par micro-ondes: conception, optimisation et application. Avignon.
- Farias, JHC., Reis, AS., Araujo MAR et Araujo MJMA. (2014). Effects of stingless bee propolis on experimental asthma. *Evidence- Based Complementary Alternative Medicine*. p. 2-3.
- Fernando, C. D., & Soysa, P. (2015). Optimized enzymatic colorimetric assay for determination of hydrogen peroxide (H₂O₂) scavenging activity of plant extracts. *MethodsX*, 2, 283-291.
- Fidan H, Stefanova G, Kostova I, Stankov S, Damyanova S, Stoyanova A, Zheljzakov VD. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of *Laurus nobilis* L. Essential Oils from Bulgaria. *Molecules*. 2019. 22;24(4):804.

- Flohé, L., et Günzler, WA. (1984). Analysis of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol.*105:114-121.

G

- Gedikoğlu, A., Sökmen, M., & Çivit, A. (2019). Evaluation of *Thymus vulgaris* and *Thymbra spicata* essential oils and plant extracts for chemical composition, antioxidant, and antimicrobial properties. *Food science & nutrition*, 7(5), 1704-1714.
- Gélis-Imbert, P. (2018). *Mon grand manuel des huiles essentielles*. Editions Jouvence ; P 33-35.
- Golmakani, M. T. , & Rezaei, K. (2008). Comparison of microwave-assisted hydrodistillation with the traditional hydrodistillation method in the extraction of essential oils from *Thymus vulgaris* L. *Food Chemistry*, 109, 925–930. 10.1016/j.foodchem.2007.12.084
- Goodwin, T.W. (1964). The Biogenesis of Terpenes and Steroids. *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, 54–137.

H

- Habig, WH., Pabst, M., et Jacobi, WB. (1974). The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *The Journal of Biological Chemistry*. 249 :7130 -7139.
- Haile, T., Cardoso, S. M., de Oliveira Raphaelli, C., Pereira, O. R., Pereira, E. D. S., Vizzotto, M., ... & Karim, A. (2021). Chemical composition, antioxidant potential, and blood glucose lowering effect of aqueous extract and essential oil of *thymus serrulatus* hochst. *Ex benth. Frontiers in Pharmacology*, 12, 621536.
- Hajlaoui, H., Arraouadi, S., Mighri, H., Aouadi, K., Snoussi, M., Noumi, E., & Kadri, A. (2021). Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Thymus vulgaris* L. Essential

Oil Growing Wild in Tunisia. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(60B), 1560-1571.

- Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Pekkinen, J., Kolehmainen, M., Mykkänen, H., Poutanen, K., 2010. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci*.11 (4):1365-1402.
- He, J. H., Chen, L. X., & Li, H. (2019). Progress in the discovery of naturally occurring anti-diabetic drugs and in the identification of their molecular targets. *Fitoterapia*, 134, 270-289.
- Heffaf, F., Douar-Latreche, S., Kerbouche, L., Hazzit, M., & Mouhouche, F. (2023). Chemical Constituents, Antioxidant, Antimicrobial and Insecticidal Activities of the Essential Oils Extracted from *Thymus guyonii* de Noé and *Thymus algeriensis* Boiss. et Reut. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 26(1), 61-78.
- Henneh, I. T., Akrofi, R., Ameyaw, E. O., Konja, D., Owusu, G., Abane, B., et Tayman, F. 2018. Stem Bark Extract of *Sterculia setigera* Delile Exhibits Anti- inflammatory Properties through Membrane Stabilization, Inhibition of Protein Denaturation and Prostaglandin E2 Activity. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 1-11.
- Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C., & Rahu, N. (2016). Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.

I

- Irshad, M., Subhani, M. A., Ali, S., & Hussain, A. (2020). Biological importance of essential oils. *Essential Oils-Oils of Nature*, 1
- Ishola, I. O., Akindele, A. J., & Adeyemi, O. O. (2011). Analgesic and anti-inflammatory activities of *Cnestis ferruginea* Vahl ex DC (Connaraceae) methanolic root extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 135(1), 55-62.

J

- Jain, N., & Choudhary, P. (2022). Phytochemistry, Traditional Uses and Pharmacological Aspect of *Thymus vulgaris*: A Review. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(6), 1369-1379.
- Jaradat, N., Abualhasan, M., Hawash, M., Qadi, M., Al-Maharik, N., Abdallah, S., ... & Alshahatit, S. (2023). Chromatography analysis, in light of vitro antioxidant, antidiabetic, antiobesity, anti-inflammatory, antimicrobial, anticancer, and three-dimensional cancer spheroids' formation blocking activities of *Laurus nobilis* aromatic oil from Palestine. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 10(1), 25.
- JDAIDI, N., SELMI, H., ALOUI, F., JEDIDI, S., & CHAABANE, A. (2023). Évaluation des facteurs de menace et de vulnérabilité potentielles des plantes médicinales et aromatiques au nord-ouest tunisien. *Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires*, 11(1), 14-21.
- Jeddi, M., Fikri-Benbrahim, K., El Hachlafi, N., Benkhaira, N., Aboussemdai, A., & Ouaritini, Z. B. (2023). Chemical Composition of *Thymus vulgaris*, *Origanum compactum* and *Vetiveria zizanoides* Essential oils and their Antibacterial and Antioxidant Activities. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 7(1).
- Jollois, R., & Mars, J. (2001). *L'aromathérapie exactement : encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles : fondements, démonstration, illustration et applications d'une science médicale naturelle*. Jollois.
- Jouad, H., Haloui, M., Rhiouani, H., El Hilaly, J., Eddouks, M. (2001). Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez-Boulemane). *Journal of Ethnopharmacology*, 77, 175–182
- Jyotirmayee, B., & Mahalik, G. Essential Oils Extracted From CO. AND ITS BENEFITS, 85.

K

- Kada, S. (2018). Recherche d'extraits de plantes médicinales doués d'activités biologiques (Doctoral dissertation).

- Kant, R., & Kumar, A. (2022). Review on essential oil extraction from aromatic and medicinal plants: Techniques, performance and economic analysis. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 30, 100829.
- Kar, B., Kumar, R. S., Karmakar, I., Dola, N., Bala, A., Mazumder, U. K., & Hadar, P. K. (2012). Antioxidant and in vitro anti-inflammatory activities of *Mimusops elengi* leaves. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(2), S976-S980.
- Kebsa, W. (2006). Effet de la propolis Algérienne sur le stress oxydatif mitochondrial. Thèse de magister. Mohamed Sedik Ben Yahia-Jijel. p.128-132.
- Konovalov, D. A., & Alieva, N. M. (2019). Phenolic compounds of *Laurus nobilis*. *Фармация и фармакология*, 7(5 (eng)), 244-259.

L

- Lachi, N., Bendjaballah, M., Brahim-Bounab, H., & Hamra-Kroua, S. (2023). Premières données sur la faune collembologique (Hexapoda: Collembola) de la Wilaya de Jijel au Nord-est de l'Algérie. *Entomologie faunistique-Faunistic Entomology*.
- Lahlou, R. A., Samba, N., Soeiro, P., Alves, G., Gonçalves, A. C., Silva, L. R., ... & Ismael, M. I. (2022). *Thymus hirtus* Willd. ssp. *algeriensis* Boiss. and Reut: A Comprehensive Review on Phytochemistry, Bioactivities, and Health-Enhancing Effects. *Foods*, 11(20), 3195.
- Larroumet, A., Molina, O., Foussard, N., Monlun, M., Blanco, L., Mohammedi, K., & Rigalleau, V. (2021). Comment on Cundy et al. Early worsening of diabetic nephropathy in type 2 diabetes after rapid improvement in chronic severe hyperglycemia. *Diabetes Care* 2021; 44: e55–e56. *Diabetes Care*, 44(5), e110-e111.
- Laurent, J. (2017). Conseils et utilisations des huiles essentielles les plus courantes en officine (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
- Lenzen, S., 2008. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 51, 216–226.
- Leyane, T. S., Jere, S. W., & Houreld, N. N. (2022). Oxidative stress in ageing and chronic degenerative pathologies: molecular mechanisms involved in counteracting oxidative stress and chronic inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7273.

- Ithajaly M, Dhifi W, Mnif W. An Overview of the Potential of Medicinal Plants Used in the Development of Nutraceuticals for the Management of Diabetes Mellitus: Proposed Biological Mechanisms. *Processes*. 2022; 10(10):2044.
- Liberale, L., Badimon, L., Montecucco, F., Lüscher, T. F., Libby, P., & Camici, G. G. (2022). Inflammation, aging, and cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(8), 837-847.
- Lobstein, A., Couic-Marinier, F., & Briot, C. (2017). Huile essentielle de Laurier noble. *Actualités pharmaceutiques*, 56(571), 57-60.
- Long, S. H., Yu, Z. Q., Shuai, L., Guo, Y. L., Duan, D. L., Xu, X. Y., & Li, X. D. (2012). The hypoglycemic effect of the kelp on diabetes mellitus model induced by alloxan in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(3), 3354-3365.

M

- Machiani, AM., Javanmard, A., Ostadi, A., & Alizadeh, K. (2023). Improvement in Essential Oil Quantity and Quality of Thyme (*Thymus vulgaris* L.) by Integrative Application of Chitosan Nanoparticles and Arbuscular Mycorrhizal Fungi under Water Stress Conditions. *Plants (Basel, Switzerland)*, 12(7), 1422.
- Mahawer, S. K., Himani, S. A., Kumar, R., & Prakash, O. (2022). Extractions Methods and Biological Applications of Essential Oils. *Essential Oils: Advances in Extractions and Biological Applications*, 3.
- Majid, I., Khan, S., Aladel, A., Dar, A. H., Adnan, M., Khan, M. I., ... & Ashraf, S. A. (2023). Recent insights into green extraction techniques as efficient methods for the extraction of bioactive components and essential oils from foods. *CyTA-Journal of Food*, 21(1), 101-114.
- Manickam, D., & Periyasamy, L. (2013). Antidiabetic effect of methanolic extract of *Decalepis hamiltonii* root (wight and Arn) in normal and alloxan induced diabetic rats. *Journal of pharmacy research*, 6(1), 166-172.
- Marklund, S., et Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European Journal of Biochemistry*. 47: 469-474.

- Marzouki, H., Piras, A., Marongiu, B., Rosa, A., & Dessì, M. A. (2008). Extraction and separation of volatile and fixed oils from berries of *Laurus nobilis* L. by supercritical CO₂. *Molecules*, 13(8), 1702-1711.
- Mayer, F. (2012) «Utilisations thérapeutiques des Huiles Essentielles , etude de cas en
- MILOUDI, K., TILMATINE, A., BENMIMOUN, Y., HAMIMED, A., TAIBI, A., & BELLEBNA, Y. (2018, October). Intensification of Essential Oil Extraction of *Artemisia herba alba* Using Pulsed Electric Field. In 2018 International Conference on Electrical Sciences and Technologies in Maghreb (CISTEM) (pp. 1-5). IEEE.
- Mohamed, A. A., & Alotaibi, B. M. (2022). Essential oils of some medicinal plants and their biological activities: a mini review. *Journal of Umm Al-Qura University for Applied Sciences*, 1-10.
- Mohammed, R. R., Omer, A. K., Yener, Z., Uyar, A., & Ahmed, A. K. (2021). Biomedical effects of *Laurus nobilis* L. leaf extract on vital organs in streptozotocin-induced diabetic rats: Experimental research. *Annals of Medicine and Surgery*, 61, 188-197.
- Moke, E. G., Umukoro, E. K., Okafo, S. E., Asiwe, J. N., Eduviere, A. T., Omorodion, L. I., ... & Eboye, R. (2023). The Role of Medicinal Plants in Diabetes Mellitus and Oxidative Stress: A Review. *International Journal of Nutrition Sciences*, 8(2), 74-83.
- Mondello, L., Casilli, A., Tranchida, P. Q., Dugo, P., & Dugo, G. (2005). Comprehensive two-dimensional GC for the analysis of citrus essential oils. *Flavour and fragrance journal*, 20(2), 136-140.
- Mugao, L. G., Gichimu, B. M., Muturi, P. W., & Mukono, S. T. (2020). Characterization of the volatile components of essential oils of selected plants in Kenya. *Biochemistry Research International*, 2020.
- Muñoz-Márquez, D. B., Rodríguez, R., Balagurusamy, N., Carrillo, M. L., Belmares, R., Contreras, J. C., ... & Aguilar, C. N. (2014). Phenolic content and antioxidant capacity of extracts of *Laurus nobilis* L., *Coriandrum sativum* L. and *Amaranthus hybridus* L. *CyTA-Journal of Food*, 12(3), 271-276.
- Muzamil, A., Tahir, H. M., Ali, S., Liaqat, I., Ali, A., & Summer, M. (2021). Inflammatory Process and Role of Cytokines in Inflammation: An Overview. *Punjab University Journal of Zoology*, 36(2), 237-252.

N

- Nadi, A., Shiravi, A. A., Mohammadi, Z., Aslani, A., & Zeinalian, M. (2023). Thymus vulgaris, a natural pharmacy against COVID-19: A molecular review. *Journal of herbal medicine*, 38, 100635.
- Nazzaro, F., De Martino, L., Fratianni, F., & De Feo, V. (2020). Essential oils from Mediterranean aromatic plants. In *The Mediterranean Diet* (pp. 555-564). Academic Press.
- Noor, A., Gunasekaran, S., & Vijayalakshmi, M. A. (2017). Improvement of insulin secretion and pancreatic β -cell function in streptozotocin-induced diabetic rats treated with Aloe vera extract. *Pharmacognosy research*, 9(Suppl 1), S99.

O

- Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.
- Osaili, T. M., Dhanasekaran, D. K., Zeb, F., Faris, M. E., Naja, F., Radwan, H., ... & Obaid, R. S. (2023). A Status Review on Health-Promoting Properties and Global Regulation of Essential Oils. *Molecules*, 28(4), 1809.
- OUIBRAHIM, A., KAKI, Y. T. A., BENNADJA, S., MANSOURI, R., KAKI, S. A., KHBIZI, S., & DJEBAR, M. R. (2015). Activité antioxydante et anti-candidosique de l'huile essentielle de *Laurus nobilis* L. provenant de la région d'El Kala (Nord-Est Algérien). *Algerian Journal Of natural Products*, 3(3), 209-216.

P

- Pahwa, R., Smith, M. E., Yuan, Y., & Padgett, D. (2019). The ties that bind and unbound ties: Experiences of formerly homeless individuals in recovery from serious mental illness and substance use. *Qualitative health research*, 29(9), 1313-1323.
- Pandey, L., Roy, R.I., Singh, R. (2022). *Laurus nobilis* A Magical Plant. LAMBERT Academ Publishing.
- Paparella, A., Nawade, B., Shaltiel-Harpaz, L., & Ibdah, M. (2022). A review of the botany, volatile composition, biochemical and molecular aspects, and traditional uses of *Laurus nobilis*. *Plants*, 11(9), 1209.

- Patel, N., Mohanaruban, A., Ashrafian, H., Le Roux, C., Byrne, J., Mason, J., ... & Teare, J. (2018). EndoBarrier®: a safe and effective novel treatment for obesity and type 2 diabetes?. *Obesity Surgery*, 28, 1980-1989.
- Pinhasov A. & Kirby M. 2022. Linking stress and inflammation – is there a missing piece in the puzzle, *Expert Review of Clinical Immunology*, 18:4, 321-323.
- Politeo, O., Jukić, M., & Miloš, M. (2007). Chemical composition and antioxidant activity of free volatile aglycones from laurel (*Laurus nobilis* L.) compared to its essential oil. *Croatica chemica acta*, 80(1), 121-126.
- Portha, B., & Serradas, P. (1991). Improvement in glucose-induced insulin secretion in diabetic rats after long-term gliclazide treatment: a comparative study using different models of non-insulin-dependent diabetes mellitus induced by neonatal streptozotocin. *The American journal of medicine*, 90(6), S15-S21.
- Prasanth Reddy, V., Ravi Vital, K., Varsha, P. V., & Satyam, S. (2014). Review on *Thymus vulgaris* traditional uses and pharmacological properties. *Med Aromat Plants*, 3(164), 2167-0412.

R

- Rahal, S. (2004). *Chimie des produits naturels et des êtres vivants*. OPU Edition, 162.
- Rastogi, S., Mehta, D., & Sharma, S. Objective Review of *Thymus vulgaris*: A Review with Latest Updates on Pharmacological Properties and Phytoconstituents.
- Řebíčková, K.; Bajer, T.; Šilha, D.; Houdková, M.; Ventura, K.; Bajerová, P. Chemical Composition and Determination of the Antibacterial Activity of Essential Oils in Liquid and Vapor Phases Extracted from Two Different Southeast Asian Herbs—*Houttuynia cordata* (Saururaceae) and *Persicaria odorata* (Polygonaceae). *Molecules* 2020, 25, 2432.
- Righi, N., Boumerfeg, S., Fernandes, P. A., Deghima, A., Baali, F., Coelho, E., ... & Baghiani, A. (2020). *Thymus algeriensis* Bioss & Reut: Relationship of phenolic compounds composition with in vitro/in vivo antioxidant and antibacterial activity. *Food Research International*, 136, 109500.

S

- Saab, A. M., Tundis, R., Loizzo, M. R., Lampronti, I., Borgatti, M., Gambari, R., ... & Menichini, F. (2012). Antioxidant and antiproliferative activity of *Laurus nobilis* L.(Lauraceae) leaves and seeds essential oils against K562 human chronic myelogenous leukaemia cells. *Natural Product Research*, 26(18), 1741-1745.
- Sadgrove, N. J., Padilla-González, G. F., & Phumthum, M. (2022). Fundamental Chemistry of Essential Oils and Volatile Organic Compounds, Methods of Analysis and Authentication. *Plants* 2022, 11, 789.
- Sanmugapriya, E., et Venkataraman, S. (2006). Studies of hepatoprotective and antioxidant actions of *Strychnos potatorum* linn. Seeds on CCl₄ induced acute hepatic injury in experimental rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 105: 154 -160.
- Sayyah, M., Valizadeh, J., & Kamalinejad, M. (2002). Anticonvulsant activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* against pentylenetetrazole- and maximal electroshock-induced seizures. *Phytomedicine*, 9(3), 212-216.
- Selmi, S., Rtibi, K., Hosni, K., & Sebai, H. (2022). Essential Oil, Chemical Compositions, and Therapeutic Potential. *Essential Oils: Advances in Extractions and Biological Applications*, 163.
- Sethunga, M., Ranaweera, K. K. D. S., Gunathilake, K. D. P. P., & Munaweera, I. (2022). Recent advances in the extraction methods of essential oils and oleoresins from plant materials and its potential applications: A comprehensive review. *Journal of Food and Bioprocess Engineering*.
- Shankar, M.B., Parikh, J.R., Geetha, M., Mehta, R.S., Saluja, A.K., 2007. Anti-diabetic activity of novel androstane derivatives from *Syzygium cuminii* Linn. *Journal of Natural Remedies* 7, 214–219.
- Sousa, V. I., Parente, J. F., Marques, J. F., Forte, M. A., & Tavares, C. J. (2022). Microencapsulation of essential oils: A review. *Polymers*, 14(9), 1730
- Spisni, E., Petrocelli, G., Imbesi, V., Spigarelli, R., Azzinnari, D., Donati Sarti, M., ... & Valerii, M. C. (2020). Antioxidant, anti-inflammatory, and microbial-modulating activities of essential oils: Implications in colonic pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4152.

- Stanely, M.P.P., Kamalakkannan, N., Menon, V.P., 2004. Antidiabetic and antihyperlipidemic effect of alcoholic *Syzigium cumini* seeds in alloxan induced diabetic albino rats. *Journal of Ethnopharmacology* 91, 209–213.
- Stenberg, V. I., & Baldwin, A. L. (2023). Safe Use of Cortisol for Inflammation Disorders.
- Styskal, J., Van Remmen, H., Richardson, A., & Salmon, A. B. (2012). Oxidative stress and diabetes: what can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models?. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(1), 46-58.

T

- Taherian, A. A., Babaei, M., Vafaei, A. A., Jarrahi, M., Jadidi, M., & Sadeghi, H. (2009). Antinociceptive effects of hydroalcoholic extract of *Thymus vulgaris*. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(1).
- Türkan, K., Kasim, T., Bircan, Ç., Murat, K. (2014). DNA damage protecting activity and in vitro antioxidant potential of the methanol extract of Cherry (*Prunus avium* L). Pp. 715-726.

U

- USMANI, Q. I., Ahmad, A., & Jamaldeen, F. N. (2021). *Laurus nobilis* L.,(Habb-ul-Ghar), A Review on Phytochemistry, Pharmacology and Ethnomedicinal Uses. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(5), 136-144.

V

- Vardapetyan, H., Tiratsuyan, S., & Hovhannisyan, A. (2016). Hepatoprotective activity of leaf extract of *Laurus nobilis* L. against CCl₄ induced hepatotoxicity in rats. In 3rd International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering: ICNBME-2015, September 23-26, 2015, Chisinau, Republic of Moldova (pp. 419- 423). Springer Singapore.

W

- Weinman, S., Méhul, P. (2004). *Toute la Biochimie*. Édition. Dunod. p 464.
- Wronka, M., Krzemińska, J., Młynarska, E., Rysz, J., & Franczyk, B. (2022). The Influence of Lifestyle and Treatment on Oxidative Stress and Inflammation in Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 1574

Z

- Zayova, E., Stancheva, I., Geneva, M., Hristozkova, M., Dimitrova, L., Petrova, M., ... & Mudroncekova, S. (2018). Arbuscular mycorrhizal fungi enhance antioxidant capacity of in vitro propagated garden thyme (*Thymus vulgaris* L.). *Symbiosis*, 74, 177-187.
- Zeggwagh, A. A., Lahlou, Y., & Bousliman, Y. (2013). Enquête sur les aspects toxicologiques de la phytothérapie utilisée par un herboriste à Fès, Maroc. *The Pan African Medical Journal*, 14.
- Zhang, Q., Bang, S., Chandra, S., & Ji, R. R. (2022). Inflammation and Infection in Pain and the Role of GPR37. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14426.
- Zhou, K., & Lansang, M. C. (2021). Diabetes mellitus and infections.

Résumé : Le thym et Laurier noble représentent deux plantes aromatiques très utilisées en Algérie en générale et à Jijel en particulier pour traiter une variété de maladies. Cette étude vise à valoriser les huiles essentielles des deux plantes via l'évaluation de l'effet antioxydant, anti-inflammatoire, analgésique et antidiabétique *in vitro* et *in vivo* des huiles essentielles des feuilles de *Thymus vulgaris* et *Laurus nobilis* récoltés de la wilaya de Jijel. L'étude ethnobotanique a montré que les feuilles constituent les parties favorisées des utilisateurs locaux pour les deux plantes. De même, la décoction et l'infusion sont les formes les plus pratiquées. Sur l'ensemble des maladies traitées, les troubles de l'appareil respiratoires et les affections digestives sont les plus cités pour le thym, et le diabète pour le laurier. Aussi cette étude montre que la communauté de la wilaya de Jijel préfère la médecine traditionnelle comme méthode thérapeutique. L'étude phytochimique a montré que les HEs des feuilles de *Thymus vulgaris* et *Laurus nobilis* sont très riches en monoterpènes et sesquiterpènes. Les deux huiles essentielles possèdent une activité anti-radicalaire concentration dépendante contre les radicaux libres DPPH°, OH° et ABTS•+ et contre H2O2 et FRAP. Les résultats obtenus ont montré que les deux HE sont plus efficaces que et l'acide ascorbique comme antioxydant de référence. Les huiles essentielles de thym et du laurier sont dotés d'une forte activité anti-inflammatoire *in vitro*, par inhibition de la dénaturation des protéines et *in vivo*, par inhibition du développement de l'œdème aigu de la patte et l'oreille de souris induit par le formaldéhyde et le xylène respectivement. Les deux HE présentent une bonne activité antidiabétique ; *in vitro* par l'inhibition de l'activité de l'alpha amylase ; l'IC50 est de l'ordre 17,40% avec le thym et 21,71% avec le laurier. *In vivo* ; via la réduction de la glycémie et l'augmentation de la sécrétion d'insuline chez les rats diabétiques, à la dose de 50 mg/kg elles améliorent le statut antioxydant pancréatique des rats rendus diabétiques par l'Alloxane. Ces huiles renforcent les capacités antioxydantes enzymatiques (CAT, SOD, Gpx et GST), et non enzymatiques via l'augmentation de la réserve en glutathion et la réduction de la peroxydation lipidique. Les résultats obtenus nous ont permis d'affirmer que les huiles essentielles de *Thymus vulgaris* et *Laurus nobilis* présentent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoire et antidiabétique justifiantes leurs utilisations traditionnelles obtenu par l'étude ethnobotanique.

Mots clés : Inflammation, stress oxydant, diabète, *Laurus nobilis*, *Thymus vulgaris*, Huiles essentielles.

Abstract: Thyme and noble laurel represent two aromatic plants widely used in Algeria in general and in Jijel in particular to treat a variety of diseases. This study aims to enhance the essential oils of the two plants through the evaluation of the antioxidant, anti-inflammatory, analgesic and antidiabetic effects *in vitro* and *in vivo* of the essential oils of the leaves of *Thymus vulgaris* and *Laurus nobilis* harvested from the wilaya of Jijel. The ethnobotanical study showed that the leaves are the preferred parts of local users for both plants. Similarly, decoction and infusion are the most practiced forms. Of all the diseases treated, disorders of the respiratory system and digestive disorders are the most cited for thyme, and diabetes for bay leaf. Also this study shows that the community of the wilaya of Jijel prefers traditional medicine as a therapeutic method. The phytochemical study showed that the HEs of the leaves of *Thymus vulgaris* and *Laurus nobilis* are very rich in monoterpenes and sesquiterpenes. Both essential oils have concentration-dependent anti-free radical activity against DPPH°, OH° and ABTS•+ free radicals and against H2O2 and FRAP. The results obtained showed that the two EOs are more effective than and ascorbic acid as reference antioxidant. The essential oils of thyme and laurel are endowed with a strong anti-inflammatory activity *in vitro*, by inhibition of protein denaturation and *in vivo*, by inhibition of the development of acute edema of the mouse paw and ear. induced by formaldehyde and xylene respectively. Both essential oils have good antidiabetic activity; *in vitro* by inhibiting the activity of alpha amylase; the IC50 is around 17.40% with thyme and 21.71% with bay leaf. *In-vivo*; via the reduction in glycaemia and the increase in insulin secretion in diabetic rats, at a dose of 50 mg/kg they improve the pancreatic antioxidant status of rats rendered diabetic by Alloxan. These oils reinforce enzymatic (CAT, SOD, Gpx and GST) and non-enzymatic antioxidant capacities by increasing the glutathione reserve and reducing lipid peroxidation. The results obtained allowed us to affirm that the essential oils of *Thymus vulgaris* and *Laurus nobilis* have antioxidant, anti-inflammatory and antidiabetic properties justifying their traditional uses obtained by the ethnobotanical study.

Keywords : Inflammation, oxidative stress, diabetes, *Laurus nobilis*, *Thymus vulgaris*, Essential oils.

المخلص: يُعتبر الزعتر وورق الغار نباتين عطريين يستخدمان على نطاق واسع في الجزائر بشكل عام وفي جيجل بشكل خاص وذلك لعلاج مجموعة متنوعة من الأمراض. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم الزيوت الأساسية للنباتين من خلال تقييم التأثيرات المضادة للأكسدة والمضادة للإلتهابات والميكروبات والمضادة لمرض السكري في الجسم الحي للزيوت الأساسية للورق *Thymus vulgaris* و *Laurus nobilis* التي تم حياؤها من والية جيجل. أظهرت الدراسة العرؤية النباتية أن الأوراق هي الأجزاء المضلة المستخدمة من قبل السكان المحليين لكال النباتات. وبالمثل، فإن decoction و infusion هما الأكثر ممارسة. من بين الأمراض التي يتم علاجها، فإن اضطرابات الجهاز التنفسي واضطرابات الجهاز الهضمي هي أكثر الأمراض التي يتم علاجها بالزعتر، ومرض السكري بالزيت الأساسي للورق الغار. كما تظهر هذه الدراسة أن مجموعة والية جيجل يفضل الطب النبوي كمنهج علاجي. أوضحت الدراسة الكيمائية النباتية أن الزيوت الأساسية للورق *Thymus vulgaris* و *Laurus nobilis* غنية جدا بـ monoterpenes و sesquiterpenes. كلا الزيوت الأساسية تمتلك نشاطا مضادا للجذور الحرة يعتمد على البركيز ضد DPPH° و OH° و ABTS•+ الجذور الحرة وضد H2O2 و FRAP. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن كلاً من الزيوت الأساسية من حمض الثيوفوربيك

له مضاد أكسدة مرجعي. تتمتع الزيوت الأساسية للورق الزعتر والغار بنشاط قوي مضاد للإلتهابات، عن طريق تثبيط تنشيط البروتين وفي الجسم الحي وفي المخبر، عن طريق تثبيط تنشيط الـ بوزمة الحادة في مخالب البلر والذئب الناجم عن Xylène. formaldehyde على التوالي. كلاً من الزيوت الأساسية لها نشاط مضاد لمرض السكري. في المخبر عن طريق تثبيط نشاط ألفا أميالز؛ نسبة IC50 حوالي 17.40% مع الزعتر و 21.71% بورق الغار. في الجسم الحي عن طريق خفض نسبة السكر في الدم وزيادة إفراز الأنسولين في الجرذان المصابة بداء السكري، بجرعة 50 مجم / كجم تعمل على تحسين حالة مضادات الأكسدة المضادة للإلتهابات للنباتين المصابة بداء السكري الناتج عن حزن اللوكسان، تتميز هذه الزيوت الجذرات الأليفينية؛

الزيوت الـ CAT، SOD، Gpx و GST، وعن طريق زيادة احتياطي الجلوتاثيون وتثبيط بروتوكسيد الدهون. أنتجت لنا النتائج المصاحبة حصولها التثبيد على أن الزيوت الأساسية للزعتر والريز لها خصائص مضادة للأكسدة، مضادة للإلتهابات ومضادة للسكري مما يبرر استخدامها النبوية التي تم الحصول عليها من خلال لدراسة اللثيوبانائية.

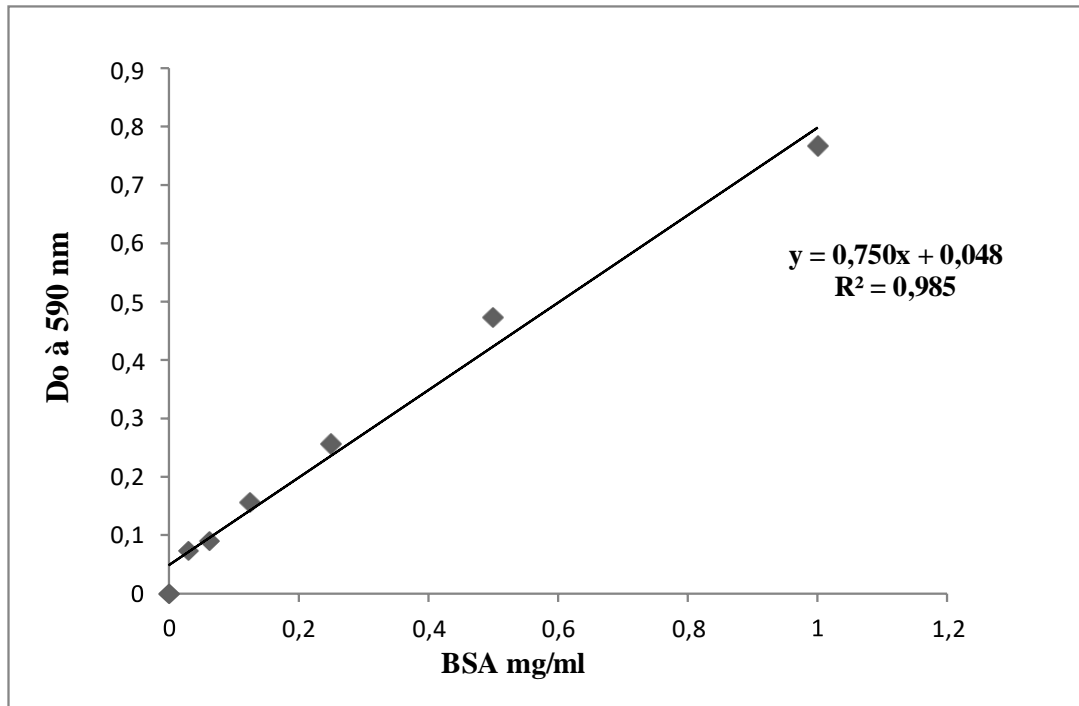
الكلمات المفتاحية: الالتهاب، الأكسدة، داء السكري، لزعتر، الريز، الزيوت العطرية.

Annexes

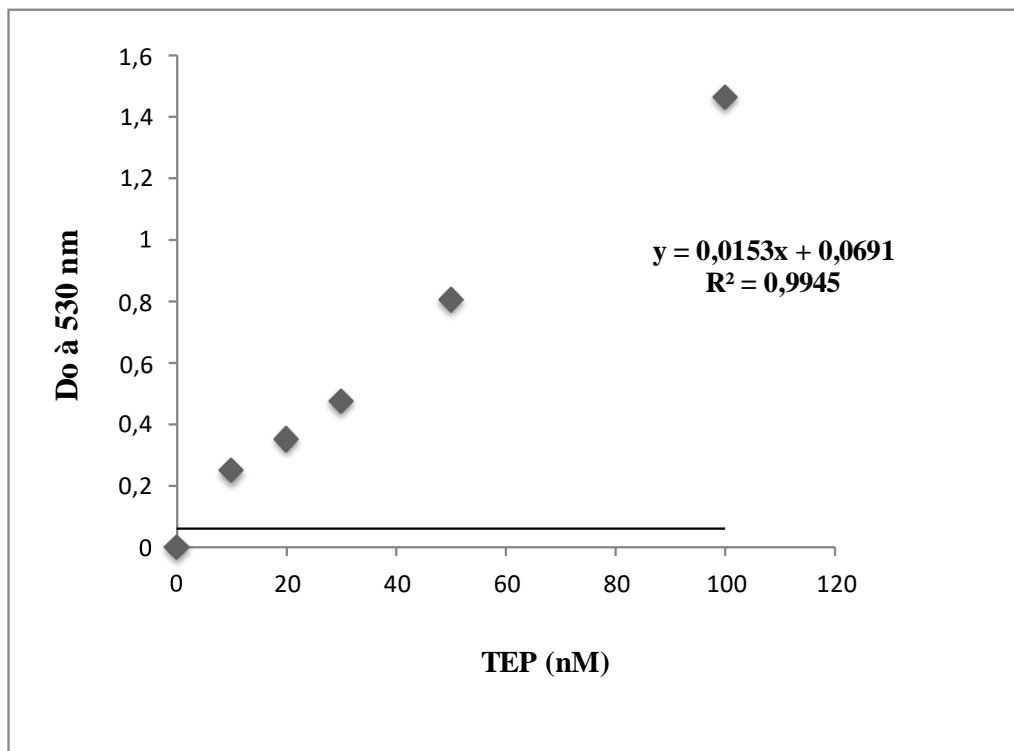
La plante étudiée :

- 1. Sexe :** Masculin féminin
- 2. Age :** 20-30 30-40 40-50 50->
- 3. Connaissez-vous cette plante ?** Oui Non
- 4. Localisation de la plante :** La montagne la vallée autre
- 5. Caractérisation de la zone :** Humide aride semi-aride autre
- 6. Période de récolte :** Hiver Printemps Eté Automne
- 7. Utilisation de la plante :** Utilisation à l'état : Frais Sec
- 8. Usage de plante :** Thérapeutique Cosmétique Dans la cuisine Autre
- 9. Parties utilisées :** Feuilles Plante complète Tiges Fleures
- 10. Mode de préparation :** Macération Décoction Infusion Inhalation Poudre utes
- 11. Durée de traitement :** Un jour Une semaine Un mois Autre
- 12. Posologie à respecter :** Oui Non
- 13. Maladies traitées :** Système respiratoire Système ORL Système cutané Autre
- 14. Contres indications :** Adulte Femme enceinte Enfant
- 15. Avis sur l'utilisation :** Vous êtes pour: La médecine moderne La médecine traditionnelle Les deux
- 16. Pour quoi choisir la médecine traditionnelle ?**
Disponibilité des plantes Efficacité Moindre coût Autres.....
- 17. Etat de satisfaction :** Amélioration Effets secondaires Intoxication

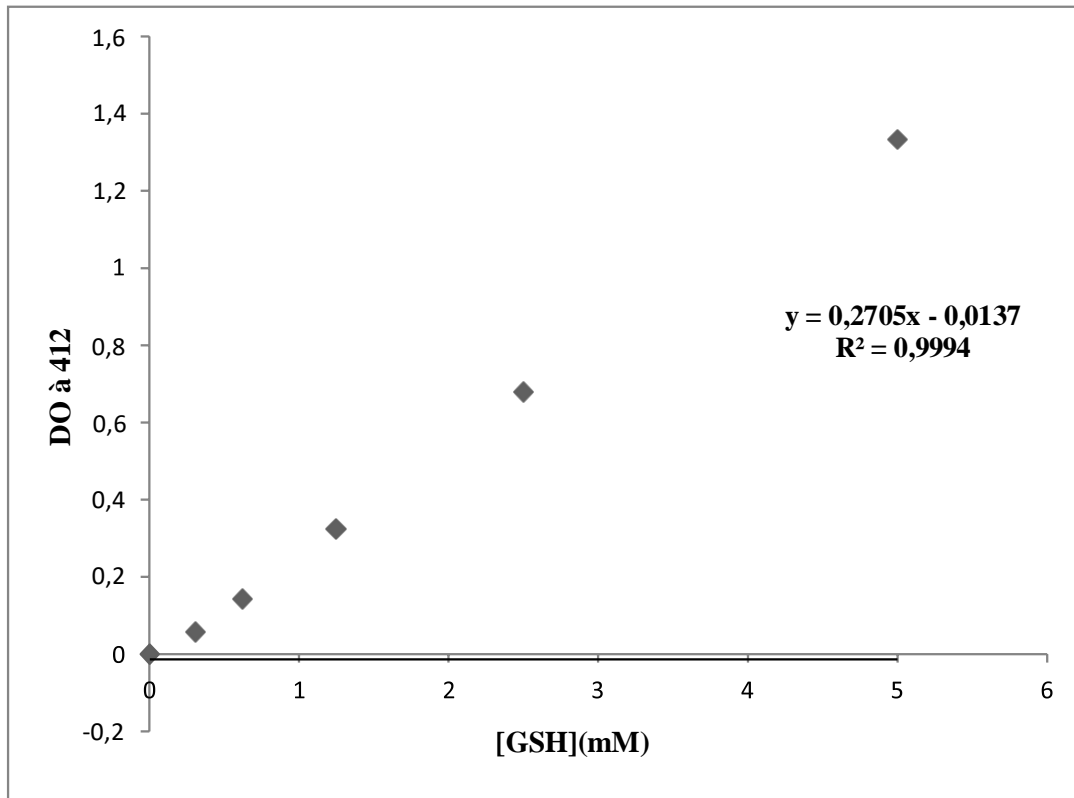
Annexe 1. Questionnaire



Annexe 2. Courbe d'étalonnage des protéines (BSA comme standard).



Annexe 3. Courbe étalon du MDA



Annexe 3. Courbe d'étalonnage de glutathion.