

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

Université Mohammed Seddik Ben Yahia – Jijel

Faculté des Sciences de la nature et de la  
vie Département de Biologie Moléculaire  
et cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Biologie

Option : Biochimie et santé

*Thème*

**Evaluation des effets antidiabétiques de l'extrait polyphénolique  
d'une plante endémique de la région de Jijel**

**Membres du jury :**

Présidente : Mme. REZZAGUI

Examinatrice : Dr. DARAI

Encadreur : Dr. KEBIECHE MOHAMED

Co encadreur : KHELFAH AMINA

**Présenté par :**

BOUDRAA LATIFA

FENNARA RADIA

LARIBI HANANE

Année Universitaire 2016-2017





## *Remerciements*

*Avant toute chose, nous remercions tout d'abord **ALLAH** le tout puissant, qui nous a donné la force, le courage, la volonté, et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour réaliser ce travail en particulier notre encadreur **Dr. KEBIECHE Mohamed** qui nous a proposé ce sujet de recherche et qui nous a encadrée et soutenu par ses conseils et ses efforts durant la préparation de notre mémoire.*

*Un grand merci s'adresse à notre co-encadreur*

*M<sup>elle</sup> **KHELFALLAH AMINA** pour donner l'extrait de la plante*

*S.calamintha de l'université de Constantine et ma recherche et de m'avoir guidée dans la conduite de ce travail.*

*Nous remercions aussi notre examinatrice **Dr. DARAI** et notre présidente M<sup>elle</sup> **REZZAGUI** d'avoir accepté de juger le contenu du présent mémoire.*

*Je remercie ma famille et surtout mes parents pour leur soutien moral, leurs encouragements et leur patience durant les étapes difficiles de ce travail*

*Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*



## *Dédicace*

*Nous dédions ce modeste travail à :*

*Nos chers parents, pour leur endurance et leurs sacrifices sans limites*

*Nos frères et sœurs, en reconnaissance de leur affection toujours constante*

*Tous nos proches*

*Nos amis*

*Nos camarades de promotion*

*Tous nos enseignants*

*Tous ceux qui nous ont aidés dans la réalisation de ce mémoire*



## Sommaire

Liste des figures.....	i
Liste des tableaux.....	iii
Liste des abréviations.....	iv
Liste des annexes.....	vii
<b>Introduction.....</b>	<b>01</b>
<b>Chapitre I. diabète sucré et stress oxydatif.....</b>	<b>02</b>
I. Diabète sucré.....	02
I.1.Définition .....	02
I.2. Homéostasie du glucose et diabète type 2.....	02
I.2.1.Physiologie du pancréas.....	02
a. Insuline : structure, biosynthèse.....	03
b. Mécanisme de sécrétion d'insuline .....	04
I.2.2.Le foie et son rôle dans l'homéostasie du glucose .....	05
I.3.Physiopathologie du diabète type 2.....	05
I.4. Diabète expérimental.....	07
I.4.1.Diabètes induit par la streptozotocine.....	07
I.4.1.1.Définition de la streptozotocine.....	07
I.4.1.2.Mécanisme diabétogène de la streptozotocine .....	08
II.Le rôle du stress oxydant dans la pathologie du diabète.....	09
II.1. Stress oxydatif – radicaux libres.....	09
II.2. Système de défense antioxydant.....	09
II.2.1. Système antioxydant enzymatique.....	10
II.2.2. Système antioxydant non enzymatique.....	10
II.2. 3.Mécanisme d'action de quelque antioxydant.....	11
II.3. Implication du stress oxydatif dans le diabète .....	12

III. Traitement du diabète sucré .....	13
III.1. Conseil alimentaire et activité physique .....	13
III.2. Traitement médical .....	14
III.2.1. L'insuline .....	14
III.2.2. Les antidiabétiques oraux.....	15
<b>Chapitre II : La plante <i>Satureja calamintha</i> .....</b>	<b>16</b>
II.1. Présentation de la famille des Lamiacées.....	16
II.2. Le genre <i>Satureja</i> et la plante <i>Satureja calamintha</i> .....	16
II.2.1. Aspect botanique.....	17
II.3. Travaux antérieurs sur <i>Satureja calamintha</i> .....	18
II.3.1- Composition chimique.....	19
II-3-2- Utilisation en médecine traditionnelle .....	19
<b>Partie expérimentale</b>	
<b>I. Matériel et méthodes.....</b>	<b>20</b>
I.1. Matériel végétal « <i>Satureja calamintha</i> ».....	20
I.1.1. Récolte de la plante « <i>Satureja calamintha</i> ».....	20
I.1.2. Dosage des composés polyphénoliques.....	20
I.1.3. Dosage des flavonoïdes .....	21
I.1.4 Dosage des flavonols .....	22
I. 2. Matériel biologique.....	23
I-3-Expérimentation animal .....	23
I-3-1- Les animaux.....	23
I.3.2. Induction du diabète .....	23
I.3.3. Traitement des animaux .....	24
I.3.4. Mesure du poids des animaux, de leur aliment ingéré et celle de l'eau consommé.....	25

I.3.5.Prélèvement sanguin .....	25
I.4.Analyses biochimiques.....	25
I.4.1.Dosage du glucose.....	25
I.4.2. Bilan lipidique .....	26
I.4.2.1. Dosage du cholestérol total .....	26
I.4.2.2. Dosage des triglycérides.....	26
I.4.2.3. Dosage du cholestérol HDL.....	27
I.4.3.Bilan hépatique.....	28
I.4.3.1.Dosage de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou TGO.....	28
I.4.3.2. Dosage de l'activité de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou TGP.....	28
I.4.4.Bilan rénal .....	29
I.4.4.1..Acide urique.....	29
I.4.4.2. Dosage du taux de la créatinine .....	29
I.5.Dissection et prélèvement des organes .....	30
I.6.Dosage du taux du glycogène dans le foie .....	30
I.7.Préparation de la fraction cytosolique du pancréas et du foie.....	30
I.7.1.Dosage des protéines totaux cytosoliques .....	31
I.7.2.Evaluation de l'activité des enzymes antioxydantes.....	30
I.7.2.1.Estimation de l'activité de la catalase.....	31
I.7.2.2.Estimation de l'activité du glutathion S-transférase .....	32
I.7.3.Estimation de la peroxydation lipidique.....	32
<b>II. Résultats et interprétations.....</b>	<b>34</b>

II.1.test phytochimique.....	34
II.2. Etude pondérale.....	34
II.2.1. Évolution du poids corporel.....	34
II.2.2. Consommation de nourriture.....	36
II.2.3. Consommation d'eau.....	37
II.3.Etude des paramètres sanguins .....	37
II.3.1. Suivi de la glycémie.....	37
II.3.2. Etude des paramètres lipidiques.....	38
II.3.2.1.Cholestérol.....	38
II.3.2.2. Triglyceride.....	39
II.3.2.3.HDL.....	39
II.3.2.4.LDL.....	40
II.3. 3. Etudes des paramètres hépatiques.....	41
II.3.3.1.TGO.....	41
II.3.3.2.TGP.....	41
II.3. 4. Etudes des paramètres rénaux .....	43
II.3. 4.1.Créatinine.....	43
II.3. 4.2. Acide urique.....	43
II.4. Evaluation du stockage dU glycogène hépatique.....	44
II.5. Etude de l'activité des enzymes antioxydants au niveau de pancréas et le foie.....	45
II.5.1. Etude de l'activité des enzymes antioxydants au niveau de pancréas.....	45
II.5.1.1. Activité enzymatique de la catalase.....	45
II.5.1. 2.Activité enzymatique de GST .....	45
II.5.1.3 Le Taux de MDA.....	46
II. 5.2. Etude de l'activité des enzymes antioxydants au niveau dufoie.....	47
II.5.2.1. Activité enzymatique de la catalase.....	47
II.5. 2.2.Activité enzymatique GST.....	47



II.5.2.3 Le Taux de MDA .....	48
<b>III. Discussion</b>	
III.1.Etude phytochimique.....	49
III.2. Suivie les l'animaux.....	49
III.2.1.Effet de l'extrait hydroéthanolique de <i>Satureja calamintha</i> sur le poids corporel des rats .....	49
III.2.2.Effet de l'extrait <i>S.calamintha</i> sur la consommation de l'aliment et de l'eau.....	50
III.3.Effet sur les paramètres sanguins.....	50
III.3.1. Le taux de la glycosé .....	50
III.3.2.Le bilan lipidique (cholestérol, TG, HDL, et LDL).....	51
III.3.3.Le bilan hépatique (TGO, TGP).....	51
III.3.4. Le bilan rénal (créatinine et A urique).....	52
III.4. effet de l'extrait <i>S.calamintha</i> sur le glycogène hépatique.....	52
III.5.Effet de l'extrait <i>S.calamintha</i> sur les paramètres antioxydants cytosoliques dans le foie et le pancréas.....	52
III.6.Effet de l'extrait sur L' MDA.....	53
<b>Conclusion</b> .....	54
Références.....	55
Annexes	

# Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Représentation schématique de l'anatomie du pancréas.....	3
<b>Figure 2</b> : Structure primaire de l'insuline .....	4
<b>Figure 3</b> : Mécanisme de la sécrétion d'insuline .....	5
<b>Figure 4</b> : Impact des anomalies de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité dans le diabète type2.....	06
<b>Figure 5</b> : Structure chimique de la streptozotocine .....	07
<b>Figure 6</b> : Représentation schématique des processus intracellulaires qui contribue à la toxicité de la streptozocine.....	08
<b>Figure 7</b> : schéma récapitulatif des sources des ROS, des enzymes impliquées dans la défense antioxydante et des cibles biologiques .....	10
Figure 08 : Photo du <i>Satureja calamintha</i> grandiflora (L.) Moench subsp. Baborensis (Bali) Galland prise de son site d'origine [forêt Aftis Parc National de Taza].....	18
<b>Figure 09</b> : Principe du dosage du MDA .....	32
<b>Figure10</b> : Variation du gain de la masse corporelle moyen (g) des 3 lots de rats en fonction du temps (en jours).....	35
<b>Figure 11</b> : Variation de la consommation de nourriture (g) des 5 lots de rats en fonction du temps.....	36
<b>Figure 12</b> : Variation de la consommation d'eau (ml) des 3 lots de rats en fonction du temps.....	37
<b>Figure 13</b> : Variation de la concentration sanguine du cholestérol chez les rats diabétique traité par metformine et <i>satureja calamitha</i> .....	38
<b>Figure 14</b> : Variation du taux sanguin des triglycérides chez les rats diabétiques traités par métformine et l'extrait du <i>saturéja calamintha</i> (400 mg /kg) et de diabétique.....	39
<b>Figure 15</b> : Variation de la concentration sanguine du HDL chez les rats diabétiques traités par metformine et <i>satureja calamitha</i> . .....	39
<b>Figure 16</b> : Variation de la concentration sanguine du LDL chez les rats diabétiques traités par metformine et <i>satureja calamitha</i> . .....	40

<b>Figure 17:</b> Variation de la concentration sanguine du TGO chez les groupes des rats diabétique traités par metformine et l'extrait de <i>satureja calamintha</i> .....	<b>41</b>
<b>Figure 18:</b> Variation de la concentration sanguine du TGP chez les groupes des rats diabétiques traités par metformine et l'extrait de <i>satureja calamintha</i> .....	<b>41</b>
<b>Figure 19:</b> Variation de la concentration sanguine de la créatinine chez les groupes des rats diabétiques traités par metformine et <i>satureja calamintha</i> .....	<b>43</b>
<b>Figure 20 :</b> Variation de la concentration sanguine de la A urique chez les groupes des rats diabétiques traités par metformine et <i>satureja calamintha</i> .....	<b>43</b>
<b>Figure 21:</b> Variation de la quantité du glycogène hépatique.....	<b>44</b>
<b>Figure 22:</b> Variations de l'activité enzymatique de la CAT cytosolique dans le foie.....	<b>44</b>
<b>Figure 23:</b> Variations de taux de MDA cytosolique pancréatique.....	<b>45</b>
<b>Figure 24 :</b> Variations de l'activité enzymatique de la GST cytosolique.....	<b>46</b>
<b>Figure 25:</b> Variations de l'activité enzymatique de la CAT cytosolique dans Le foie.....	<b>47</b>
<b>Figure 26:</b> Variations du taux du MDA cytosolique hépatique.....	<b>47</b>
<b>Figure 27 :</b> Variations du taux du GST cytosolique hépatique.....	<b>48</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Mécanisme d'action de quelque antioxydante.....	<b>10</b>
<b>Tableau 2</b> : Les médicaments anti diabétique oraux et leur mode d'action .....	<b>13</b>
<b>Tableau 3</b> : résultat du contenu phénolique de l'extrait hydroéthanolique de <i>S. calamintha</i> .....	<b>34</b>
<b>Tableau 04</b> : variation de taux de la glycémie avant et après le traitement par metformine et l'extrait de <i>satureja calamintha</i> .....	<b>37</b>

## Liste des abréviations

**1/2O<sub>2</sub>** : Oxygène singulet.

**4-AAP**: 4-aminoantipyrine.

**4-CP** : chlorophénol.

**AGEs**: Advanced glycation end-products.

**ADN**: Acid Desoxyribo- Nuclear.

**ADP**: Adenosine Diphosphate.

**ALAT** : L'alanine aminotransférase .

**AlCl<sub>3</sub>**: Chlorure d'aluminium.

**ASAT** : l'aspartate amino transférase.

**ATP**: Adenosine triphosphate.

**BSA** : Albumine de sérum bovin

**Ca<sup>++</sup>**: Calcium.

**CAT** : Catalase.

**CDNB** : Chlorodinitrobenzène ;

**CFTs** : Contenu en flavonoïdes total.

**Cu** : Cuivre.

**DAG** : Diacylglycérol.

**DAP** : dihydroxyacétone phosphate.

**DPP4**: Dipeptidyl peptidase-4.

**DHAP** : Phosphate de dihydroxyacétone.

**DO** : Densité optique

**DT2** : Diabète type 2.

**EDTA** : Acide Ethylène diamine tétra-acétique.

**GLP-1**: Glucagon-like peptide-1.

**GLUT2**: Glucose Transporter 2.

**CPTs**: Contenu phénolique total.

**Gly3P**: Glycérol-3-phosphate.

**GPx**: Glutathion Peroxydase.

**GST** : GlutathionS-transférase.

**GSH** : Glutathion réduit.

**GSSG** : Glutathion Oxydé.

**G-6-P** : Glucose-6-phosphate.

**G6Pase** : Glucose-6-phosphatase.

**G6-PDH** : glucose 6 phosphate déshydrogénase.

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

**HDL** : High DensityLipoprotein,

**HK** : Hexokinase.

**IMC** : Indice de masse corporelle.

**K<sup>+</sup>/ATP**: Potassium/ Adenosine triphosphate.

**LDL** : Low DensityLipoprotein

**MDA**: Malondialdéhyde

**Mg** : Manganèse.

**Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>**: Carbonate de sodium.

**NADH**: nicotinamide adénine dinucléotide réduit.

**NADPH**: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

**NO**: Nitric oxide.



**NOS:** Nitric oxide synthase .

**NO-** : Nitroxyl.

**OH°:** Hydroxyl radical.

**O<sub>2</sub><sup>°</sup> :** Anion Superoxyde.

**PAL :** Phosphatase Alcaline

**PKC :** Proteine kinase C.

**RER :** Réticulum endoplasmique rugueux.

**RF :** Rapport frontale.

**RMN:**Résornace magnétique nucléaire.

**RNS:** Reactive nitrogen species.

**ROS:** Reactive Oxygen Species.

**SNV :** Sciences de la Nature et de la Vie.

**SOD:** Superoxyde dismutase

**STZ:** Streptozotocine.

**TBA:** Thiobarbituric Acid

**TCA:** Acide Trichloroacétique

**TGO :** transaminase glutamique oxaloacétique.

**TGP :** transaminase glutamique pyruvique.

**Zn :** Zinc

## Liste des annexes

**Annexe 1 :** Courbe étalon du dosage des composé phénolique (acide gallique comme standard), (Moyenne de 5 essais).

**Annexe 2 :** Courbe étalon du dosage des flavonoïdes (quercétine avec le réactif de L'AlCl<sub>3</sub> Moyenne de 6 essais).

**Annexe 3 :** Courbe étalon du dosage des flavonols (quercétine avec le réactif de L'AlCl<sub>3</sub> Moyenne de 6 essais

**Annexe 4.** Courbe d'étalonnage de glycogène avec le réactif de Lugol (Moyenne De 3 essais).

**Annexe 5 :** Courbe étalon du dosage des protéines (sérum albumine bovine comme Standard avec le réactif de Folin, moyenne de trois essais).

# INTRODUCTION

# INTRODUCTION

---

## INTRODUCTION

Le diabète sucré est une maladie chronique endocrinienne, qui est devenu un problème de santé publique (*Haribabu T., 2013*) et qui touche environ 2 % de la population mondiale. Des données récentes révèlent qu'il y a environ 150 millions de diabétiques dans le monde et que ce nombre pourrait bien doubler d'ici à 2025 (*Sy et al., 2008*) et survient dans le monde entier, mais il est plus fréquent (surtout le type 2) dans les pays les plus développés (*Radha et al., 2013*).

Le diabète s'accompagne d'un stress oxydant qui favorise le développement de la maladie en perturbant l'insulino-sécrétion et en favorisant l'insulino-résistance et les complications cardiovasculaires qui y sont associées. Ce stress oxydant est dû à une rupture de l'équilibre physiologique qui existe dans l'organisme entre les molécules oxydantes et les systèmes de défenses antioxydants. (*Barbosa et al., 2008*).

De nombreuses études se sont intéressées aux effets physiologiques de certains composés naturels, pouvant être bénéfiques dans la prévention de diabète (*Guo et al., 2008*). Il semble que les molécules bioactives contenues dans les plantes (polyphénols et flavonoïdes) présentent des propriétés antioxydantes (*Aggarwal & Sung, 2009 ; Shakibaei et al., 2009*).

Depuis toujours, les plantes médicinales ont été utilisées pour prévenir ou traiter diverses maladies, dont le diabète (*Rai et al., 2007*). Selon des études ethnopharmacologiques plus de 1200 plantes sont utilisées à travers le monde, en médecine traditionnelle, pour leurs activités biologiques et diverses études s'intéressent à leurs effets sur la prévention/traitement de certaines maladies (*Bisht et al., 2009*). Parmi les plantes antidiabétiques, certaines possèdent des propriétés hypolipémiantes (*Boopathyrāja et al., 2010; Veerapur et al., 2010*), et d'autres, des effets antioxydants (*Ramachandran et al., 2011; Devaki et al., 2011*).

L'objectif de notre étude a été orienté vers l'évaluation de l'effet antidiabétique de la plante *satureja calamintha* outils thérapeutiques basés sur la supplémentation par des antioxydants d'origine naturelle pour prévenir le stress oxydant dans la pathologie diabétique, chez les rats rendus diabétiques par injection de streptozotocine, à travers le dosage des différents paramètres.

# Synthèse bibliographique

## Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

### I. Diabète sucré

#### I.1.Définition

Le diabète sucré est un trouble métabolique dû à une insuffisance ou une mauvaise utilisation de l'insuline caractérisée par une glycémie à jeun supérieure à **1,26g/L** (7 mmol /l) vérifiée à deux reprises (*Mathieu et al., 2014*). Cette glycémie élevée produit les symptômes classiques de polyurie (fréquent Urination), polydipsie (soif accrue) et la polyphagie (augmentation de la soif faim) (*Radha et al., 2013*). Il s'agit d'une maladie métabolique chronique qui survient quand le pancréas ne sécrète pas de l'insuline : diabète insulino-dépendant (le type I) qui touche généralement le sujet jeune avant 30 ans ou quand le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline et que la sécrétion de celle-ci est déficitaire; forme de diabète retrouvé chez les adultes et les obèses : le diabète non insulino-dépendant (le type II). (*Koane et al., 2012*).

#### I.2. Homéostasie du glucose et diabète type 2

##### I.2.1.Physiologie du pancréas

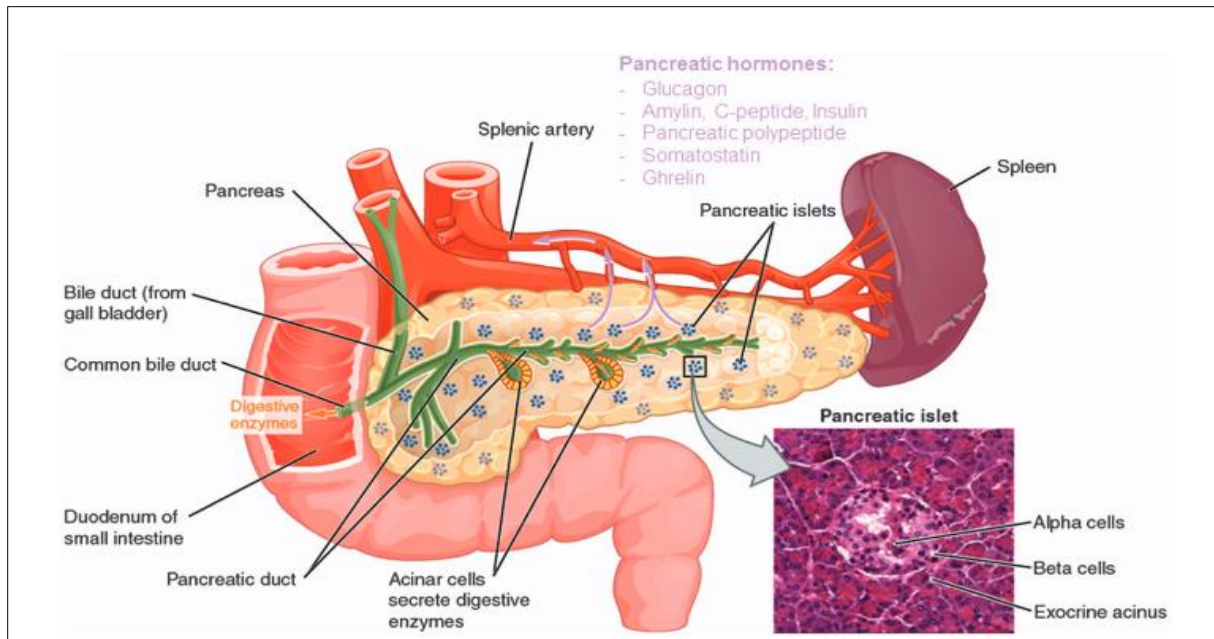
Le pancréas est un organe abdominal profond situé en arrière de l'estomac, Il est composé de trois parties distinctes : la tête qui s'insère dans le cadre du duodénum, le corps et la queue qui se prolongent jusqu'au bord de la rate. Chez l'homme il mesure environ 15cm de long pour une masse allant de 70 à 100g. Le pancréas remplit deux fonctions distinctes séparées anatomiquement (*Morisset et al., 2008 ; Hagman et al., 2008 ; Joseph et al., 2002*).

**Le pancréas exocrine :** Le pancréas exocrine représente 98% du pancréas total. Il constitue l'organe qui sécrète la grande quantité d'enzymes par rapport à sa masse ; ces enzymes responsables de la dégradation des aliments en nutriments admissibles (*Quesada et al., 2008*).

**Le pancréas endocrine :** La fonction de pancréas endocrine est le maintien des taux sanguins de glucose normal en produisant et en libérant de l'insuline et du glucagon. (*Greggio et al., 2014*).



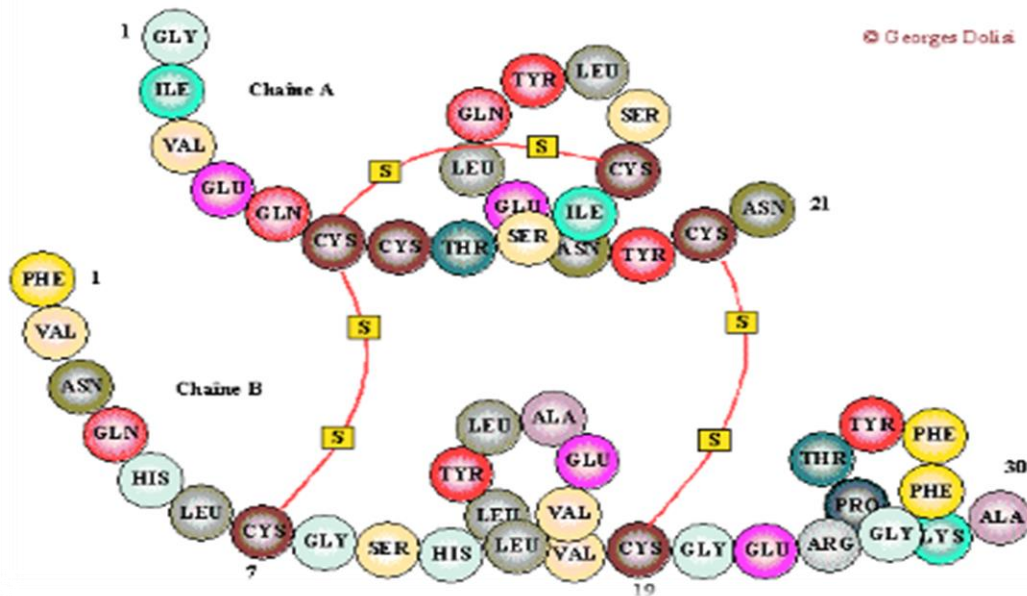
La partie endocrine ne représente que 1 à 2% du tissu pancréatique et est constituée d'amas dispersés, les îlots de Langerhans. Dans un pancréas humain sain, il y a environ 1 million d'îlots dont la taille varie de 100 à 500µm contenant chacun entre 1000 et 3000 cellules. (Quesada *et al.*, 2008). Dans ces îlots, environ 80 % des cellules sont des cellules  $\beta$ . (Amezcuca *et al.*, 2002).



**Figure 1 : Représentation schématique de l'anatomie du pancréas (Röder *et al.*, 2016)**

### a. Insuline : structure, biosynthèse

L'insuline est synthétisée dans les cellules  $\beta$ . Elle est constituée de deux chaînes : la chaîne "A" formée de 21 résidus d'acides aminés et de la chaîne "B" de 30 résidus d'acides aminés. Ces deux chaînes sont unies par deux ponts disulfures inter chaînes et un pont disulfure à l'intérieur de la chaîne A (Figure 2), (Zhuo F. *et al.*, 2013). Ainsi, l'insuline sécrétée se compose de 51 acides aminés avec un poids moléculaire de 5,8 kDa. Cependant, le gène de l'insuline codant pour un précurseur de 110 acides aminés connu sous le nom de pré-pro-insuline. Il est transporté vers le réticulum endoplasmique rugueux (RER), où le peptide signal de la pré-pro-insuline est clivé, et se transforme alors en pro-insuline. Ensuite, sous l'action d'une protéase spécifique au niveau de l'appareil de Golgi, la pro-insuline est clivée pour donner le peptide-C et l'insuline et est stockée dans des granules sécrétoires. (Fu *et al.*, 2013.)



**Figure 2 :** Structure primaire de l'insuline (*Vincent et al., 2013*)

### b. Mécanisme de sécrétion d'insuline

Lorsque la concentration en glucose sanguin augmente, la cellule  $\beta$  importe le glucose grâce à un transporteur membranaire GLUT2. Il est phosphorylé en glucose-6-phosphate par la glucokinase puis génère le pyruvate pour être utilisé principalement par la voie de la glycolyse et de la respiration oxydative. Le métabolisme du glucose dans la cellule  $\beta$  est à l'origine d'une production d'ATP. L'élévation du contenu cytosolique en ATP conduit à l'inactivation des canaux  $K^+$ /ATP, entraînant une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux  $Ca^{2+}$  voltage-dépendants, aboutissant finalement à l'augmentation massive de la concentration cytosolique du  $Ca^{2+}$  qui déclenche la sécrétion d'insuline (*Radha et al., 2013 ; Fu et al., 2013*). Le glucose- phosphate peut également être métabolisé en phosphate de dihydroxyacétone (DHAP), une partie du chemin se dirige vers la formation Gly3P. Ce dernier est important pour générer des facteurs de couplage métabolique des lipides tels que l'acyl-CoA à longue chaîne et le diacylglycérol (DAG) qui peuvent également augmenter la sécrétion d'insuline (*Fu et al., 2013*), ( **Figure 3**).

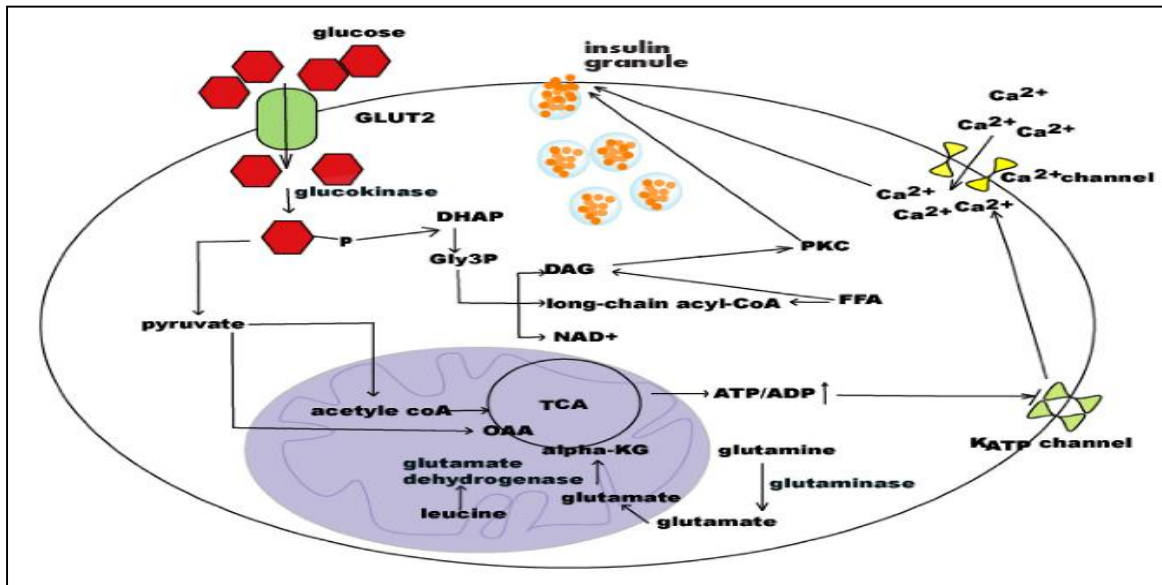


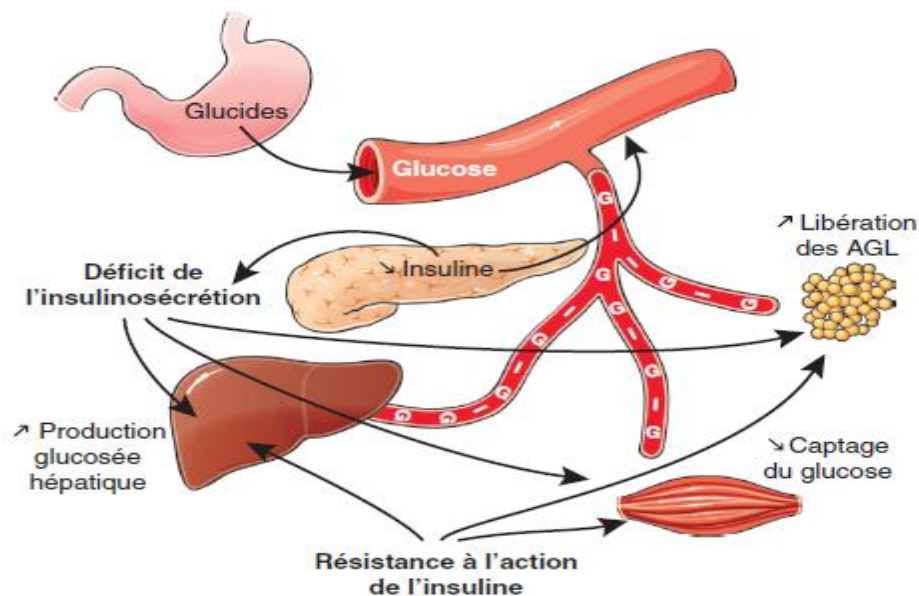
Figure 3: Mécanisme de sécrétion d'insuline(Fu et al., 2013)

### I.2.2. Le foie et son rôle dans l'homéostasie du glucose

Le taux du glucose dans le sang (glycémie) est déterminé, d'une part, par sa consommation, d'autre part, par la synthèse du glucose et son absorption alimentaire. Le foie joue un rôle principal dans l'homéostasie du glucose, ainsi, à l'état nourri, il peut stocker le glucose sous forme du glycogène (glycogénogenèse) comme il est capable de produire le glucose soit à partir de la dégradation du glycogène (glycogénolyse) soit à partir des composés non glucidiques (néoglucogenèse). De plus, le foie constitue le seul organe qui possède l'enzyme : glucose-6-phosphatase (G6Pase) dont son activation entraîne la libération du glucose dans la circulation sanguine (Stephanie et al., 2016 ; Postic et al., 2004).

### I.3. Physiopathologie du diabète type 2

Le diabète de type 2 est le résultat de l'association d'un déficit de sécrétion de l'insuline, due à une anomalie des cellules  $\beta$  pancréatiques, et d'un déficit de l'action de celle-ci menant à sa résistance (Figure 4) (Chaudhury et al., 2017).



**Figure 4 : Impact des anomalies de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité dans le diabète type 2.**

#### **-La résistance à l'insuline**

La résistance à l'action de l'insuline est constante et spécifique chez les sujets diabétiques type 2 (Röder *et al.*, 2016). L'insuline est présente mais non efficace sur les tissus effecteurs (le foie, les tissus adipeux et les tissus musculaires), c'est-à-dire elle ne parvient pas à faire entrer le glucose dans ces cellules (Hallouët P., Borry A., 2009). Au niveau hépatique, elle se traduit par une augmentation de la production hépatique de glucose. Les mécanismes insulino-résistance cellulaire peuvent être situés à différents niveaux (Röder *et al.*, 2016).

- Anomalie de la liaison d'insuline à son récepteur par diminution du nombre des récepteurs dans la plupart des études réalisées.
- Anomalies de la transduction du signal insulinique par diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline.

#### **- L'insulino-nécessité**

C'est-à-dire, il y'a une nécessité de plus d'insuline pour le même effet sur la glycémie. Ce qui conduit à une fatigue du pancréas, la quantité d'insuline sécrétée devient insuffisante (Hallouët P., Borry A., 2009 ; Goetz P., 2007).

## I.4. Diabète expérimentale

Le diabète expérimental consiste à produire, chez l'animal, un état comparable au diabète sucré, et ce, entre autres :

De mieux comprendre le diabète sucré chez l'homme (*Bouhouche, 2014*).

Pour découvrir de nouveaux médicaments particulièrement à partir de plantes médicinales (*Radha et al., 2013*).

Différents modèles de diabète ont été mis en évidence, ils comprennent par exemple, le diabète induit par le régime alimentaire chez les rats, ou par la chirurgie du pancréas (ablation partielle) (*Radha et al., 2013*) ainsi que des modèles de diabète induits chimiquement par des toxines comme : l'alloxane (ALX), dérivé pyrimidique (synthétisé en 1938) et la streptozotocine (STZ), agent antimicrobien et alkylant.

### I.4.1. Diabète induit par la streptozotocine

#### I.4.1.1. Définition de la streptozotocine

La streptozotocine ou Streptozocin ou Izostazin ou Zanosar (STZ) a été initialement isolée d'un microorganisme de sol : *Streptomyce sachromogenes* (bactérie Gram positif) en 1960, et a montré une activité antibiotique à large spectre (*Goyal et al., 2016 ; Goud et al., 2015*) avec ses propriétés diabétogènes non décrites jusqu'en 1963.

Principalement, elle a été utilisée comme agent alkylant dans la chimiothérapie des tumeurs des îlots pancréatiques métastatiques (*Goud B.J. et al., 2015 ; Goyal S.N. et al., 2016*). Chimiquement, la STZ est un analogue structural du glucose dont le nom exact : 2-deoxy-2-[3-méthyl-3-nitrosourea] 1-D-glucopyranose ( $C_8H_{15}N_3O_7$ ) (*Goud B.J. et al., 2015*).

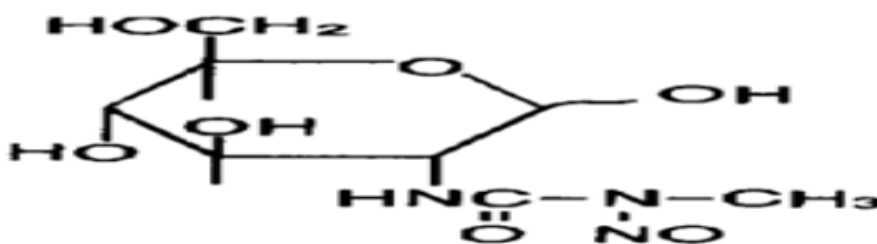


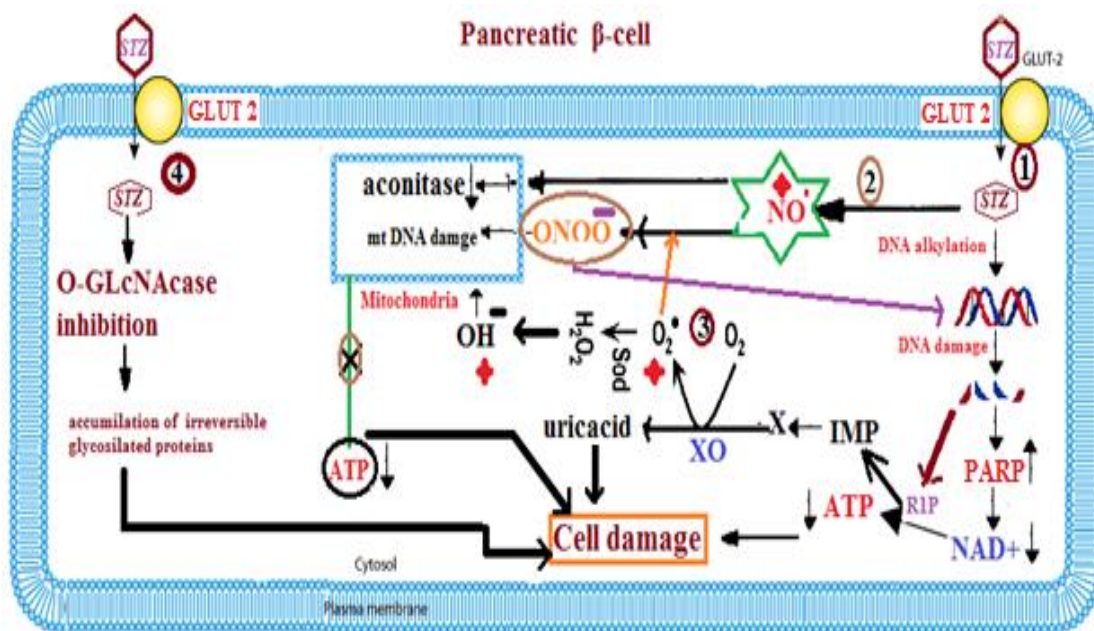
Figure 05 : Structure chimique de la streptozotocine (*Goud B.J. et al., 2015*).



### I.4.1.2. Mécanisme diabétogène de la streptozotocine

La STZ entre dans la cellule pancréatique via un transporteur de glucose-GLUT2 et exerce sa toxicité grâce à une activité d'alkylation de l'ADN. La glycosylation des protéines est un facteur délétère supplémentaire. L'ADP ribosylation est alors sur-stimulée, ce qui entraîne une baisse de NAD<sup>+</sup> cellulaire, du stock d'ATP et conduit à la mort des cellules bêta et de toutes les cellules porteuses du transporteur GLUT2 (cellules du rein et du foie). (Wattiez et al., 2012 ; Radha et al., 2013).

En outre STZ induit l'activation de poly adenosinediphosphateribosylation et la libération d'oxyde nitrique. En raison de l'action STZ, les cellules pancréatiques sont détruites par la nécrose. (Radha et al., 2013).



**Figure 6: Représentation schématique des processus intracellulaires qui contribuent à la toxicité de streptozotocine (Goud. et al., 2015).**

PARP : poly (ADP ribose) polymérase, X: xanthine, XO: Xanthine oxydase, O<sub>2</sub><sup>-</sup> superoxyde, SOD: superoxydedismutase, RIP: Ribose 1-phosphate, NO<sup>-</sup> : oxyde nitrique, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : peroxyde d'hydrogène, OH<sup>-</sup> : radical hydroxyl, ONOO<sup>-</sup> : peroxydinitrite, IMP : inositolmonophosphate + : radicaux libres.



## II. Le rôle du stress oxydant dans la pathologie du diabète

### II.1. Stress oxydatif – radicaux libres

**Les radicaux libres** représentent des espèces chimiques réactives possédant un électron non apparié dans l'orbitale externe. Ils sont instables et très réactifs en induisant des lésions aux cellules en faisant passer l'électron non apparié aux composants cellulaires. (*Aurelia et al ., 2015 ; Riccardo et al., 2017*). Ils sont produits de manière excessive particulièrement dans les mitochondries au cours d'un trouble métabolique (*Vibha et al ., 2016*).

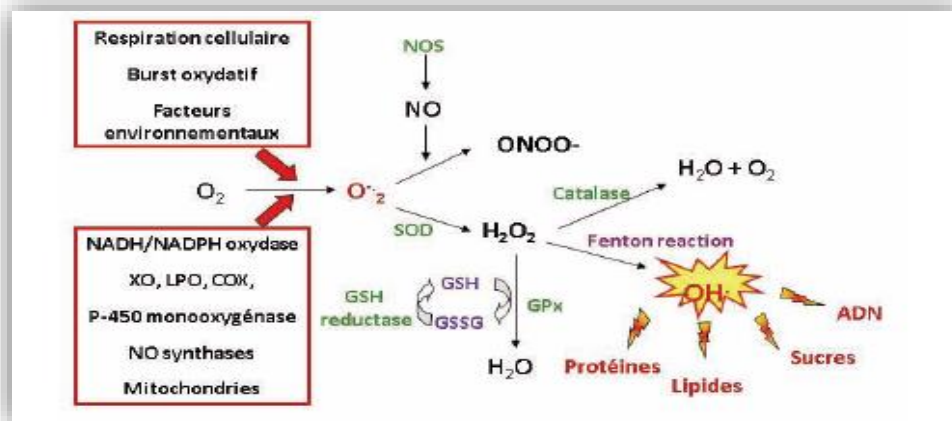
Les radicaux libres peuvent être classés en trois types suivants:

- 1- Espèces réactives d'oxygène (ROS) comme : le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) ; L'oxygène singulet ( $1/2 O_2$ ) et le radical hydroxyle ( $OH^\circ$ ), superoxyde ( $O^{2-}$ ),
- 2- Espèces réactives d'azote (RNS) tel que l'oxyde nitrique (NO).
- 3- Espèces de chlore réactif (RCS) tel que l'acide hydrochlorique (*Tiwari et al ., 2013 ; Aurelia et al ., 2015, Dario et al ., 2013*).

**Le stress oxydatif** est communément défini comme un déséquilibre entre la production des espèces réactives et les capacités antioxydantes de l'organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire (*Aurelia et al., 2015*) ou défini comme une disparité dans la production et la dégradation des espèces réactives . Le stress oxydatif émerge lorsque des espèces fortement oxydantes dépassent de loin les défenses antioxydantes (*Riccardo et al ., 2017*).

### II.2. Système de défense antioxydant

Le concept d'antioxydant biologique désigne tout composé qui, lorsqu'il est présent à une concentration inférieure par rapport à celle d'un substrat oxydable, est capable soit retarder ou empêcher l'oxydation du substrat. (*Aurelia et al., 2015*). Il existe plusieurs espèces ou molécules, endogènes (synthétisées en interne) ou exogènes (consommés), qui jouent un rôle dans la défense antioxydante et peuvent être considérés comme biomarqueurs du stress oxydatif (*Asmat et al., 2015*).



**Figure 7 : schéma récapitulatif des sources des ROS, des enzymes impliquées dans la défense antioxydante et des cibles biologiques. (Stéphanie *et al.*, 2014).**

### II.2 .1.Système antioxydant enzymatique

Les antioxydants enzymatiques comprennent la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), et la glutathion peroxydase (GPx), Glutathion S-transférase (GST) (Hisalkar *et al.*, 2012 ; Riccardo *et al.*, 2017 ; Wang *et al.*, 2015). Ces enzymes constituent les principaux antioxydants qui fournissent une protection cellulaire contre les agents oxydants générés dans les différentes conditions (Jafar *et al.*, 2012). Elles jouent un rôle important dans le balayage des ROS. (Hisalkar *et al.*, 2012).

### II.2.2.Système antioxydant non enzymatique

Les antioxydants non enzymatiques sont représentés par l'acide ascorbique (vitamine C), tocopherol (vitamine E), glutathion (GSH), caroténoïdes, flavonoïdes, et d'autres antioxydants. Dans des conditions normales, il existe un équilibre entre les activités et les niveaux intracellulaires de ces antioxydants. (Luc *et al.*, 2014). La plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. (Riccardo *et al.*, 2017).

### II.2.3. Mécanisme d'action de quelque antioxydant

**Tableau1 : quelques enzymes antioxydantes et leurs modes d'action.**

L'enzyme antioxydante	Mode d'action
<b>SOD</b>	<p>-La SOD est une enzyme contenant du Cu, du Zn et du Mg, réagit avec le radical superoxyde pour former du peroxyde d'hydrogène.</p> $2 \text{H}^+ + 2 \text{O}_2^{\cdot-} \xrightarrow{\text{SOD}} \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$ <p>Une diminution de l'activité de ces enzymes antioxydantes peut augmenter la susceptibilité des patients diabétiques à une lésion oxydante-(<i>Hisalkaret al ., 2012 ; Tiwari et al ., 2013, Hisalkar PJ. ,2012</i>)</p>
<b>CAT</b>	<p>La catalase (CAT) participe à la détoxification du (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Cette enzyme catalyse la conversion de deux molécules de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en oxygène moléculaire et en deux molécules d'eau (<i>Aurelia et al., 2015, Abdallah Ismail et al ., 2013</i>)</p> $2 \text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{CAT}} 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2.$
<b>GPx</b>	<p>La glutathion peroxydase catalyse la réduction desHOO°, y compris leH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, par la réduction du glutathion et les fonctions de protéger la cellule des dommages oxydatifs(<i>Robert et al., 2016 ,Omid et al ., 2014,Aurelia et al., 2015 ;N Abdallah Ismail et al .,2013</i>)</p> $2 \text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{GPx}} \text{GSSG} + 2 \text{H}_2\text{O}$
<b>GST</b>	<p>Joue un rôle clé dans la détoxification de substances réactives. Il joue également un rôle d'agent anti-inflammatoire, par sa capacité à éliminer les radicaux libres à l'intérieur du corps (<i>Jothi et al ., 2012</i> )</p>

### II.3. Implication du stress oxydatif dans le diabète

Il existe un intérêt scientifique croissant qui relie le stress oxydant aux plusieurs pathologies y compris le diabète sucré (*Domingueti et al., 2016 ; Rochette et al., 2014 ; Fridlyand et al., 2005*). Plusieurs études indiquent que le stress oxydant a un rôle potentiel dans la diabétogénèse et le développement de ses complications en particulier dans les dommages micro-vasculaires de la rétine, du rein et des nerfs.

Selon *Giacco , Brownlee ( 2010)*, l'hyperglycémie provoque des lésions tissulaires par plusieurs mécanismes ainsi :

- Le stress oxydant est probablement impliqué dans la progression de la dysfonction des cellules B du pancréas (*Fridlyand et al., 2005*). En effet, dans les états hyper glycémiés, la chaîne de transport d'électrons des mitochondries est une source majeure d'espèces réactives d'oxygène (ROS) dans les cellules sécrétrices d'insuline, les cellules périphériques sensibles à l'insuline et les cellules endothéliales (*Aoucheri et al., 2015*).

- Au cours de l'hyperglycémie, la voie des polyols est favorisée et l'aldose réductase, une enzyme de cette voie, convertit l'excès de glucose en sorbitol en utilisant et appauvrissant le NADPH. Étant donné que l'activité de la GSH réductase dépend du NADPH, ainsi son épuisement par l'aldose réductase peut entraîner une réduction du GSH (*Saeidnia et al ., 2013*).

- L'hyperglycémie entraîne une augmentation de la formation intracellulaire de produits de glycation avancés (AGE). Ces derniers résultent initialement à des réactions non enzymatiques entre les sucres et les groupements amines des protéines (ou des lipides). Des réarrangements moléculaires aboutissent à la formation des produits finaux de glycation avancés (AGE) qui sont irréversibles. Les molécules liées aux AGE acquièrent de nouvelles propriétés et deviennent des oxydants. Ce processus conduit à la production d'espèces réactives d'oxygène, qui favorisent une augmentation du stress oxydatif (*Domingueti et al., 2016*).

- L'hyperglycémie provoque une accélération de la glycolyse et ainsi le taux NADH/NAD est augmenté, conduisant à une synthèse « de novo » de diacylglycérol à partir des intermédiaires glycolytiques et l'activation des iso-formes de la protéine kinase C (PKC) (*Domingueti et al., 2016*). La modification du taux de NADH / NAD + entraîne également

une augmentation de la production de radicaux libres due à l'activation des oxydases dépendantes du NADH, qui vont oxyder les lipoprotéines de faible densité (LDL). Les produits d'oxydation ont des effets cytotoxiques (*Domingueti et al., 2016*).

- Suractivité de la voie des hexosamines : le fructose-6-phosphate est dévié vers la formation de glucosamine-6-phosphate puis d'UDP *N*-acétylglucosamine, précurseur de protéoglycanes et de la formation de protéines glyquées (*Bousskine., 2014*).

### **III. Traitement du diabète sucré**

Une prise en charge complète d'un patient diabétique demande d'abord l'évaluation initiale des facteurs de risque du patient, la présence, ou l'absence de complications du diabète, et/ou des examens initiaux pour le traitement (*Chaudhury et al 2017*).

#### **III.1. Conseil alimentaire et activité physique**

La diététique reste la base du traitement du diabète, elle a pour objectifs d'éviter les variations de la glycémie liées à l'alimentation, d'obtenir un IMC normal (18 -25 kg/m<sup>2</sup>).

Les principaux conseils alimentaires sont les suivantes :

- Une alimentation équilibrée et variée suivant les règles de la pyramide alimentaire : dans sa composition avec 50 à 55 % de glucides, 30 % à 35 % de lipides et 15 à 20 % de protéines et contenue de fibres alimentaires ; Limitation de la consommation des sucres rapides, du sel...

- En cas d'obésité, une perte de poids de 5 à 10 % suffit pour réduire de manière significative la résistance à l'insuline et obtenir ainsi un meilleur contrôle de la glycémie.  
-L'activité physique doit être :

-Régulière : 30 à 45 min/séance, au moins 6 séances /semaine

- Individualisée en fonction de l'âge, du goût, de l'état cardiovasculaire, des complications existantes, sans danger pour la vie du patient.

#### **III. 2. Traitement médical**

##### **III.2. 1. L'insuline**

L'insuline est nécessaire au traitement de tous les malades diabétiques de type 1 (Insulinodépendants). Chez le diabétique de type 2, l'insuline est utilisée en cas de complications aiguës, au cours des stress et des complications dégénératives. (*Sidibe, 2014*).

### III.2.2. Les antidiabétiques oraux

**Tableau 2 : les antidiabétiques oraux et leurs modes d'actions**

Les antidiabétiques oraux	Mode d'action
<p><b>-Les biguanides</b></p> <p><b>Metformine :</b> Glucophage®</p> <p>Stagid®</p>	<p>Traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans le diabète de type 2, après échec des règles hygiéno-diététique (<i>Borma et al 2012</i> <i>P .schwartz et al ., 2013</i>). Il agit pour la :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Diminution de l'insulinorésistance ; de la glycogénolyse et de l'absorption intestinale du glucose.</li> <li>- Augmentation de la captation cellulaire de glucose.</li> <li>- Effet hypocholestérolémiant sur le long terme.</li> </ul>
<p><b>-Sulfamide hypoglycémiant</b></p> <p>Glibenclamide</p> <p>Doanil®.</p> <p>Gliclazide, Diamicron®</p>	<p>Traitement de 2<sup>ème</sup> intention (<i>schwartz et al .,2013</i>)</p> <p>Ils stimulent l'insulinosécrétion en potentialisant les effets du glucose sur la cellule <math>\beta</math>.</p>
<p><b>Glinide</b></p> <p>Repaglinide Novonorm®</p>	<p>-Traitement de 2<sup>ème</sup> intention (<i>Borma et al 2012, schwartz et al ., 2013</i>)</p>

	-Stimulation de la sécrétion pancréatique d'insuline
<b>Inhibiteur de dipeptidyle-iptidase 4(DPP4)</b>  Sitagliptinejanivia® ; xelevia®	-Traitement de 2 <sup>ème</sup> intention en bithérapie avec la metformine (schwartz et al ., 2013,Chaudhury A et al ., 2017)  -Blocage de la dégradation de GLP-1 sécrété par les cellules neuroendocrine.
<b>-Agoniste du GLP-1</b> exenatideByetta® injectable -Liraglutidevictoza® injectable	- Traitement de 2 <sup>ème</sup> intention en bithérapie avec metformine. (Scheen, 2014).  -Mime l'action du GLP-1 ; Il est protégé contre l'action de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), qui dégrade rapidement le GLP-1 naturel, grâce à une substitution de l'acide aminé en position 2 de l'extrémité N-terminale
<b>-Inhibiteur des Alpha Glucosidases</b>  AcarboseGlucor®  -MiglitolDiastabol®	-Ralentissement de la dégradation de glucide complexe en monosaccharides absorbables.  -Diminution de glycémie post prandiale. A équilibre toujours en association avec d'autres antidiabétiques oraux(Naquviet al 2011, schwartz et al ., 2013).

## Chapitre II : La plante *Satureja calamintha*

### II-1 Présentation de la famille des lamiacées

La famille des lamiacées ou labiées aussi nommée labiacées est considérée comme l'une des principales familles de plantes médicinales méditerranéennes. Elle est cosmopolite comprenant plus de 7200 espèces sur environ 240 genres. En Algérie, le groupe des labiées comprend 28 genres et 146 espèces (Quézel P., Santa S., 1963).

### II-2-Le genre *Satureja* et la plante *Satureja calamintha*

Parmi toutes les plantes médicinales qui poussent dans le monde entier, certaines espèces ont suscité une grande préoccupation en raison de leur capacité à produire un large éventail de produits naturels bioactifs ainsi que leurs activités pharmacologiques. *Satureja* (nom trivial: Savory) appartient à la famille des Lamiaceae comme une de ces plantes mentionnées (Saeidnia et al., 2016).

Le genre *Satureja* comporte environ 200 espèces qui sont largement répandues dans les régions méditerranéennes particulièrement dans le nord d'Afrique, Europe, Sud -ouest de l'Asie et d'Amérique (Ha midpour et al., 2014). La sarriette qui est une plante médicinale et culinaire peut également être cultivée comme plante ornementale.

Le nom *Satureja* dérive du latin « saturare » qui indique nourrir ou « satura » qui indique pot à fleur (ornementale). Il existe plusieurs espèces toutes sont remarquables par leur odeur forte aromatique, qui rappelle celle de la menthe (Vâbran et al., 2009)

- **Nomenclature**

Nom botanique	<i>Satureja calamintha</i> subsp. <i>baborensis</i> (L.) Briq.
Nom français	Sarriette, baume sauvage, pouliot de montagne
Nom vernaculaire	Nabta, tourte, menta

#### . La systématique

La position systématique de l'espèce *Satureja calamintha* (Quézel, Santa, 1963) est :

- ❖ Règne : végétale
- ❖ Sous règne : Plantes vasculaires



- ❖ **Ensemble** : Eucaryote
- ❖ **Embranchement** : spermaphytes
- ❖ **Sous embranchement** : Angiosperme
- ❖ **Classe** : Dicotylédones
- ❖ **Sous classe** : Gamopétales
- ❖ **Ordre** : Lamiales
- ❖ **Famille** : lamiacées
- ❖ **Sous famille** : Nepetoideae
- ❖ **Genre**: *Satureja*
- ❖ **Sous genre**: *calamintha*
- ❖ **Espèce** : *baborensis*

### II-2-1-Aspect botanique

C'est une petite plante vivace qui ne dépasse pas 40 cm de haut au parfum mentholé. Les tiges sont molles et velues très rameuses ; feuilles petites, pubescentes, courtement ovales, à pétiole court, à limbe presque aussi large que long, finement dentelée ; fleurs lilas violacé, assez petites en verticilles nombreux, compacts, à axes courts et rapprochés ; calice long de 4-5 mm, glabrescent, à poils de la gorge saillants, à lèvres rapprochées, à dents presque égales et glabrescentes ; corolle dépassant de 8-12 mm. Le fruit est formé de quatre akènes ovales et lisses (*Bougandouraet al ., 2012 . Ech-Chahad et al ., 2013*).



**Figure 8** : Photo du *Satureja calamintha* grandiflora (L.) Moench subsp. Baborensis (Bali) Galland prise de son site d'origine [forêt Aftis Parc National de Taza].

### II-3-Travaux antérieurs sur *Satureja calamintha*

Plusieurs travaux ont été réalisés sur le genre *Satureja*. Les huiles essentielles isolées à partir de diverses espèces de la sarriette possèdent diverses propriétés biologiques telles que, antifongiques (Cherrat., 2014 ; Labiod., 2016), anti-bactériennes (Cherrat , 2014, Labiod ., 2016 ; El-Kalamouni C., 2010), anti-cholinestérase (Safamansouri et al., 2014), anti-oxydant (El-Kalamouni ., 2010 ), anti HIV-1, anti-diabétique (Jafari . et al., 2016). Cependant, peu de travaux en Algérie ont été consacré à l'espèce *Satureja calamintha* et se limite à l'étude de ses huiles essentielles (Labiod., 2016 ; Bouguandoura ., 2011), de sa composition phénolique (Benkineouar ., 2007 ; Khelfallah ., 2013), de son pouvoir antioxydant (Khledkhoudja . et al., 2014 ; Tamer A., Latrech., 2015 ; Khelfallah ., 2013), anti diarrhéique (Aribi., 2012). Bouguandoura N. et Bendimerad N. en 2012 et en 2013 ont été évalué l'activité antifongique et antioxydante des extraits éthanoliques et aqueux préparés à partir des feuilles de *Satureja calamintha*.

Toutefois, à notre connaissance, cette plante n'a fait l'objet d'aucune recherche relative à son activité antidiabétique.

#### II-3-1- Composition chimique

Une étude sur les flavonoïdes de cette espèce menée par Benkineouar R., 2009 a révélé la présence de six flavonoïdes qui sont identifiées par une co-chromatographie (rapport frontale (Rf) et fluorescence) et par des analyses spectrales UV-Visible et résonance magnétique nucléaire (RMN) :

Apigénine, lutéoline, 5-desméthylsinésetin (5-hydroxy, 6,7, 3',4' tétraméthoxyflavone), xanthomicrol (5,4' dihydroxy, 6,7, 8-triméthoxyflavone), quercétine 3-glucoside, 5,3',4'-OH-6, 7, 8-O méthylflavone.

Une autre étude plus récente effectuée par Dobravalskyte D. et son équipe a identifié deux autres molécules phénoliques, qui sont : l'acide rosmarinique et l'acide salvialonique C.

#### II-3-2- Utilisation en médecine traditionnelle

La sarriette jouit d'une grande faveur populaire en Algérie et au Maroc comme remède contre la toux, l'indigestion et les infections respiratoires bénignes. Cette plante expectorante, stomachique, tonique possède des propriétés antiseptiques, antispasmodiques et carminatives. Elle est très utilisée, en infusion ou en macération ainsi qu'en poudre comme anti-diarrhéique et les brûlures de l'estomac ainsi que les problèmes de colon et les gastrites en générale (Aribi I., 2013).

Les espèces de *Satureja* sont utilisées également comme des désinfectants puissants et comme des agents odoriférants dans les parfums (*Bougandoura et al ., 2013*).

# Partie expérimentale

# Matériels et méthodes

## I. Matériel et méthodes

### I.1. Matériel végétal « *Satureja calamintha* »

L'extrait hydro-éthanolique de la plante « *Satureja calamintha* » (sariette) a été fourni de M<sup>lle</sup> Khelfallah Amina, doctorante à l'université de Jijel, maître assistante classe B à l'université Constantine 1.

#### I.1.1. Dosage des composés phénoliques

Le contenu phénolique total de l'extrait a été estimé par une méthode spectrophotométrique avec le réactif de « Folin-Ciocalteu ». La réaction est basée sur l'oxydation des phénols en un mélange d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène.

Le dosage quantitatif a été réalisé selon la méthode de **Meyers et al., 2003**. Brièvement, 200µl d'extrait de plante à une concentration de 0.4mg/ml a été mélangé avec 1.5 ml de réactif de Folin- Ciocalteu (dilué 10 fois) et 1.5ml de carbonate de sodium (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (75mg/ml). Après 30 min d'incubation à l'obscurité, l'absorbance est mesurée à 765nm avec un spectrophotomètre (SPECORD PLUS 50)

La concentration des polyphénols totaux a été calculée à partir de l'équation de régression de la gamme d'étalonnage établie avec l'acide gallique (0-200µg/ml) et est exprimée en µg d'acide gallique par milligramme d'extrait (Figure 1).

Le contenu phénolique total (CPTs) est calculé selon l'équation suivant :

$$\text{CPTs} = \frac{C \cdot V}{M} \quad (\text{Nickavar B., Esbati N., 2012 (in press)})$$

Où C, V, M sont la concentration de l'acide gallique établit à partir de la courbe d'étalonnage (µg/ml), le volume de l'extrait (ml), et le poids de l'extrait (mg), respectivement.

#### I.1.2. Dosage des flavonoïdes

Le contenu flavonoïdique total de l'extrait est mesuré par une méthode colorimétrique en utilisant le réactif de chlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>). Ce réactif forme un complexe flavonoïdes-aluminium ayant un maximum d'absorption à 430nm (*Djeridane A et al., 2006*).

Brièvement, 1ml de l'échantillon préparé dans le méthanol avec une concentration de 0.4mg/ml est mélangé avec 1ml d'une solution méthanolique de chlorure d'aluminium (2%). Le mélange préparé est agité vigoureusement, et laisser 1 heure d'incubation. L'absorbance est mesurée à 415 nm par un spectrophotomètre (SPECORD PLUS 50) (*Brighente et al., 2007*).

Le contenu en flavonoïdes total (CFTs) est calculé selon l'équation suivant :

$$\text{CFTs } (\mu\text{g/mg}) = \frac{C \cdot V}{M} \text{ (Nickavar B., Esbati N., 2012 (in press))}$$

Où C, V, M sont la concentration de la quercétine établit à partir de la courbe d'étalonnage (mg/ml), le volume de l'extrait (ml), et le poids de l'extrait (mg), respectivement (Figure 2).

Les résultats sont calculés à partir d'une courbe d'étalonnage établit avec de la quercétine de concentration de 0-40 $\mu$ g/ml.

### I.1.3. Dosage des flavonols

Le contenu en flavonol de l'extrait est estimé par une méthode décrite par (*Kumaran et al., 2007*). Brièvement, 1ml d'extrait à une concentration de 0.4mg/kg et mélangé avec 1 ml de chlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>) et 6ml d'acétate de sodium (50mg/ml). L'absorbance est lue à 440nm après 1 heure d'incubation.

Le contenu en flavonol total (CFTs) est calculé selon l'équation suivant :

$$\text{CFTs } (\mu\text{g/mg}) = \frac{C \cdot V}{M} \text{ (Nickavar B., Esbati N., 2012 (in press))}$$

Les résultats sont calculés à partir d'une courbe d'étalonnage établit avec de la quercétine de concentration de 0-50 $\mu$ g/ml (Figure 3).

## I.2. Matériel de la biologie

Nous avons utilisés les équipements suivants : Spectrophotomètre (SPECORD 50 PLUS, Made in Germany), pH mètre, Centrifugeuse à froide (Sigma 3-16 PK) et Balance analytique (KERN ALS 220-4N), Autoanalyseur (ADVIA 1800 siemens), Bain marie, Vortex, Glucomètre et bandelette réactives (Accu-chek Active)

### I.3. Expérimentation animal

#### I.3.1. Les animaux

Pour tenter à tester l'activité antidiabétique de la plante *Satureja calamintha* in vivo, nous avons ramener des rats de souche Wistar (*Rattus norvegicus*) de sexe féminin dont le poids varie de 130 à 160 g (lors d'arrivée) d'âge environ 4 semaines à partir de l'institut Pasteur d'Alger. Ces rats sont maintenus dans l'animalerie du département des Sciences de la Nature et de la Vie (SNV), université de Jijel, rangés dans des cages métalliques et ils ont accès à volonté à la nourriture standard (Crockett) et à l'eau. La température de l'animalerie est maintenue à  $(24 \pm 1^\circ\text{C})$  avec une hygrométrie de 60 % et un cycle jour/nuit de 12/12 h.

Après 15 jours de cohabitation, les animaux ont été laissés sans traitement une autre quinzaine de jour pour arriver à un âge (2 mois à peu près) où on peut lancer nos manipulations.

#### I.3.2. Induction du diabète

Après plusieurs essais effectuer par la doctorante Melle KHELFALLAH Amina, pour arriver à un modèle de diabète expérimental de type 2, le protocole d'induction du diabète de la présente étude est le suivant :

Après une mise à jeun non hydrique d'environ 22 heures, le diabète a été induit par injections intra péritonéales de deux réactifs préparés dont l'intervalle de temps ne dépasse pas 15 minutes: le premier le nicotinamide (NICOBION<sup>®</sup> 500mg Teofarma S.r.l. Italie) à une concentration de 55mg/ml de NaCl 9% avec un volume d'injection de 1ml/kg, suivie par la Streptozotocine (Sigma, China) fraîchement préparée dans le tampon citrate (0.1M, pH 4.5) à une dose de 80mg/kg soit un volume de 1ml/kg.

Les rats du groupe non diabétique (6 rats) témoin négatif ont reçu par voie intrapéritonéal les deux injections sans réactifs : 1ml/kg de NaCl 9% suivie par 1ml/kg du tampon citrate (0.1M pH 4.5).

Après 72 heures d'injection, le diabète a été confirmé chez les rats à STZ par mesure de la glycémie à jeun à l'aide d'un glucomètre type Accu-chek Active. Seuls les rats ayant un taux de glucose  $\geq 2$  g/l et démontrent les signes cliniques du diabète (polyphagie, polydipsie, et une polyurie) ont été accepté.

#### I.3.3. Traitement des animaux



Après l'induction du diabète, l'ensemble des rats diabétiques et non diabétiques ont été divisé en 4 lots de 6 rats chacun et maintenu dans les mêmes conditions. Le début du traitement par l'extrait lyophilisé de la Sarriette ou par l'eau distillée pour les témoins commence 15 jours après l'induction et dure 28 jours (durée du traitement).

#### - Les groupes des animaux

**Tableau : répartition des animaux dans les différents lots**

<b>Lots</b>	<b>Traitements</b>
<b>Groupe I (6 rats):</b> contrôle négatif sain (6 rats)	Reçoivent quotidiennement par gavage gastrique 1ml/kg d'eau distillée pendant 28 jours
<b>Groupe II (5rats):</b> diabétique contrôle positif	Reçoivent quotidiennement par gavage gastrique 1ml/kg d'eau distillée pendant 28 jours
<b>Groupe III (6 rats):</b> diabétique traité avec la metformine (médicament)	Reçoivent quotidiennement par gavage gastrique 1ml/kg de la metformine (Glucophage) (500mg/kg) (Merck Serono Famar Lyon) pendant 28jours
<b>Groupe IV (6 rats):</b> diabétique traité avec l'extrait lyophilisé de Satureja	Reçoivent quotidiennement par gavage gastrique 1ml/kg de l'extrait (400mg/kg) pendant 28jours

En ce qui concerne **le groupe II des diabétiques contrôle positif** : au cours du traitement, nous avons enregistré la mort de 3 rats (parmi les cinq) ce qui nous a obligé de ré-induire le diabète, malheureusement nous avons enregistré une résistance accrue, jusqu'à ce qu'on a pu l'installer mais nous sommes limiter par le temps ce qui nous a obligé de faire les sacrifices de ce lot après seulement 10 jours d'installation du diabète (au lieu de 15 jours d'induction plus 28jours de traitement).

### I.3.4. Mesure du poids des animaux, de leur aliment ingéré et celle de l'eau consommé

La mesure du poids des animaux est effectuée chaque jour juste après le changement de la litière. L'évaluation du taux de consommation de l'aliment et celle de l'eau est faite aussi chaque jour et dans des moments fixes de la journée.

### I.3.5. Prélèvement sanguin

Le prélèvement du sang a été effectué à jeun une journée avant le jour des sacrifices par ponction au niveau du sinus rétro-orbital et mis dans des tubes contenant de l'héparine pour éviter sa coagulation. Le sang collecté est ensuite centrifugé à 6000 tours/15min puis le sérum est récupéré dans des tubes Ependorff et est conservé à  $-20^{\circ}\text{C}$  jusqu'au moment de l'analyse.

## I.4 .analyses biochimiques

Les paramètres biochimiques sur le sérum collecté concernent : la glycémie, le bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides, HDL cholestérol, LDL), le bilan hépatique (les transaminases TGO, TGP, PAL) et le dosage de la créatinine et de l'acide urique. Ces analyses ont été effectuées au niveau du laboratoire central de biochimie du centre Hospitalo-universitaire Dr Benbadis Constantine.

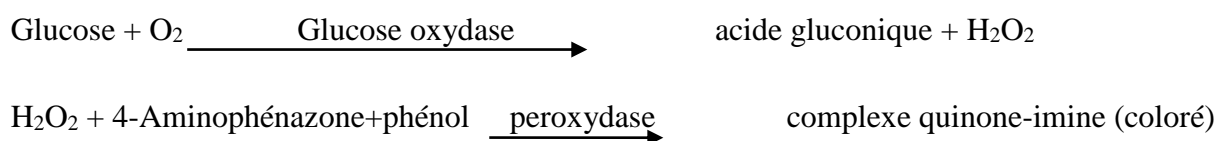
### I.4.1. Dosage du glucose

La glycémie a été déterminée suivant la méthode de Trinder à la glucose oxydase (autoanalyseur de type ADVIA 1800 SIEMENS)

#### - Principe de dosage

Le glucose est dosé après oxydation enzymatique en présence de glucose oxydase. Le peroxyde d'hydrogène qui se forme entre en réaction catalytique sous l'action de la peroxydase et réagit avec le phénol et la 4-aminophénazone pour former un indicateur quinone-imine de coloration rouge-violet.

#### - Equation de la réaction



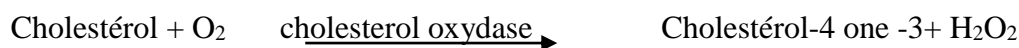
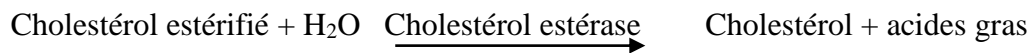
## I.4.2. Bilan lipidique

### I.4.2.1. Dosage du cholestérol total

Dans la présente étude, le dosage du cholestérol est effectué suivant une méthode enzymatique (réaction de Trinder) par l'autoanalyseur de type (ADVIA 1800 SIEMENS).

#### - Principe de la réaction

Les esters du cholestérol sont hydrolysés enzymatiquement par le cholestérol estérase qui les décompose en cholestérol et en acides gras libres. Le cholestérol libre, y compris celui initialement présent, est ensuite oxydé par le cholestérol oxydase pour former du cholestène-4one-3 et du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène se combine avec de l'acide hydroxybenzoïque (AHB) et de la 4-aminoantipyrine pour former du chromophore (quinoneimine) quantifié à 500 nm.



L'intensité de la coloration de la quinone imine est proportionnelle à la quantité du cholestérol présent dans le sérum.

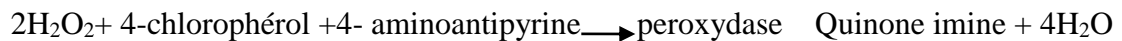
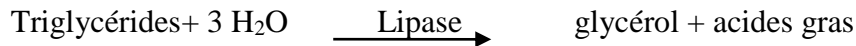
### I.4.2.2. Dosage des triglycérides

Le dosage des triglycérides a été effectué par le même autoanalyseur (ADVIA 1800 SIEMENS) suivant une méthode colorimétrique enzymatique des triglycérides (glycérol phosphate oxydase) le utilisant le kit de réactif des triglycérides.

#### - Principe de dosage

Le dosage des triglycérides repose sur le dosage enzymatique du glycérol libre après action de la lipase. Les triglycérides sont hydrolysées par la lipase afin de libérer les acides gras et le glycérol. Le glycérol est phosphorylé par l'adénosine triphosphate (ATP) et le glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol 3-phosphate et de l'adénosine diphosphate (ADP). Le cholestérol 3-phosphate est oxydé en dihydroxyacétone phosphate (DAP) par le glycérol phosphate oxydase (GPO) en produisant du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Lors d'une réaction colorée catalysée par la

peroxydase, le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> réagit avec le 4-aminoantipyrine (4-AAP) et le 4-chlorophénol (4-CP) pour produire un colorant rouge mesurable à 500nm et est proportionnelle à la quantité des triglycérides présents dans le sérum.



### I.4.2.3. Dosage du cholestérol HDL

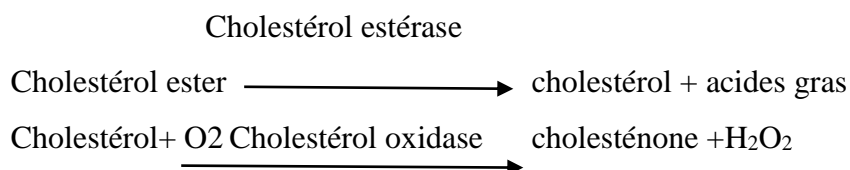
La méthode cholestérol HDL direct dose le cholestérol HDL dans le sérum sans séparation préalable. Le cholestérol provenant des particules non-HDL est libéré et éliminé au cours de la première étape de la réaction. Le cholestérol des particules HDL est libéré au cours de la deuxième étape. Le cholestérol HDL est mesuré par la réaction de Trinder.

#### - Principes de la réaction

La méthode est constituée de deux étapes réactives distinctes :

1- Elimination des chylomicrons, du cholestérol VLDL et du cholestérol LDL par le cholestérol estérase et la cholestérol oxydase.

Le peroxyde produit par l'oxydase est éliminé par la catalase

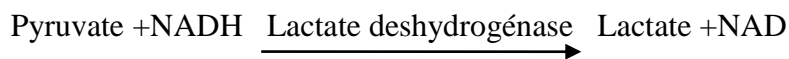
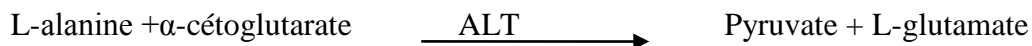
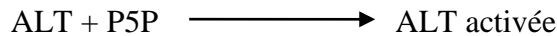


2-Mesure spécifique du cholestérol HDL après libération du cholestérol HDL.

### I.4.3. Bilan hépatique

#### I.4.3.1. Dosage de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou TGO

La méthode Alanine Aminotransférase utilise du pyridoxal-5'-phosphate (P5P) suivant les réactions suivantes :

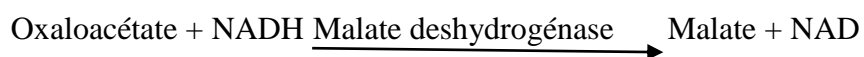
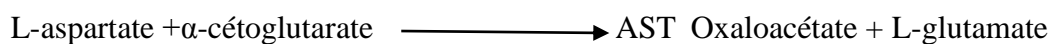
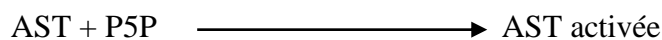


La réaction est déclenchée par l'ajout d' $\alpha$ -cétoglutarate en tant que second réactif. La concentration en NADH est mesurée par son absorbance à 340/410 nm, le taux de diminution de l'absorbance étant proportionnel à l'activité ALT.

#### I.4.3.2. Dosage de l'activité de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou TGP

Le dosage de l'activité l'Aspartate Aminotransférase utilise comme celle de ALAT le pyridoxal-5'-phosphate (P5P). La réaction est déclenchée par l'ajout d' $\alpha$ -cétoglutarate en tant que second réactif. La concentration en NADH est mesurée par son absorbance à 340/410nm, le taux de diminution de l'absorbance étant proportionnel à l'activité AST.

#### Equation de la réaction



#### I.4.3.3. Dosage du taux du glycogène dans le foie

Le dosage de glycogène a été effectué en utilisant une méthode colorimétrique (Dedier, 1994) selon le protocole suivant: 5 grammes de foie sont coupés en petits morceaux et bouillis ensuite dans 50 ml d'eau distillée pendant 2 minutes. Les fragments de foie sont égouttés à

l'aide d'une passoire et broyés avec le mortier. 25 ml d'eau distillée sont ajoutés au broyat et la suspension obtenue est bouillie pendant 5 minutes. Le bouillon est filtré sous vide sur Büchner puis le filtrat est récupéré avec 3 gouttes d'HCl (pour précipiter les protéines) et est filtré à nouveau. Le filtrat est traité par 4 fois son volume d'alcool 95% puis filtré sous vide et le filtrat final est repris avec 2 ml d'eau distillée. Pour doser le glycogène, 3 ml d'eau distillée et une goutte de lugol sont ajoutés à 1 ml d'extrait de glycogène obtenu et la densité optique de la coloration brun acajou est lue à 470 nm. La concentration de glycogène est déduite à partir d'une gamme étalon établie avec du glycogène pur comme standard. Les résultats sont exprimés en mg/g de tissu (Figure 4).

#### **I.4.4. Bilan rénal**

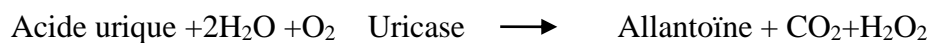
##### **I.4.4.1.-Acide urique**

La méthode Acide Urique est basée sur la réaction enzymatique de Fossati qui emploie l'uricase dans une réaction dont le point de virage est analogue à celui du réactif de Trinder.

##### **- Principes de la réaction**

L'acide urique est transformé par l'uricase en allantoïne et en peroxyde d'hydrogène. Un complexe coloré se forme à partir du peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone et de la TOOS [N-éthyl-N-(2-hydroxy-3-sulfo-propyl)-3-méthylaniline] sous l'influence catalytique de la peroxydase. La concentration en complexe produit est directement proportionnelle à la concentration en acide urique dans l'échantillon. L'absorbance du complexe est mesurée au point de virage de la réaction à 545/694 nm.

##### **- Equation de la réaction**



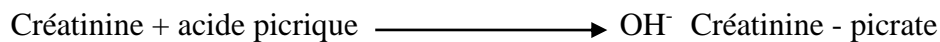
##### **I.4.4.2. Dosage du taux de la créatinine**

La méthode de dosage de la créatinine est basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine dans un milieu alcalin.

### - Principes de la réaction

En milieu alcalin, la créatinine réagit avec l'acide picrique et forme alors le complexe créatinine-picrate de coloration rouge. La vitesse de formation du complexe est mesurée à 505/571 nm. Elle est proportionnelle à la concentration de la créatinine.

### - Equation de la réaction



## I.5. Dissection et prélèvement des organes

A la fin du traitement, tous les rats ont été sacrifiés et les organes (foie et pancréas) sont prélevés. Ces derniers ont été submergés dans une solution physiologique pour éliminer le sang et toute impureté adjacente, puis pesés. Les deux organes sont étiquetés et conservés dans un congélateur à  $-20\text{ C}^\circ$  jusqu'à leurs utilisations.

## 1.6. Préparation de la fraction cytosolique du pancréas et du foie

Chaque organe (le foie et le pancréas) après son prélèvement, est pesé et 1g de foie (0.5 g de pancréas) est immergé dans 4 volume du tampon TSE (250mM sucrose, 50mM Tris, 0.1M EDTA, Ph 7.2 à  $4^\circ\text{c}$ ) et broyé avec un broyeur électrique () ce qui permet la destruction des cellules. L'homogénat récupéré est ensuite centrifugé une première fois à 800g pendant 10 min à  $4^\circ\text{c}$  (centrifugeuse Sigma 3-16 PK) permettant ainsi la libération des grands débris cellulaires. Le surnageant issu de cette centrifugation est centrifugé une deuxième fois à 8000g pendant 10min à  $4^\circ\text{c}$ . Le surnageant issu de cette centrifugation est récupéré et considéré comme fraction cytosolique et le culot obtenu est resuspendu dans 1ml TSE et centrifugé à 8000g pendant 10min à  $4^\circ\text{c}$ . Le surnageant issu de cette dernière centrifugation est récupéré et mélangé avec le premier surnageant de la deuxième centrifugation.

### 1.6.1. Dosage des protéines totales cytosolique

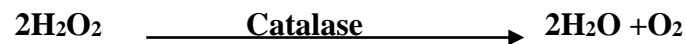
La teneur en protéines a été quantifiée par la méthode de Bradford (1976). Pour cela, 100 µl du concentré bleu de Coomassie a été dilué dans 100 µl de l'eau distillée, puis 4 µl de ce colorant dilué a été ajouté à 10 µl de l'échantillon dilué à 1/10<sup>ème</sup>. Le mélange a été incubé à

température ambiante pendant 30 min et une mesure d'absorbance a été prise à 590 nm par un spectrophotomètre. Une courbe d'étalonnage comprise entre 1 et 0.062 mg/ml a été construite en utilisant l'albumine de sérum bovin comme standard (BSA) (Figure 5).

## 1.6.2. Evaluation de l'activité des enzymes antioxydantes

### 1.6.2.1. Estimation de l'activité de la catalase

L'activité enzymatique du CAT a été estimée dans le foie et le pancréas par la méthode de Clairborne (1985) (avec modification) dont le principe est basé sur la disparition de l' $\text{H}_2\text{O}_2$  en présence de la source enzymatique à 25 C° selon la réaction suivante :



**Procédure:** Dans une cuvette en quartz, 50  $\mu\text{l}$  de la fraction cytosolique est additionnée à 2.95 ml d'un mélange fraîchement préparé constitué de 100 ml du tampon phosphate ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$  : 0.1 M, pH 7.2) et 0.2 ml d' $\text{H}_2\text{O}_2$  30V. La décomposition de l' $\text{H}_2\text{O}_2$  en présence de la source enzymatique est suivie à  $\lambda=240$  nm chaque minute pendant 2 minutes par une diminution de l'absorbance et l'activité enzymatique est calculée en terme d'unité internationale par gramme de protéine (UI / mg de protéine) selon la formule :

$$\text{UI/mg de protéine} = (2,3033/T. \log A_1/A_2) / \text{mg protéines.}$$

Sachant que :

- A1 : Absorbance à la première minute.
- A2: Absorbance à la deuxième minute.
- T: Intervalle de temps en minute.

### 1.6.2.2. Estimation de l'activité du glutathion S-transférase

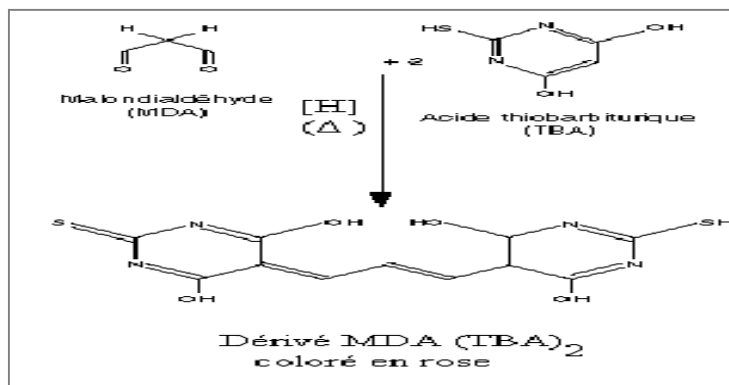
Un mélange de 1.7 ml du tampon phosphate  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.1M, pH 6.5) et de 100  $\mu\text{l}$  de CDNB (20 mM) a été préparé et incubé à 37°C pendant 10 min. A ce mélange, 100  $\mu\text{l}$  du glutathion GSH (20mM) est additionné puis la réaction est entamée par l'addition de 100  $\mu\text{l}$  de la fraction cytosolique (du foie ou du pancréas). Le changement dans l'absorbance est enregistré à une longueur d'onde 340 nm dans un intervalle d'une minute pendant 5 minutes contre un contrôle préparé dans les même conditions avec du tampon phosphate. Les résultats sont exprimés en UI/mg de protéines selon la formule :



$$K = (\text{DO}_{\text{échantillon}} - \text{DO}_{\text{contrôle}}) \times 100 / (9,6 \times 0,05)$$

### I.6.3. Estimation de la peroxydation lipidique

La détermination de la concentration du MDA au niveau de fraction cytosolique du foie et du pancréas a été réalisée par une méthode spectrophotométrique : la méthode d'Ohkawa (*Ohkawa et al., 1979*) qui utilise l'acide thiobarbiturique (TBA). En effet, une molécule de MDA en milieu acide (pH 2 à 3) et à chaud (100°C) est condensée avec deux molécules de TBA pour former un complexe coloré en rose (figure 7) susceptible d'un dosage spectrophotométrique à une longueur d'onde  $\lambda = 532 \text{ nm}$ .



**Figure 10:** Principe du dosage du MDA (*Ohkawa et al., 1979*).

**Procédure :** Pour ce dosage, un mélange réactionnel a été préparé constitué de : 0.5 ml de la fraction cytosolique du foie ou du pancréas, 0.5 ml du TCA 20%, et 1 ml du TBA 0.67%. Ce mélange a été chauffé à 100°C pendant 15 mn puis refroidi sous un cours d'eau de robinet. 4 ml de n- butanol sont ajoutées et après une centrifugation de 15 minutes à 3000 rpm, la densité optique est déterminée sur le surnageant à 532 nm et la quantité du MDA est déduite à partir de l'équation suivante :

$$[\text{MDA}] = (\text{DO} \times 10 / 1.56) / \text{mg de protéine.}$$

### I.7. Analyse statistique

Les résultats numériques et graphiques ont été représentés sous forme de moyennes  $\pm$  les écarts-types. La signification de la différence entre le groupe normal témoin et les autres groupes a été vérifiée en utilisant le test t de Student. La valeur trouvée par le calcul du t peut confirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur  $p$  tel que :

- $p > 0,05$  = la différence n'est pas significative ns.

- $0,05 > p > 0,01$  = la différence est significative \*.
- $0,01 > p > 0,001$  = la différence est hautement significative \*\*.
- $p < 0,001$  = la différence est très hautement significative \*\*\*.

Le calcul statistique est réalisé en utilisant le logiciel EXCEL 2007.

# Résultats et interprétations

## II. Résultats et interprétations

### II .1. Etude phytochimique

Les résultats de l'analyse phytochimique de l'extrait hydroéthanolique de la plante étudiée sont présentés dans le tableau 3.

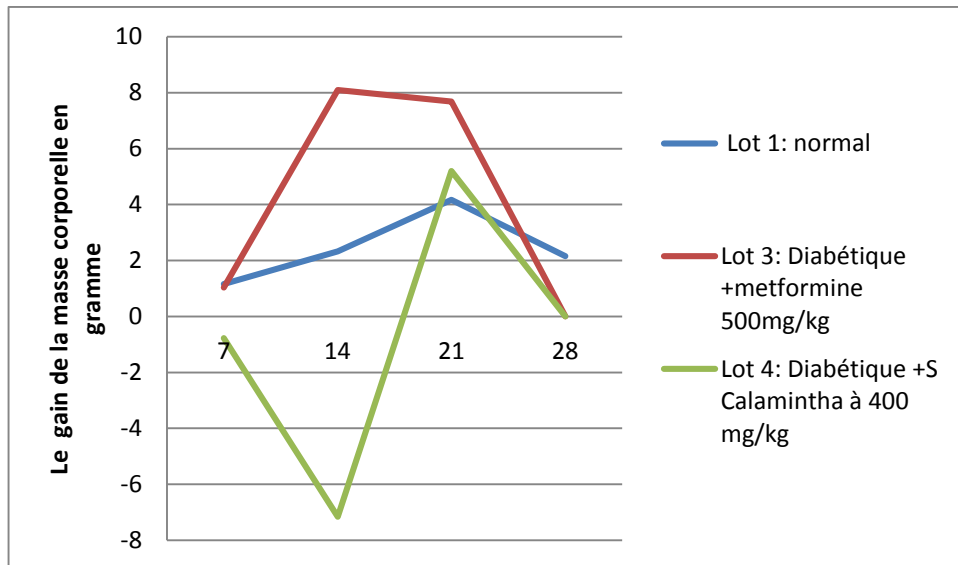
La nature du contenu phénolique	La concentration
<b>Polyphénols totaux (mg EAG/gExtrait)</b>	67,34 ± 23,551
<b>Flavonoïdes (mg EQu/gExtrait)</b>	34,846 ± 5,415
<b>Flavonols (mg EQu/gExtrait)</b>	4,805 ± 0,120

Les différents dosages des composés phénoliques de l'extrait hydroéthanolique lyophilisé, ont révélé la présence, des teneurs des composés phénoliques totaux élevées (67,34 ± 23,55 mg d'équivalent de l'acide gallique/g d'extrait). Une teneur en flavonoïdes de (34,846 ± 5,415 équivalent de quercétine /g d'extrait). Par ailleurs, les flavonols sont révélés dans l'extrait de la plante avec une teneur de (4,805 ± 0,12 mg d'EQu/g d'extrait).

### II.2. Etude pondérale

#### II.2.1. Évolution du poids corporel

La variation du poids des rats constitue un paramètre très important. Le poids des animaux a été suivi tout au long de notre étude : après l'injection (streptozotocine), et au cours du traitement des animaux.



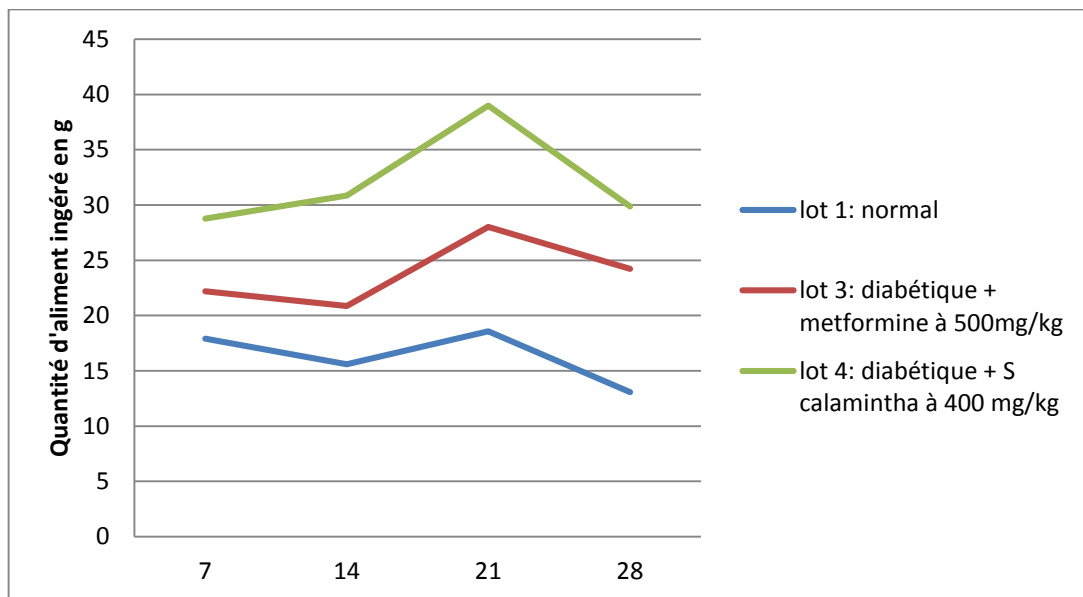
**Figure 11: Variation du gain de la masse corporelle moyen (g) des 3 lots de rats en fonction du temps (en jours).** « Les valeurs représentent la moyenne de 6 rats/groupe/semaine »

L'évolution pondérale du gain corporelle du lot 3 diabétique traité avec le médicament de référence (metformine à 500mg/kg) montre qu'il y'a une différence dans les quatre semaines de traitement : une réponse positive a été enregistré après la deuxième semaine de traitement suivie par une stabilité dans la troisième semaine du traitement. Par contre une diminution progressive du gain corporelle jusqu'à son annulation dans la quatrième semaine.

Pour le lot 4 diabétique traité avec de l'extrait de la plante *S. calamintha* à 400mg/kg présente aussi des variations dans le gain corporel, ainsi au cours de la deuxième semaine de traitement, les animaux suivent une décroissance dans le poids corporel, qui va être renversé dès la troisième semaine de traitement. Enfin, une décroissance du poids corporel est reprise dans la dernière semaine de traitement.

Pour le lot 1 normal démontre une croissance continue dans le poids corporel avec une diminution du gain corporel dans la quatrième semaine.

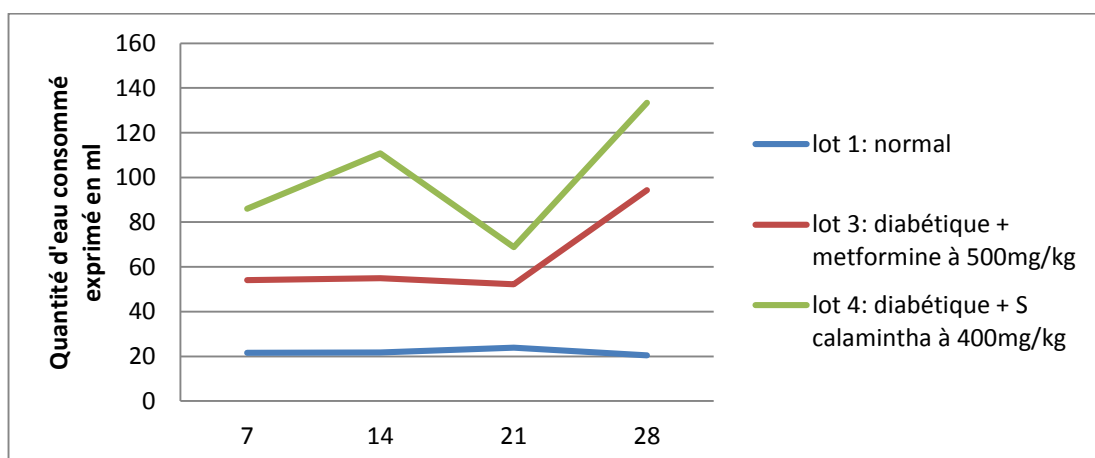
## II.2.2. Consommation de nourriture



**Figure 12 : Variation de la consommation de nourriture (g) des 3 lots des rats en fonction du temps (en jours).** Les valeurs représentent la moyenne de 6 rats/groupe/semaine

Les résultats montrent que la consommation de nourriture des rats des lots diabétiques traités a augmenté comparativement au lot témoin. On remarque une diminution dans la consommation d'aliment au cours de la quatrième semaine.

## II.2.3. Consommation d'eau



**Figure 13: Variation de la consommation d'eau (ml) des 3 lots de rats en fonction du temps (jours).** Les valeurs représentent la moyenne de 6 rats/groupe/semaine.

Les résultats montrent que la consommation d'eau des rats de lots diabétiques traités a augmenté comparativement au lot témoin.

### II.3. Etude des paramètres biochimiques sanguins

#### II.3.1. Suivi de la glycémie

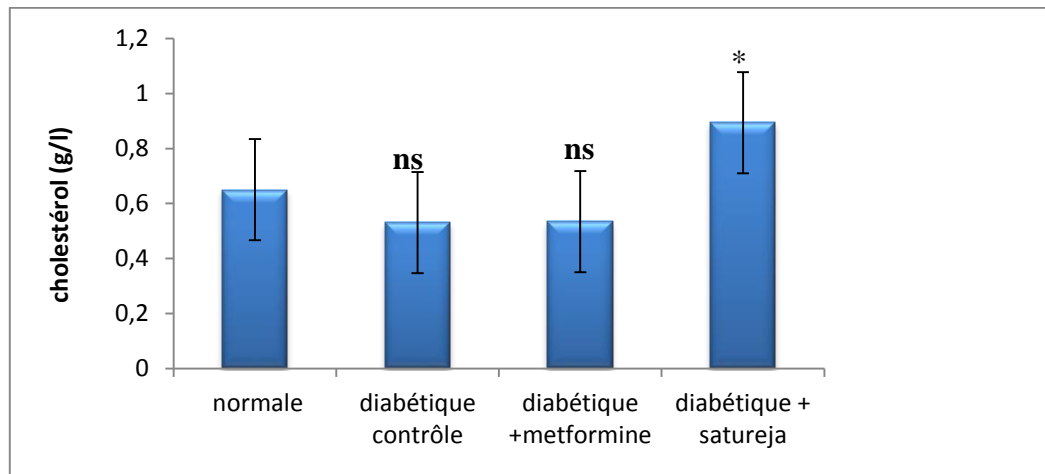
Le suivi de la glycémie avant et après le traitement nous a donné les résultats représentés dans le tableau suivant (chaque valeur correspond à la moyenne de 6/5 rats  $\pm$  écart-type).

Les lots des rats	La glycémie avant le traitement	La glycémie après le traitement	% Réduction
<b>Lot 1 : Normal contrôle</b>	0.734 $\pm$ 0.045	0.872 $\pm$ 0.014	–
<b>Lot 2:Diabétique contrôle</b>	-	3.52 $\pm$ 0.994	--
<b>Lot 3:Diabétique +metformine 500mg/kg</b>	4.306 $\pm$ 1.51	2.54 $\pm$ 1.53	42.66 %
<b>Diabétique + saturejacalamintha</b>	5.022 $\pm$ 0.333	4.012 $\pm$ 1.01	20.11 %

**Tableau 4** : variation de taux de la glycémie avant et après le traitement par mètformine et l'extrait de *saturejacalamintha*.

## II.3.2. Etude des paramètres lipidiques

### II.3.2.1. Le taux du cholestérol total

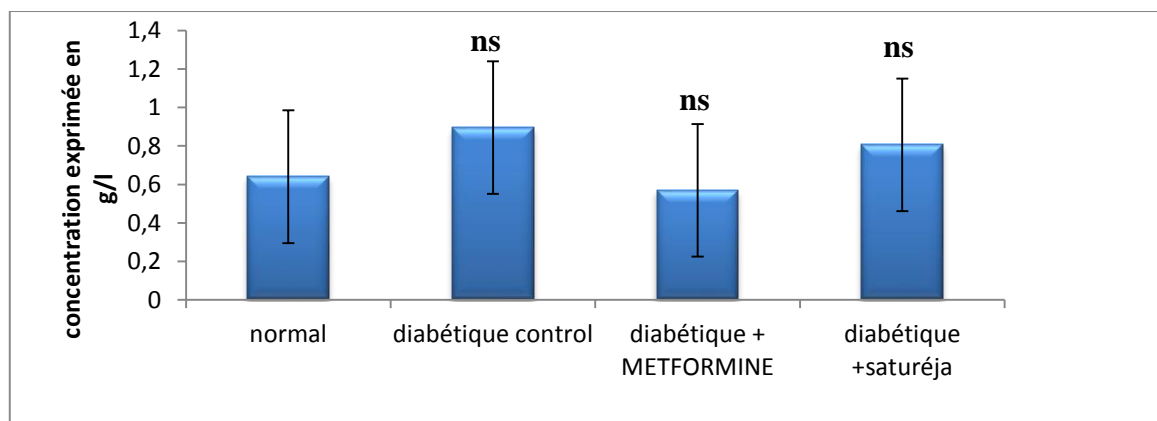


**Figure 14:** Variation de la concentration sanguine du cholestérol chez les groupes des rats pendant 28 jours.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin normal.

Nous avons constaté une différence non significative du taux du cholestérol chez les rats diabétiques ( $0,53 \pm 0,20$ ) g/l et les rats diabétiques traités par metformine ( $0,53 \pm 0,21$ ) g/l par rapport au groupe témoin normal. Par ailleurs, un taux significativement élevé du cholestérol sanguin chez des rats traités par Saturejacalamintha ( $0,89 \pm 0,18$ ) g/l a été enregistrée par rapport aux témoins.

### II. 2.3.2. Triglycéride



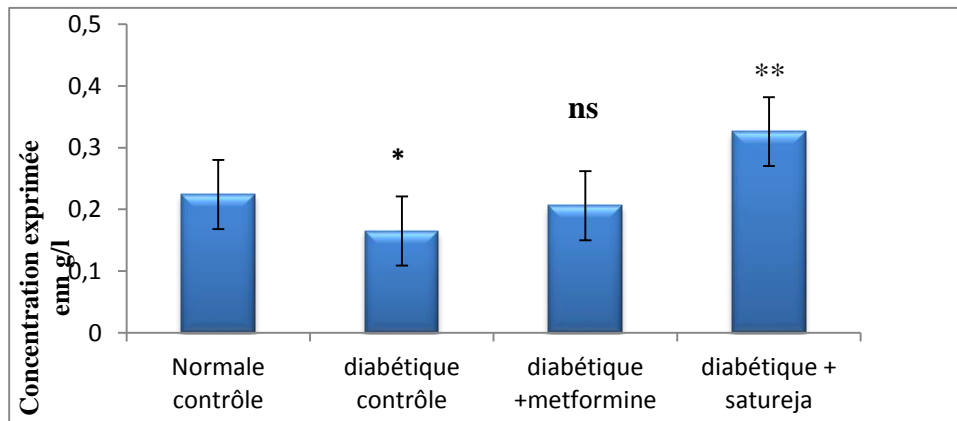
**Figure 15:** Variation du taux sanguin des triglycérides chez les groupes des rats pendant 28 jours.



Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.

La teneur sanguine en triglycérides est évaluée chez les rats diabétiques ( $0,89 \pm 0,42$  g/l) et des rats diabétiques recevant le metformine ( $0,57 \pm 0,49$  g/l) et chez les rats diabétiques recevant la sarriette (400mg/kg) ( $0,80 \pm 0,34$  g/l). Nous constatons une différence non significative dans les différents lots par rapport le lot normal ( $0,64 \pm 0,20$  g/l).

### II.3.2.3. HDL

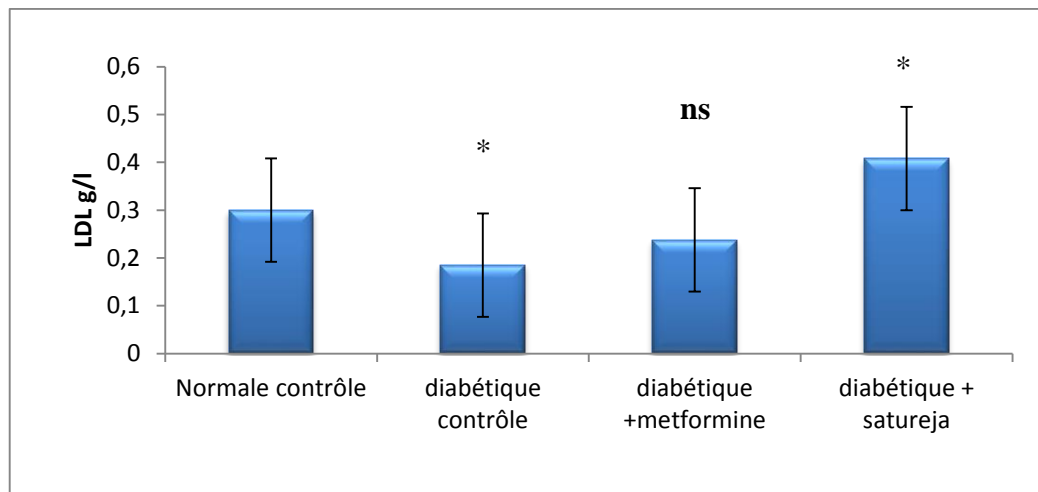


**Figure 16 :** Variation de la concentration sanguine du HDL chez les groupes des rats pendant 28 jours.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.

La teneur sanguine en HDL est évaluée après une administration de la metformine et de l'extrait de la plante *Satureja calamintha* chez les rats diabétiques. Nous constatons une différence significative ( $0,05 > p > 0,01$ ) chez les rats diabétiques ( $0,16 \pm 0,04$ ) et non significative ( $p > 0,05$ ) chez les rats diabétiques traités par metformine ( $0,20 \pm 0,05$ ). Par ailleurs, chez les rats traités par *Satureja calamintha* ( $0,32 \pm 0,05$ ) sont augmentés d'une manière hautement significative ( $0,01 > p > 0,001$ ) par rapport aux témoins.

## II.3.2.4.LDL



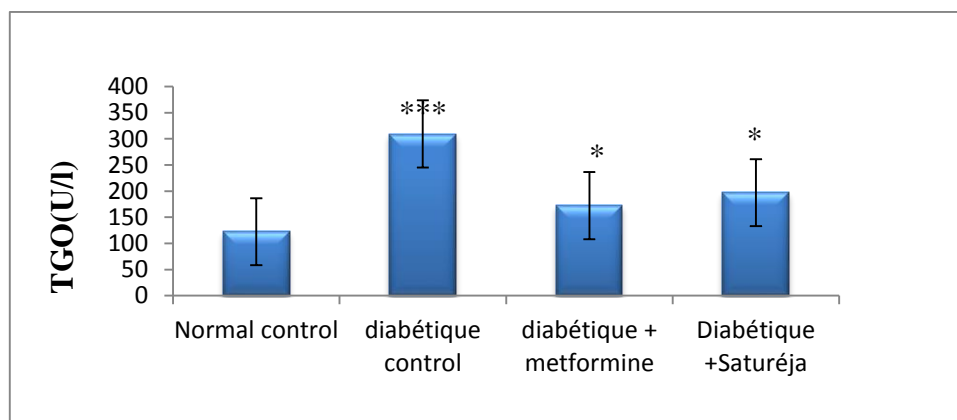
**Figure 17 :** Variation de la concentration sanguine du LDL chez les groupes des rats pendant 28 jours.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.

Le taux sanguin de LDL se trouve diminué de façon significative ( $0,05 > p > 0,01$ ) chez les rats diabétiques ( $0,18 \pm 0,07$ ) et non significative ( $p > 0,05$ ) chez les rats diabétiques traités par metformine ( $0,23 \pm 0,10$ ) comparativement aux rats témoins ( $0,3 \pm 0,29$ g/l). Par ailleurs, chez les rats diabétiques traités par Saturejacalamintha ( $0,40 \pm 0,10$ ). Les LDL sont augmentés d'une manière significative ( $0,05 > p > 0,01$ ) par rapport aux témoins.

## II.3 .3.Etudes des paramètres hépatiques

### II.3.3.1. TGO

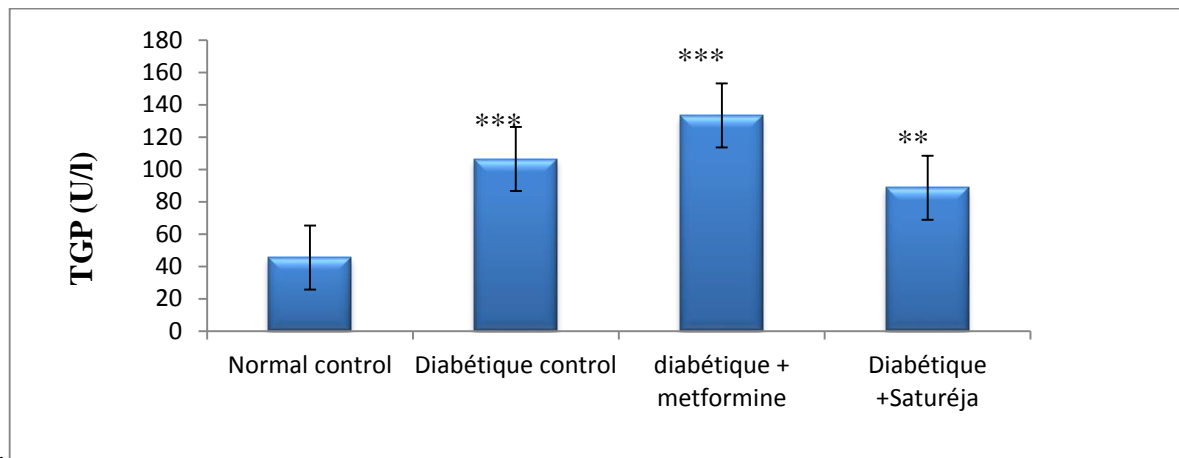


**Figure 18:** Variation de la concentration sanguine du TGO chez les groupes des rats pendant 28 jours.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student : ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.

Nous avons remarqué une augmentation très hautement significative ( $p < 0,001$ ) des TGO chez les rats diabétique ( $309.384 \pm 59.83$  U/l) comparativement au témoin. Par ailleurs l'augmentation de taux sanguin de TGO est significative ( $0,05 > p > 0,01$ ) chez les rats traités par mètformine ( $172.20 \pm 38.14$  U/l) et chez les rats diabétiques traités par *Saturejacalamintha* ( $197.13 \pm 55.45$  U/l) par rapport au groupe témoin ( $122.23 \pm 11.87$  U/l).

### II.3.3.2.TGP



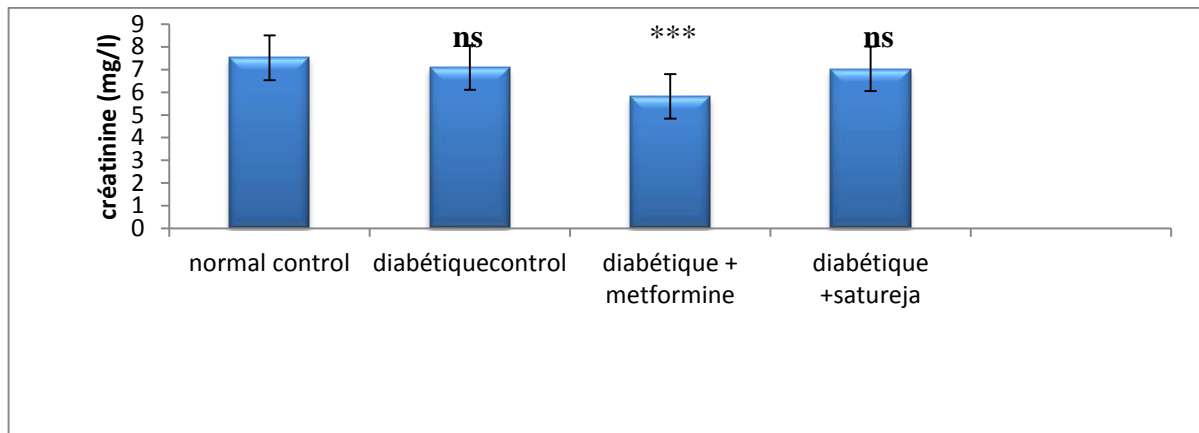
**Figure 19 :** Variation de la concentration sanguine du TGP chez les groupes des rats pendant 28 jours.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.

Nous constatons une augmentation très hautement signification ( $p < 0,001$ ) des TGP chez les rats diabétiques ( $106.42 \pm 10.89$  U/l) et chez les rats diabétiques traités par metformine ( $133.35 \pm 16.08$  U/l) par rapport au groupes normal. Par ailleurs, chez les rats diabétiques traités par *Satureja calaminta* ( $88.67 \pm 17.15$  U/l), le taux de TGP est augmenté hautement significative ( $0,01 > p > 0,001$ ) comparativement aux rats normal ( $46.55 \pm 6.34$  U/l).

## II.3.4. Etudes des paramètres rénaux

### II.3.4.1. créatinine

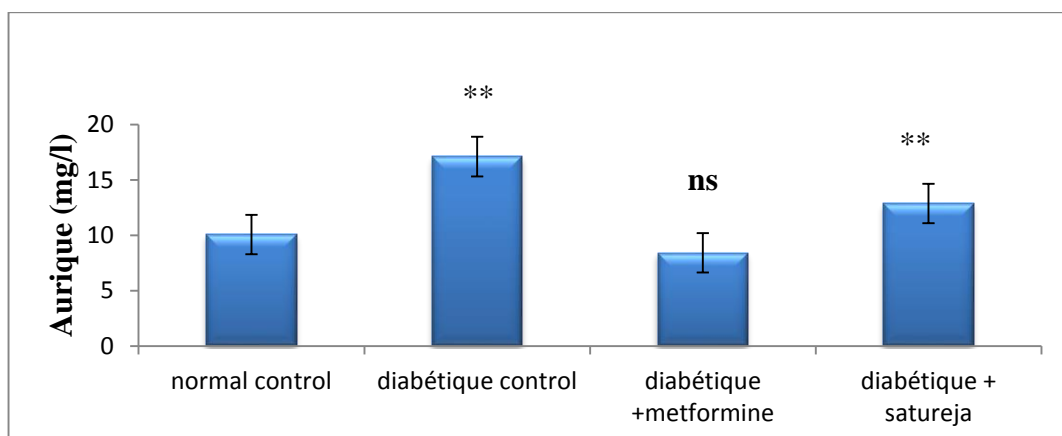


**Figure 20:** Variation de la concentration sanguine de la créatinine chez les groupes des rats pendant 28 jours.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.

Nous avons constaté une différence non significative ( $p > 0,05$ ) chez les rats diabétiques ( $7.09 \pm 0.48$ ) et chez les diabétiques traités par *Satureja calaminta* ( $7.03 \pm 0.98$ ) par rapport au témoin ( $7.52 \pm 0.41$ ). Par ailleurs, chez les rats diabétiques traités par metformine ( $5.82 \pm 0.59$ ) le taux de la créatinine est diminué très hautement significativement ( $p < 0,001$ ) comparativement au groupe normale.

### II.3.4.2. Acide urique

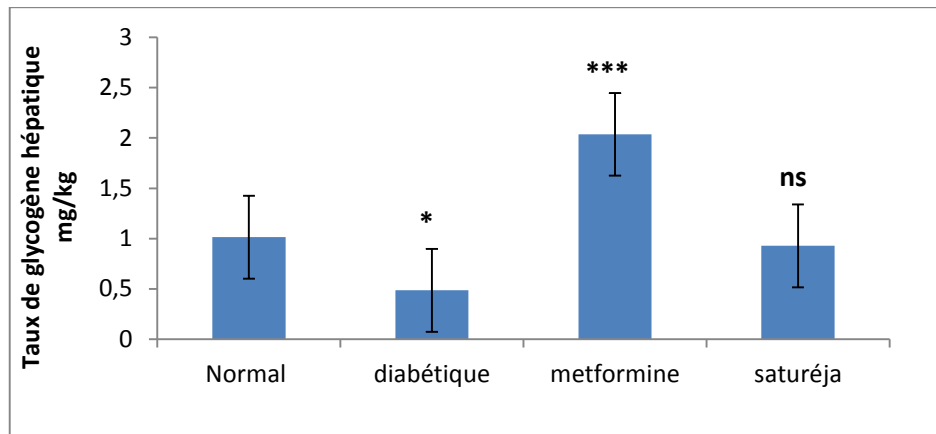


**Figure 21 :** Variation de la concentration sanguine de l'Acide urique chez les groupes des rats.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.

Nous avons remarqué une augmentation de manière hautement significative ( $0,01 > p > 0,001$ ) de l'A urique chez les rats diabétiques ( $17.1 \pm 5.01$ ) et chez les rats traités par *Satureja calamintha* ( $12.86 \pm 1.78$ ) par rapport aux groupes normal. Par ailleurs l'acide urique est diminué non significative ( $p > 0,05$ ) chez les rats diabétiques traités par mètformine ( $80.42 \pm 20.47$ ), comparativement aux rats témoins ( $10.07 \pm 0.74$ ).

### II.4. Evaluation du stockage de glycogène hépatique



**Figure 22:** Variation de la quantité du glycogène hépatique pendant 28 jours .

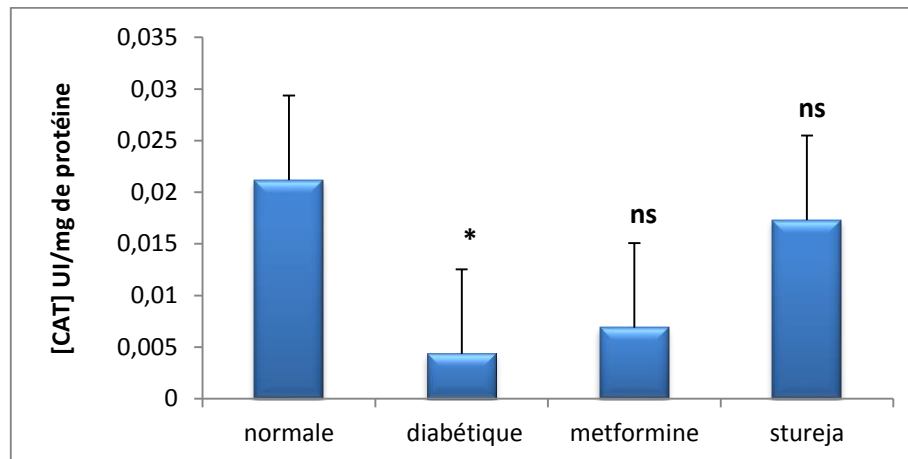
Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.

Le taux de glycogène hépatique se trouve diminué de façon non significative ( $p > 0,05$ ) chez les groupes d'animaux recevant la dose réelle de la plante *Satureja calamintha* (400 mg/kg). Une diminution significative a en effet, été enregistrée par rapport aux témoins chez le groupe d'animaux diabétiques, alors que l'augmentation est hautement significative ( $0,01 > p > 0,001$ ) chez le groupe traité par mètformine.

## II.5. Etude de l'activité des enzymes antioxydants

### II.5.1- Dans le pancréas

#### II.5.1.1. Activité de la catalase

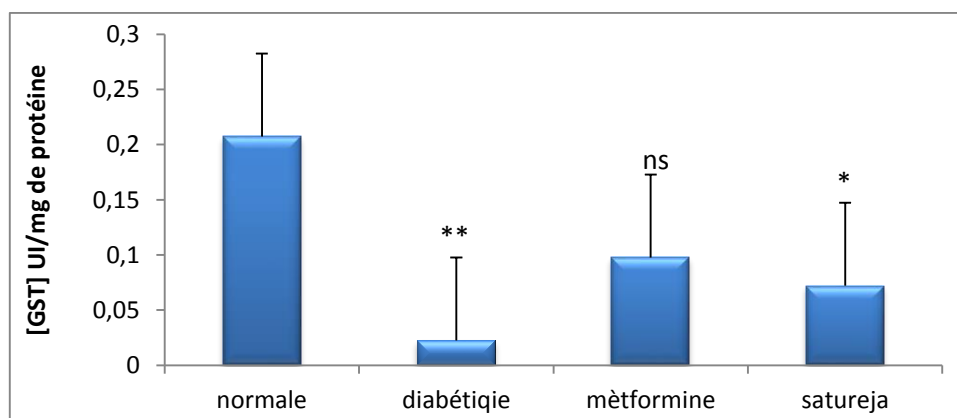


**Figure 23:** Variations de l'activité enzymatique de la CAT cytosolique pendant 28 jours.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.

L'activité de la CAT dans le pancréas a significativement diminué ( $p < 0,01$  ;  $p < 0,001$ ) chez le rat diabétique par rapport à celle mesurée chez les témoins qui ne reçoivent que la solution physiologique. L'activité enzymatique de ce système antioxydant est conservée à son niveau normal chez les rats traités par de l'extrait de *S. calamintha* et traité par metformine, ses valeurs n'ont aucune différence significative par rapport à celle obtenue avec les rats témoins.

#### II.5.2.1. Activité de GST

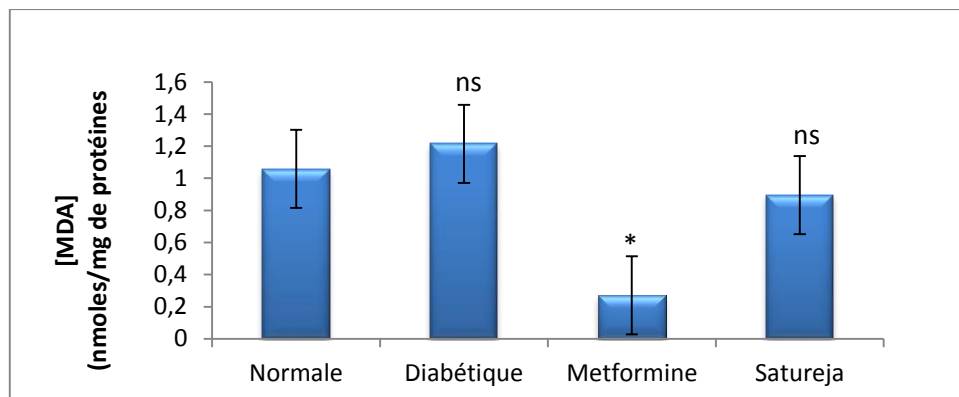


**Figure 24:** Variations de l'activité enzymatique de la GST cytosol pancréatique pendant 28 jours.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.

Nous avons remarqué une diminution hautement significative ( $p < 0,01$  ;  $p < 0,001$ ) de GST chez les rats recevant STZ et non traités par rapport au groupe témoin normal. Par contre, une diminution significative chez les rats recevant STZ et traités par l'extrait de *S. calamintha*, et n'ont aucune différence significative chez les rat traité par metformine avec celle du témoin normal.

### II.5.1. 3. Taux du MDA



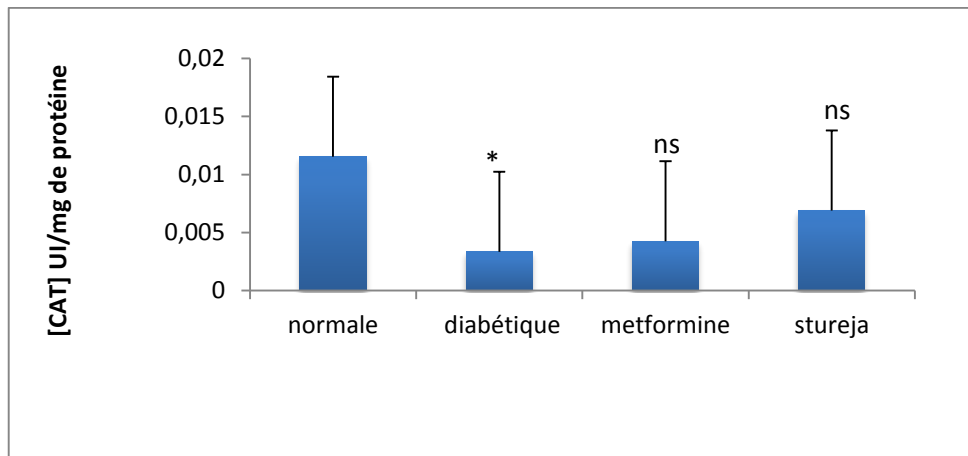
**Figure 25:** Variations de taux du MDA du cytosol pancréatique pendant 28 jours.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.

Dans le cas du pancréas, l'augmentation de MDA non significative ( $p > 0,05$ ) chez les rats diabétique et chez les rats traité par extrait de *Saturejacalamintha* (400 mg /kg) par rapport au groupe témoin alors que chez les rats traité par metformine , diminution est significative ( $0,01 > p > 0,05$ ) par rapport au groupe témoin.

## II.5.2. Dans le foie

### II.5. 2.1. Activité de la catalase

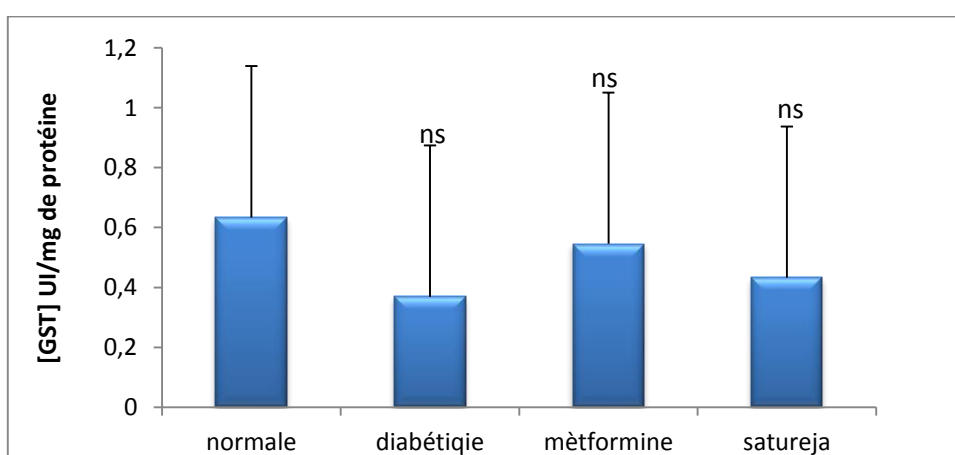


**Figure 26:** Variations de l'activité enzymatique de la CAT cytosolique dans le foie pendant 28 jours.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.

Nous avons remarqué une diminution significative ( $0,01 < p < 0,05$ ) de CAT chez les rats recevant streptozotocine et non traités par rapport au groupe témoin normal. Par contre, aucune variation significative de CAT n'est constatée chez les rats recevant STZ et traités par l'extrait de la plante satreja et chez les rats traités par metformine avec celle du témoin normal.

### II.5.2.2. Activité de GST au niveau du foie



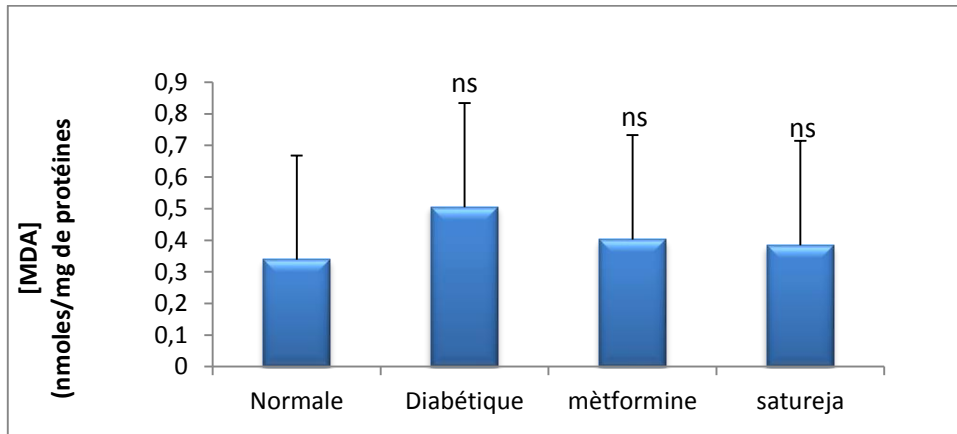
**Figure 27:** Variations du taux du GST cytosolique hépatique pendant 28 jours.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.



La Figure 26 illustre la variation du GST cytosolique du foie chez les groupes des rats, une diminution non significative du MDA chez les rats recevant STZ et non traités par rapport au groupe témoin normal. Par ailleurs, aucune variation significative du GST n'est constatée chez les rats recevant traités par l'extrait de *S.calamintha* et par metformine n'ont aucune différence significative avec celle obtenue avec le témoin normal.

### II.5.2.3.Taux du MDA



**Figure 29:** Variations du taux du MDA cytosolique hépatique

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ; test de Student: ns (non significative), (\*\*):  $0,001 < p < 0,01$  ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$  ; (\*) :  $0,01 < p < 0,05$  ; les groupes traités sont comparés au groupe témoin.

La Figure illustre la variation du MDA cytosolique dans le foie chez le groupe des rats, une élévation non significative ( $p > 0,05$ ) du MDA chez les rats recevant STZ et non traités par rapport au groupe témoin normal. Par ailleurs, aucune variation significative du MDA n'est constatée chez les rats recevant traités par l'extrait de *S.calamintha* et par metformine n'ont aucune différence significative avec celle obtenue avec le témoin normal.

# Discussion

### III. Discussion

Dans le présent travail, un screening phytochimique préliminaire de l'espèce *Satureja calamintha* a été effectué. Les effets de l'administration de l'extrait hydroéthanolique de la sarriette sur les paramètres biochimiques (glycémie, TGO, TGP, PAL, créatinine, acide urique, les triglycérides, HDL, LDL et le cholestérol), le stress oxydatif (MDA) et le statut antioxydant enzymatique (catalase et GST) après l'induction du diabète par la streptozotocine/nicotinamide ont été étudiés et rapportés.

#### III.1. Etude phytochimique

Les résultats de l'analyse phytochimique effectuée sur l'extrait hydro-éthanolique de *Satureja calamintha* ont montré que la plante est riche en composés phénoliques et particulièrement en flavonoïdes.

Les teneurs enregistrées pour notre espèce de l'étude : polyphénols ( $67,34 \pm 23,551$  mg d'EAG/g d'extrait) en flavonoïdes ( $34,846 \pm 5,415$  mg d'EQ/g d'extrait) et en flavonols ( $4,805 \pm 0,120$  mg d'EQ. /g d'extrait) sont plus élevées par rapport à ceux obtenus par l'équipe de *Bougandoura et al., 2012* ( $12,6 \pm 0,775$  mg d'EAG/g d'extrait) et *Khled Khoudja et al., 2014*. Par contre, *Khelfalah., 2013* et *Labioud., 2016* ont obtenu des teneurs plus élevées ( $109,89 \pm 3,7$  mg d'EAG/g d'extrait et  $264,666 \pm 0,577$  µg EAG / mg d'extrait respectivement par rapport à nos résultats.

Cette large différence trouverait une explication dans les variations du contenu polyphénolique qui varie qualitativement et quantitativement d'une plante à une autre. Cela peut être attribué à plusieurs facteurs dont nous citons les facteurs climatiques et environnementaux : la zone géographique, sécheresse, sol, agressions et maladies...etc ; le patrimoine génétique, la période de la récolte et le stade de développement de la plante. La méthode d'extraction de composés bioactifs joue aussi un rôle important (*APAK et al., 2007*).

#### III.2. Suivi des animaux

##### III.2.1. Effet de l'extrait sur le poids corporel

Dans ces conditions expérimentales, on a enregistré un déficit pondéral chez les rats diabétiques traités par l'extrait hydro-éthanolique. Cet effet peut être dû au manque d'insuline qui conduit à la dégradation des lipides et des protéines structurales qui sont connues par leur contribution au poids corporel (*Prabhakar et al., 2008*). Par ailleurs, le groupe diabétique traité

par la metformine et celui traité avec de l'extrait *S. calamintha* présentant des améliorations durant les trois semaines de traitement pour le premier, et à partir de la troisième semaine pour le lot 3 traité avec de l'extrait de la sarriette (400mg/kg).

### III.2.2. Effet de l'extrait sur la consommation de l'aliment et l'eau

Nous avons noté, une augmentation de la consommation de l'eau et l'aliment chez les rats diabétiques par rapport au témoin, résultante d'un défaut de la sécrétion d'insuline ainsi :

La polyphagie indique que l'organisme ne peut utiliser le glucose dont il est pourtant abondamment pourvu et qu'il puise dans ses réserves de lipides et de protéines pour son métabolisme énergétique.

La polyurie est due à la présence dans le filtrat rénal d'un surcroît de glucose qui a les effets d'un diurétique osmotique, c'est-à-dire qu'il inhibe la réabsorption de l'eau par les tubules rénaux. Provoque la déshydratation. Qui stimule les centres hypothalamique de la soif et donc augmente la consommation d'eau. (*Daisy et al., 2012*).

La STZ provoque le diabète chez les animaux par sa capacité à détruire les cellules bêta productrices d'insuline du pancréas (*Wattiez et al., 2012 ; Radha et al., 2013*).

### III.3. Effet sur les paramètres sanguins

#### III.3.1. Le taux de la glycémie

Dans notre étude, l'administration de l'extrait hydro-éthanolique chez les rats diabétiques ne donne qu'une réponse médiocre dans la diminution du taux de la glycémie (20.11 %) en comparaison avec celui du lot traité avec le médicament de référence (metformine) : 42.66%.

L'effet antihyperglycémiant de la metformine résulte essentiellement de la réduction de la production hépatique de glucose, principalement par inhibition de la néoglucogénèse et, à moindre degré, par inhibition de la glycolyse. En outre, elle potentialise l'effet de l'insuline sur la captation musculaire et adipocytaire de glucose. Dans le muscle, elle favorise le stockage de glucose sous forme de glycogène (*Ben Abdennebi M.A., 2012*).

Il existe une incohérence sur les effets des espèces de *Satureja* sur la diminution du taux du glucose dans les modèles de diabète expérimentale. Des diminutions significatives des taux de la glycémie ont été observées dans l'huile essentielle de *S. khuzestanica* (espèce Iranienne) chez des rats diabétiques et hyperlipidémiques (*Abdollahi et al., 2003*). *Vosough-Ghanbari et al.* a montré que *S. khuzestanica* n'a pas pu modifier de manière significative la glycémie (*Vosough-Ghanbari et*

al., 2010). En outre, Saadat et al. A découvert que *S. khuzestanica* n'affecte pas les concentrations de glucose sanguin de rats (Saadat et al., 2007). Nos résultats sont conformes à ceux d'*Vosough-Ghanbari et al.* Et Saadat et al.

Il faut prendre en considération que nos résultats n'impliquent pas que notre espèce n'est pas hypoglycémiant, étant donné qu'on a travaillé sur un extrait global où les effets antagonistes des molécules bioactives peuvent avoir lieu.

### III.3.2.Le bilan lipidique (cholestérol, TG, HDL, et LDL)

Les histogrammes tracés ont montré que les effets de *Satureja calaminthana* sont pas compatibles avec l'amélioration du cholestérol total, et du LDL par rapport au lot traité par la metformine, mais l'extrait a pu restaurer le taux des TG à l'état normal et augmente de manière hautement significative du taux HDL par rapport au témoin traité par la metformine.

Des études ont montré que la carence en insuline ou l'insulinorésistance peut être responsable d'une hyperlipidémie, car l'insuline a une action inhibitrice sur la 3-hydroxy-3-méthyle glutaryl coenzyme A réductase (HMG-COA réductase), une enzyme clé dans la biosynthèse du cholestérol. Par ailleurs, Les flavonoïdes ont également montré des propriétés antioxydantes et antihyperlipidémiques. Les flavonoïdes *S. calamintha* ont considérablement n'ont pas réduit le taux de cholestérol total et LDL sériques, mais ont amélioré la variation de HDL et TG. Nos résultats ne sont pas en accord avec plusieurs études où ont prouvé l'effet anti lipidique du genre *Satureja* (*Vosough-Ghanbari et al., 2010 ; Abdollahi et al., 2003*)

### III.3.3.Le bilan hépatique (TGO, TGP et PAL)

La supplémentation par de l'extrait de la sarriette pendant quatre semaines a peut diminuer le taux de l'activité de TGO et en TGP. Cette dernière a été diminuée hautement significative par rapport au lot traité par la metformine. La TGO est un marqueur enzymatique pour le diagnostic d'une éventuelle toxicité cardiaque. De plus, les TGO et TGP sont considérés des indicateurs de la fonction hépatique (**Pimple B.P. et al., 2012**). L'extrait hydroéthanolique de *Satureja calamintha* a alors un effet prometteur dans l'hépatoprotection.

### III.3.4.Le bilan rénal

Une réduction non significative de ce taux en créatinine chez les rats diabétiques traités oralement par *Satureja calamintha* par rapport le groupe témoin, nous a conduit à penser soit à

l'amélioration des changements rénaux chez les rats diabétiques, soit à la diminution du catabolisme de la créatine et la phosphocréatine au niveau des muscles par le biais des flavonoïdes (*Boubchir M.A et al., 2002*). Nos résultats sont en accord avec ceux de (*Palsamy P & Subramanian S., 2008*) où ils ont noté un effet semblable avec le resvératrol en tant que flavonoïde.

La concentration hautement significativement de l'acide urique chez les rats diabétiques traités par *Satureja calamintha* par rapport à la normale peut être dû soit à l'activité des ROS produites par la STZ, soit à l'action de la STZ au niveau des reins qui sera endommager le tissu rénal (*Delattre J et al., 2005*). En ajoutant, d'après **WOLF (2005)** l'hyperglycémie et les protéines modifiées par l'hyperglycémie telles que les produits d'amadori et les AGE, jouent un rôle clé dans la survenue de la néphropathie diabétique et l'insuffisance rénale. (*El-Demerdash et al., 2004*).

### **III.4. Effet de l'extrait de *S. calamintha* sur le glycogène hépatique**

Dans la présente étude, la variation non significative de la teneur hépatique en glycogène chez les animaux traités par l'extrait de *Satureja calamintha* par rapport aux témoins normaux peut être expliquée par la diminution de la glycogénolyse. Par contre, le lot diabétique traité par la metformine montre une augmentation hautement significative du taux du glycogène par rapport au lot normal. Ceci peut être expliqué par l'internalisation intense de glucose dans les hépatocytes. Le passage du glucose du sang vers les tissus périphériques, en l'occurrence les tissus hépatiques, est susceptible d'être facilité par différents effets des substances phénoliques et/ou insuliniques, nous pouvons citer parmi d'autres : une activation de la glycogénogenèse, une activation du transporteur de glucose (GluT) et une potentialisation de l'effet insulinique (**Keblieche M., 2009**).

### **III.5. Effet de l'extrait de *S. calamintha* sur les paramètres antioxydant cytosolique dans le foie et le pancréas.**

Les enzymes antioxydantes sont considérées comme la première ligne de défense de l'organisme contre les radicaux libres, d'où elles préviennent l'oxydation des macromolécules biologiques. Au cours de notre étude nous avons enregistré une diminution significative de l'activité enzymatique de la CAT dans le foie et le pancréas (*Boussekine et al, 2014*), du lot diabétique et une diminution hautement significative de la GST pancréatique. Nos résultats sont en accord avec plusieurs études où ils relient toujours le diabète avec le stress oxydatif.

Le lot traité par de l'extrait de la plante a peut rétablir un niveau normal du système antioxydant (CAT) ainsi que celui traité avec la metformine. Ces résultats traduisent des effets antioxydants bénéfiques surtout de l'extrait que notre était pour la première fois tester in vivo.

### III.6.Effet de l'extrait de *S. calamintha* sur la peroxydation lipidique(MDA)

L'évaluation de la peroxydation lipidique produite dans les cellules pancréatiques et hépatiques dans le lot diabétique a montré la génération d'un taux non significative élevé de MDA cytosolique dans le pancréas et le foie(Ahmadvand *et al.*, 2014). Ceci peut être expliqué par la durée du traitement courte de ce lot et la génération du MDA est temps dépendante.

Dans la présente étude le taux du MDA pancréatique et hépatique n'est pas significativement élevé par rapport au lot témoin normal. Ce qui peut être expliqué par l'inhibition de la peroxydation lipidique exercé par les flavonoïdes dont flavonols présentes dans de l'extrait de *S. calamintha*, car la STZ s'est avéré générateur de radicaux libres qui, par leur pouvoir oxydant, sont à l'origine de l'oxydation de l'ADN, de lipides et de carbohydrates aboutissant ainsi à la mort des cellules  $\beta$  et l'installation du diabète .Par contre, les extraits de *S.calamintha* se sont avérés des composés chémoprotecteurs cellulaires, pourvus d'un pouvoir antiperoxydant, jouant un effet écran contre l'effet délétère des radicaux libres, ce qui explique le maintien de MDA presque à son niveau cytosolique normal dans le pancréas et le foie(Vertuani *et al.*, 2004 ; Ramesh *et al.*, 2006 ; Ahmadvand *et al.*, 2014 ).

CONCLUSION



### Conclusion

En conclusion, il existe une évidence considérable à partir de cette étude, c'est qu'une Hyperglycémie continue semble augmenter non seulement les perturbations métaboliques, mais aussi la production des radicaux libres et par conséquent l'apparition du stress oxydant chez les diabétiques. En absence d'une réponse compensatoire appropriée par les antioxydants endogènes cellulaires, le système devient plus faible. Le stress oxydant résultant de l'hyperglycémie est ultimement responsable de l'occurrence des changements de l'effet d'insuline et le développement des complications diabétiques comme la néphropathie et les maladies cardiovasculaires. La présente étude est réalisée pour visualiser l'effet de *Satureja calamintha*, plante endémique utilisée contre le diabète. On a révélé l'effet positif, non seulement sur l'hyperglycémie, mais aussi sur les perturbations métaboliques associées et principalement sur le stress oxydant qui résulte de cet état pathologique.

De plus, on a arrivé à conclure que le traitement par les agents antidiabétiques uniquement n'est pas suffisant pour limiter les complications du diabète et il faut qu'il soit accompagné d'un apport en antioxydant, qui ont montré leur efficacité pour ces fins.

### Liste des références

- A. Akbarzadeh., D. Norouzian., M.R. Mehrabi., Sh. Jamshidi., et al., 2007.** Induction of diabetes by streptozotocin in rats, 22 (2): 60-64.
- AbdellahEch-Chahad., Hanane Farah.,LahboubBouyazza.,2013.** Composition chimique de l'huile essentielle de *Saturejacalamintha* (L.) Scheele du Maroc. Afrique science, Page 77 à 81.
- Abdollahi M, Salehnia A, Mortazavi SHR, Ebrahimi M, Shafiee A, et al., 2003.** Antioxidant, antidiabetic, antihyperlipidemic, reproduction stimulatory properties and safety of essential oil of *Saturejakhuzestanica* in rat in vivo: a toxicopharmacological study. Med Sci Monitor 9(9):331–335.
- AdityaChada.,2017.** Clinical Review of Antidiabetic Drugs: implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. Frontiers in Endocrinology, Vol 8, (6).
- A Ghasemi., S Khalifi., S Jedi., 2014.** Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes. *Acta Physiologica Hungarica*, Volume 101 (4), pp. 408-420.
- AggarwalBB., Sung B.,2009.** Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. Trends PharmacolSci, 30:85-94.
- A.J. Scheen.,2014.** Le médicament du mois Bydureon: premier agoniste des récepteurs du GLP-1 en une injection hebdomadaire (exénatide à libération prolongée). Rev Med Liège; 69 : 4 : 214-219.
- Apak R, Güçlü K, Demirata B, Özyürek M, Esinçelik S, et al.,2007.** Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. Molecules, 12, 1496-1547.
- ArunChaudhury., ChitharanjanDuvoor.,VijayaSena.,Reddy Dendi.,ShashankKraleti.,**
- Aribi I., 2011.** Etude ethnobotanique des plantes médicinales de la région de Jijel: étude anatomique, phytochimique, pharmacotoxicologique de deux espèces végétales. Thèse de Magister de l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (USTHB).
- AsmatUllah., Abad Khan., Ismail Khan., 2015.** Diabetes mellitus and oxidative stress, Saudi Pharmaceutical Journal.
- Aurelia Magdalena Pisoschia., AnetaPop., 2015 .** The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress. European Journal of Medicinal Chemistry.
- Barbosa R.M, Lourenço C.F, Santos R.M, PomerleauF, et al., 2008.** In vivo real-time measurement of nitric oxide in anesthetized rat brain. MethodsEnzymol, 441:351-67.

- Benkhedimallahrokia.,2014** .Etude phytochimique et biologique de saturejacalamintha.mémoire de master. université de constantine. faculté de biologie et physiologie végétale.
- Benkiniouar R., 2007.** Contribution à l'étude des composés phénoliques de certaines espèces des Labiées de la flore algérienne. Thèse de Doctorat de l'Université de Constantine.
- BektasTepe., Mustafa Cilkiz.,2015.**A pharmacological and phytochemical overview on Satureja.Phytochemical and pharmacological properties of Satureja, Page 375 à 412.
- Benkiniouar R., Zaidi F., Rhoati S., Jay M., Gilles C., Viricel M. R., 2009.** Flavonoids from Calamintha baborensis Batt. VIIème journées Internationales de Chimie 7-9 Décembre. Université Mentouri Constantine.
- Ben Abdennebi M.A., 2012.** Le grenadier tunisien (Punicagranatum) stimule le transport de glucose dans les cellules musculaires C2C12 via la voie insulino-dépendante de l'Akt et la voie insulino-indépendante de l'AMPK. Mémoire présenté à la Faculté de Médecine en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en pharmacologie.
- Bisht K., Wagner KH., Bulmer AC., 2009.** Curcumin, resveratrol and flavonoids as anti-inflammatory, cyto-and DNA-protective dietary compounds. Toxicology, 10:1016.
- Boopathy R., Elanchezhiyan C., Sethupathy S.,2010.**Antihyperlipidemic activity of Helicteres I Sora fruit extract on streptozotocin induced diabetic male wistar rats. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 14:191-196.
- Boubchir M.A., 2002.**Biochimie de nephrologie. 2<sup>ème</sup> ed. ISBN-00-789-23:320.
- Bougandoura N., Bendimerad N., 2013.** Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de Saturejacalaminthasp. Nepeta (L.) Briq. « Nature & Technologie ». B- Sciences Agronomiques et Biologiques, n° 09/Juin 2013. Pages 14 à 19.
- Bougandoura N., Bendimerad N., 2012.** Effet antifongique des extraits aqueux et méthanolique de saturejacalaminthasp. (Nepeta) briq. Revue des BioRessources, Vol 2. page 1-7.
- Bouxi Hanae., 2012.** Les plantes médicinales et diabète de type 2 .Thèse de doctorat en médecine. Université sidi Mohammed ben Abdallah faculté de médecine et de pharmacie.
- Brighente I.M.C., Dias M., Verdi I.G., Pizzolatti M.G., 2007.**Antioxidant activity and total phenolic content of Brazilian species. Pharm.Biol, 45: 156-161.
- C.A. Amezcua, S.M. Harper, J. Rutter, K.H. Gardner., 2002.** Structure and interactions of PAS kinase N-terminal PAS domain: model for intramolecular kinase regulation. Structure 10, 1349-1361.

- Carolyn F., 2011.** Deacon Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review *Diabetes. Obesity and Metabolism*, 13: 7–18.
- Chaudhury A., Duvoor C., Reddy Dendi VS., Kraleti S., Chada A., et al., 2017.** Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front. Endocrinol*, 8:6.
- Daisy P., Feril G., KANI J., 2012.** Evaluation of antidiabetic activity of various extracts of cassia auriculata Linn. Bark on streptozotocin induced diabetic wistar rats. *Int J Pharm PharmSci*, 4 (4):312-318.
- D.K. Hagman, M.G. Latour, S.K. Chakrabarti, G. Fontes, J. Amyot, et al 2008.** Cyclical and alternating infusions of glucose and intralipid in rats inhibit insulin gene expression and Pdx-1 binding in islets. *Diabetes* 57, 424-431.
- Devaki K, Beulah U, Akila G, Sunitha M, Narmadha R, Gopalakrishnan VK., 2011.** Effect of aqueous leaf extract of *B. Tomentosa* on GTT of normal and diabetic rats, 3:195-202.
- Djeridane A., Yousfi M., Najemi B., Boutassouna D., Stocker P., Vidal N., 2006.** Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food chemistry* 97: 654-660.
- Dobravalskyte D., Vensktonis P.R., Talou T. 2012.** Antioxidant properties and essential oil composition of *Calamintha grandiflora* L. *Food Chemistry* 135: 1539-1546.
- El-Kalamouni C., 2010.** Caractérisations chimiques et biologiques d'extraits de plantes aromatiques oubliées de Midi-Pyrénées. Thèse Doctorat de l'université de Toulouse.
- Fridlyand L.E. Philipson L.H., 2005.** The Nutrient Paradox: Oxidative Stress in Pancreatic  $\beta$ -Cells. In « Nutrition and Diabetes: pathophysiology and Management ». Taylor & Francis Group: 304.
- Giacco F, Brownlee M., 2010.** Oxidative stress and diabetes complications. *Circ Res* ;107:1058e70.
- Goud B.J., Dwarakanath.V, Chikkaswamy B.K., 2015.** Streptozotocin - A Diabetogenic Agent in Animal Models. *Human Journals* Vol. 3 (1): 253-269.
- Guo H, Ling W, Wang Q, Liu C, Hu Y, Xia M., 2008.** Cyanidin 3-glucoside protects 3T3-L1 adipocytes against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- or TNF- $\alpha$ -induced insulin resistance by inhibiting c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase activation. *Biochem.pharmacol.* 75:1393-401.

**Haribabu T., Divakar K., Divakar G., 2013.** Evaluation of anti-diabetic activity of Lycopene and its synergistic effect with Metformin hydrochloride and Glipizide in Alloxan induced diabetes in rats. *Sch. Acad. J. Pharm*, 2(2):119-124.

**Ibtissembouhouche., 2012.** Etude comparative de l'alloxane et de la streptozocine dans le diabète expérimental chez le rat blanc. Etude histologique du pancréas endocrine et la variation des paramètres sanguins. Thèse de Magister .université d'alger.

**JavedAhamad, Kamran J. Naquvi, Showkat R. Mir, Mohd. Ali, Mohd. Shuaib., 2011**

.Review On Role Of Natural Alpha-Glucosidase Inhibitors For Management Of Diabetes Mellitus; 374-380.

**Jafari F., Ghavidel F. ., Zarshenas M., 2016.** A Critical Overview on the Pharmacological and Clinical Aspects of Popular Satureja Species. *J Acupunct Meridian Stud*;9(3):118- 127

**Jean-Marie Ekoé MD, CSPQ, PD, ZubinPunthakee MD, MSc, FRCPC, Thomas Ransom MD, et al., 2013.** Dépistage du diabète de type 1 et de type 2. *Canadian Journal of Diabetes*, S373-S376.

**J.N. Koane ; J.M. Ouamba ; J.L ., 2012.** Syssa-Magale. Diabetes& Metabolism. Volume 38, n° S2pages A112-A113.

**Jothi M. Varghese ,VinuthaBhat, G. S. Bhat, NamitaRao., 2012.** Evaluation of Glutathione-S-transferase and Ceruloplasmin levels in gingival crevicular fluid and gingival tissue as diagnostic markers for chronic periodontitis. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 3, 437-441..

**J.W. Joseph, V. Koshkin, C.Y. Zhang, J. Wang, B.B. Lowell, et al., 2002.** Wheeler, Uncoupling protein 2 knockout mice have enhanced insulin secretory capacity after a high-fat diet, *Diabetes* 51;3211-3219.

**J. Wang, T. Wang, G.-Y. Yin, L. Yang, et al., 2015 .** Glutathione S-transferase polymorphisms influence chemotherapy response and treatment outcome in breast cancer, *Genetics and Molecular Research*, 14 (3): 11126-11132.

**Kaptoge.S, et al., 2010.** Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 375, 2215–2222.

**Katrin Borma, Severin Lüscherb, Beat Müllera., 2012.** Premières étapes du traitement du diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué – conseils pratiques *Forum Med Suisse*;12(48):929–935.

**Kasmihanane., 2016 .** Extraction et dosage de polyphénols et de flavonoïdes des extraits

des plantes : Marrubiumvulgare, Saturejacalamintha, Menthapulegium et Salviaofficinalis. mémoire de master en biologie. université de Tlemcen.

**Kebieche Mohamed.,2009.**Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante Ranunculus repens L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine. Thèse de Doctorat. Université d'alger.

**KhledKhoudja N., BoulekbacheMakhlouf L., Madani K., 2014.**Antioxidant capacity of crude extracts and their solvent fractions of selected Algerian Lamiaceae. *IndustrialCrops and Products* 52: 177-182.

**Khelfallah A., 2013.** Etude comparative du contenu phénolique et du pouvoir antioxydant de quelques plantes médicinales et des céréales alimentaires. Thèse de Magister de l'université Constantine 1.

**Kuezel P., Santa S., 1963.** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales (Tome II). Editions du Centre National de la Recherche Scientifique Paris 7e : 781,804,819.

**Kumaran S.P., Kutty B.C., Chatterji A., Subrayan P.P., Mishra K.P., 2007.** Radioprotection against DNA damage by an extract of Indian green rhusellPernaviridis (L). *J. Environn.Pathol.Tox*, 26: 263-272

**LABIOD Ryma., 2016.** Valorisation des huiles essentielles et des extraits de Saturejacalamintha nepeta. Activité antibactérienne, activité antioxydante et activité fongicide. Thèse de doctorat en biochimie .UNIVERSITE BADJI mokhtar-ANNABA, faculté des sciences département de biochimie laboratoire de biochimie et de microbiologie appliquée.

**Lamia Cherrat ., Laura Espina., Mohammed Bakkali., Rafael Pagán.,Amin Laglaoui., 2014.**Chemical composition, antioxidant and antimicrobial properties of Menthapulegium, Lavandulastoechas and Saturejacalamintha Scheele essential oils and an evaluation of their bactericidal effect in combined processes. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*22 ,221–229 .

**Maleki.,LadanHaghighi., Mohsen Korani1., SoudabehFallah., Mohsen Firozrai.,MortezaSeifi., 2012.**Maternal oxidative stress and enzymatic antioxidant status in premature rupture of membranes.*African Journal of BiochemistryResearch*, Vol. 6(2), pp. 27-32.

**Mathieu Ndomou., Patricia Kammegne.,Djidjou Moise., 2014.**Evaluation de l'activité antidiabétique des extraits de feuilles de Gnetum africanum et Gnetum bulchozzianum (Gnétacées). *Sciences, Technologies et Développement*, vol 15, pp60-65.

- Meyers K.J., Watkins C.B., Pritts M.P., Liu R.H., 2003.** Antioxidant and antiproliferative activities of four Teucrium essential oil from Greece. *Food Chem*,115: 679-686.
- Morisset, J., 2008.** Negative control of human pancreatic secretion: physiological mechanisms and factors. *Pancreas*, 37,1-12.
- Moussa sidibe., 2014.** etude des connaissances et pratiques Des diabetiques concernant leur Maladie dans le service de medecine de l'opétale de mali.,these de doctorat.
- MijatBožovi'c ,Rino Ragno.,2017.** Calaminthanepeta (L.)Savi and its Main Essential Oil Constituent Pulegone: *Biological Activities and Chemistry.molécules* .Page 22 à 290.
- NagwaAbdallah Ismail, Sawsan H. Okasha, Anil Dhawan,et al., 2012.** Glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase activities in children with chronic hepatitis *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 3, 972-977.
- N. Bentabet., Z. Boucherit-Otmani., K. Boucherit., 2014.** Composition chimique et activité antioxydante d'extraits organiques des racines de *Fredoliaaretioides* de la région de Béchar en Algérie. *Pharmacognosie*.Page 364 à 371.
- Nickavar B., Esbati N. 2012.**Evaluation of the Antioxidant capacity and phenolic content of Three *Thymus* Species. *Journal of Acupuncture and Meridian Studie*:10.1016/j.jams.03.003: 1-6.
- OmidSedighi., MehryarZargari., GharmohammadVarshi., 2014.** Effect of Selenium Supplementation on Glutathione Peroxidase Enzyme Activity in Patients With Chronic Kidney Disease: A Randomized Clinical Trial ., *NephroUrol Mon*; 6(3):e17945.
- Pimple B.P. Kadam P.V., Patil M.J., 2012.** Comparative antihyperglycaemic and antihyperlipidemic effect of *Origanummajoranum* extracts in NIDDM rats. *Orient Pharm Exp. Med*: 12: 41-50.
- Prabhakar P.K., And Doble M. A., 2008.** Target based therapeutic approach towards diabetes mellitus using medicinal plants. *CurrDiabetes Rev*, 4:291–308.
- Postic C, Dentin R, Girard J., 2004.**Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis. *Diabetes Metab.*;30(5):398-408.
- PJ Hisalkar1, AB Patne1, MM Fawade, AC Karnik., 2012.** Evaluation of plasma superoxide dismutase and glutathione peroxidase in type 2 diabetic patients *Biology and Medicine*, 4 (2): 65-72.
- Palsamy P., Subramanian S. Resveratrol., 2008.** A natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in STZ-nicotinamide induced experimental diabetic rats *biomedicine pharmacotherapy*, 62:598-605.



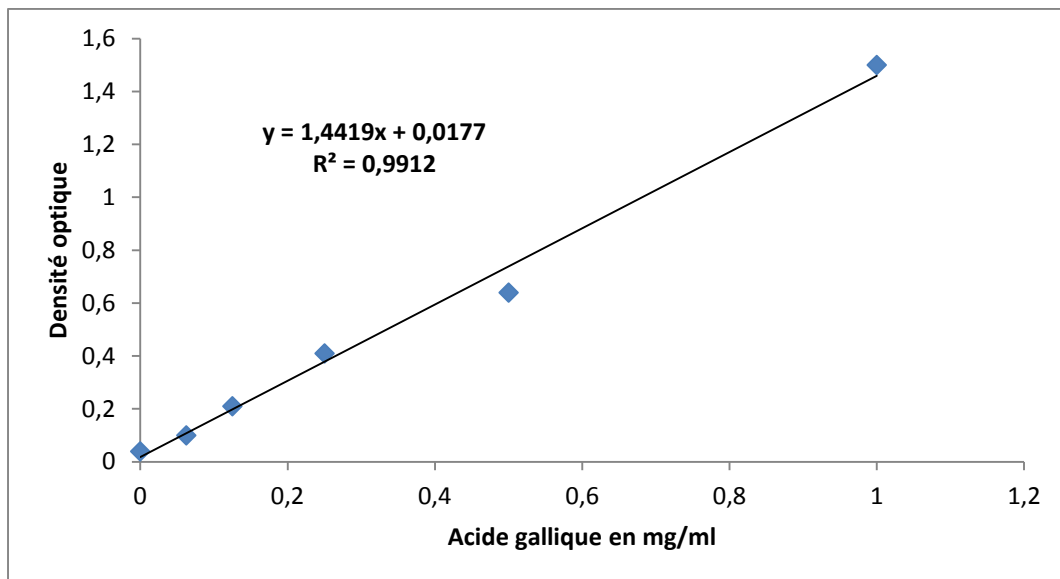
- P.schwartzP.alexeline M. Hecker., 2013.**Thérapeutique, pharmacologie CSCT-modile 11;VG Edition,213-215.
- Quesada I., Tudurí E., Ripoll C., Nadal A.,2008.**Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes.J. Endocrinol, 199(1):5-19.
- Radha Sharma, Vivek Dave, Swapnil Sharma, Pankaj Jain, Sachdev Yadav.,2013.** Experimental Models on Diabetes: A Comprehensive Review. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, 01-08.
- Rai PK, Rai NK, Watal G., 2007.** Role of LIBS in elemental analysis of Psidiumguajava responsible for glycemic potential.35:507-522.
- Ramachandr an V, Mandal D, Payyavala U, SangaiPalaniswami D,et al.,2011.**Hypoglycemic, antioxidant and hypolipidemic activity of Asparagus racemosus on streptozotocin-induced diabetic in rats.Advances in Applied Science Research, 2(3):179-185
- Rani Vibha, Deep Gagan, Singh Rakesh K., PalleKomaraiah, YadavUmesh C.S.,2016.** Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies, *Life Sciences*.
- Raoul AMPA, Martin DIATEWA, Gabriel AHOMBO, Théophile DIMO ,et al .,2014.** Effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles deTrilepisiummadagascarienseLeeuwenberg D.C. (Moraceae) contre le stress oxydant associé au diabète sucré chez le rat. *Afrique science* 10(4), 278 - 287.
- Riccardo Ciuti., Gianfranco Liguri., 2017.** A Novel Assay for Measuring Total Antioxidant Capacity in Whole Blood and Other Biological Samples, *scientific research publishing* .
- Robert Janowski., Sandra Scanu., DierkNiessinga., Tobias Madlb., 2016 .**Crystal and solution structural studies of mouse phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase 4., *research communications*,F72, 743–749.
- Rochette L., Zeller M., Cottin Y., Vergely C., 2014.** Diabeties, oxidative stress and therapeutic strategies.*BiochimicaetBiophysicaacta* 1840: 2709-2729.
- Saadat M, Pournourmohammadi S, Donyavi M, Khorasani R, Amin G, NazarSalehnia A 2007.**Alteration of rat hepatic glycogen phosphorylase and phosphoenolpyruvatecarboxykinase activities by SaturejakhuzestanicaJamzad essential oil. *J Pharm PharmSci* 7: 310–314.
- Sanja ´ Cavar,DanijelaVidic andMilkaMaksimovi´c., 2012.**Volatile constituents, phenolic compounds, and antioxidant activity of Calaminthaglandulosa (Req.) Bentham.Society of Chemical Industry,Page 59 - 67.



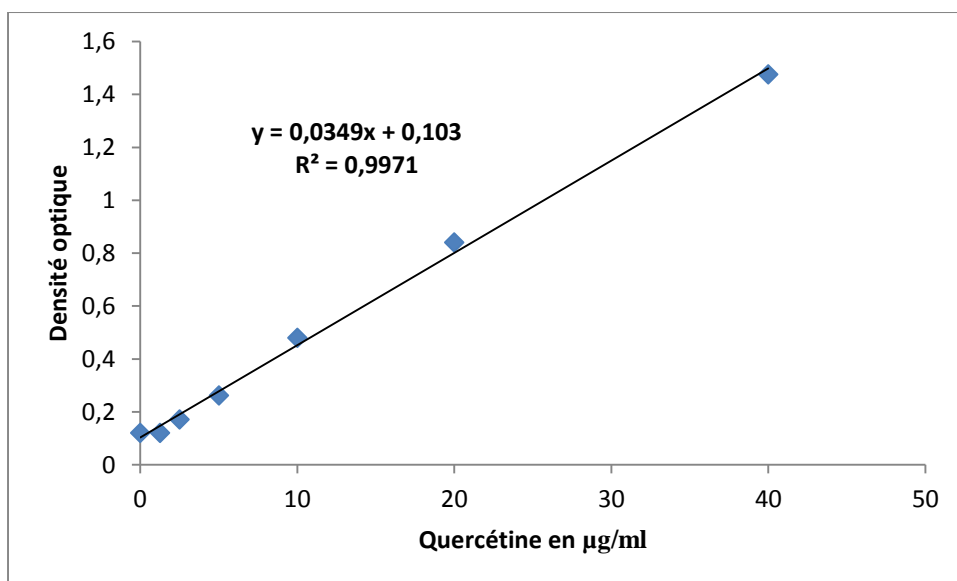
- Shakibaei M., HarikumarKB.,Aggarwal BB., 2009.** Resveratrol addiction: to die or not to die. *Mol Nutr Food Res.* 53:115-28.
- Stéphanie Dal, Anaïs Schaschkow, Elisa Maillard-Pedracini, Michel Pinget,et al., 2014.**Le stress oxydant : nouvelle cible pour optimiser la prise en charge du patient diabétique de type1, *infusystemesFrance*,vol 31 NO 3.
- Stephanie Dal., Nathalie Jeandidier., Elodie Seyfritz.,William Bietiger., et 2016.** Oxidative stress status and liver tissue defenses in diabetic rats during intensive subcutaneous insulin therapy.*Experimental Biology and Medicine.* 241: 184–192.
- Sy.gy, Barbosa. fs, Wele.a, Gueye. pm, et al .,2008.**Activite anti-hyperglycemiante de la fraction f<sub>2</sub> de l'extrait total acetonique de feuilles de vernonia colorata (composeae).*Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaines*, 15: 6-10.
- Tamert A.,Latreche., 2015.** Activité antioxydante des extraits de six Lamiaceae aromatiques de l'Algérie occidentale. *Phytothérapie*,page 1- 8.
- Tiwari, B.K. et al., 2013.** Markers of oxidative stress duringdiabetesmellitus. *J. Biomarkers* (Article ID 378790).
- Wallace, J.I., 2004.**Management of diabetes in elderly.*Clin.Diabetes* 17, 1.
- Vâbran D.I Duda M., Vâbran R.,Munteau S . ; 2009:** research concerning theorganic technology for saturejahortensis .culture .*Bulltin UASVM Agriculture.*66 (2),225-229.
- Veerapur VP, Prabhakar K R, Vipin Kumar Parihar, PunitBansal,et al.,2010.** Antidiabetic, hypolipidaemic and antioxidant activity of *Dodonaeaviscosa* aerial parts in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Phytomedicine.* 2: 59-70
- Vincent bblasco-baque., 2013.** Relation moléculaire bidirectionnelle entre diabète et maladie parodontale. Thèse de doctorat. Université toulouse.
- Volodymyr I. Lushchak., 2012 .**GlutathioneHomeostasis and Functions: PotentialTargets for Medical Interventions., *Journal of AminoAcids* .,Article ID 736837, 26 pages
- Vosough-Ghanbari S, Rahimi R, Kharabaf S, Zeinali S, Mohammadirad A, et al 2010.** Effects of *Saturejakhuzestanica* on serum glucose, lipids and markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: a doubleblind randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 7(4):465–470.
- WattiezA.,Dupuis A .,Courteix C.,2012.**Le rat STZ-diabétique : modèle adapté à l'étude de la neuropathie diabétique douloureuse. *Douleuranalg.* 25:38-45

- **Zhuo Fu., Elizabeth R., Gilbert; Dongmin Liu.,2013.**Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes.NIH Public Access Author Manuscript.9(1).

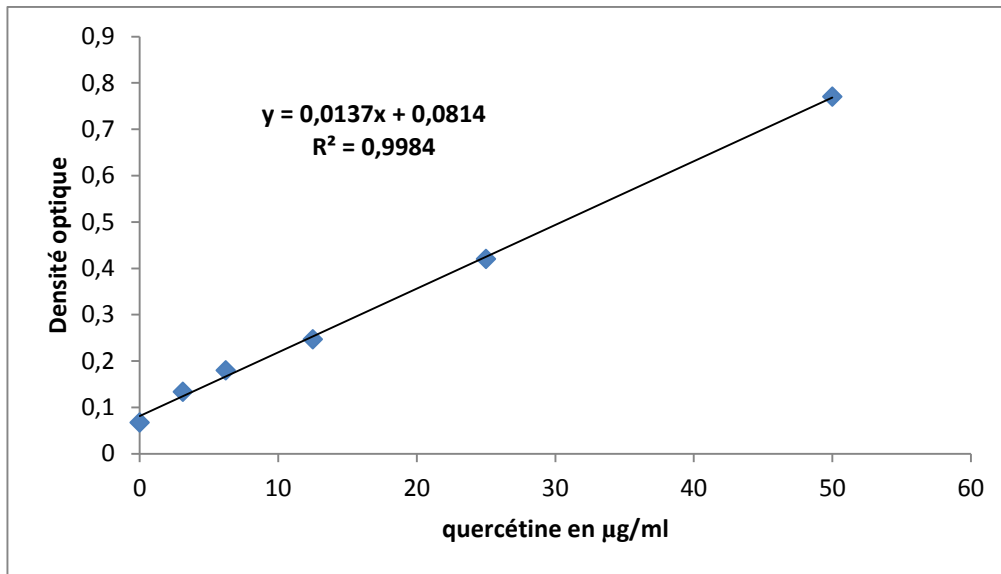
# ANNAXES

**ANNEXES**

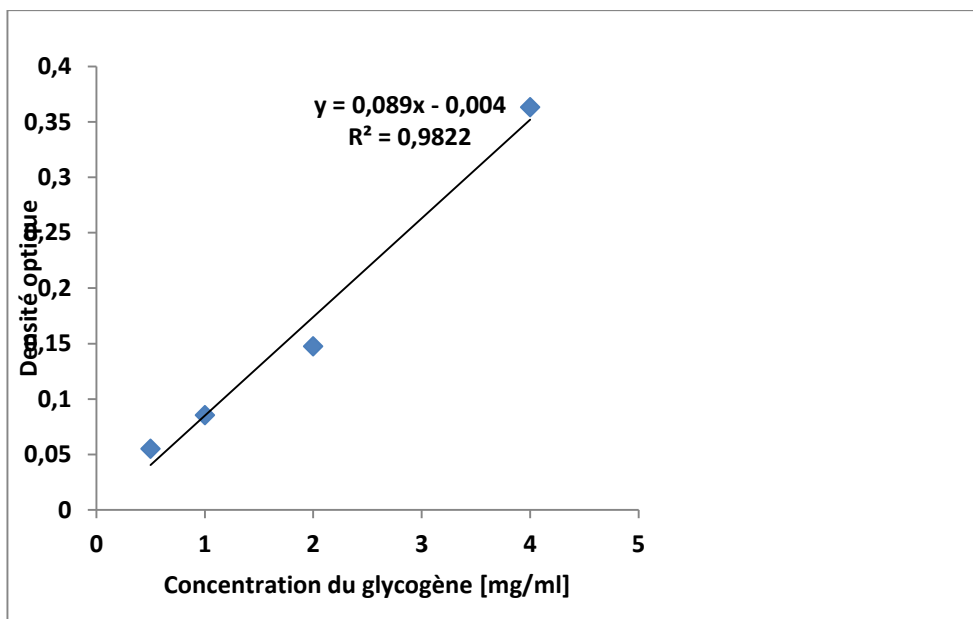
**Annexe 1 :** Courbe étalon du dosage des composé phénolique (acide gallique comme standard), (Moyenne de 5 essais).



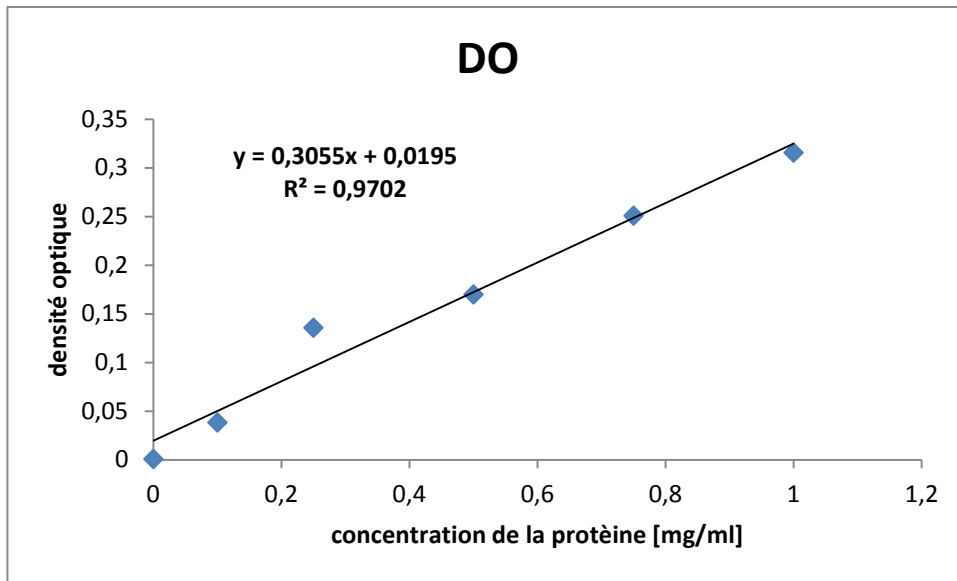
**Annexe 2 :** Courbe étalon du dosage des flavonoïdes (quercétine avec le réactif de L'AlCl<sub>3</sub> Moyenne de 6 essais).



**Annexe 3 :** Courbe étalon du dosage des flavonols (quercétine avec le réactif de  $L'AlCl_3$  Moyenne de 6 essais).



**Annexe 4.** Courbe d'étalonnage de glycogène avec le réactif de Lugol (Moyenne De 3 essais).



**Annexe 5 :** Courbe étalon du dosage des protéines (sérum albumine bovine comme Standard avec le réactif de Folin, moyenne de trois essais).

**Thème : Evaluation des effets antidiabétiques des extraits polyphénoliques d'une plante endémique de la région de Jijel**

- **Présenté par**
- BOUDRAA LATIFA
- FENNARA RADIA
- LARIBI HANANE

**Encadreur : KEBIECHE Mohamed.**

**Co- encadreur : KHELFAH Amina**

**Master en Sciences : option Biochimie et Santé.**

**Soutenu le : 01/07/2017**

**Résumé**

L'objectif de cette présente étude vise à évaluer l'impact d'une éventuelle activité antidiabétique de l'extrait hydroéthanolique de la plante *Satureja calamintha* récolté dans la région de Jijel réalisé sur 23 des rats Wister femelles est divisé en 4 groupe , Le groupe 1 sain et les autre groupe rendus diabétiques par la Nicotinamide (55 mg / kg) + Streptozotocine (80 mg / kg) (modèle de diabète type 2). Le groupe 1 et 2 traité avec de l'eau distillé groupe 3 Traité par metformine (500mg/kg ) et le groupe 4 traité par l'extrait hydroéthanolique de la plante *Satureja calamintha* (400mg /kg) pendant 28 jour . De plus, dosage de composés phytochimiques de la plante, suivi la consommation de l'aliment et de l'eau. (Avant et après le traitement), un bilan hépatique, rénal et lipidique ont été mesurés sur le sérum des animaux normaux et diabétiques. Le dosage du taux du glycogène et l'estimation de quelques paramètres du stress oxydatif sur le foie et le pancréas (catalase, glutathion s transférase, malondialdéhyde ), Les résultats préliminaires sur la partie phytochimique ont montré que la plante est riche en polyphénols, flavonoïdes et flavonols. Et un effet modéré sur l'hyperglycémie antilipidique par contre a un effet important sur l'amélioration du statut antioxydant des animaux et ainsi de retarder l'apparition des complications du diabète.

**Mots clés : diabète, *satureja calamintha*, stress oxydatif, Streptozotocine, effet antidiabétique.**

**Abstract**

The aim of this study was to evaluate the possible The of the antidiabetic activity of the freeze-dried hydro-ethanolic extract of the plant *Satureja calamintha* and harvested in the region of Jijel, perform on 23 rats Wister female Divided into 1 group intact and group 2, 3 and 4 injected with nicotinamide (55 mg / kg) and streptozotocin (80 mg / kg) (in order to obtain type 2 diabetes). Group 1 and 2 are treated with distilled water group 3 with metformin (500 mg / kg) and group 4 with plant extract (400 mg / kg) for 28 days . were also In addition, dosage of phytochemicals of the plant , A blood glucose follow-up (before and after treatment), liver, kidney and lipid balance were measured on the serum of normal and diabetic animals treated. Determination of glycogen levels and the estimation of some parameters of oxidative stress on the liver and pancreas ((Catalase, GlutathionS-transférase and lipid oxidation). The preliminary results on the phytochemical part showed that the plant is rich in polyphenols, flavonoids) and flavonols. These preliminary results suggest that the plant a moderate effect on antilipidic hyperglycemia has a significant effect on improving the antioxidant status of animals and thus delay the onset of complications of diabetes.

**Key words: diabetes, *satureja calamintha*, oxidative stress, Streptozotocin, antidiabetic effect**

**ملخص**

هذه الدراسة تهدف إلى تقييم تأثيرا لمحتمل لنشاط مضاد داء السكر لمستخلص مائي كحولي لنبته *S. Calamintha* القاطنة بجيجل. المجرات على 23 فارة أنثى بيضاء. تقسم إلى مجموعة 1 سليمة والمجموعة 2, 3 و 4 حقنة بنيقوتيناميد (55 مغ/كغ) وستربتوزوتوسين (80مغ/كغ) (من أجل الحصول على داء السكري من النوع 2). يتم معالجة المجموعة 1 و 2 بالماء المقطرو المجموعة 3 بميتفورمين (500مغ / كغ) و المجموعة 4 بمستخلص النبتة (400مغ/كغ) مدة 28 يوم. يتم إجراء فحص المواد الكيميائية النباتية في النبتة ويتم متابعة كمية الأكل و الماء المستهلك و نسبة السكر في الدم (قبل و بعد العلاج) كما يتم تحديد في مصل الفاران المؤشرات الكبدية والليبيدية و الكلوية وكذلك معايرة الجلوكوجان الكبدية و مؤشرات الاجهاد التاكسدي في نسيج الكبد و البنكرياس ( *Catalase* , *GlutathionS-transférase* و الأوكسدة الليبيدية ) عند كل المجموعات . أظهرت النتائج الأولية من الجانب الكيميائي النباتي أن النبتة غنية بالمركبات النشطة: مادة البوليفينول ، الفلافونويد و الفلافونول . من جهة أخرى مستخلص النبتة *S. calamintha* يحسن من حالة الإجهاد التاكسدي في كل من أجهزة (الكبد و البنكرياس) تشير هذه النتائج إلى أن النبتة لديها تأثير معتدل على إنخفاض السكر في الدم و الدهون و على عكس يكون تأثيرها مهم على تحسين نظام ضد الأوكسدة عند الحيوان ، وبالتالي تأخير ظهور مضاعفات مرض السكري.

**الكلمات المفتاحية: مرض السكري، *satureja calamintha*، الاجهاد التاكسدي , ستربتوزوتوسين، تأثير المضادة لمرض السكر**
