



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم

UNIVERSITE ABDELHAMID IBN BADIS MOSTAGANEM



FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE & DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

THESE DE DOCTORAT LMD 3^{ème} Cycle

DOMAINE : Sciences de la Nature et de la Vie

FILIERE : Sciences Biologiques

SPECIALITE : Pharmacologie Expérimentale

THEME

**Etude des activités biologiques et de l'activité hypoglycémiante
de l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* chez les rats wistar
rendues diabétiques par la Streptozotocine**

Présenté par :

Mr BOUNOUAR EL-AID

Devant le jury :

Président : Boudroua Kaddour

Pr Université de Mostaganem

Rapporteur : Missoun Fatiha

Pr Université de Mostaganem

Examineur : Amari Nesrine Ouda

MCA Université de Mostaganem

Examineur : Kharoubi Omar

Pr Université Ahmed Benbela -Oran 1-

Laboratoire de « Pharmacognosie & Apy-Phytothérapie »

Année universitaire 2023-2024

« Remerciements »

« L'aboutissement de ce travail, fruit de plusieurs années d'efforts et de sacrifices, m'apporte une immense satisfaction et représente l'aboutissement de mon parcours académique. »

Avant toute chose, je rends grâce à ALLAH, qui m'a donné la force, le courage et la persévérance nécessaires pour mener cette recherche à bien et atteindre cet objectif.

J'exprime ma profonde gratitude à Madame le Dr MISOUN Fatiha, ma directrice de thèse et mentor, pour la confiance qu'elle m'a accordée, son soutien indéfectible et sa précieuse disponibilité tout au long de ce travail. Son expertise, son professionnalisme, son dynamisme et sa bienveillance ont été une source précieuse d'inspiration et de motivation pour moi. Je lui témoigne toute mon estime et ma reconnaissance.

Je suis également très honoré par la présence des membres du jury et leur contribution à l'évaluation de cette thèse. Mes sincères remerciements vont à :

- Monsieur le Pr BOUDEROUA de l'Université de Mostaganem, qui me fait l'honneur de présider ce jury. Je lui suis profondément reconnaissant pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail et lui exprime toute mon estime et mon respect.
- Madame la Dr AMARI Nesrine Ouda de l'Université de Mostaganem, pour avoir accepté d'examiner cette thèse et pour le temps précieux qu'elle a consacré à son évaluation. Je lui adresse toute ma gratitude.
- Monsieur le Pr KHAROUBI de l'Université d'Oran, pour sa participation en tant qu'examinateur et pour les connaissances scientifiques qu'il a apportées, enrichissant ainsi l'expertise de mon travail. Je lui témoigne ma haute considération.

Enfin, ces remerciements ne sauraient être complets sans une pensée profonde pour ma famille, dont le soutien, l'amour et l'encouragement ont été essentiels tout au long de ce parcours.

- Mes parents, mes premiers modèles, mon pilier et ma plus grande force.
- Mon épouse et mes enfants, source d'amour et de motivation inépuisable.
 - Mes sœurs, mon refuge et ma ressource précieuse.
 - Mes frères, mon soutien et ma protection.

Résumé

Le diabète a une incidence élevée dans le monde entier, qui se caractérise généralement par un trouble métabolique très complexe, C'est pourquoi cette recherche aujourd'hui des options permettant d'atténuer l'hyperglycémie. Le but de la présente étude était de déterminer l'effet hypoglycémiant de l'extrait aqueux des parties aériennes d'*Atriplex halimus*. L'« guettaf » chez des rats femelles rendues diabétiques par la streptozotocine, ainsi que de réaliser quelques activités biologiques (antioxydante, anti-inflammatoire et cicatrisante).

En effet, des paramètres hématologiques, biochimiques et l'étude histologique des reins et des foies ont été évalués à la fin de l'expérience. Le dépistage phytochimique des extraits a révélé la présence des flavonoïdes, des tanins, des saponines, des mucilages, des glycosides et des protéines, ainsi que l'absence d'alcaloïdes, de quinones, de coumarines, de terpénoïdes et d'anthraquinones combinées. L'analyse chromatographique par HPLC-UV de l'extrait méthanolique et aqueux d'*A. halimus* L a mis en évidence la présence de 10 composés phénoliques (03 acides phénols et 07 flavonoïdes). L'analyse quantitative, basée sur des mesures photométriques, montrant des concentrations en flavonoïdes de $01,26 \pm 0,06$ et de $0,84 \pm 0,01$ mg EQ/g d'extrait pour les extraits méthanoliques et aqueux respectivement, ainsi que des concentrations en polyphénols totaux de $05,24 \pm 0,07$ et de $1,09 \pm 0,08$ mg EAG/g d'extrait. L'évaluation de l'activité antioxydante *in vitro* à l'aide des tests de DPPH et de l'ABTS pour les extraits aqueux et méthanoliques de l'*A. halimus*, montre que l'extrait aqueux a révélé un effet antioxydant plus puissant que l'extrait mathanolique. L'administration orale d'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* à la dose de 5000 mg/kg aux rats et souris n'induit aucun signe de toxicité aiguë ou de mortalité au cours des 14 jours d'observation. Les résultats de l'activité antidiabétique réalisée *in vivo* montrent que le traitement avec l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* L induit une réduction significative de la glycémie chez les rats des groupes D100 (dose 100 mg/kg) et D200 (dose 200 mg/kg) par rapport au groupe diabétique et protège les rats contre les complications diabétiques, ces résultats ont été confirmés par l'examen histologique des tissus du pancréas qui indique une amélioration des îlots de Langerhans de rats traités avec cet extrait de plante. De plus, l'activité anti-inflammatoire a été évaluée à l'aide d'un modèle d'œdème plantaire induit chez la souris par la carragénine, et il a été constaté que l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* présente une activité anti-inflammatoire intéressante à une dose de 100 mg/kg. Enfin, l'activité cicatrisante a été évaluée dans un modèle de plaie par excision circulaire expérimentale chez le rat. Les résultats ont montré que l'extrait d'*Atriplex halimus*, sous forme de crème appelée "ATRIPLUS", avait un effet significatif sur la cicatrisation des plaies. Les

résultats obtenus confirment que l'extrait aqueux de parties aériennes d'*Atriplex halimus*' présente un potentiel prometteur pour les activités biologiques étudiées. Ces résultats démontrent clairement l'efficacité de cette plante dans diverses applications.

Mots-clés : *L'Atriplex halimus*, anti-hyperglycémiant, Toxicité, extrait aqueux, anti-inflammatoire, cicatrisant.

Abstract

Diabetes has a high incidence worldwide, which is generally characterized by a very complex metabolic disorder, that is why this research explores today options to mitigate hyperglycemia. The aim of the present study was to determine the antidiabetic effect of the aqueous extract of the aerial parts of *Atriplex halimus* L "guettaf" in rats returned diabetic by STZ, and to evaluate some biological activities (toxicity test, antioxidant, anti-inflammatory and healing) of this plant with different doses. Hematological, biochemical parameters and histological study of the kidneys and livers were evaluated at the end of the experiment. Phytochemical screening of the extracts revealed the presence of flavonoids, tannins, saponins, mucilages, glycosides and proteins, as well as the absence of alkaloids, quinones, coumarins, terpenoids and combined anthraquinones. Chromatographic analysis by HPLC-UV of the methanolic and aqueous extract of *A. halimus* L revealed the presence of 10 phenolic compounds (03 phenolic acids and 07 flavonoids). The quantitative analysis, based on photometric measurements, show that flavonoid concentrations was 01.26 ± 0.06 and 0.84 ± 0.01 mg EQ/g of extract for the methanolic and aqueous extracts respectively, as well as total polyphenol concentrations was 05.24 ± 0.07 and 1.09 ± 0.08 mg EAG/g of extract. The evaluation of antioxidant activity using DPPH test and ABTS test for aqueous and methanolic extracts of *A. halimus* show that the aqueous extract revealed a more potent antioxidant effect than the methanolic extract. Oral administration of aqueous extract of *Atriplex halimus* at a dose of 5000 mg/kg to rats and mice did not induce any signs of acute toxicity or mortality during the 14 days of observation. The results of the antidiabetic activity carried out *in vivo* show that treatment with the aqueous extract of *Atriplex halimus* L presents a significant reduction in blood sugar levels in rats in groups D100 (dose 100 mg/kg) and D200 (dose 200 mg/kg) compared to the diabetic group and protects the rats from diabetic complications, these results were confirmed by the histological examination of pancreatic tissues which indicates an improvement in the islets of Langerhans of the rat treated with this plant extract. Furthermore, the anti-inflammatory activity was evaluated using a carrageenan-induced plantar edema model in mice, and it was found that the aqueous extract of our plant exhibits interesting anti-inflammatory activity at a dose of 100 mg/kg. Finally, the healing activity was evaluated in an experimental circular excision wound model in rats. The results show that *Atriplex halimus* extract, in the form of an ointment called "ATRIPLUS", had a significant wound healing effect.

The results obtained confirm that the aqueous extract of aerial parts of *Atriplex halimus.L* presents promising potential for the biological activities studied. These results clearly demonstrate the effectiveness of this extract in various applications.

Keywords : *Atriplex halimus.L*, anti-hyperglycemia, Toxicity, aqueous extract, anti-inflammatory, healing.

المخلص

ترتفع نسبة الإصابة بمرض السكري في جميع أنحاء العالم، والذي يتميز بشكل عام باضطراب أيضي معقد للغاية، لذلك نبحت اليوم عن خيارات للتخفيف من ارتفاع السكر في الدم. هدفت الدراسة الحالية إلى تحديد التأثير الخافض لسكر الدم للمستخلص المائي للأجزاء الهوائية لنبات "القطف" في الجرذان المصابة بالسكري بواسطة ستراتوتوسين، وكذلك القيام ببعض الأنشطة البيولوجية (اختبار السمية، مضادات الأكسدة، المضادة للالتهابات والشفاء) للمستخلصات من هذا النبات بجرعات مختلفة. تم تقييم المعايير الدموية والكيميائية الحيوية والدراسة النسيجية للكلى والكبد في نهاية التجربة. كشف الفحص الكيميائي النباتي للمستخلصات عن وجود كميات كبيرة من مركبات الفلافونويد والعفص والصابونين والصمغ والجليكوسيدات والبروتينات، بالإضافة إلى عدم وجود قلويدات وكينونات وكومارين وتربينويدات وأنثراكينونات مجتمعة. كشف التحليل الكروماتوجرافي بتقنية HPLC-UV للمستخلص الميثانولي والمائي للنبات عن وجود 10 مركبات فينولية (03 أحماض فينولية و07 فلافونويدات). أكد التحليل الكمي، بناءً على القياسات الضوئية، هذا الثراء من خلال إظهار تركيزات الفلافونويد البالغة 0.06 ± 0.26 و 0.84 ± 0.01 ملغم مكافئ للكارسيتين / جرام من المستخلص للمستخلصات الميثانولية والمائية على التوالي، بالإضافة إلى إجمالي تركيزات البوليفينول البالغة 0.07 ± 0.24 و 0.08 ± 1.09 مجم مكافئ لحمض غاليك/جم من المستخلص.

في تقييم نشاط مضادات الأكسدة باستخدام اختبار DPPH واختبار ABTS للمستخلصات المائية والميثانولية لنبات *A. halimus*، كشف المستخلص الميثانولي عن تأثير مضاد للأكسدة أكثر فعالية من مستخلص المائي. إن تناول المستخلص المائي لـ *Atriplex halimus* عن طريق الفم بجرعة 5000 ملغم / كغم للفئران و الجرذان لم يسبب أي علامات للسمية الحادة أو الوفيات خلال 14 يوماً من المراقبة. تظهر نتائج النشاط المضاد لمرض السكر الذي تم إجراؤه في الجسم الحي أن العلاج بالمستخلص المائي لـ *Atriplex halimus* أظهر انخفاضاً ملحوظاً في مستويات السكر في الدم لدى الجرذان في المجموعات D100 (جرعة 100 مجم / كجم) و D200 (جرعة 200 مجم / كجم) مقارنة بمجموعة مرضى السكري ويحمي الجرذان من مضاعفات مرض السكري، وقد تأكدت هذه النتائج من خلال الفحص النسيجي لأنسجة البنكرياس مما يدل على تحسن في جزر لانجرهانس لدى الجرذان المعالجة بهذا المستخلص النباتي. بالإضافة إلى ذلك، تم تقييم النشاط المضاد للالتهابات باستخدام نموذج الوزمة الأخصية المستحثة بالكاراجينان في الفئران، وقد وجد أن المستخلص المائي لنباتنا يظهر نشاطاً مضاداً للالتهابات مثيراً للاهتمام بجرعة 100 ملجم/كجم. وأخيراً، تم تقييم نشاط الشفاء في نموذج تجريبي لجرح الدائري في الفئران. وأظهرت النتائج أن مستخلص *Atriplex halimus*، على شكل مرهم يسمى "ATRIPLUS"، كان له تأثير كبير على التئام الجروح. تؤكد النتائج التي تم الحصول عليها أن المستخلص المائي للأجزاء الهوائية لنبات *Atriplex halimus*.L يمثل إمكانات واعدة للأنشطة البيولوجية المدروسة. وتظهر هذه النتائج بوضوح فعالية هذا المستخلص في مختلف التطبيقات.

الكلمات المفتاحية: *Atriplex halimus*.L، خافض سكر الدم، السمية، مستخلص مائي، مضاد للالتهابات، تأثير شفاء.

Listes des figures

Figure 1: Physiopathologie du diabète sucré (Asmat et Abad., 2016).....	6
Figure 2: Complications du diabète sucré (Tousoulis et <i>al.</i> , 2013).	8
Figure 3: Les mécanismes potentiels par lesquels le diabète augmente le stress oxydatif (Poblete et <i>al.</i> , 2015).	9
Figure 4: Schéma des principaux médiateurs de l'inflammation	10
Figure 5: Développement de l'inflammation dans le diabète de type sucre (Donath & Shoelson, 2011).....	11
Figure 6 : Structures chimiques des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) (Capra et <i>al.</i> , 2019).....	12
Figure 7: Structures chimiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	13
Figure 8 : Ordre séquentiel des principales étapes du processus de cicatrisation des plaies : hémostasie, inflammation, prolifération et remodelage adaptée d'après (Enoch et <i>al.</i> , 2006). 15	
Figure 9: Représentation schématique du processus de cicatrisation des plaies avec des cellules impliquées dans chaque phase (Tottoli et <i>al.</i> , 2020)......	18
Figure 10: Différents mécanismes physiopathologique impliqués dans l'altération du processus de cicatrisation des plaies diabétiques (Ye Liu et <i>al.</i> , 2021)	19
Figure 11: Différents mécanismes d'action des antidiabétiques oraux. Schématisation des différents groupes de familles de médicaments pour traiter le diabète sucré (modifiée et adapté de Scheen, A, 2015).	24
Figure 12: Structure moléculaire de la metformine.	25
Figure 13: Structure chimique de quatre sulfamides hypoglycémiant; le glibenclamide (a), gliclazide (b), glipizide (c), et le tolbutamide (d) (fernandes et <i>al.</i> , 2012 ; Rohilla et Sharma., 2023).....	26
Figure 14: Structure chimique de la répaglinide (a) et la nateglinide (b) (Massi-Benedetti & Damsbo, 2000 ; Chengalva et <i>al.</i> , 2016).....	26
Figure 15: Structure chimiques de la rosiglitazone (a) et de la pioglitazone (b)	27
Figure 16: Structure chimiques de l'acarbose (a), le miglitol (b) et le voglibose (c)	27
Figure 17: Structure chimique de la sitagliptine (a), la vildagliptine (b) et la linagliptine (c) (Arulmozhiraja et <i>al.</i> , 2016).	28
Figure 18: Structure chimique de la canagliflozine (a), la dapagliflozine (b) et l'empagliflozine (c) (sharif et <i>al.</i> , 2020).....	29

Figure 19: Carte de répartition de l'espèce <i>A. halimus L</i> indiquant les zones où les plantes se trouvent spontanément ou naturalisées (Jaime Ortiz Dorda ; 2015).....	36
Figure 20: Structure chimique de quelques composants isolés d' <i>Atriplex halimus</i>	37
Figure 21: Carte GPS de la zone de prélèvement de la plante <i>Atriplex halimus L</i> (Bachar, Abadla ,Algerie) (Google maps, 2019)	43
Figure 22: Photographie de la plante utilisée dans notre étude <i>Atriplex halimus L</i> .A : plante entière ; B : fruit ; C : feuilles ; D : tiges ; E : poudre	44
Figure 23: Profils chromatographiques de l'extrait aqueux (A) et l'extrait méthanolique (B) d' <i>A.halimus</i> obtenus par HPLC- UV/DAD enregistrées à 254 et de 280nm : (1) acide tannique; (2) acide gallique; (3) ALPHA-TOCOPHEROL; (4) catéchine; (5) acide vanillique; (6) hespertine; (7) Myricétine; (8) quercétine; (9) Galangine ; (10) 5.Hydroxy Flavone.....	52
Figure 24: Photos original des animaux expérimentés ; (A) souris Albinos, (B) rats albinos	61
Figure 25 : Sacrifice et prélèvement des différents organes.	64
Figure 26 : Poids corporel des souris traités par l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus .L</i>	67
Figure 27 : Aspect macroscopique des organes (rein et foie) prélevés, (a) témoin, (b) traités avec 300 mg/kg d'extrait, (c) traités avec 3 000 mg/kg d'extrait, (d) traités avec 5 000 mg/kg d'extrait.	68
Figure 28 : Photographies de coupe histologique des tissus rénales de souris témoin et souris traité par l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> pendant 14 jours (Hématoxyline-éosine X 400). G: Glomérule, TC: Tubes contournés; (A) : souris témoin; (B), (C), (D) : souris traités à l'extrait aqueux des parties aériennes d' <i>A.halimus</i> aux doses respectives de 300, 2 000 et 5 000 mg/kg.....	69
Figure 29 : photographies de coupe histologique des tissus hépatiques de souris témoin et souris traité par l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> pendant 14 jours (Hématoxyline-éosine X 400).V: Veinule Centrobullaire (hépatique) ; H : Hépatocyte binucléé; (E) : souris témoin ; (F), (G), (H) : souris traités à l'extrait aqueux des parties aériennes d' <i>A.halimus</i> aux doses respectives de 300, 2 000 et 5 000 mg/kg.	70
Figure 30 : Aspect macroscopique des organes prélevés (a) foie témoin, (b) foie traités avec 5000mg/kg d'extrait, (c) rein témoin, (d) rein traités avec 5 000 mg/kg d'extrait.....	74
Figure 31 : Photographies de coupe histologique des tissus rénales des rats témoins et rats traités par l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> pendant 14 jours (Hématoxyline-éosine X 400). G: Glomérule, TC: Tubes contournés; A : Rats témoins ; B : rats traités par l'extrait aqueux à la dose 5 000 mg/kg.	75
Figure 32: Photographies de coupe histologique des tissus hépatiques des rats témoins et rats traité par l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> pendant 14 jours (Hématoxyline-éosine X	

400). V : Veinule Centrobullaire; H: Hépatocyte; C : Rats témoins ; D : rats traités par l'extrait aqueux à la dose 5 000 mg/kg. 75

Figure 33: Effet de *Atriplex halimus L* sur le poids de l'animal (g), aux semaines 2 et 7. C : Témoin, NT : rats normaux traités, D : rats diabétiques non traités, D100 : rat diabétique traité avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 100 mg/ kg de poids corporel. D200 : rat diabétique traité avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 200 mg/kg PC. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD (n = 10 animaux par groupe). *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 ont été considérés comme significatifs par rapport au groupe témoin (C). 80

Figure 34: Effet de *Atriplex halimus L* sur la consommation moyenne de volume d'eau (ml/jour), aux semaines 2 et 7. C : Témoin, NT : Rats normaux traités, D : Rats diabétiques non traités, D100 : Rat diabétique traité avec un extrait aqueux de *Atriplex halimus* à la dose de 100 mg/kg de poids corporel. D200 : rat diabétique traité avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 200 mg/kg PC. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD (n = 10 animaux par groupe). *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 ont été considérés comme significatifs par rapport au groupe témoin (C). 80

Figure 35: Effet de l'extrait aqueux d'*A.halimus* sur les taux de glucose sanguin induit par la Streptozotocine chez les rats diabétiques et les rats normaux. C : Témoin, NT : rats normaux traités, D : rats diabétiques non traités, D100 : rats diabétiques traité avec un extrait aqueux d'*A.halimus* à la dose de 100 mg/kg de poids corporel. D200 : rats diabétique traités avec un extrait aqueux d'*A.halimus* à la dose de 200 mg/kg PC. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD (n = 10 animaux par groupe). *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 ont été considérés comme significatifs par rapport au groupe témoin positif (C). 82

Figure 36: Photographies du pancréas de tissus de rats montrant l'effet de *Atriplex halimus* contre le diabète induit par la Streptozotocine. C : Témoin, NT : rats normaux traités, D : rats diabétiques non traités, D100 : rat diabétique traité avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 100 mg/kg de poids corporel, D200 : rat diabétique traité avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 200 mg/kg PC. (IL) Îlots de Langerhans (X40).A après 2 semaines, B après 7 semaines. 85

Figure 37: Pourcentage d'augmentation du volume de la patte chez les souris traitées avec le DICLOFENAC et les souris traitées avec l'extrait Aqueux avec les doses 100 et 200 mg/kg P.C comparant aux souris témoins.*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. 93

Figure 38: Pourcentage d'augmentation du volume de la patte chez les souris traitées avec l'extrait Aqueux avec les doses 100 et 200 mg/kg P.C comparativement aux souris traitées avec le DICLOFENAC. 94

Figure 39: Pourcentage d'inhibition du volume de la patte chez les souris traitées avec l'extrait Aqueux avec les doses 100 et 200 mg/kg P.C comparativement aux souris traitées avec le DICLOFENAC.	95
Figure 40: Taux de la Concentration de Protéine Réactive (CRP)	96
Figure 41 : Photographie microscopique d'une coupe histologique des souris traités (Coloration par l'hématoxyline +éosine (A1; B1 ; C1; D1; E1) : x10. (A2 ; B2 ; C2 ; D2 ; E2) : x40). A : aspect microscopique de la peau chez les souris témoins œdémateux. B : aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec le DICLOFENAC. C : aspect microscopique Aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec l'extrait aqueux a dose 100 mg/kg. D : aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec l'extrait aqueux a dose 200 mg/kg. IF+++ : infiltrat inflammatoire intense ; IF++ : infiltrat inflammatoire moins intense ; IF + : infiltrat inflammatoire faible ; H+++ : Hémorragie sévère ; H++ : hémorragie modéré ; H+ : Hémorragie légère.....	97
Figure 42 : Conditionnement de la crème à base d'extrait aqueux d' <i>Atriplex halimus</i> , (A) <i>ATRIPLUS</i> 5% ; (B) <i>ATRIPLUS</i> 10 %.....	102
Figure 43: Images des rats utilisés pour l'évaluation cicatrisante. (A) induction de plaie circulaire de 2 cm ² de diamètre par excision de la peau chez le rat, (B) une application quotidienne 1g du produit sur les plaies des animaux.....	103
Figure 44: Effets de la crème <i>ATRIPLUS</i> d'extraits sur le pourcentage (%) de contraction de la plaie des modèles de plaies d'excision chez le rat. Chaque valeur représente la moyenne ± ècart type. (*) $P<0.05$; (**) $P<0.01$; (***) $P<0.001$: Différence significative par rapport au témoin.....	109
Figure 45: chronologie de contraction des plaies durant 21 jours	111
Figure 46: Photographie microscopique d'une coupe histologique des rats traités (Coloration par l'hématoxyline +éosine (A1; B1 ; C1; D1; E1) : x10. (A2 ; B2 ; C2 ; D2 ; E2) : x40)....	113

Liste des tableaux

Tableau 1: Quelques plantes antiinflammatoires et leurs utilisations traditionnelles en Algérie.	13
Tableau 2: Représente une liste de quelques composés antidiabétiques des plantes inscrites dans les monographies de l'OMS (Paolo et <i>al.</i> , 2018).	30
Tableau 3: Quelques plantes antidiabétiques et leurs utilisations traditionnelles en Algérie (hamza et <i>al.</i> , 2019).	31
Tableau 4: Classification botanique d ' <i>Atriplex halimus</i> . L (René ., 1962 ; Signgh ., 2004). ...	33
Tableau 5: Description morphologiques d ' <i>A. halimus</i> .L (Quèzel et Santa, 1963).	34
Tableau 6: Conditions chromatographiques HPLC de l'analyse du composé phénoliques de différents extraits de la partie aérienne de L ' <i>Atriplex halimus</i> :	47
Tableau 7: Gradient d'éluion HPLC pour l'analyse des composées phénoliques.	47
Tableau 8: différentes Caractéristiques morphologiques des feuilles d ' <i>Atriplex halimus</i>	49
Tableau 9: Résultats du Rendement des extractions de la partie aérienne de l ' <i>Atriplex halimus</i> L.	49
Tableau 10: Résultats du dépistage phytochimique de l ' <i>Atriplex halimus</i> L.	50
Tableau 11 : Temps de rétention des composés phénoliques standards analysés par HPLC ..	53
Tableau 12 : Teneurs en flavonoïdes et Composé phénolique total d'extrait aqueux l ' <i>A.halimus</i>	53
Tableau 13 : teneurs en minéraux des parties aériennes d ' <i>A.halimus</i> L.	53
Tableau 14 : pouvoir antioxydant des différents extraits de l ' <i>Atriplex halimus</i> L.	58
Tableau 15 : Effet toxique de l'extrait aqueux de l ' <i>Atriplex halimus</i> sur quelques paramètres morphologiques chez les rats durant la période d'expérimentation (14 jours).	66
Tableau 16 : Effet de l'extrait aqueux de l ' <i>Atriplex halimus</i> sur les paramètres biochimiques des souris après 14 jours de traitement par voie orale	68
Tableau 17 : Effet toxique de l'extrait aqueux de l ' <i>Atriplex halimus</i> sur quelques paramètres morphologiques chez les rats durant la période d'expérimentation (14 jours).	71
Tableau 18 : Effet de l'extrait aqueux d ' <i>Atriplex halimus</i> sur les paramètres hématologiques des rats après 14 jours de traitement par voie orale (moyenne \pm écart n =6).	72
Tableau 19 : Effet de l'extrait aqueux de l ' <i>Atriplex halimus</i> sur les paramètres biochimiques des rats après 14 jours de traitement par voie orale	73
Tableau 20 : Effet de l ' <i>Atriplex halimus</i> L sur les triglycérides sériques, le cholestérol total et les enzymes hépatiques ((sérum glutamique oxaloacétate transaminase (SGOT) et sérum glutamique pyruvate transaminase (SGPT), phosphatase alcaline (PAL)) de rats diabétiques et normaux deux semaines après le début du traitement.	83

Tableau 21 : Effet d' <i>Atriplex halimus L</i> sur le cholestérol total, les triglycérides sériques et les enzymes hépatiques (aspartate transaminase (SGOT), alanine transaminase (SGPT) et phosphatase alcaline (PAL)) de rats diabétiques et normaux sept semaines après le début du traitement.....	84
Tableau 22 : Ingrédients pour préparer crème Composition à 100%	101
Tableau 23 : Répartition aléatoire des animaux de laboratoire.....	102
Tableau 24 : Paramètres d'évaluation de la cicatrisation.....	104
Tableau 25: Effets des pommades sur les paramètres des plaies chez les rats de cinq lots (Témoin, Excipient, <i>MADECASSOL</i> , <i>ATRIPLUS</i> 5%, <i>ATRIPLUS</i> 10%) en fonction des scores.	106

Abréviations

Abv	Désignation	Abv	Désignation
% INH	Pourcentage de l'inhibition de L'œdème de la patte.	DPPH	2,2-diphényl-1- picrylhydrazil.
%AUG	Pourcentage d'augmentation de L'œdème de la patte.	DPP4	Dipeptidyl peptidase-4
AA	Acide arachidonique	DS	Diabète sucré
ABTS	Acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)	DT1	Diabète de type 1
ADA	Association Américaine de Diabète	DT2	Diabète de type 2
ADN	Acide désoxyribonucléique	EDTA	Ethylènediaminetétraacétique
ADO	Antidiabétiques oraux	ERO	Espèces réactives de l'oxygène
AGE	Advance Glycation Endproducts	FeCl3	Chlorure de fer
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	FID	Fédération internationale du diabète
AIS	Anti-inflammatoires stéroïdiens	FNS	Numération formule sanguine
ALAT	Alanine-Amino-Transférase	FRAP	Pouvoir antioxydant de la réduction ferrique
AMPK	Adénosine monophosphate protéine kinase	GADPH	Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase
ASAT	Aspartate-Amino-Transférase	GLUT	Glucose transporteur
ASEA	Association Algérienne des Sciences Animales Expérimentales.	GIP	du glucose-dépendant insulino-tropique polypeptide
ATP	Adénosine triphosphate	GLP-1	glucagon-like peptide
BM	Banque mondiale	HCl	Acide hypochloreux
BZ	Benzène	HDL	Lipoprotéines de haute densité
CCL4	Tétrachlorure de carbone	HO	Radical hydroxyle
COX-1	Cyclo-oxygénases-1	HPLC	Chromatographie liquide haute performance
COX-2	Cyclo-oxygénases-2	HPLC-	HPLC avec Diode-Array
CRP	Protéine réactive-C	DAD	Detection
CT	Cholestérol total	IC50	Concentration inhibitrice à50%
DID	Diabète insulino-dépendant	(EC50)	
DNID	Diabète non insulino-dépendant	IL	Interleukine
		IP	Intra-péritonéale

Abv	Désignation	Abv	Désignation
LDH	Lactate déshydrogénase	TNFα	Facteur de Nécrose
LDL	Lipoprotéines de basse densité	TAH	Tumorale
LT	Leucotriènes		Transfert d'atomes
MF	Matière fraîche	TEAC	d'hydrogène
MS	Matière sèche		Trolox équivalen
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate	TES	Antioxydant capacity Transfert d'électrons simples
Na₂CO₃	Carbonate de sodium		
NaOH	Hydroxyde de sodium		
NH₄OH	Ammoniaque		
NMRI	Institut médical Naval de recherché		
-NO	Oxyde nitrique		
NO₂	Dioxyde d'azote		
O.N.A.B	Office Nationale des Aliments et du bétail.		
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques		
OMS	Organisation mondiale de la Santé		
ORAC	Oxygen radical absorbance capacity		
PAF	Facteur d'activation plaquettaire		
PAL	Phosphatases alcalines		
PG	Prostaglandines		
PPAR	Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes		
SGOT	Sérum Glutamo Oxalocétate transaminase		
SGPT	Sérum Glutamo pyruvate transaminase		
SOD	Superoxyde dismutase		
STZ	Streptozotocine		
TG	Triglycérides		

Table des matières

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

Partie 1 : Revue bibliographique

Chapitre I Diabète et physiopathologie

I.	Diabète et physiopathologie.....	4
I.1	Généralité sur le diabète.....	4
I.1.1	Types de diabète.....	4
I.1.1.1	Diabète de type 1.....	4
I.1.1.2	Diabète type 2.....	4
I.1.1.3	Diabète gestationnel.....	5
I.1.1.4	Autres types de diabètes sucrés.....	5
I.1.2	Physiopathologie du diabète.....	5
I.1.2.1	L'insulino-résistance.....	6
I.1.2.1.1	Au niveau du tissu adipeux.....	6
I.1.2.1.2	Au niveau du foie.....	7
I.1.2.1.3	Au niveau du muscle.....	7
I.1.2.1.4	Au niveau du pancréas.....	7
I.1.2.2	Trouble de la sécrétion d'insuline pancréatique.....	7
I.1.2.3	Complication du diabète.....	7
I.1.2.3.1	Complications aiguës métaboliques.....	7
I.1.2.3.2	Les complications chroniques.....	7
I.1.2.4	Physiopathologie du stress oxydatif.....	8
I.1.3	L'inflammation et diabète.....	9
I.1.3.1	Généralités sur l'inflammation.....	9
I.1.3.2	Physiopathologie de l'inflammation.....	11
I.1.3.3	Médicaments utilisés contre l'inflammation.....	12
I.1.3.3.1	Anti-inflammatoires stéroïdiens.....	12
I.1.3.3.2	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	12
I.1.3.3.3	Plantes médicinales à activité anti-inflammatoire.....	13
I.1.4	Diabète et cicatrisation des plaies.....	14
I.1.4.1	Généralités sur la cicatrisation.....	14
I.1.4.2	Types de cicatrisation des plaies.....	14
I.1.4.2.1	Cicatrisation par première intention.....	14
I.1.4.2.2	Cicatrisation par seconde intention.....	14
I.1.4.2.3	Cicatrisation par troisième intention.....	14
I.1.4.2.4	Fermeture des plaies d'épaisseur partielle.....	14

I.1.4.3 Description des processus fondamentaux de la cicatrisation	14
I.1.4.3.1 La phase d'homéostasie	15
I.1.4.3.2 La phase d'inflammation.....	15
I.1.4.3.3 La phase proliférative	16
I.1.4.3.4 La phase de remodelage	17
I.1.4.4 Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la cicatrisation des plaies aux cours de diabète	18
I.1.4.5 Médicaments utilisés dans la cicatrisation	20
I.1.4.5.1 Plantes médicinales à activité cicatrisante.....	20

Chapitre II les traitements médicamenteux du diabète

Chapitre II : Les traitements médicamenteux du diabète	21
II. Les traitements médicamenteux du diabète.....	22
II.1 L'Insulinothérapie.....	22
II.1.1 Les types d'insuline.....	22
II.1.1.1 Action rapide :.....	22
II.1.1.2 Action régulière ou courte :.....	22
II.1.1.3 Action intermédiaire :.....	22
II.1.1.4 Action prolongée.....	22
II.1.2 Les antidiabétiques oraux.....	23
II.1.2.1 Types de médicaments pour traiter le diabète type 2	23
II.1.2.1.1 Les biguanides.....	24
II.1.2.1.2 Les sulfamides.....	25
II.1.2.1.3 Meglitinides	26
II.1.2.1.4 Thiazolidinediones (glitazones)	26
II.1.2.1.5 Inhibiteurs de l' α -glucosidase	27
II.1.2.1.6 Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4	28
II.1.2.1.7 Agonistes des récepteurs GLP-1 (GLP-1).....	28
II.1.1.1.1 Analogues du Glucagon-like peptide 1 (GLP-1).....	28
II.1.2.1.8 Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2).....	29
II.1.3 Phytothérapie et diabète.....	29
II.1.3.1 Plantes médicinales à activité hypoglycémiante.....	30

Chapitre III Propriétés botanique de l'*Atriplex halimus.L*

III. Propriétés botaniques de l' <i>Atriplex halimus. L</i>	33
III.1 Classification botanique d' <i>Atriplex halimus L</i>	33
III.1.1 Descriptions morphologiques d' <i>Atriplex halimus. L</i>	34
III.1.2 Localisation et répartition géographique d' <i>A.halimus</i>	35
III.1.3 La composition chimique de l' <i>Atriplex halimus L</i>	36

III.2 Divers utilisation d' <i>Atriplex halimus</i> et les domaines d'applications	38
III.2.1En médecine traditionnelle.....	38
III.2.2En alimentation	38
III.2.3Autres utilisations.....	38
III.3 Les activités biologiques de l' <i>Atriplex halimus. L</i>	39
III.3.1Le pouvoir antioxydant de la plante <i>A. halimus</i>	39
III.3.2L'activité antibactérienne /antifongique de la plante <i>A. halimus</i>	39
III.3.3Activité néphroprotectrice d' <i>Atriplex halimus</i>	39
III.3.4Activité hépato-protectrice d' <i>Atriplex halimus</i>	40
III.3.5L'Activité anti tumorale/anticancéreuse d' <i>Atriplex halimus</i>	40
III.3.6L'Activité antidiabétiques de l' <i>Atriplex halimus</i>	40

Partie 2 : Etude expérimentale

AXE 1 : Etude Phytochimique

I. Analyse phytochimique	43
I.1 Matériel végétale.....	43
I.2 L'examen macroscopique de la plante (<i>Atriplex halimus L.</i>).....	44
I.3 Les extractions	44
I.3.1 Préparation de l'extrait aqueux	44
I.3.2 Préparation de l'extrait méthanoliques.....	44
I.3.3 Détermination de rendement d'extraction.....	45
I.3.4 Détermination du taux d'humidité	45
I.3.5 Détermination du taux des cendres	45
I.3.6 Screening phytochimique de l'extrait végétale d' <i>Atriplex halimus</i>	45
I.3.6.1 Analyses qualitatives.....	45
I.3.6.1.1 Tanins.....	45
I.3.6.1.2 Saponines.....	45
I.3.6.1.3 Flavonoïdes.....	46
I.3.6.1.4 Alcaloïdes.....	46
I.3.6.1.5 Terpénoïdes	46
I.3.6.1.6 Glycosides	46
I.3.6.1.7 Quinones.....	46
I.3.6.1.8 Anthraquinones.....	46
I.3.6.1.9 Coumarines.....	46
I.3.6.1.10Protéines.....	46
I.3.6.1.11Mucilages	46

I.3.6.1.12L'Analyse par chromatographie liquide à haute performance (CLHP-UV/DAD) des composés phénoliques des extraits d' <i>A.halimus L.</i>	47
I.3.6.2 Analyses quantitatives	48
I.3.6.2.1 Dosage des polyphénols.....	48
I.3.6.2.2 Dosage des flavonoïdes.....	48
I.3.6.2.3 Dosage des éléments minéraux	48
I.4 Résultats.....	49
I.4.1 L'examen macroscopique de la plante (<i>Atriplex halimus L.</i>).....	49
I.4.2 Analyses phytochimiques.....	49
I.4.2.1 Analyses qualitatives.....	49
I.7.2.1.1 Rendement des extraits	49
I.7.2.2 Teneur en matière sèche en pourcentage %	50
I.7.2.3 Teneur en cendre.....	50
I.7.2.4 Screening phytochimique de l' <i>Atriplex halimus L.</i>	50
I.7.2.5 Caractérisation phytochimique par HPLC -UV/DAD.....	50
I.7.3 Analyses quantitatives	53
I.7.3.1 Teneurs en phénols totaux et en flavonoïdes.....	53
I.7.3.2 Dosage des éléments minéraux par l'absorption atomique de la plante <i>Atriplex halimus</i>	53
I.8 Discussion	54

AXE 2 : Activités biologiques

Activité biologiques *in vitro*

I. Activité antioxydant <i>in vitro</i>	57
I.1 Matériels et méthodes.....	57
I.1.1 Etude de l'activité antioxydant des extraits de la partie aérienne de l' <i>Atriplex halimus.L</i>	57
I.1.1.1 Activité antiradicalaire du DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazil).....	57
I.1.1.2 Détermination de l'activité antioxydante par méthode ABTS.....	57
I.2 Résultats.....	58
I.2.1 Evaluations du pouvoir antioxydant des extraits d' <i>Atriplex halimus</i>	58
I.2.1.1 Evaluation de l'Activité anti radicalaire par piégeage du radical libre : DPPH.....	58
I.2.1.2 Evaluation de l'Activité du piégeage du radical -cation libre d'ABTS.....	58
I.3 Discussion	59

Activités biologiques *in vivo*

Chapitre I Eude de toxicité aigue

I. Matériel biologique et test de toxicité aigue.....	61
I.1 Matériel biologique	61

I.2	Etude de la toxicité aiguë d'extrait aqueux d' <i>Atriplex halimus</i>	62
I.2.1	Préparation des doses d'extraits de plantes.....	62
I.2.2	Évaluation de toxicité aiguë de l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> chez des souris.....	62
I.2.3	Évaluation de toxicité aiguë de l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> chez des rats.....	62
I.2.4	Prélèvement sanguin et mesure des paramètres biologiques.....	63
I.2.4.1	Les prélèvements sanguins.....	63
I.2.4.2	Les paramètres biochimiques et hématologiques.....	63
I.2.4.2.1	Dosage des paramètres biochimiques.....	63
I.2.4.2.2	Dosage des paramètres hématologiques (FNS).....	63
I.2.4.3	Analyse macroscopique des organes.....	64
I.2.4.4	Analyses histologiques par coloration à l'hématoxyline-éosine.....	64
I.2.4.4.1	Macroscopie.....	64
I.2.4.4.2	Imprégnation (circulation).....	64
I.2.4.4.2.1	Déshydratation.....	64
I.2.4.4.2.2	Substitution.....	64
I.2.4.4.2.3	Imprégnation.....	65
I.2.4.4.3	Inclusion et enrobage.....	65
I.2.4.4.4	Microtomie.....	65
I.2.4.4.5	Coloration.....	65
I.2.4.4.5.1	Déparaffinage.....	65
I.2.4.4.5.2	Réhydratation.....	65
I.2.4.4.5.3	Coloration.....	65
I.2.4.4.6	Montage.....	65
I.2.4.4.7	Lecture microscopique.....	66
I.3	Résultats.....	66
I.3.1	Etude de la toxicité aiguë de l' <i>Atriplex halimus</i> chez les souris.....	66
I.3.1.1	Effet toxique de l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> sur quelques paramètres morphologiques.....	66
I.3.1.2	Effet de l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> sur la masse corporelle des souris.....	67
I.3.1.3	Effet de l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> sur les paramètres biochimiques chez les souris.....	67
I.3.1.4	Analyse macroscopique des organes prélevés (foie et reins).....	68
I.3.1.5	Effets toxiques de l'extrait aqueux l' <i>Atriplex halimus</i> sur les tissus hépatiques et rénaux.....	69
I.3.1.5.1	Étude histologique du rein et foie.....	69
I.3.2	Etude de la toxicité aiguë de l' <i>Atriplex halimus</i> chez les rats.....	70
I.3.2.1	Effets toxiques de l'extrait aqueux d' <i>Atriplex halimus</i> sur quelques paramètres morphologiques.....	70
I.3.2.2	Effet de l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> sur la masse corporelle des rats.....	71

I.3.2.3 Effet de l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> sur les paramètres hématologiques chez les rats.....	72
I.3.2.4 Effet de l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> sur les paramètres biochimiques chez les rats	73
I.3.2.5 Effets toxiques de l'extrait aqueux l' <i>Atriplex halimus</i> sur les tissus hépatiques et rénaux des rats.....	74
I.3.2.5.1 Analyse macroscopique des organes prélevés (foie et reins).....	74
I.3.2.6 Analyse macroscopique des organes prélevés (foie et reins).....	74
I.3.2.6.1 Étude histologique du rein.....	74
I.3.2.6.2 Étude histologique du foie.....	74
I.4 Discussion	76

Chapitre II Activité antidiabétique

II. Activité antidiabétique.....	78
II.1 Matériel et méthode.....	78
II.1.1 Préparation des extraits.....	78
II.1.2 Répartition des lots.....	78
II.1.3 Induction du diabète chez le rat	78
II.1.4 Mesure des paramètres physiologiques :	79
II.1.5 Etude histologique :.....	79
II.1.6 Analyses statistiques.....	79
II.2 Résultats.....	79
II.2.1 Activité antidiabétique de l'extrait aqueux d' <i>Atriplex halimus. L</i> chez les rats rendus diabétiques par le Streptozotocine.....	79
II.2.1.1 Effet de l'extrait aqueux de l' <i>A.halimus</i> sur les paramètres physiologiques.....	79
II.2.1.2 Effet de l'extrait aqueux de l' <i>A.halimus</i> sur les paramètres biochimiques.....	81
II.2.1.3 Effet de l'extrait aqueux de l' <i>A.halimus</i> sur les paramètres histologiques.....	84
II.3 Discussion	86

Chapitre III Activité anti-inflammatoire

III. Activité anti-inflammatoire	91
III.1 Matériel et méthode.....	91
III.1.1 Répartition des lots.....	91
III.1.2 Induction de l'inflammation	91
III.1.3 Évaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	91
III.1.4 Détermination des paramètres biologiques	92
III.1.5 Etude histologique.....	92
III.2 Résultats.....	92
III.2.1 Effet de l'extrait aqueux des parties aériennes d' <i>Atriplex halimus</i> sur l'œdème inflammatoire de la patte de souris induite par la Carragénine	92
III.2.1 Le pourcentage d'augmentation des groupes : témoin, standard, dose1, dose2.....	92

III.2.1.2 Le pourcentage d'augmentation des groupes : standard, dose 1 (100 mg/kg), dose 2 (200 mg/kg).....	93
III.2.1. Le pourcentage d'inhibition des groupes : standard, dose1 100mg/kg, dose2 200mg/kg.....	94
III.2.1. Évaluation de la CRP sérique après induction de l'œdème par la carragénine.....	95
III.2.1.5 Etude histologique	96
III.2.1.5.1 Groupe témoin.....	96
III.2.1.5.2 Groupe standard.....	96
III.2.1.5.3 Groupe traité par l'extrait aqueux d' <i>Atriplex halimus</i> (100 mg/kg de PC).....	96
III.2.1.5.4 Groupe traité par l'extrait aqueux d' <i>Atriplex halimus</i> (200 mg/kg de PC).....	96
III.3 Discussion	98

Chapitre IV Activité cicatrisante

IV. Etude de l'activité cicatrisante de l'extrait aqueux d' <i>Atriplex halimus</i>	101
IV.1 Matériel et méthode.....	101
IV.1.1 Préparation de la crème 5% et 10% de l'extrait aqueux de l' <i>A. Halimus</i>	101
IV.1.2 Répartition des lots d'expérimentation et traitement.....	102
IV.1.3 Induction des plaies par excision de la peau chez le rat.....	102
IV.1.4 Evaluation de l'activité cicatrisante de l'extrait aqueux des parties aériennes D' <i>Atriplex halimus</i> :.....	103
IV.1.4.1 Mesure de la contraction de la plaie	103
IV.1.4.2 Etude histologique	104
IV.1.4.3 Analyse statistique.....	104
IV.2 Résultats.....	105
IV.2.1 Étude de l'activité cicatrisante de la crème <i>ATRIPLUS</i>	105
IV.2.1.1 Évaluation de la cicatrisation des plaies.....	105
IV.2.1.1.1 Effet sur érythème.....	107
IV.2.1.1.2 Effet sur l'exsudat.....	107
IV.2.1.1.3 Effet sur l'apparition des bourgeons :	107
IV.2.1.1.4 Effet sur la phase d'épithélialisation	107
IV.2.1.1.5 Effet sur la formation des croutes	108
IV.2.1.2 Etude planimétrique avec mesure de la surface de plaies traitées avec différentes pommades.....	108
IV.2.1.3 Aspect macroscopique de la fermeture des plaies	110
IV.2.1.4, Les paramètres histologiques.....	112
IV.3 Discussion	114
Conclusion & perspectives	117
Références bibliographiques	120

Introduction

I. Introduction

Le diabète sucré est défini comme un trouble du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, caractérisé principalement par une hyperglycémie chronique (Hamza et al., 2019; Zanotto et al., 2019). De plus, il a été démontré que l'hyperglycémie peut endommager considérablement les vaisseaux sanguins, déclenchant le développement d'une maladie vasculaire athérosclérose, en particulier au niveau de la rétine (rétinopathie diabétique), du cœur (maladie coronarienne), des reins (néphropathie diabétique), des membres inférieurs (maladie vasculaire périphérique), et potentiellement également affecter nerfs périphériques (neuropathie diabétique) (Organisation mondiale de la Santé, 2016).

Actuellement, le diabète est un problème auquel il faut accorder une grande importance au niveau social, puisqu'il est présent dans le monde entier, il est possible de souligner qu'il s'agit de l'un des troubles métaboliques les plus importants causant des décès dans le monde (Shehata et al., 2017), et on estime qu'en moyenne 7 millions de personnes sont décédées des suites de complications liées au diabète en 2021 (Saeedi et al., 2019). De plus, actuellement 537 millions de personnes souffrent de diabète, la majorité vivant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, et 1,6 million de décès sont directement attribués au diabète chaque année.

Le nombre de cas et la prévalence du diabète ont augmenté régulièrement au cours des dernières décennies (Organisation mondiale de la Santé, 2016). La prévalence du diabète (pourcentage de la population âgée de 20 à 79 ans) en Algérie était de 6,7 % en 2019, selon Collection bancaire d'indicateurs de développement (World Bank, 2020).

Il existe deux principaux types de diabète sucré : Le diabète insulino-dépendant ou diabète de type I, les cellules bêta pancréatiques produisent très peu ou pas d'insuline en raison d'une réaction auto-immune qui les détruit partiellement ou complètement, et on sait qu'elle n'affecte que 10 % des populations diabétiques. Le diabète non insulino-dépendant ou type II est un trouble métabolique non insulino-dépendant, caractérisé par une hyperglycémie chronique. Cette maladie survient généralement chez les personnes âgées et touche davantage les personnes obèses ou en surpoids (ADA, 2009).

Au cours de la dernière décennie, la phytothérapie est devenue plus importante, ayant un impact à la fois sur la santé et sur le commerce international. Le retour au produit naturel est indispensable car il serait moins toxique et tout aussi efficace (Missoun et al., 2018). L'Algérie a un climat diversifié et une vaste situation géographique, ce qui en fait un trésor de plantes médicinales. De plus, le commerce des plantes est très facile et bon marché. En outre, de nombreuses personnes souhaitent avoir plus d'autonomie dans leurs soins médicaux en Algérie.

De nombreuses études ethnobotaniques menées sur l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète en Algérie (Hamza et al., 2019).

Ces études identifient 171 plantes réparties en 58 familles, la plupart de ces plantes ont été utilisées par des patients diabétiques et ceux-ci ne connaissent pas leur toxicité, et ce sans aucune étude pharmacologique expérimentale. C'est pour cette raison que nous avons choisi pour notre étude *Atriplex halimus L.*

Atriplex halimus L. est un halophyte. L'arbuste appartient à la famille des Chénopodiacées et est largement répandu en Europe et en Afrique du Nord, y compris au Sahara en Algérie, elle est communément appelée « Guettaf » en médecine traditionnelle la plante entière est utilisée en infusion ou en décoction pour le traitement de différentes maladies, les rhumatismes, cystite et la lithiase urinaire, l'anémie, le diabète, les maladies cardiaques et les affections thoraciques (Chikhi et al., 2014; Nedjimi et al., 2013; Slama et al., 2020; D. Walker & Lutts, 2014) Certaines études pharmacologiques confirment l'utilisation en médecine traditionnelle, les extraits éthanoliques, méthanoliques et aqueux qui présentent des activités antimicrobienne, anticancéreuse, antidiabétique et anti-hémolytique (Al-Senousy et al., 2018; Chaouche et al., 2021; Chikhi et al., 2014; Yahia et al., 2023). L'analyse HPLC de l'extrait d'acétate d'éthyle a indiqué que la plante contenait du flavonol, de la flavanone et des glycosides de flavone (Chikhi et al., 2014) ainsi que la présence de myricétine, de quercétine, de glycosides d'isorhamnétine, d'acides phénoliques simples et d'esters (Clauser et al., 2013). Cependant, il existe peu d'études sur les activités phytochimiques et pharmacologiques d'*A. halimus L.*, notamment en Algérie.

Par conséquent, cette étude se concentre sur l'effet antidiabétique des parties aériennes d'*Atriplex halimus L.* collectées dans la région de Bechar sur les rats Wistar. Pour ce faire, Le rapport de recherche était organisé comme suit :

Une Partie théorique. Cette section présente les données générales sur le diabète et la physiopathologie et relate les différents traitements.

Une Partie expérimentale. Cette section présentera les objectifs, la méthodologie utilisée, qui repose sur deux volets :

Le premier volet : porté sur des analyses phytochimiques qualitatives ainsi que la détermination des teneurs en composés phénoliques dans les extraits des parties aériennes de *Atriplex halimus*. De plus, des analyses chromatographiques du profil phénolique par HPLC-UV ainsi que des dosages des éléments minéraux par l'absorption atomique ont été réalisées.

Le deuxième volet a été consacré à tester la toxicité aiguë de la plante chez les rats et souris et à évaluer des activités pharmaco-biologiques : antioxydant *in vitro* et antidiabétique, anti-inflammatoire, cicatrisante, *in vivo*. Des analyses statistiques, biochimiques et des examens histologiques ont soutenu cette partie d'étude, qui a été enrichie par des discussions instructives.

Enfin, une conclusion et des recommandations de recherche ont également été formulées afin de poursuivre l'étude de ces extraits et d'explorer de nouvelles applications potentielles.

Partie 1 : Revue bibliographique

Chapitre I : Diabète et physiopathologie

I. Diabète et physiopathologie

I.1 Généralité sur le diabète

Le diabète sucré est une maladie métabolique complexe caractérisée par une hyperglycémie chronique (taux élevé de glucose sanguin), résultant d'une anomalie de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux ensembles, qui conduit à un déséquilibre dans le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides (Maritim et al., 2003).

Environ 422 millions de personnes dans le monde souffriront de diabète en 2020, la majorité vivant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, et 1,6 million de décès sont directement attribués au diabète chaque année. Le nombre de cas et la prévalence du diabète ont augmenté régulièrement au cours des dernières décennies (OMS, 2020). La prévalence du diabète (% de la population âgée de 20 à 79 ans) en Algérie était de 6,7 % en 2019, selon la collection d'indicateurs de développement de la Banque mondiale (BM, 2020).

I.1.1 Types de diabète

I.1.1.1 Diabète de type 1

Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant est une affection auto-immune se manifeste par la dégradation des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, ce qui entraîne une insuffisance en insuline et finalement une augmentation du taux de sucre dans le sang (Asmat et al., 2016; Ozougwu, 2013), Compose enivrent 5 à 10% des cas de diabète (Banday et al., 2020).

L'apparition du diabète type 1 est causée par la destruction de la majorité des cellules β du pancréas et par leur dysfonctionnement. Cela est dû à une inflammation locale résultant de l'infiltration des îlots par des divers événements moléculaires immunitaire (lymphocytes TCD4 et TCD8 cytotoxiques.) (Atkinson et al., 2019 ; Reis et al., 2000).

I.1.1.2 Diabète type 2

Le diabète de type 2 ou non insulino-dépendant (DNID) est un trouble métabolique chronique qui affecte habituellement les adultes âgés de plus de 40 ans et qui présente 95 % des cas de diabète. Ce type de pathologie est caractérisé par une altération de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques et une diminution de la sensibilité à l'insuline au niveau des tissus cible (foie, muscle ou tissus adipeux) et une régulation altérée de la production hépatique de glucose qui conduit finalement à une défaillance des cellules β des îlots de Langerhans. (DeFronzo, 1997; Halim & Halim, 2019) .En effet, Cette pathologie est très souvent associé à des multiples défauts génétiques et à des certaines facteurs environnementaux tels que l'obésité, le vieillissement, l'inactivité physique (Risérus et al., 2009).

I.1.1.3 Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel ou diabète de grossesse est une anomalie métabolique définie par un état de l'apparition d'intolérance du glucose, qui affecte certaines femmes durant la période de grossesse, et qui touche environ 17 % des femmes gestante dans le monde (Behboudi-Gandevani et al., 2019). Il se caractérise par une hyperglycémie chronique pendant la gestation résultante d'une altération de la capacité des cellules bêta à maintenir une normo glycémie en raison d'une résistance globale à l'insuline et d'une demande accrue d'insuline, d'où par la suite un dysfonctionnement des cellules β pancréatique (Selvakumar et al., 2018). D'ailleurs, (Kenna et al., 2016; Pirson et al., 2016) ont indiqué que La pathogenèse/étiologie de ce type de diabète (DG) est similaire à celle du diabète de type 2. En effet, les femmes ayant un diabète gestationnel ont un risque plus élevé de développer un DT2 (Bellamy et al., 2009). Le diabète gestationnel peut induire des complications graves pendant la grossesse et à l'accouchement (David et al., 2019; Schaefer-Graf et al., 2018).

I.1.1.4 Autres types de diabètes sucrés

Ces types de diabètes sont des formes pathologiques secondaires à une autre maladie tels que les maladies endocriniennes (syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, etc.), pancréatiques (pancréatite, pancréatectomie, etc.), Infections virales (, cytomégalovirus, etc.). Parmi ces diabètes, on retrouve le diabète monogénique qui est causé par des mutations génétiques, impliqués dans l'identité et la fonction des cellules β pancréatiques. Ces types de diabète comprennent le diabète néonatal, qui survient peu de temps après la naissance, et le diabète MODY (diabète de la maturité chez les jeunes), qui survient avant l'âge de 25 ans (Firdous et al., 2018).

I.1.2 Physiopathologie du diabète

Les conséquences physiologiques du diabète sucré sont liées à des anomalies fonctionnelles au niveau des cellules β , du foie, des muscles ou des tissus adipeux, qui peuvent entraîner des troubles de l'homéostasie du glucose (DeFronzo, 1997).

La diminution de l'insuline ou de résistance à l'insuline dans l'organisme conduit à une diminution de l'absorption du glucose dans les tissus périphériques, ce qui entraîne une hyperglycémie extracellulaire et hypoglycémie intracellulaire. L'hyperglycémie extracellulaire entraîne un coma hyperglycémique et une diérèse osmotique), tandis que L'hypoglycémie intracellulaire provoque la glycogénèse qui mène au catabolisme des graisses (causant l'acidocétose diabétique) et diminue la synthèse des protéines et des gammaglobulines (provoquant la cachexie, la polyphagie et la cicatrisation des plaies (Asmat et al., 2016; Ozougwu, 2013) (**Figure 1**).

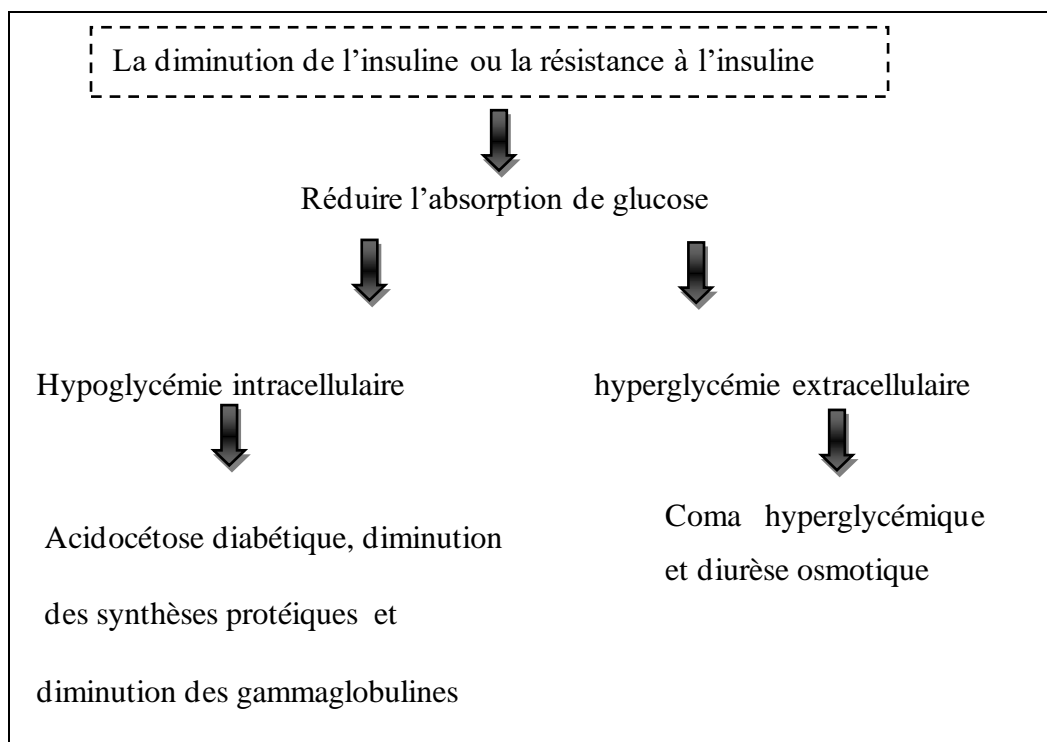


Figure :1 Physiopathologie du diabète sucré (Asmat et al., 2016).

Dans le diabète sucré de type 1, il y a une insuffisance de la production d'insuline causée par la destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques, entraînant des anomalies métaboliques associées au diabète (DID) (Ozougwu, 2013).

Le diabète sucré non insulino-dépendant (DNID) présente deux mécanismes fondamentaux dans sa génération, la résistance des tissus périphériques à l'insuline (l'insulinorésistance) et l'incapacité du pancréas à produire de l'insuline (insulinopénie); ces deux caractéristiques sont liées à une intolérance au glucose (DeFronzo, 1987).

I.1.2.1 L'insulino-résistance

La résistance périphérique à l'insuline est caractérisée par une diminution de la réponse biologique à l'action de l'hormone, ce qui conditionne le binôme hyperglycémie et hyperinsulinémie (González, 2012). En outre, La conséquence physiologique de la résistance à l'insuline qui se produit pendant le jeûne est l'absence d'inhibition de la synthèse hépatique du glucose, la principale cause de l'hyperglycémie à jeun. A l'état postprandial, l'hyperglycémie est due au fait que le glucose n'est pas correctement absorbé par les tissus insulino-dépendants (muscle et tissu adipeux, en particulier) (Monnier, 2010 ; Gutiérrez-Rodelo et al., 2015).

I.1.2.1.1 Au niveau du tissu adipeux

En conséquence de la résistance insulino-dépendante, les cellules adipeuses entraînent une augmentation des lipolyses et donc une hyperproduction d'acides gras libres, ce qui inhibe

la cascade d'action de l'insuline et bloquent leur effet dans tout l'organisme en stimulant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (Monnier, 2010 ; Nozaki et al., 2020).

I.1.2.1.2 Au niveau du foie

La résistance hépatique à l'insuline résulte de l'incapacité de l'hyperinsulinémie à supprimer la production de glucose (la gluconéogenèse), ce qui entraîne une hyperglycémie à jeun et une diminution du stockage du glucose dans le foie après le repas (Nozaki et al., 2020).

I.1.2.1.3 Au niveau du muscle

De même, L'apparition de la résistance à l'insuline musculaire, est associée à une accumulation des lipides dans le muscle squelettique, qui inhibent l'action des enzymes impliquées dans l'utilisation du glucose (Nozaki et al., 2020) .

I.1.2.1.4 Au niveau du pancréas

L'accumulation des acides gras au niveau des cellules bêta pancréatiques provoquent une lipotoxicité, ce qui entraîne une hyperglycémie et une résistance à l'insuline (Halbron et al., 2013).

I.1.2.2 Trouble de la sécrétion d'insuline pancréatique

Une certaine production d'insuline endogène est maintenue, mais la quantité sécrétée est inférieure à celle sécrétée par les individus normaux ayant la même concentration de glucose dans le plasma. Le défaut de sécrétion d'insuline est lié à l'intensité de l'hyperglycémie à jeun et est plus évident après l'ingestion de glucides (F. Wang et al., 2001).

I.1.2.3 Complication du diabète

(Askarishahi et al., 2019 ; Viigimaa et al., 2020) Ont indiqué que si le diabète n'est pas contrôlé à long terme, l'hyperglycémie provoque des complications aiguës (métaboliques) et chroniques (systématiques), qui sont responsables d'une morbidité considérable et d'une surmortalité chez les diabétiques (Tousoulis et al., 2013) (Figure 2).

I.1.2.3.1 Complications aiguës métaboliques

Il s'agit de complications à court terme, notamment l'hypoglycémie, l'acidocétose et le coma hyperosmolaire non cétonique.

I.1.2.3.2 Les complications chroniques

Microvasculaires et macrovasculaires qui affectent presque toutes les parties du corps telles que la prise de poids, la neuropathie, la néphropathie, rétinopathie et artériosclérose. (Asmat et al., 2016 ; Duckworth et al., 2001).

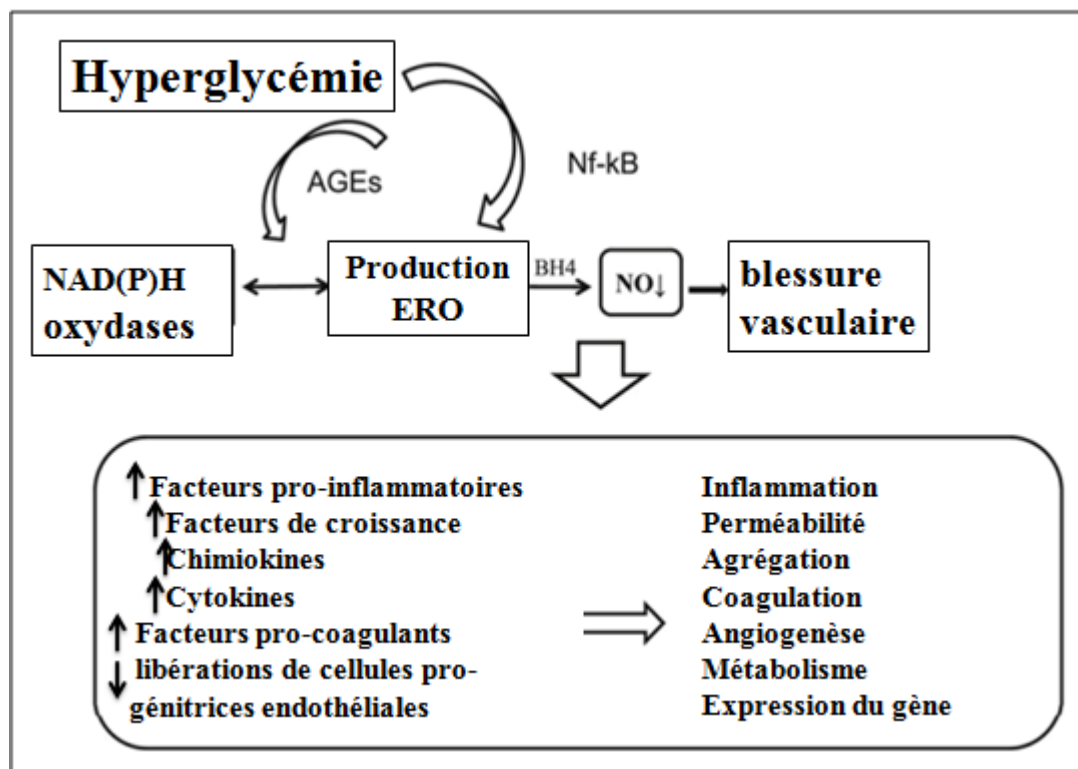


Figure : 2 Complications du diabète sucré (Tousoulis et al., 2013).

I.1.2.4 Physiopathologie du stress oxydatif

De nos jours, des preuves expérimentales ont été rapportées qui soutiennent le rôle du stress oxydatifs dans la physiopathologie de diverses complications diabétiques (Ighodaro, 2018). Il a été démontré que le diabète sucré induit une cascade des réactions biochimiques qui impliquent dans la genèse du stress oxydatifs par différentes voies métaboliques (Figure. 3). En raison de la production accrue d'espèces réactives d'oxygène (ROS) (Newsholme et al., 2007). Cependant, des concentrations élevées de radicaux libres conduisent à des processus délétères qui peuvent altérer les structures cellulaires en raison du stress oxydatif (Tucker & Palmer, 2011). En effet, l'induction du stress oxydatif peut se produire par de nombreux mécanismes y compris : l'oxydation du glucose, la glycation non enzymatique des protéines et la formation de produits avancés de glycation (AGE), la voie des polyols, l'augmentation du flux de voie de l'hexosamine, la peroxydation lipidique, l'inhibition de Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase (GADPH), NADPH oxydase (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) (Magnani & Mattevi, 2019; Maritim et al., 2003; Panigrahy et al., 2017).

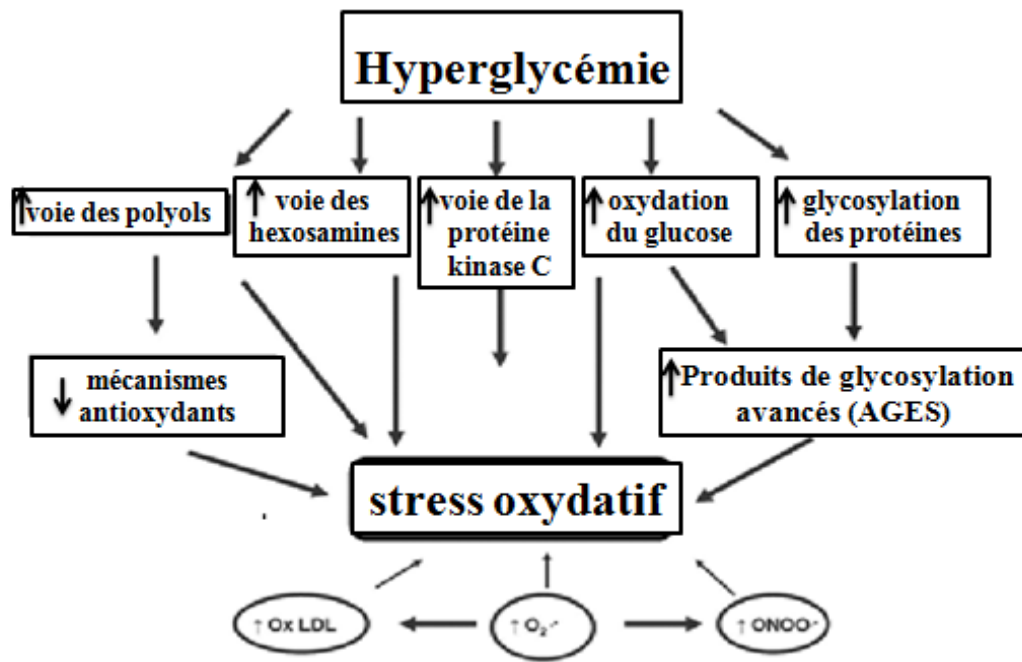


Figure 3: Les mécanismes potentiels par lesquels le diabète augmente le stress oxydatif (Poblete-Aro et al., 2018).

I.1.3 L'inflammation et diabète

I.1.3.1 Généralités sur l'inflammation

L'inflammation est un processus physiologique complexe de défense de l'organisme contre différentes agressions endogènes ou exogènes qui entraîne une altération tissulaire (Medzhitov, 2008). Selon Virshette et ses collaborateurs, 2019 l'inflammation se caractérise par cinq symptômes cliniques fondamentaux : douleur, chaleur, rougeur et gonflement et la perte de fonction, causés par l'accumulation de leucocytes, de protéines plasmatiques et de dérivés sanguins dans les tissus extravasculaires où se produit une lésion (Hannoodee & Nasuruddin, s. d, 2020).

L'apparition des symptômes caractéristiques des phases du processus est provoquée par la libération de médiateurs chimiques par les cellules endothéliales, les mastocytes, les macrophages, les leucocytes et les plaquettes (Germolec et al., 2018; C. Liu et al., 2017) (**Figure 4**).

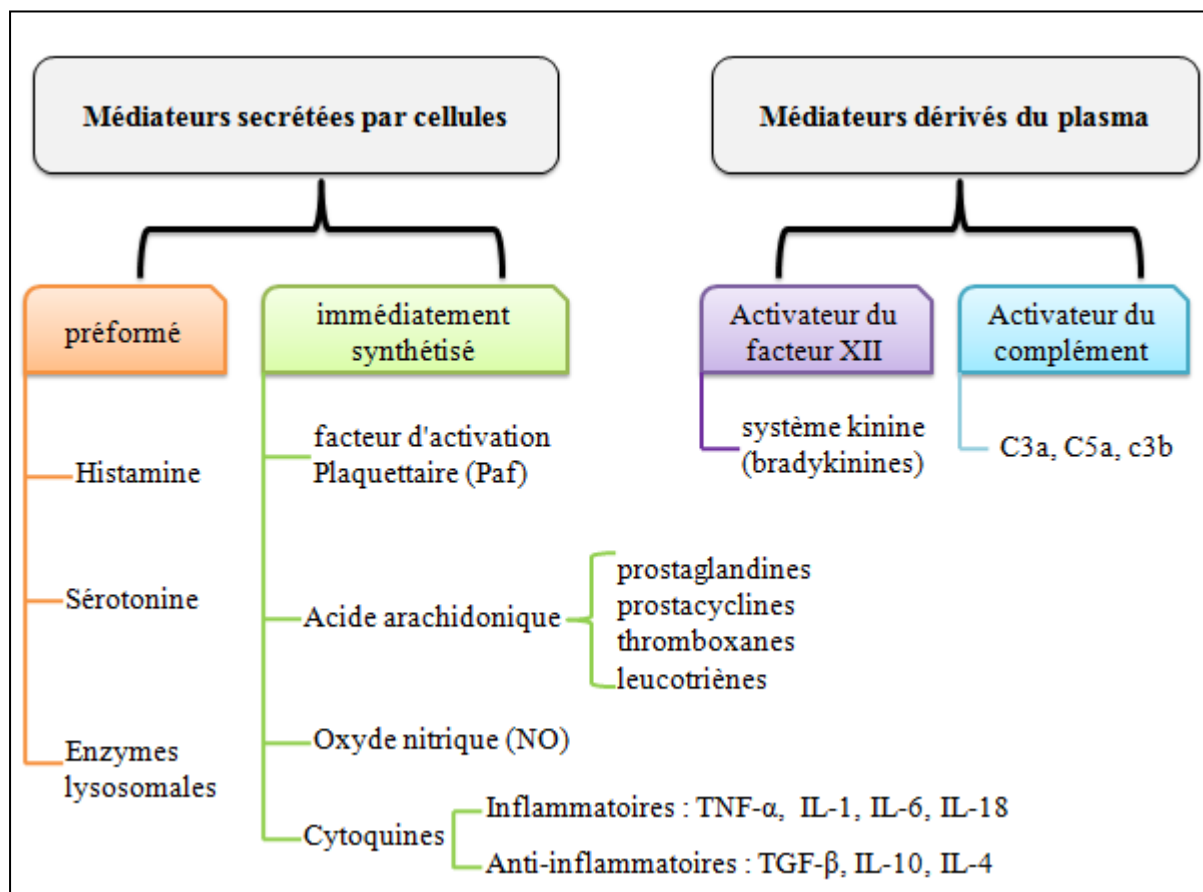


Figure 4: Schéma des principaux médiateurs de l'inflammation (Germolec et al., 2018; C. Liu et al., 2017)

Parmi les principaux médiateurs préformés de l'inflammation, on peut citer diversité de molécules : Les acides aminés modifiés tels que l'histamine et la sérotonine, qui sont immédiatement libérées par les granules cytoplasmiques en réponse au stimulus nocif. Quelques minutes plus tard, des médiateurs lipidiques tels que les prostaglandines (PG), les leucotriènes (LT) et le facteur d'activation plaquettaire (PAF) peuvent se former, tandis que des médiateurs protéiques (cytokines telles que les interleukines (l'IL-6, l'IL-1, l'IL-2) et le facteur de nécrose tumorale alpha TNF α , l'IFN- γ et le facteur de croissance transformant (TGF)- β) sont synthétisés (Germolec et al., 2018; C. Liu et al., 2017) .

Selon les mécanismes qui entrent en jeu lors du développement de l'inflammation, on distingue trois phases : aiguë, subaiguë et chronique. Dans la phase aiguë, il y a une augmentation de la perméabilité capillaire et une vasodilatation locale, tandis que dans la phase subaiguë, une infiltration de leucocytes et de cellules phagocytaires se produit. En revanche, Dans l'inflammation chronique, les caractéristiques les plus importantes sont : un infiltrat cellulaire composé de macrophages, de lymphocytes et de plasmocytes, une destruction tissulaire importante, la formation de tissu fibreux et une angiogenèse (prolifération de petits vaisseaux sanguins) qui prévaut sur l'exsudat liquide (Kumar et al., 2010; Wakefield & Kumar, 2003).

I.1.3.2 Physiopathologie de l'inflammation

L'inflammation est un processus physiologique complexe de défense de l'organisme contre une agression externe ou interne qui entraîne une altération tissulaire (De Smet, 2017). Ce processus devient bénéfique pour notre système de défense lorsqu'elle est contrôlée. (Rubinow & Rubinow, 2017) , ont montré que, les réponses inflammatoires non contrôlées peuvent impliquer dans nombreux troubles humains, y compris les affections neurologiques, cardiovasculaires, rénales, hépatiques ; de plus, de nombreuses complications pathologiques associées au diabète sont compatibles avec l'inflammation.

Au cours du diabète, des concentrations élevées en glucose favorisent la production et la libération locales de cytokines et de chimiokines et des molécules d'adhésion des leucocytes. Ces facteurs comprennent l'interleukine-1 β (IL-1 β), le facteur de nécrose tumorale (TNF), le CC-chimiokine ligand 2 (CCL2), le CCL3 et le CXC-chimiokine ligand 8 (CXCL8), L'activation du facteur nucléaire kappa-B NF- κ B. De plus, la production d'antagonistes des récepteurs de l'IL-1 (IL-1RA) par les cellules β a également diminué. En conséquence, des cellules immunitaires seront recrutées et contribuent à l'inflammation locale et systémique des tissus (Rubinow & Rubinow, 2017; Stark & Massberg, 2021) (**Figure 5**).

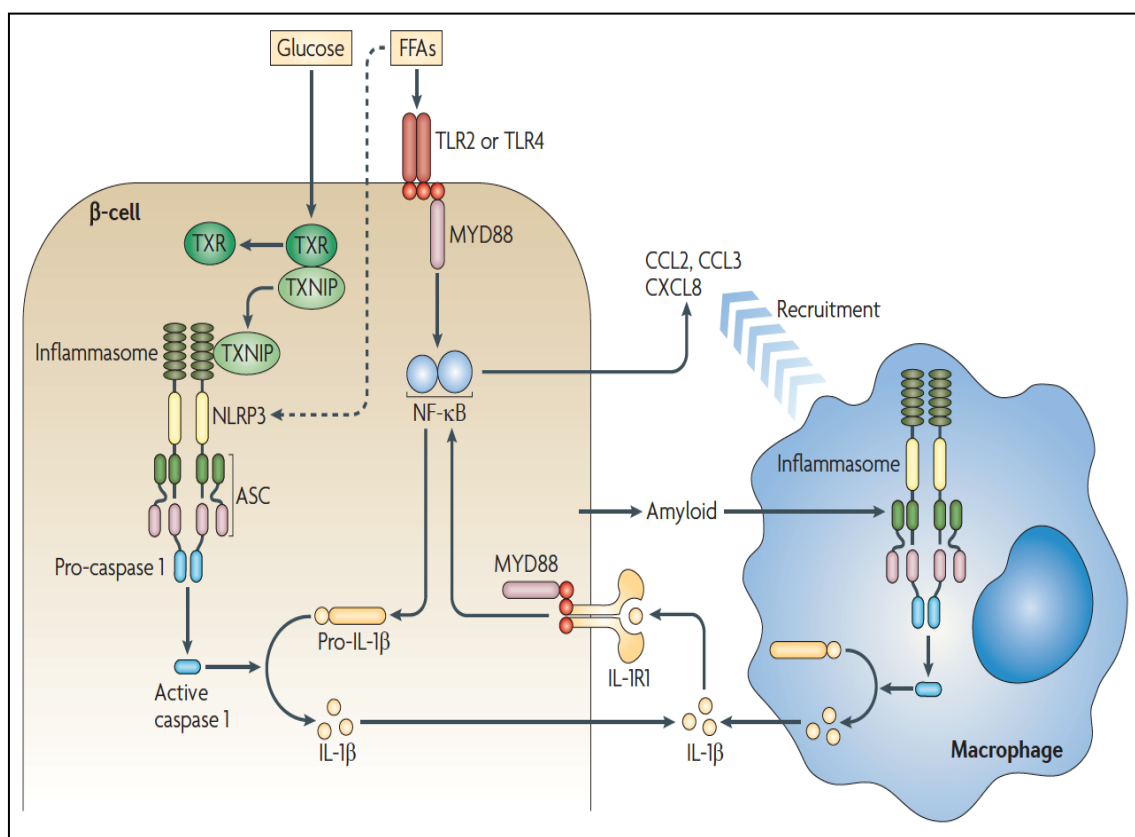


Figure 5: Développement de l'inflammation dans le diabète de type sucre (Donath & Shoelson, 2011)

I.1.3.3 Médicaments utilisés contre l'inflammation

I.1.3.3.1 Anti-inflammatoires stéroïdiens

Dans le traitement de l'inflammation, les anti-inflammatoires stéroïdiens ou glucocorticoïdes, dont la référence est l'hydrocortisone, sont les plus puissants ; ils agissent par divers moyens : ils diminuent le nombre et l'activation des éosinophiles, diminuent la prolifération des lymphocytes T, diminuent le nombre de monocytes (cellules présentatrices d'antigènes), les cellules dendritiques, les mastocytes et autres cellules inflammatoires, et induisent donc une diminution de la production de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires. Ces effets sont produits par divers mécanismes, dont la synthèse des protéines (Bruton & bertram, 2015). Les glucocorticoïdes ont un puissant effet anti-inflammatoire local en raison de leur solubilité lipidique (Cosío et al., 2005). Ce groupe de médicaments comprend, entre autres, la dexaméthasone, la prednisone, la cortisone (**figure. 6**).

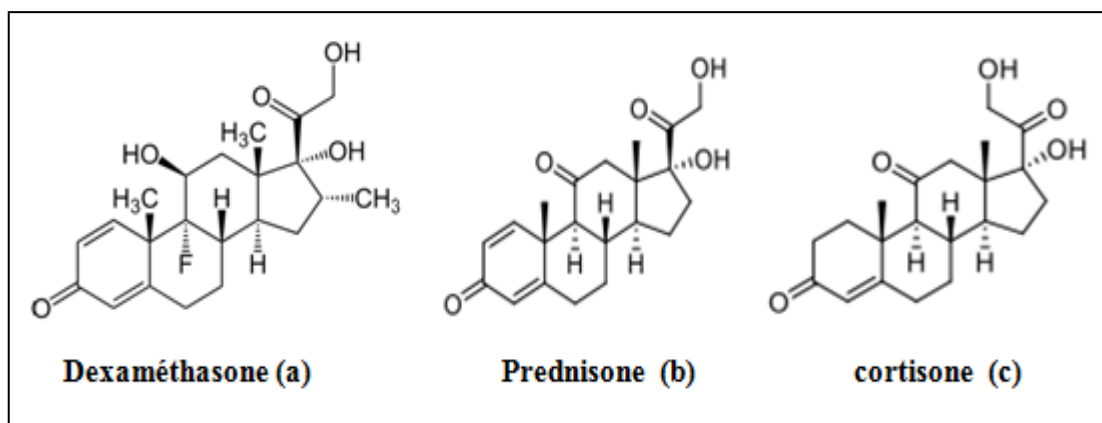


Figure 6 : Structures chimiques des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) (Capra et al., 2019)

I.1.3.3.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les médicaments dits anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont actuellement les plus utilisés dans le monde. Ces traitements incluent des nombreuses molécules telles que l'aspirine et l'indométacine, le diclofénac, l'ibuprofène (Katsinelos, 2019) (**Figure. 6**), qui ont des effets antalgiques, antipyrétiques (contre la fièvre) et, à doses plus élevées, effets anti-inflammatoires. Ils agissent sur diverses enzymes qui participent aux réactions de synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique (AA) en inhibant les activités de la cyclooxygénase 1 (cox-1) présente dans divers tissus et de la cyclooxygénase 2 (cox-2) présente dans les tissus lésés. Les AINS exercent leur activité anti-inflammatoire en inhibant la COX-2 au niveau du site de l'inflammation. Mais ces médicaments sont également capables d'inhiber la COX-1 dans les tissus gastro-intestinaux et rénaux, ce qui génère des effets indésirables et peut limiter leur utilité thérapeutique (Diallo, 2019).

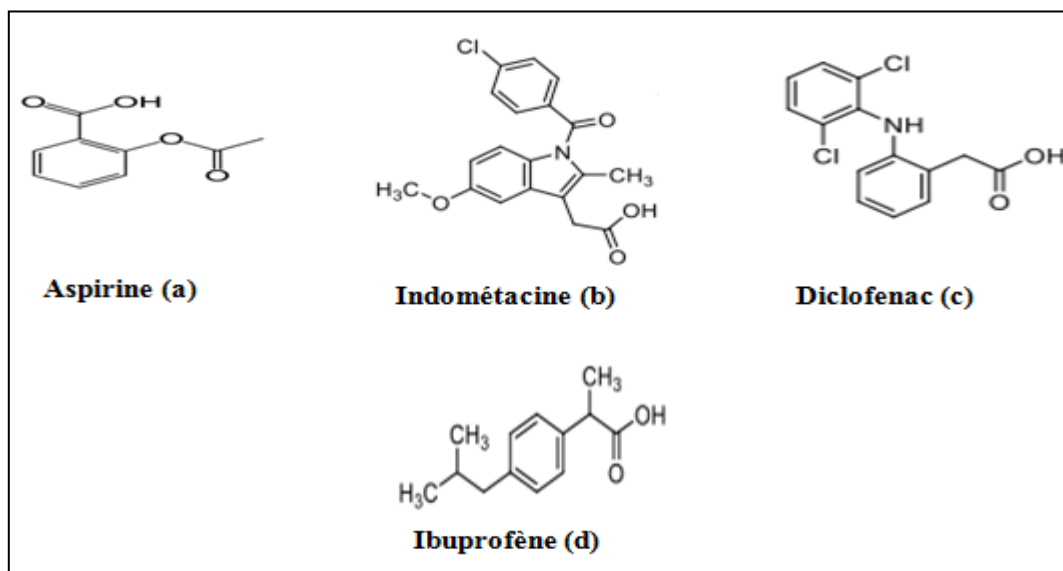


Figure 7: Structures chimiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Katsinelos, 2019).

I.1.3.3.3 Plantes médicinales à activité anti-inflammatoire

Les plantes médicinales ayant une activité anti-inflammatoire sont considérées comme une thérapie alternative, car elles ont démontré une certaine efficacité et présentent moins d'effets secondaires. Les plantes contiennent de nombreux phytoconstituants aux effets anti-inflammatoires, antimicrobiens, antiviraux, antioxydants, etc. qui inhibent des enzymes telles que la cyclooxygénase, la lipoxygénase, les radicaux libres et réduisent le stress oxydatif (Mohammed et al., 2014). Cette diversité de composés phytochimiques et leurs fonctions biologiques permettent une activité pharmacothérapeutique renforcée (synergisme) ou réduite. L'Algérie, avec sa riche biodiversité, abrite de nombreuses plantes utilisées dans la médecine traditionnelle pour leur potentiel anti-inflammatoire (Hamdi et al., 2018). Le tableau suivant rapporte quelques plantes médicinales à activité anti-inflammatoire.

Tableau 1: Quelques plantes anti-inflammatoires et leurs utilisations traditionnelles en Algérie.

Nom scientifique	Partie utilisé	Utilisations traditionnelles et propriétés	Référence bibliographique
<i>Argania spinosa</i> L. (Argan)	Huile extraie des graines	Traitement des maladies de peau, anti-inflammatoire.	(Charrouf & Guillaume, 2008)
<i>Artemisia herba-alba</i> (Absinthe)	Feuilles	Troubles gastro-intestinaux, anti-inflammatoire	(bouzabata, 2013)
<i>Pistacia lentiscus</i> L (Lentisque)	Résine	Effets anti-inflammatoires, antimicrobiens.	(Ferradji, 2011)
<i>Thymus vulgaris</i> L (Thym)	Feuilles	Antibactérien, antifongique, anti-inflammatoire.	(Jain & Choudhary, 2022)

I.1.4 Diabète et cicatrisation des plaies

I.1.4.1 Généralités sur la cicatrisation

La cicatrisation des plaies est un processus de restauration biologique naturel qui utilise la régénération spontanée des tissus cutanés pour restaurer l'intégrité structurelle de la peau endommagée ou les remplacent par du collagène (Gonzalez et al., 2016). La cicatrisation normale implique une série d'événements biologiques et moléculaires complexes, parfaitement adaptés à la migration, à la prolifération cellulaire et au dépôt de matrice extracellulaire nécessaire à la formation d'une nouvelle cicatrice (Barchitta et al., 2019; Kaplani et al., 2018).

I.1.4.2 Types de cicatrisation des plaies

I.1.4.2.1 Cicatrisation par première intention

La cicatrisation par première intention est la forme principale de cicatrisation pour les plaies chirurgicales et les incisions. Ce processus nécessite les conditions suivantes : aucune infection de la plaie, une hémostase excellente et des bords parfaitement alignés. Il s'adapte également au niveau anatomique de la plaie lors de la suture (Lozano-Platonoff et al., 2020).

I.1.4.2.2 Cicatrisation par seconde intention

Ce processus se produit progressivement grâce à la formation d'un tissu de granulation bien défini, ce qui entraîne une cicatrice longue et semblable à une cicatrice. Cela se produit généralement lorsque certains éléments manquent ou lorsque les bords de la plaie sont difficiles à voir, ou encore en cas d'infection de la plaie (Lozano-Platonoff et al., 2020).

I.1.4.2.3 Cicatrisation par troisième intention

Ce terme est utilisé lorsque les deux côtés de la plaie se rejoignent lors de la deuxième phase de la granulation (Eming et al., 2014; Sen et al., 2009).

I.1.4.2.4 Fermeture des plaies d'épaisseur partielle

Les blessures qui affectent les couches de la peau (épiderme et papilles) guérissent par épithélialisation. Les cellules épithéliales des glandes sébacées et des follicules pileux se divisent et migrent pour recouvrir la plaie. Cela entraîne moins de formation de collagène et de rétrécissement de la plaie (Lozano-Platonoff et al., 2020).

I.1.4.3 Description des processus fondamentaux de la cicatrisation

La cicatrisation des plaies est un processus de restauration biologique naturel qui utilise la régénération spontanée des tissus cutanés pour restaurer l'intégrité structurelle de la peau endommagée ou les remplacent par du collagène (Amatu et al., 2023). La cicatrisation normale implique une série d'événements biologiques et moléculaires complexes, parfaitement adaptés à la migration, à la prolifération cellulaire et au dépôt de matrice extracellulaire nécessaire à la formation d'une nouvelle cicatrice (Barchitta et al., 2019;

Kaplani et al., 2018). Selon la littérature consultée, les phases d'homéostasie et d'inflammation peuvent être considérées comme une seule phase ou divisées en deux, suivies du processus de prolifération, et encore les phases de maturation et de remodelage présentées en une ou deux phases distinctes (Belachew et al., 2020; Deng et al., 2021; Nourian Dehkordi et al., 2019) (**Figure 8 et 9**).

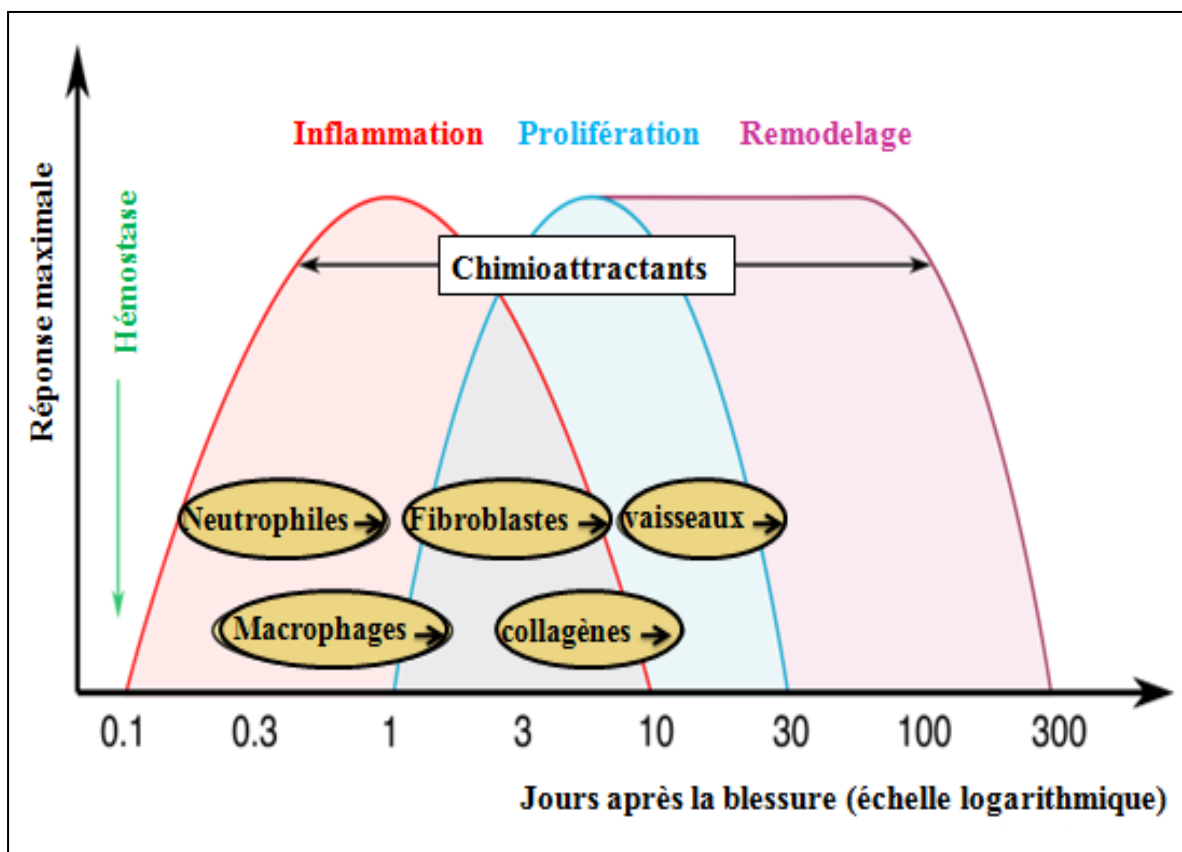


Figure 8 : Ordre séquentiel des principales étapes du processus de cicatrisation des plaies : hémostase, inflammation, prolifération et remodelage adaptée d'après (Enoch et al., 2006).

I.1.4.3.1 La phase d'homéostasie

Des mécanismes de vasoconstriction et de coagulation sont activés par la formation du bouchon plaquettaire dans la plaie pour réduire la perte de sang et prévenir l'entrée potentielle d'agents pathogènes externes dans l'organisme. Les plaquettes libèrent une grande quantité de facteurs de croissance pour le recrutement cellulaire et ainsi commence le processus de cicatrisation (Tottoli et al., 2020).

I.1.4.3.2 La phase d'inflammation

Ensuite, La phase d'inflammation se produit rapidement de l'agression de la blessure jusqu'au quatrième au sixième jour, les neutrophiles sont activés en premier, puis les macrophages qui

orchestrent le processus de désinfection et de neutralisation des agents pathogènes, entraînant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires qui influencent la migration des fibroblastes et des cellules épithéliales et endothéliales (Mathew-Steiner et al., 2021). Les macrophages joueraient un rôle essentiel dans la cicatrisation des plaies, car ils aident à éliminer les neutrophiles et donc à stopper les états d'inflammation prolongés (Belachew et al., 2020). L'inflammation est donc essentielle pour éviter l'infection et faciliter le début de la prolifération des fibroblastes qui synthétisent le collagène, mais si elle se prolonge, elle peut entraîner des lésions tissulaires ; pour cette raison, la réduction de l'inflammation constitue un objectif thérapeutique pertinent (Fernández Morillo, 2023). La résolution de l'inflammation est un processus actif piloté par des réponses pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, et TNF α) et anti-inflammatoires (IL-10, IL-4, IL-13 et TGF β) équilibrées (Hajjaj et al., 2017). Les phases d'hémostase et d'inflammation s'achèvent généralement dans les 72 premières heures (L. Wang et al., 2018).

I.1.4.3.3 La phase proliférative

La troisième étape du processus de cicatrisation, caractérisée par la prolifération et la migration des kératinocytes vers le cœur de la lésion, cette phase de prolifération se développe plus ou moins entre le quatrième et le quatorzième jour, basée sur la synthèse de nouveaux tissus (épithélialisation), de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) et la construction de la matrice tissulaire à travers la synthèse de collagène extensible et résistant produit par les fibroblastes (L. Wang et al., 2018), ces étapes ne sont pas successives, mais se déroulent plutôt simultanément. (Tottoli et al., 2020). Plusieurs types de cytokines et de facteurs de croissance (par exemple, la famille des facteurs transformants β , les interleukines et les facteurs d'angiogenèse) sont responsables de la médiation de ce processus (Janis & Harrison, 2016; L. Wang et al., 2018).

Le caillot précédemment formé sera remplacé par une matrice extracellulaire formée de protéoglycanes, d'acide hyaluronique, de collagène et d'élastine (L. Wang et al., 2018).

L'épithélialisation commence au bord de la plaie par les kératinocytes et les cellules souches épidermiques (du derme folliculaire et des appendices dermiques), qui migrent vers la surface, se divisent et se différencient pour former une couche externe protectrice (Flegg et al., 2020; Karppinen et al., 2019; Potter et al., 2019). De plus, ces cellules ont pour fonction de phagocyter les matières indésirables (Flegg et al., 2020).

L'angiogenèse implique la formation d'un nouvel endothélium à paroi mince par migration de cellules endothéliales à partir de capillaires adjacents (Flegg et al., 2020; Potter et al., 2019). Dans cette phase, les fibroblastes sont des cellules cruciales, puisqu'ils sont responsables de la

production d'élastines et de l'organisation de la matrice extracellulaire pour former une cicatrice immature (Janis & Harrison, 2016; Potter et al., 2019).

I.1.4.3.4 La phase de remodelage

Enfin, la phase de remodelage : le remodelage de la cicatrice se prolonge entre le huitième jour et l'année après le traumatisme. À ce stade, tous les processus activés par la lésion sont réduits et arrêtés, tandis que les cellules activées subiront une apoptose. Au cours de ce processus, différentes cellules (fibroblastes et cellules endothéliales) sécrètent de la métallopeptidase matricielle pour remodeler et renforcer les tissus préalablement réparés (Belachew et al., 2020). Initialement, les fibroblastes se multiplient et augmentent la production de collagène par cellule (Janis & Harrison, 2016). Ce collagène initial sera plus fin et ses fibres auront un trajet parallèle à la peau, contrairement à la disposition habituelle en forme de panier (Janis & Harrison, 2016). De plus, la taille des fibres augmente avec le temps (Karppinen et al., 2019). Dans cette phase, les cellules entrées en phase inflammatoire quittent ou subissent une apoptose et le tissu endothélial en excès subit une régression (Potter et al., 2019). Dans les phases finales, les fibroblastes, une fois qu'ils ont déposés suffisamment de collagène, se différencient en myofibroblastes (L. Wang et al., 2018). Ceux-ci agissent en contractant et en minimisant la taille de la surface de la plaie (L. Wang et al., 2018). Les myofibroblastes expriment l'actine des muscles lisses alpha, ce qui leur permet de se contracter (L. Wang et al., 2018). On pense qu'ils contribuent également au processus de guérison de l'angiogenèse en diminuant l'activité de la métalloprotéinase matricielle (L. Wang et al., 2018). La cicatrice mature, obtenue environ trois mois après le traumatisme, présente environ 80 % de la résistance à la traction d'une peau non lésée (Potter et al., 2019; L. Wang et al., 2018). La force de la cicatrice est déterminée par la qualité et la quantité de collagène (Potter et al., 2019; L. Wang et al., 2018). D'un point de vue clinique, cela pourrait être considéré comme la phase la plus importante de tout le processus de réparation.

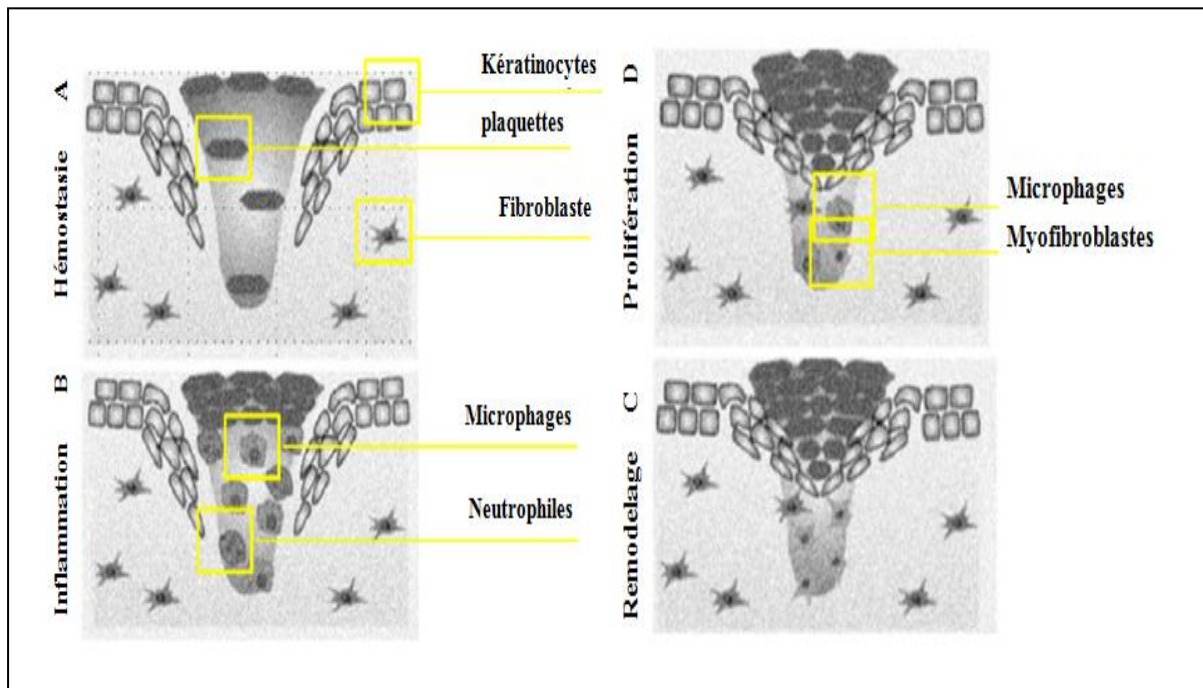


Figure 9: Représentation schématique du processus de cicatrisation des plaies avec des cellules impliquées dans chaque phase (Tottoli et al., 2020).

I.1.4.4 Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la cicatrisation des plaies aux cours de diabète

(Hanefeld et al., 2013; Tramunt, 2018), ont indiqué que, l'hyperglycémie chronique peut être responsable d'un retard de cicatrisation et de la formation de plaies diabétiques. L'artériopathie et la neuropathie sont des complications secondaires liées au diabète. Cette complication est caractérisée par divers mécanismes physiopathologiques qui sont associée par des dommages progressifs des fonctions cellulaires endothéliales et kératinocytes, et les fibroblastes (Berlanga-Acosta et al., 2013; Terashi et al., 2005).

Plus précisément, les changements vasculaires affectent la réduction de l'apport sanguin à la zone blessée, ce qui influence l'arrivée des nutriments dans cette zone et cela a un impact négatif important sur la récupération des tissus et affecte directement la vitesse de réparation et la capacité de prévenir des complications comme les infections des plaies (Guo & DiPietro, 2010). Dans la première phase de la cicatrisation, l'hypoxie, résultant de l'occlusion des vaisseaux sanguins qui se produisent dans la zone lésée, provoque une détérioration du fonctionnement des neutrophiles et des macrophages qui compromet les phénomènes de phagocytose. En revanche, il y a une réduction de l'expression des peptides antimicrobiens et contribue donc à la propagation rapide de l'infection (Burgess et al., 2021).

Ces événements suppriment la formation du tissu de granulation et, au contraire, aggravent la réinfection de la plaie. En même temps, il se produit une augmentation de l'activité de l'enzyme protéase, ce qui provoque des lésions locales ou un œdème par destruction de la nouvelle tissue

matrice extracellulaire. De même, le stade de prolifération est affecté en raison de l'altération de certaines cytokines (messagers chimiques) comme le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ainsi que de la réduction de facteurs favorisant la prolifération tels que le (facteur dérivé des plaquettes).

Dans ces conditions d'hypoxie influencées par des troubles d'hyperglycémie, il n'y a pas de formation de nouveaux vaisseaux sanguins fournissant du sang oxygéné, la réponse angiogénique se détériore et les fibroblastes ne peuvent pas produire de collagène, ce qui implique une cicatrisation altérée (Guo & DiPietro, 2010). Certaines études ont montré que les plaies diabétiques chroniques ont des niveaux plus élevés des produits de glycation avancés d'AGE (Advance Glycation Endproducts), et qui finit par production accrue de radicaux libres ROS (Reactive Oxygen Species). En effet, la formation d'AGE induit aussi des altérations directes sur les neurones sensitifs, en diminuant la sécrétion des neuropeptides (SP et le CGRP), ce qui a un effet sur la perturbation du processus de contraction de la plaie en augmentant le temps de réponse inflammatoire et en endommageant la matrice extracellulaire. En outre, la production du ROS participant à l'altération des fonctions cellulaires décrite précédemment par L'augmentation des cytokines pro-inflammatoires. Transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1), responsable de la cicatrisation cutanée, et son expression est réduite dans les plaies diabétiques, L'ensemble de ces éléments converge vers l'altération de la formation du tissu de granulation (Deng et al., 2021) (**Figure. 10**).

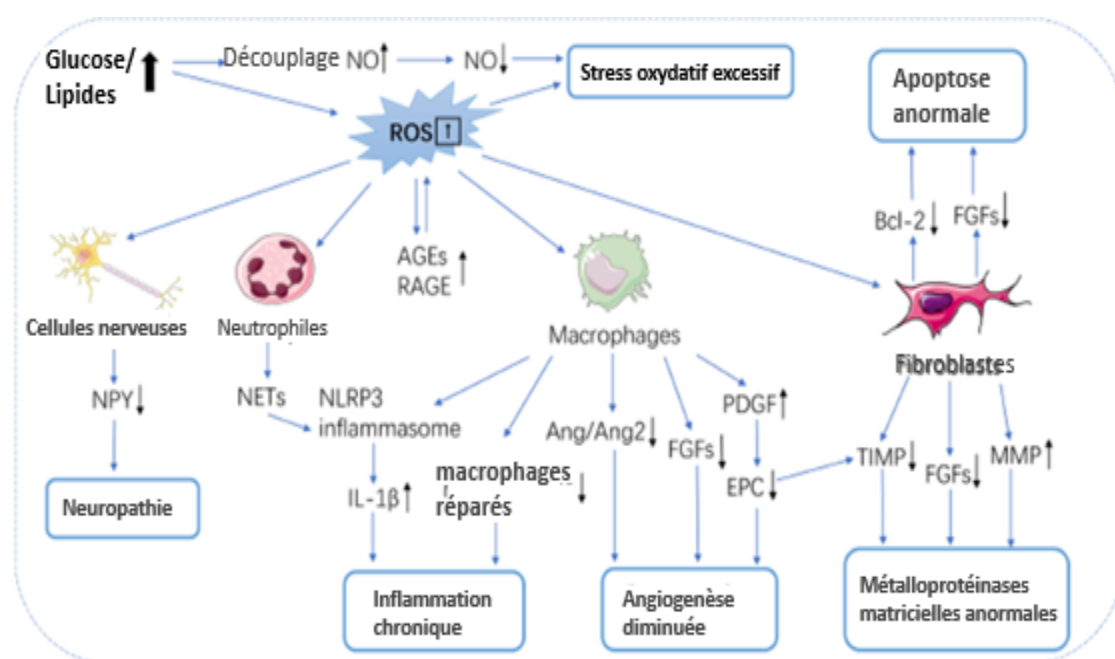


Figure 10: Différents mécanismes physiopathologique impliqués dans l'altération du processus de cicatrisation des plaies diabétiques (Y. Liu et al., 2021).

I.1.4.5 Médicaments utilisés dans la cicatrisation

Les médicaments utilisés dans la cicatrisation peuvent être classés en plusieurs catégories en fonction de leurs mécanismes d'action. Voici quelques-uns des médicaments les plus couramment utilisés dans ce contexte :

Les médicaments topiques sont directement appliqués sur la zone blessée (Shaw & Mitchell, 1983). Ils peuvent prendre la forme de crèmes, de gels, de pommades ou de pansements qui contiennent des substances actives favorisant la cicatrisation, dans le traitement des plaies, certains médicaments couramment utilisés incluent :

Madécassol (Hydrocotyle) : une spécialité pharmaceutique à base de plantes (*Centella asiatica*), prescrite pour le traitement des ulcérations cutanées.

Bepanthène® crème et pommade, recommandées pour apaiser les irritations cutanées.

Biafine®, indiquée pour soulager les brûlures superficielles non infectées. (Sanford, 2022).

Les médicaments oraux sont ingérés par voie buccale et agissent de l'intérieur du corps pour favoriser la cicatrisation. Ils peuvent inclure des analgésiques pour soulager la douleur, des antibiotiques pour prévenir les infections. (amikacine, bacitracine, chloramphénicol, clindamycine, gentamicine, nitrofurazone et polymyxine B) (Abdulkhaleq et al., 2018; Niederstätter et al., 2021) De plus, des médicaments anti-inflammatoires, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticostéroïdes, sont également utilisés pour stopper les séquelles inflammatoires de la plaie (Anderson & Hamm, 2012), des suppléments nutritionnels pour soutenir la réparation tissulaire (Palmieri et al., 2019) ou des traitements spécifiques pour stimuler la production de collagène et accélérer le processus de la cicatrisation (Su et al., 2010).

I.1.4.5.1 Plantes médicinales à activité cicatrisante

Les plantes médicinales et leurs métabolites offrent une source diversifiée de composés considérés comme des agents thérapeutiques et des alternatives pour le développement de médicaments cicatrisants. En Algérie, en 2019, Ounaïssia et ses collaborateurs ont documenté 21 espèces de plantes médicinales à activité cicatrisante appartenant à 15 familles. Au sein de ces familles, se trouvent les Anacardiaceae , Apiaceae , Asteraceae , Euphorbiaceae , Fagaceae , Iridaceae , Lamiaceae , Oleaceae , Papilionaceae , Pinaceae , Rhamnaceae , Rosaceae , Rubiaceae , Rutaceae , Solanaceae et Zingiberaceae. Plus précisément, il existe un rapport sur *Pistacia lentiscus* L. (Dharw), *Rubus ulmifolius* Schott(Âlaieg), *Olea europaea* L (zitoune), *Teucrium polium* L (Khiyata), *Lens culinaris* Medik (Aâdess) (Ounaïssia et al., 2019).

Chapitre II : Les traitements médicamenteux du diabète

II. Les traitements médicamenteux du diabète

Les médicaments antidiabétiques visent à contrôler l'hyperglycémie et à soulager les symptômes du diabète tels que la polyurie, la polydipsie, la polyphagie, l'amaigrissement (Idelman & Verdeti, 2000). Leur action est de réduire la glycémie ; ils sont indiqués lorsque le patient n'a pas pu réduire son taux de glucose malgré l'adoption d'une alimentation adaptée, la pratique d'une activité physique et la diminution des facteurs de risque (alcoolisme, tabagisme).

II.1 L'Insulinothérapie

Le choix du traitement dépend du type de diabète. Pour le diabète de type I, l'insuline est le seul traitement de choix ; l'insuline injectée agit de la même manière que l'insuline endogène. (Missoun et al., 2018).

II.1.1 Les types d'insuline

L'insuline, un polypeptide produit et sécrété par les cellules bêta du pancréas, est une hormone essentielle à la croissance somatique et au développement moteur ; il joue un rôle très important dans la régulation du métabolisme des glucides, des graisses et des protéines. Elle est synthétisée à partir d'une préhormone de 81 résidus d'acides aminés appelée pro-insuline (Morales, 2007).

II.1.1.1 Action rapide :

Il commence à faire effet 15 minutes après l'injection, a son effet maximum en une heure et est efficace pendant deux à quatre heures. Il s'agit de : insuline glulisine (Apidra), insuline lispro (Humalog) et insuline asparte (NovoLog) (Morales, 2007; Sola et al., 2006).

II.1.1.2 Action régulière ou courte :

Atteint généralement la circulation sanguine 30 minutes après l'injection, a son effet maximum deux à trois heures après l'injection et est efficace pendant environ trois à six heures. Il s'agit de : Humuline R, NovolineR (Sola et al., 2006).

II.1.1.3 Action intermédiaire :

Atteint généralement la circulation sanguine environ deux à quatre heures après l'injection, a son effet maximum quatre à douze heures après l'injection et est efficace pendant environ douze à dix-huit heures. Il s'agit de : NPH (Humulin N, Novolin N) (Danne et al., 2015; Sola et al., 2006).

II.1.1.4 Action prolongée,

Il atteint généralement le sang plusieurs heures après l'injection et tend à maintenir la glycémie à un niveau bas pendant une période de 24 heures. Il s'agit de : insuline détémir (levemir) et insuline glargine (lantus) (Buysschaert & Bergman, 2011).

L'insuline a 3 caractéristiques :

Le délai d'apparition : Il s'agit du temps qui s'écoule avant que l'insuline atteigne le sang et commence à abaisser le taux de glucose (Halbron et al., 2013).

Le pic d'action : ou action maximale, c'est lorsque l'insuline a une puissance maximale en ce qui concerne la réduction de la glycémie (Halbron et al., 2013).

La Durée d'action : c'est le temps pendant lequel l'insuline continue à réduire le taux de glucose (Halbron et al., 2013).

En ce qui concerne le diabète de type 2, le guide Algérienne de bonne pratique en diabétologie recommande de commencer par modifier les habitudes de vie saines (alimentation et exercice physique), puis de commencer un traitement pharmacologique avec des agents antidiabétiques oraux.

Le médicament de première intention est la metformine. Si l'hyperglycémie ne peut pas être contrôlée par la metformine en monothérapie, associer la metformine à un inhibiteur de la DPP4 ou à un inhibiteur du SGLT-2 ou à une sulfonylurée, et si elle n'est pas contrôlée, un troisième agent peut être ajouté comme agoniste du récepteur GLP1, l'utilisation de l'insuline est recommandée comme dernier traitement après l'échec de la polythérapie orale (Ministère de la Santé, de la Population, et de la Réforme Hospitalière, 2015). Ces médicaments stimulent le pancréas pour produire plus d'insuline, diminuer l'absorption du glucose, aider à réduire les besoins en insuline par le corps ou réduire la gluconéogenèse par le foie (Missoun et al., 2018).

II.1.2 Les antidiabétiques oraux

II.1.2.1 Types de médicaments pour traiter le diabète type 2

Les antidiabétiques oraux constituent un groupe hétérogène de médicaments caractérisés par une diminution de la glycémie après administration orale, remplissant cet objectif par des mécanismes pancréatiques (les sulfonylurées et les analogues des méglinides) et/ou extrapancréatiques (les biguanides, les thiazolidinediones et les inhibiteurs de l' α glucosidase) (Scheen, 2015). Chacune de ces familles possède un mécanisme d'action différent lié à la physiopathologie du DT2 (**Figure 11**).

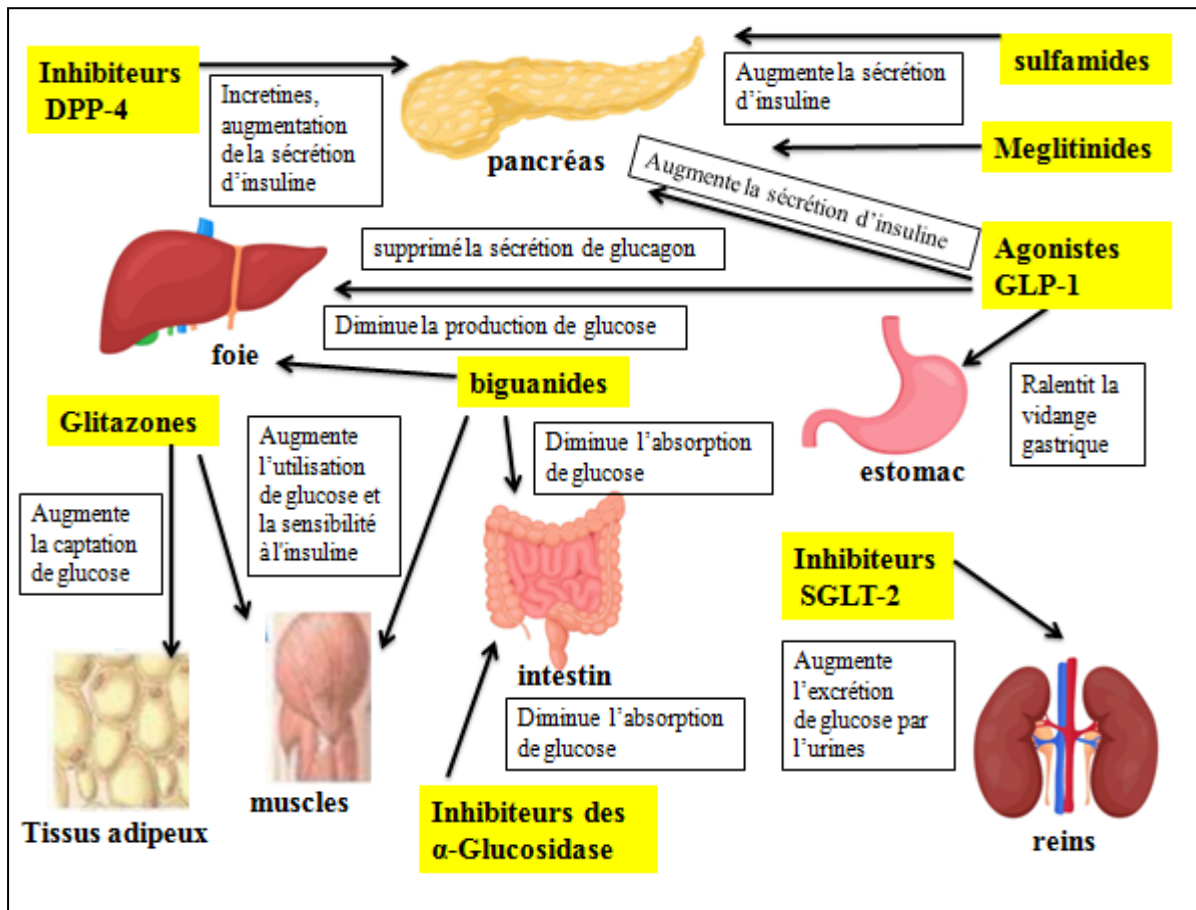


Figure 11: Différents mécanismes d'action des antidiabétiques oraux. Schématisation des différents groupes de familles de médicaments pour traiter le diabète sucré modifiée et adapté de (Scheen, 2015).

II.1.2.1.1 Les biguanides

Sont des dérivés de la guanidine, classés comme insulino-mimétiques, car ils agissent en activant la voie de l'adénosine monophosphate protéine kinase (AMPK), produisant une augmentation de la sensibilité à l'insuline dans les hépatocytes, où ils diminuent la gluconéogenèse et la glycogénolyse et favorisent la translocation des transporteurs de glucose tels que GLUT-4 dans les tissus comme les adipocytes et les muscles squelettiques (Jarald et al., 2008; Viollet et al., 2014).

Parmi cette catégorie de traitement, on retrouve la métformine qui est considérée comme un insulinosensibilisateur impliquant dans la voie de signalisation de l'insuline (Di Magno et al., 2022; Rehani et al., 2019) Ses effets secondaires les plus courants sont gastro-intestinaux, tels que nausées, vomissements et diarrhée (Bailey, 2017) (**Figure. 12**).

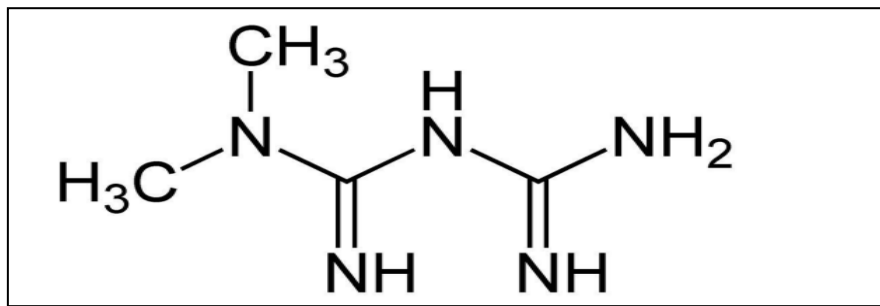


Figure 12: Structure moléculaire de la metformine (Bailey, 2017)

Ces antidiabétiques oraux devenant ainsi l'un des médicaments les plus efficaces sur le plan métabolique en monothérapie. Par conséquent, ils sont non seulement efficaces dans le traitement du diabète de type 2, mais peuvent également être efficaces dans le traitement du diabète de type 1 en association avec une insulinothérapie (Gomez et al., 2002; Y. Liu et al., 2020).

II.1.2.1.2 Les sulfamides

hypoglycémiques, ou sulfonylurées, stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques les insensibilisant à l'action du glucose (Daniele et al., 2015). Plus précisément, les Sulfonylurées réduisent l'entrée du potassium dans la cellule en bloquant les récepteurs des canaux potassiques ATP-dépendants (K⁺ ATP), ce qui produit une dépolarisation membranaire, stimule l'entrée du calcium à travers la tension des canaux calciques ATP-dépendants (CCDV) augmentant les concentrations intracellulaires de calcium, qui à son tour induit la sécrétion d'insuline, c'est pourquoi on les appelle également sécrétagogues de l'insuline (Daniele et al., 2015). Certains des médicaments de ce groupe sont le glibenclamide ou le tolbutamide, etc (Bailey, 2017; Bösenberg & Van Zyl, 2008) (**Figure 13**).

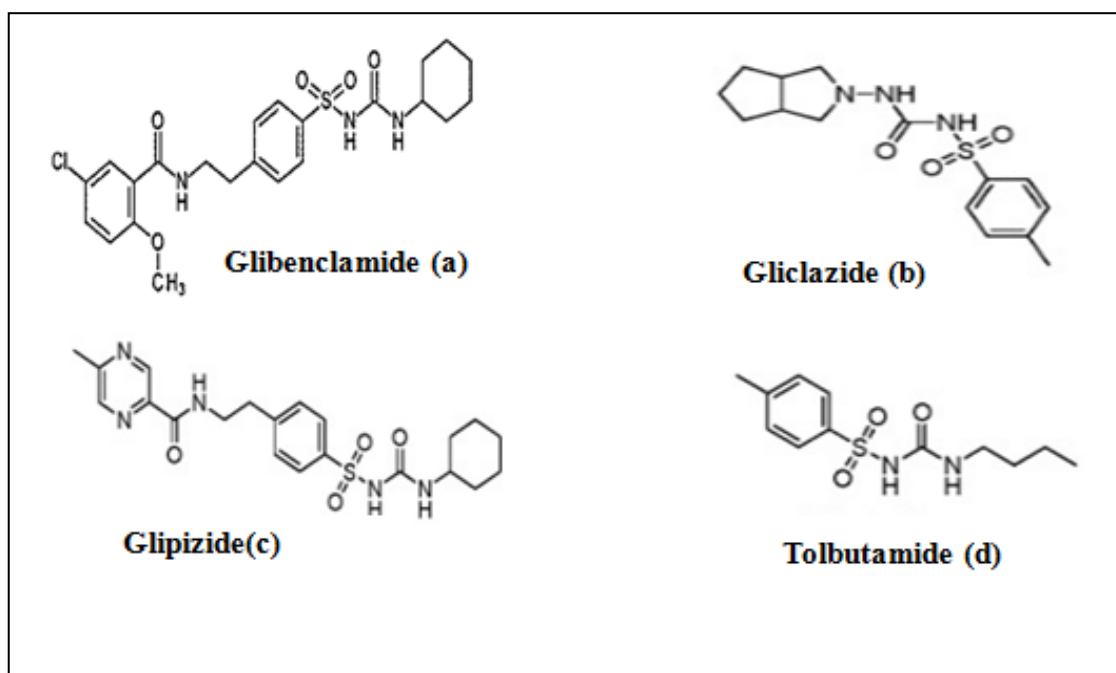


Figure 13: Structure chimique de quatre sulfamides hypoglycémiant ; le glibenclamide (a), gliclazide (b), glipizide (c), et le tolbutamide (d) (fernandes *et al.*, 2012 ; Rohilla et Sharma., 2023).

II.1.2.1.3 Meglitinides

Sont des glinides non-sulfonylurées qui agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par des cellules β -pancréatiques (sécrétagogue) avec le même mécanisme d'action que les sulfonylurées hypoglycémiques (inhibition des canaux potassiques des cellules β -pancréatiques). Certains des médicaments de ce groupe sont le répaglinide et la nateglinide (Rehani et al., 2019) (Figure. 14).

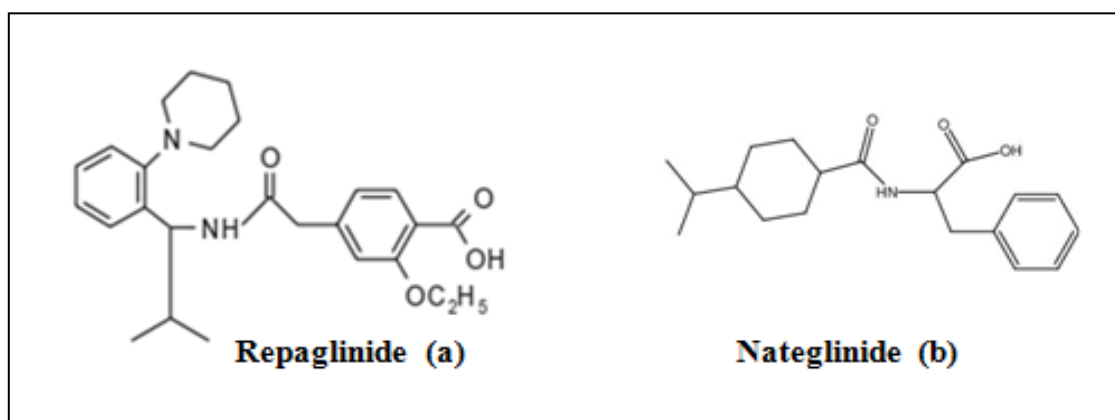


Figure 14: Structure chimique de la répaglinide (a) et la nateglinide (b) (Prasanthi et al., 2016).

II.1.2.1.4 Thiazolidinediones (glitazones)

Sont des agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyssomes (PPAR), qui augmentent la sensibilité à l'insuline et l'absorption du glucose dans les tissus tels que les

hépatocytes et inhibent ainsi la sécrétion de la protéine résistante (Inzucchi et al., 2012). Certains médicaments de ce groupe sont la rosiglitazone et la pioglitazone (Dowarah & Singh, 2020) (**Figure. 15**).

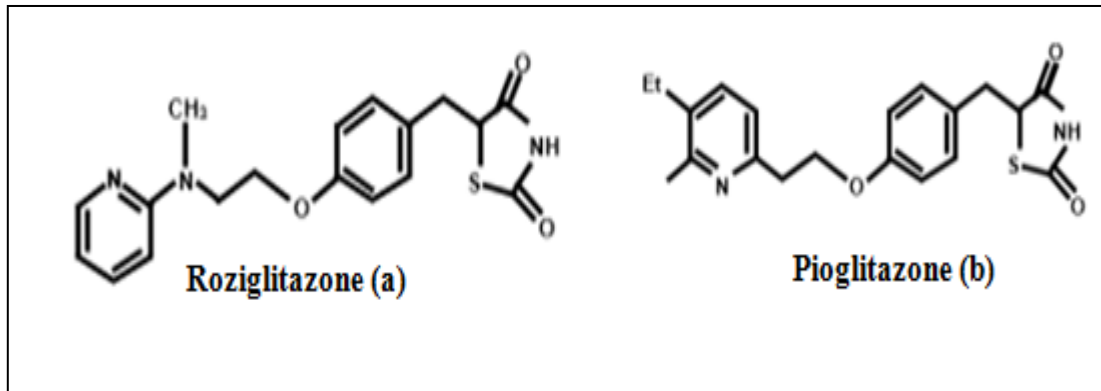


Figure 15: Structure chimiques de la rosiglitazone (a) et de la pioglitazone (b) (Dowarah & Singh, 2020).

II.1.2.1.5 Inhibiteurs de l' α -glucosidase

Les alpha-glucosidases sont des enzymes présentes principalement dans les microvillosités intestinales et qui hydrolysent compétitivement nécessaires pour hydrolyser les oligo- et les polysaccharides en monosaccharides pour permettre leur absorption. Les α -glucosidases inhibent l'absorption des glucides, réduisant l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie postprandiale (Missoun et al., 2018; White, 2018). Les médicaments de ce groupe pharmacologique sont l'acarbose, le miglitol et le voglibose (Rehani et al., 2019) (**Figure 16**).

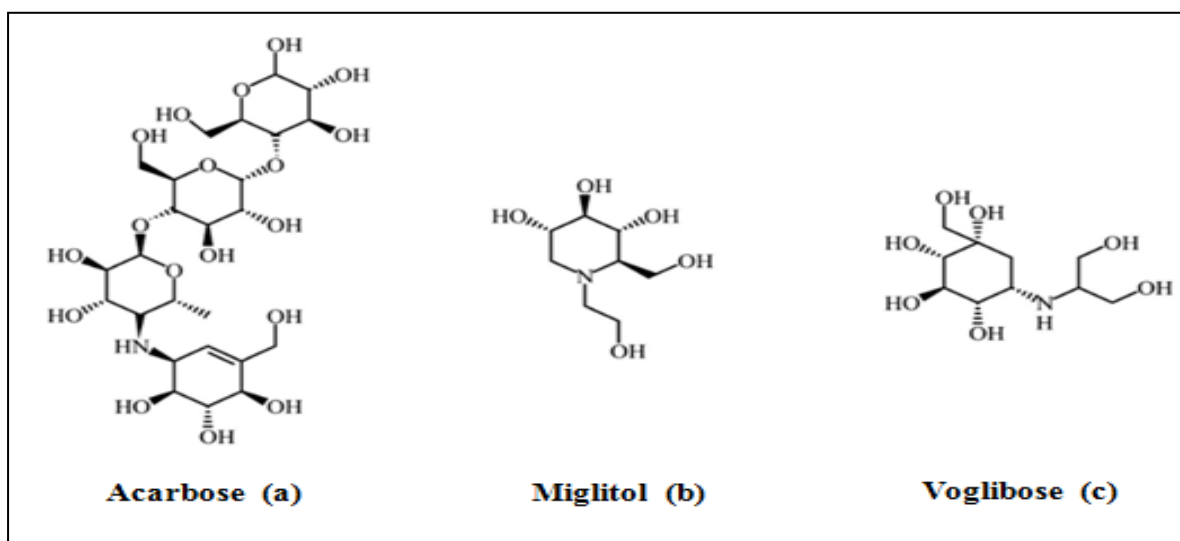


Figure 16: Structure chimiques de l'acarbose (a), le miglitol (b) et le voglibose (c) (Dirir et al., 2022).

II.1.2.1.6 Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4

L'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) est responsable de la dégradation et de l'inactivation du polypeptide insulino-tropique glucose-dépendant (GIP) et du glucagon-like peptide (GLP-1), qui sont des sécrétagogues de l'insuline. Ils augmentent l'action des incrétines, des hormones qui stimulent la libération d'insuline et diminuent la production de glucose par le foie (Aschner et al., 2016).

De plus, l'inhibition de cette enzyme diminue la dégradation de GIP et GLP, qui se traduit par une augmentation de la sensibilité des cellules bêta et alpha pancréatiques au glucose conduisant à une stimulation de la sécrétion d'insuline et à l'inhibition de la sécrétion de glucagon uniquement en présence d'une hyperglycémie (Green et al., 2006; Sebokova et al., 2007).

Certains médicaments appartenant à ce groupe sont : la sitagliptine, la vildagliptine et la linagliptine (Neumiller, 2009) (**Figure 17**).

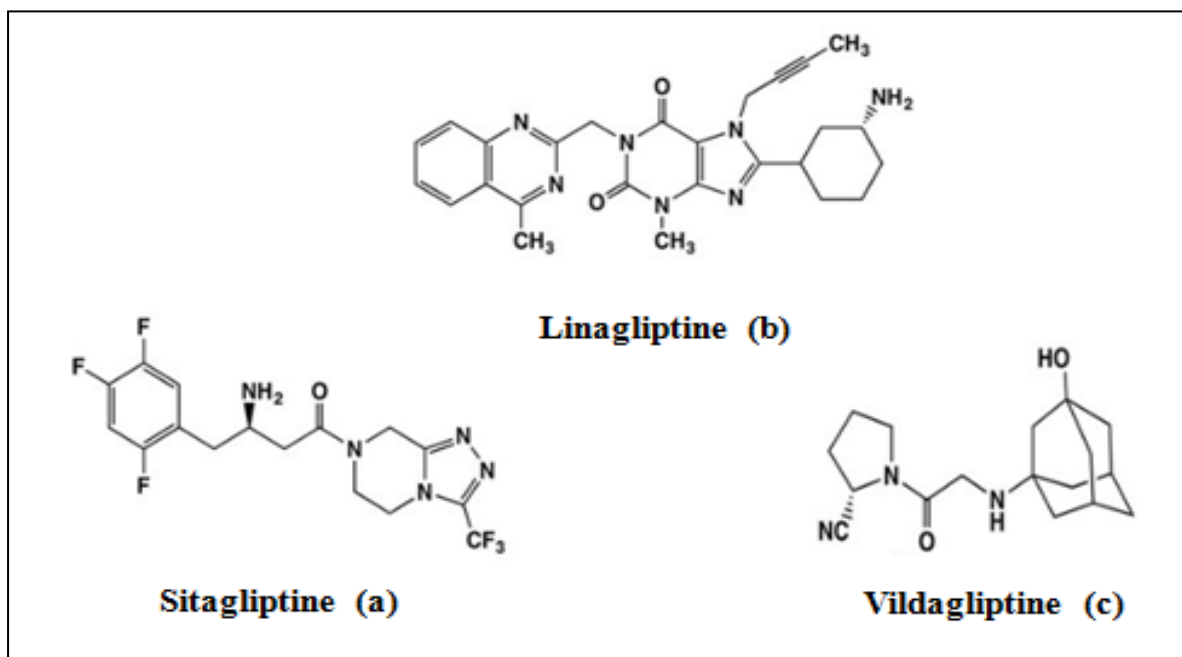


Figure 17: Structure chimique de la sitagliptine (a), la vildagliptine (b) et la linagliptine (c) (Arulmozhiraja et al., 2016).

II.1.2.1.7 Agonistes des récepteurs GLP-1 (GLP-1)

II.1.1.1.1 Analogues du Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

Le Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) est un peptide (et une hormone) gastro-intestinal qui stimule la formation et la libération d'insuline par les îlots β -pancréatiques lors de la consommation alimentaire par voie orale. Certains médicaments appartenant à cette famille

sont l'exénatide, le lixisénatide et le liraglutide ; il convient de noter que ces médicaments sont administrés uniquement par voie parentérale (Neumiller, 2009; Rehani et al., 2019).

II.1.2.1.8 Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2)

SGLT2 préviennent la réabsorption du glucose dans le tube contourné proximal en inhibant ces transporteurs, associés à la réabsorption de près de 90 % du glucose, augmentant ainsi son élimination dans les urines. Les médicaments appartenant à cette famille sont la canagliflozine, l'ipragliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine (Aschner et al., 2016) (Figure 18).

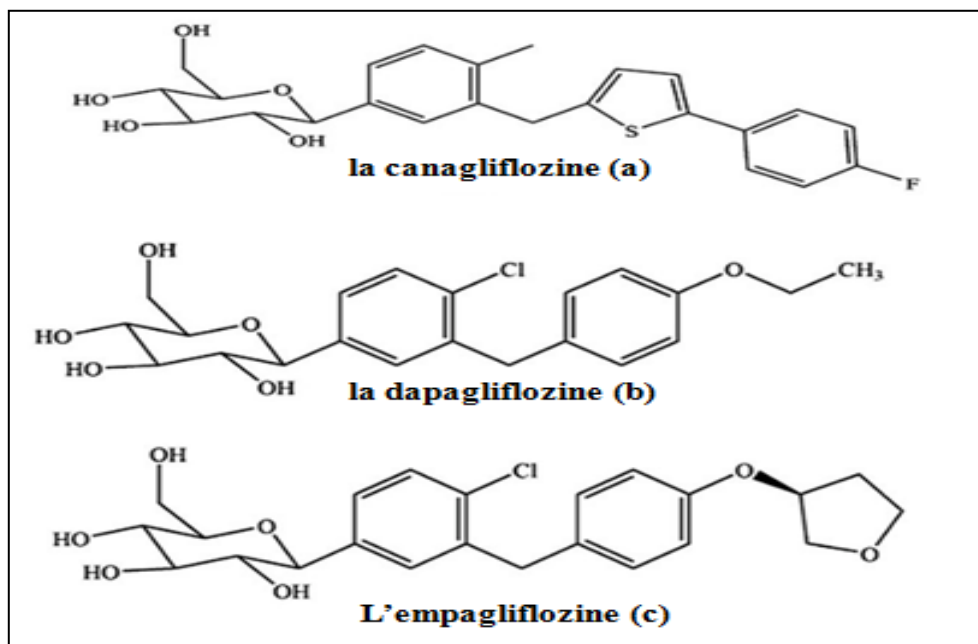


Figure 18: Structure chimique de la canagliflozine (a), la dapagliflozine (b) et l'empagliflozine (c) (Sharif et al., 2020).

II.1.3 Phytothérapie et diabète

Au fil des ans, les plantes médicinales ont été considérées comme l'origine ou le point de départ du développement des médicaments, car elles ont contribué à la découverte de nouvelles substances bioactives ayant une activité biologique et à la production de phytothérapies, sont à leur tour la source des médicaments plus disponible pour la plupart des pays et plus économique (Padavala et al., 2006). Selon les recherches de l'OMS, environ de 80 % de la population mondiale utilisent les plantes médicinales comme principaux remèdes médicaux. D'après (Koren & Bentires-Alj, 2015), l'utilisation de la médecine traditionnelle à augmenter ces dernières années dans la population générale ainsi que chez les patients atteints de maladies chroniques comme le diabète sucré.

II.1.3.1 Plantes médicinales à activité hypoglycémiante

Des recherches récentes se concentrent sur l'effet de divers composés naturels sur le contrôle du diabète comme les polyphénols, les flavonoïdes, la myrcétine la saponine, les alcaloïdes et les glucosides de plusieurs plantes médicinales, qui réduisent les niveaux de glycémie, améliorent l'efficacité des tissus pancréatiques en diminuant l'absorption intestinale du glucose, et diminuent la résistance à l'insuline (Kooti et al., 2016; Vijaykrishnaraj & Wang, 2021).

Les éléments minéraux d'autres drogues végétales telles que Zn, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu et Mn pourraient améliorer l'action de l'insuline en activant les sites récepteurs de l'insuline (Derakhshanian et al., 2017).

Voici une liste de composés antidiabétiques décrite dans les pharmacopées et qui est le plus couramment utilisée en médecine traditionnelle (**Tableau 2**).

Tableau 2: Représente une liste de quelques composés antidiabétiques des plantes inscrites dans les monographies de l'OMS (Governa et al., 2018).

Composant antidiabétiques	bioactifs	Plantes médicinales	Références
La quercétine et ses glycosides		<i>Allium cepa L</i>	(Farag et al., 2017)
tétranotriterpènes oxydés		<i>Azadirachta indica A</i>	(Alzohairy, 2016; Kumar et al., 2010; Satyanarayana et al., 2015)
Les stérols, les triterpènes et les protéines bioactives		<i>Momordica charantia L</i>	(Yuwai et al., 1991)
Les tanins et l'huile essentielle (principalement composée d'eugénol, de méthyleugénol, et - et -caryophyllène)		<i>Ocimum tenuiflorum L</i>	(Pattanayak et al., 2010)
Les triterpènes saponines		<i>Panax ginseng</i> et <i>Panax quinquefolius L</i>	(Liu et al., 2013 ; Wang et al., 2015)
Les glycosides iridoïdes et les monoterpènes		<i>Rehmannia glutinosa</i> (Gaertn.) DC	(C. Liu et al., 2017; Matsumoto & Sekimizu, 2016)
La trigonelline		<i>Trigonella foenum-graecum L</i>	(WHO, 2007)

Les recherches actuelles soutiennent l'efficacité de l'utilisation des plantes médicinales d'Afrique du nord pour le traitement du diabète. En Algérie *Artemisia herba-alba*, *Myrtus communis L*, *Camellia sinensis*, *Boswellia sacra flueck*, *Trigonella foenum-graecum L*, sont des espèces les plus couramment utilisés par des sujets diabétiques (Hamza et al., 2019).

Il a été démontré que plusieurs extraits de plantes médicinales modulent les voies métaboliques telles que la synthèse et la libération d'insuline, la synthèse et la dégradation de glycogène, ainsi que le métabolisme et l'absorption des glucides (Bindu Jacob & Narendhirakannan R.T., 2019). Depuis plusieurs siècles, l'usage de la phytothérapie a permis l'identification de principes actifs pouvant être utilisés pour soigner le diabète sucré (Fabricant & Farnsworth, 2001). En effet, La plante *Galega officinalis* est à l'origine de la catégorie des biguanides, qui sont des médicaments antidiabétiques oraux utilisés en premier lieu pour traiter le diabète de type 2 (Leduc, 2006)

Les études ethnobotaniques rapportent un grand nombre de phytoconstituants qui pourraient posséder un potentiel antidiabétique, en raison du coût élevé et de la faible disponibilité des thérapies actuelles. Pour de nombreuses populations rurales et leurs effets secondaires minimes. Ainsi, la gestion du diabète sans aucun effet secondaire des antidiabétiques oraux reste un défi majeur. Voici une liste des plantes antidiabétiques les plus couramment utilisés en Algérie (**Tableau 3**).

Tableau 3: Quelques plantes antidiabétiques et leurs utilisations traditionnelles en Algérie (Hamza et al., 2019).

Plantes	Parties utilisés	Méthode de préparation traditionnelle	Références
<i>Atriplex halimus</i> L (Elgtaf)	Feuilles	Décoction Décoction Infusion	(Aziz, 2012; Telli et al., 2016)
<i>Nerium oleander</i> L. (Defla)	Feuilles	Décoction	(Aziz, 2012; Hammiche & Maiza, 2006)
<i>Anvillea radiata</i> Coss. & Durieu (noogd l'hoor)	Parties aériennes	Infusion	Hammiche et Maiza, 2006 ; Chehma et Djebbar, 2008)
<i>Artemisia herba-alba</i> Asso Chih	Parties aériennes	Poudre, décoction	Hamza et al., 2009 ; Azzi et al., 2012)
<i>Artemisia absinthium</i> L. (Chadjret meriem)	Parties aériennes	Infusion	(Boudjelal et al., 2013)
<i>Lepidium sativum</i> L. (Hab errachad)	Grains	Décoction	(Aziz, 2012; Telli et al., 2016)
<i>Capparis spinosa</i> L. (Kabar)	Feuilles	Décoction	Hammiche et Maiza, 2006)
<i>Citrullus colocynthis</i> L	Fruits	Fraiche fruit	(Allali et al., 2014)

<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.(Helba)	Graines	Décoction, macération	(Allali et al., 2014; Bouasla & Bouasla, 2017)
<i>Ajuga iva</i> L. Schreb. (Chendgoura)	Fleure	Décoction	(Boudjelal et al., 2013)
<i>Marrubium vulgare</i> L. (Meriouat)	Parties aériennes	Poudre, infusion, décoction	(Hamza et al., 2009 ; Boudjelal et al., 2013)
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.(Iklil)	Parties aériennes	Décoction, infusion	(Azzi et al., 2012 ; Telli et al., 2016)
<i>Salvia officinalis</i> L. (Siwak elnabi)	Parties aériennes	Infusion	(Boudjelal et al., 2013)
<i>Laurus nobilis</i> L.(Rand)	Feuilles	Infusion	(Aziz, 2012; Boudjelal et al., 2013)
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.(Kalitous)	Feuilles	Décoction	(Azzi et al., 2012 ; Adouane, 2015)
<i>Peganum harmala</i> L. (Harmal)	Graines	Décoction	(Hammiche et Maiza, 2006)
<i>Olea europaea</i> L. (zitoune)	Feuilles	Décoction	(Allali et al., 2008 ; Boudjelal et al., 2013)
<i>Globularia alypum</i> L. (Tasselgha)	Parties aériennes	Décoction	(Hammiche et Maiza, 2006 ; Boudjelal et al., 2013)
<i>Zygophyllum album</i> L.f.(Agga)	Parties aériennes	Décoction	(Chehema & Réda Djebar, 2008)

Chapitre III

Propriétés botaniques d'*Atriplex halimus*

III. Propriétés botaniques de *L'Atriplex halimus*. L

L'Atriplex est un genre halophyte arbustif vivace appartenant à la famille des chénopodiacées ; qui comprend environ 417 espèces dans le bassin méditerranéen (Le Houerou, 1992). Elles sont largement distribuées en Europe et en Afrique du Nord, y compris le Sahara en Algérie. Il s'agit d'une variété qui supporte bien la sécheresse et qui pousse dans des milieux arides et semi-arides, avec une plage de précipitations annuelle allant de 180 à 600 mm. (Flowers et al., 1977). En outre, (Grenet, 1997), ont également constaté que l'espèce d'*Atriplex halimus* est utilisée fondamentalement comme une plante fourragère et pour la lutte contre l'érosion en fixant les particules du sol (Le Houérou, 2000). Cette espèce a fait l'objet de nombreuses études récentes dans le monde, en explorant ses propriétés biologiques telles que l'antithiase (Nedjimi et al., 2013), l'anti- stérilité chez la femelle, l'antitumorale, l'anti-inflammation ainsi que dans le traitement du diabète (Chikhi et al., 2014), en raison de leurs richesses en composants bioactives.

III.1 Classification botanique d'*Atriplex halimus* L

Selon (Quezel & Santa, 1962 & Dupont et Guignard, 2007), la systématique de *L'Atriplex halimus* est la suivante :

Tableau 4: Classification botanique d'*Atriplex halimus*. L (Quezel & Santa, 1962 & Dupont et Guignard, 2007).




Règne	Plantae
Embranchement	Spermaphytes
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous-classe	Apétales
Ordre	Centrospermales
Famille	Chénopodiacées
Genre	<i>Atriplex</i>
Espèce	<i>Atriplex halimus</i> . L


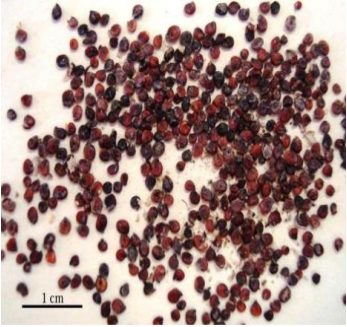

Les noms vernaculaires donnés à la plante sont les suivants : en Algérie est connue par le nom Gettaf (legtaf), Chennane au Maroc (Aboura et al., 2006). Appeler aussi pourpier mer ou arroche maritime dans la langue française (Picard, 1982).

III.1.1 Descriptions morphologiques d'*Atriplex halimus*. L

Atriplex halimus est un arbuste halophile de 100 à 300 centimètres de hauteur, très ramifié et formant des touffes pouvant s'étendre sur une surface de 1 à 3 mètres de diamètre. Cette plante se distingue par la présence de tiges, de feuilles et de fleurs (Quèzel et Santa, 1962) (**Tableau 5**).

Tableau 5: Description morphologiques d'*A. halimus*.L (Quèzel et Santa, 1962).

Partie de la plante	Descriptions	Références
Les racines 	Le système racinaire est constitué d'une racine principale ayant une profondeur de 50 à 90 cm, accompagnée de quelques racines secondaires de même longueur, ou parfois plus longues, qui émettent plusieurs racines tertiaires fines et courtes dès leur sortie.	(Benrebiha, 2003).
Les tiges 	Les tiges sont érigées, robustes, ligneuses, très rameuses et terminées par des grappes allongées.	(Quèzel et Santa, 1962).
Les feuilles 	Les feuilles sont disposées en alternance, avec des pétioles courts mais distincts, et sont plus ou moins charnues et brillantes. Elles sont également couvertes de poils vésiculaires ou trichomes contenant une grande quantité de sels. Elles mesurent de 2 à 5 cm de long et sont généralement deux fois plus longs que les larges, allongés ou ovales.	(Quèzel et Santa, 1962)

<p>Les fleurs</p> 	<p>Sont généralement minuscules et Jaunâtres, en épis allongés formant une panicule terminale nue ou un peu feuillée à la base</p>	<p>(Aganga et al., 2003)</p>
<p>Les grains</p> 	<p>Les graines ont une couleur brun foncé et ont un diamètre d'environ 2 mm. Elles ont un aspect terne et sont entourées d'un péricarpe membraneux. Il s'agit d'une plante qui épanouit et donne des fruits d'avril à novembre.</p>	<p>(Berri, 2008)</p>
<p>Les fruits</p> 	<p>Sont des akènes secs. Ils sont enfermés dans des bractées charnues, épaisses et membraneuses qui sont tuberculées et concrescentes. Elles se présentent sous une forme de baie ovale de couleur verte jaunâtre au début, puis ils deviennent rouge orangé ou pourpres. La taille des fruits est extrêmement variable et leur poids peut varier de quelques grammes à 200 g, bien que généralement, ils pèsent entre 30 et 60g.</p>	<p>(Ozenda, 1992)</p>

III.1.2 Localisation et répartition géographique d'*A. halimus*

D'après (Houerou, 1992; Quezel & Santa, 1962), l'*Atriplex halimus* est spontanée dans la plupart des régions du monde, cette espèce est originaire d'Europe (le sud du Portugal, la France, le sud et l'est de l'Espagne, l'Italie, la Grèce, Malte) et de certaines régions d'Asie (la Syrie, le Liban, Jordanie, Arabie Saoudite) et d'Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie, Libye, Égypte)(D. J. Walker et al., 2014), elle s'installe également dans les zones tempérées, méditerranéennes et subtropicales (**Figure 19**). Elle est reconnue par la tolérance au sel, le pouvoir de la lutte contre la désertification, en tant que fourrage (Houerou, 1992).

En Algérie, *Atriplex halimus* est très répandu dans les diverses régions arides et semi-arides (Lotmani & Mesnoui, 2011), y compris Batna, Boussaâda, Biskra, Djelfa, Saïda, M'sila, Tébessa, Tiaret) (Pouget, 1980).

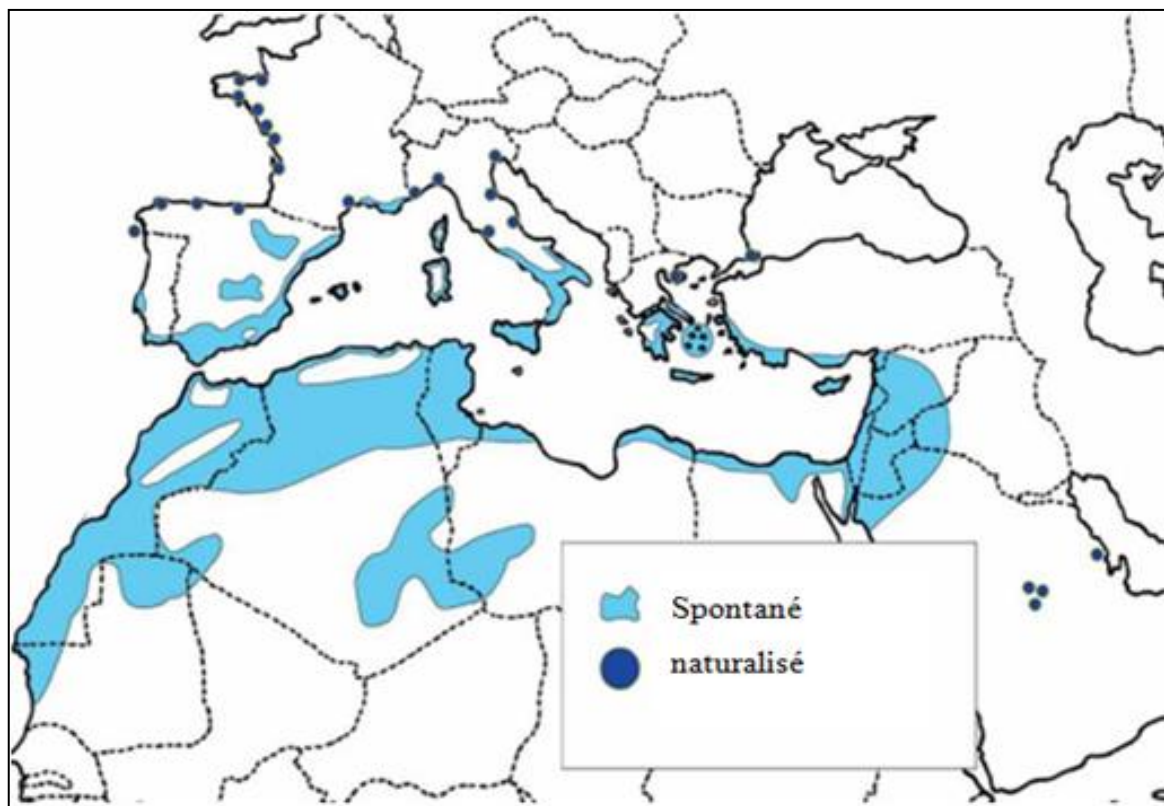


Figure 19: Carte de répartition de l'espèce *A. halimus* L indiquant les zones où les plantes se trouvent spontanément ou naturalisées (Ortiz Dorda, 2015).

III.1.3 La composition chimique de *Atriplex halimus* L

Des recherches phytochimique réalisées sur l'extrait d'*Atriplex halimus* ont révélé la présence de métabolites secondaires tels que saponines, des flavonoïdes, des alcaloïdes et des stérols, qui sont distribués dans la partie aérienne de la plante (Ali et al., 2021; Benhammou et al., 2009; El-Aasr et al., 2016a; Nedjimi et al., 2013).

L'analyse de la HPLC de l'acétate d'éthyle a révélé que la plante contenait du flavonol, de la flavanone et des glycosides de flavone (Chikhi et al., 2014), ainsi que de la myricétine, de la quercétine, des glycosides d'isorhamnetin, des acides phénoliques simples et des esters (Clauser et al., 2013).

D'après (Clauser et al., 2013), diverses classes de métabolites secondaires (glycosides flavonoïdes) ont été identifiées et isolées principalement chez *A. halimus* y compris :

- 3',5'-diméthoxyquercétine-3-O-β-D-xylopyranosyl-7-O-fucopyranosyl-(1→3)-β-D-glucopyranoside,
- 3'-méthoxyquercétine-7-O-β-D-fucopyranosyl-(1→3)-β-D-glucopyranosyl-3-O-β-xylopyranosyl-(1→4)-β-xylopyranoside,
- 3'-méthoxyquercétine-7-α-L-rhamnopyranosyl-3-α-arabinofuranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranoside
- 3',5'-diméthoxyquercétine-7-fucopyranosyl (1→3)-β-D-glucopyranosid. (a) (Figure 20).

En outre, d'autres flavonoïdes ont été isolés à partir d'*A. halimus* (Ali et al., 2021).

- 3'-O-méthylquercétine-4'-O-β-apiofuranoside-3-O-(6'-O-α-rhamnopyranosyl-β-glucopyranoside)
- 3'-O-méthylquercétine-4'-O-(5'''-O-β-xylopyranosyl-β-apiofuranoside)-3-O-(6''-O-α-rhamnopyranosyl-β-glucopyranoside), 4'-O-méthylquercétine-3-O-(6''-O-α-rhamnopyranosyl-β-glucopyranoside)
- 5-O-méthylquercétine-3-O-(6''-O-α-rhamnopyranosyl-β-glucopyranoside) (b) (Figure 20).
- 3α-hydroxy-sulfonyloxy-5α, la 6α-époxy-7-megastigmen-9-one (c) (Figure 20)
- 3,4-diméthoxyphényl-1-O-β-D-glucopyranoside (d) (Figure 20)
- 3,4,5-triméthoxyphényl-1-O-β-D-glucopyranoside (e) (Figure 20)

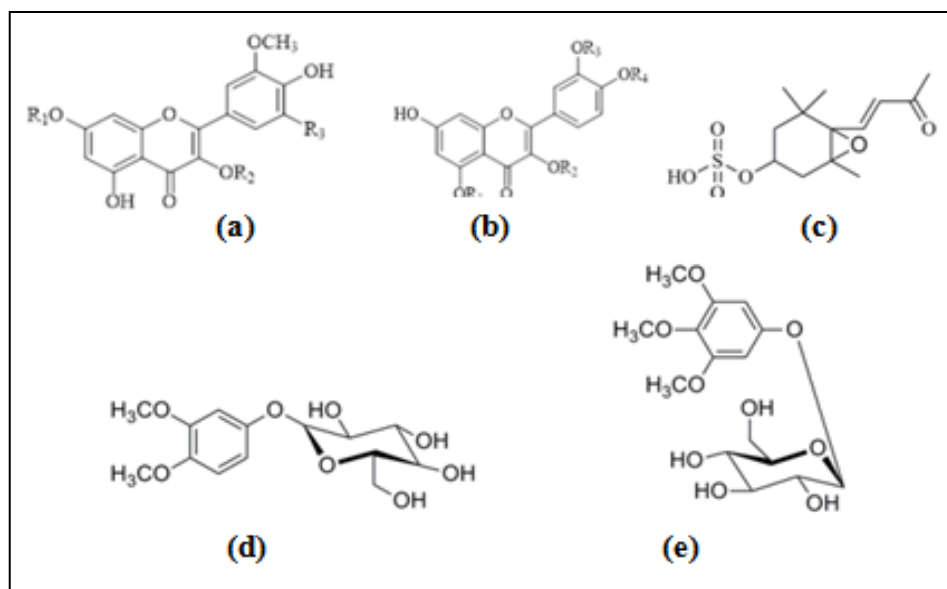


Figure 20: Structure chimique de quelques composants isolés d'*Atriplex halimus* (Ali et al., 2021).

Plusieurs composants chimiques de différentes parties de cette espèce végétale ont été enregistrés dans la littérature ; ils sont classés en protéines, fibres, vitamines (B et C) et sels minéraux (Ca, Na, K, P, MG,) (Nedjimi et al., 2013).

III.2 Divers utilisation d'*Atriplex halimus* et les domaines d'applications

III.2.1 En médecine traditionnelle

L'utilisation de L'*Atriplex halimus* dans le traitement des maladies est connue depuis des temps, elle est également utilisée pour traiter les rhumatismes (Walker et al., 2014), cystite et la lithiase urinaire, (Nedjimi et al., 2013), l'anémie (Mohammedi et al., 2016), le diabète et les maladies cardiaques et les affections thoraciques (Chikhi et al., 2014; Slama et al., 2020), en raison de ses propriétés antioxydants, antibactériennes, antivirales, antidiabétiques, anticancéreuses, molluscicides et antifongiques. Ces actions pharmacologiques sont associées à la présence de métabolites bioactifs précieux (Benhammou et al., 2009).

III.2.2 En alimentation

Atriplex halimus il a été considéré comme une espèce fourragère, pendant la période sèche (été tardif et automne), dans les prairies semi-arides et les climats méditerranéens secs (Houérou, 1985) ; il est principalement consommé par les moutons, aussi par les chèvres, les bovins, le gros gibier, les chameaux, les lapins (Cabello, 2002). De plus, ses feuilles étaient marinées en saumure pour être consommées en salade en Europe du Nord (Espagne, Grèce) , Les nomades touaregs consommaient les jeunes pousses de Guettaf et les tiges bouillies comme nourriture durant les temps de rareté, et en Algérie consomment les bourgeons cuits et assaisonnés (Nedjimi et al., 2013).

III.2.3 Autres utilisations

Cette espèce à également des propriétés insecticides de certaines espèces qui les rendent aptes à être utilisées pour des applications insecticides en agriculture. Aussi, elle est utilisée pour la foresterie des sols salins, étant très résistante au stress hydrique, survivant dans les environnements arides et semi-arides. Ils sont également utilisés pour fixer les sols sablonneux, protéger les sols érodés par le vent et améliorer la fertilité et la perméabilité (Cabello, 2002).

III.3 Les activités biologiques de l'*Atriplex halimus*. L

III.3.1 Le pouvoir antioxydant de la plante *A. halimus*

Plusieurs recherches basées sur l'évaluation de l'activité antioxydant de différents extraits de la plante *Atriplex halimus*, en raison de sa teneur en composés phénoliques et autres molécules à haute activité biologique (Benhammou et al., 2009; Chaouche et al., 2021; Khadidja et al., 2020; Souad et al., 2019). Ces études ont utilisé diverses méthodes pharmacologiques in vitro telles que l'ORAC, le FRAP, le TEAC et le DPPH. Aussi, de nombreux travaux semblent indiquer que l'extrait d'*Atriplex halimus* possède des propriétés antioxydantes contre toutes les lignées cellulaires tumorales testées (Alhamadani et al., 2023; Ali Hasanain Alhamadani et al., 2022; Al-Senousy et al., 2018; Elbouzidi et al., 2022).

III.3.2 L'activité antibactérienne /antifongique de la plante *A. halimus*

Le traitement des maladies infectieuses, quelles que soient d'origine bactérienne ou fongique, reste un problème de santé publique dans le monde, en raison notamment du nombre croissant de nouveaux agents pathogènes résistant à plusieurs traitements (Levy & Marshall, 2004). En médecine traditionnelle, plusieurs recherches ont été rapportées sur l'activité antibactérienne in vitro de différents extraits de plantes médicinales (El-Aasr et al., 2016b; Hamdi et al., 2018). Diverses recherches ont également été menées pour évaluer l'efficacité des extraits d'*Atriplex halimus* contre plusieurs souches bactériennes pathogènes des deux types de Gram. Les travaux menés par (Chaouche et al., 2021, 2021; Ounaissia et al., 2019; Salwa et al., 2011; D. J. Walker et al., 2014) ont confirmé l'intérêt de cette plante en médecine traditionnelle pour le traitement des infections bactériennes. Cette propriété biologique pourrait être liée à la présence des substances antibactériennes sous forme de métabolites secondaires dans la plante et de leurs parties. D'autre part, l'étude de souad et ces collaborateurs en 2019, à évaluer le potentiel antifongique des extraits polyphénoliques de l'*A. halimus* L contre la croissance de certains champignons dermatophytes, notamment *Candida albicans* et *tropicalis*.

III.3.3 Activité néphroprotectrice d'*Atriplex halimus*

La capacité protectrice de l'extrait aqueux de feuilles d'*Atriplex halimus* contre les lésions rénales produites par le tétrachlorure de carbone (Slama et al., 2021) et le benzoate de sodium (Zeghib & Boutlelis, 2019) a été mesurée sur des rats Wistar. Les résultats de ces études ont montré que l'administration de l'extrait d'*Atriplex halimus* a réduit la toxicité et a amélioré les altérations histopathologiques au niveau rénal.

III.3.4 Activité hépato-protectrice d'*Atriplex halimus*

En ce qui concerne plus particulièrement les feuilles d'*Atriplex halimus*, l'activité hépatoprotectrice a été étudiée après administration de la fraction aqueuse de l'extrait par voie orale à des rats Wistar atteints d'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) (Slama et al., 2020). Au cours de cette étude, une réduction des enzymes hépatiques ALAT, ASAT, PA (Alanine aminotransférase, Aspartate aminotransférase et phosphatases alcalines) et des marqueurs du stress oxydatif (catalases et superoxydes dismutases) a été observée après le traitement.

Dans une autre étude menée par Zeghib et ses collègues en 2020, les effets hépato protecteurs de l'extrait aqueux des parties aériennes d'*Atriplex halimus* ont été évalués dans le cas d'une intoxication au benzène (BZ). Les résultats ont montré une activité hépato protectrice dose-dépendante de l'*Atriplex halimus*. Ces données confirment donc la capacité bénéfique de l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* dans la réduction des lésions hépatiques causées par le benzène.

III.3.5 L'Activité anti tumorale/anticancéreuse d'*Atriplex halimus*

Le traitement du cancer reste un problème à l'heure actuelle, car, bien qu'il existe une large gamme de médicaments à cette fin, la plupart ont des effets néfastes non durables sur les thérapies à long terme (Vitetta et al., 1983) à cet effet, plusieurs recherches ont révélé que des certaines plantes utilisées en médecine traditionnelle dans les pays en développement avaient des propriétés antitumorales (Abdulridha et al., 2020; D. Liu et al., 2019). L'*Atriplex halimus* est considéré parmi les plantes les plus utilisées par la population steppique pour soigner diverses maladies y compris comme antitumoraux. Cependant, il existe de nombreuses études de l'activité anticancéreuse in vitro de divers extraits d'*Atriplex halimus* sur diverses lignées cellulaires cancéreuses, telles que le cancer du pancréas (Alhamadani et al., 2022), cancer du sein (Elbouzidi et al., 2022), et cancer du foie (Alhamadani et al., 2023). Les résultats de ses recherches suggèrent que l'extrait d'*Atriplex halimus* possède des propriétés anticancéreuses et une forte cytotoxicité contre les cellules cancéreuses, ce qui pourrait être attribué à la présence des composés phénoliques dans cette plante qui ont des antioxydants puissants (Al-Senosy et al., 2018).

III.3.6 L'Activité antidiabétiques de l'*Atriplex halimus*

Diverses recherches ont évalué la capacité antidiabétique de la plante *Atriplex halimus* et ont démontré son efficacité hypoglycémiant. Les études menées par (Aharonson et al., 1969), ont prouvé que l'extrait aqueux et le jus pressé des feuilles de l'A.halimus avaient un effet

hypoglycémiant chez des rats diabétiques. En outre, une étude récente réalisée par (Metawea & Shaheen, 2021), a confirmé l'effet hypoglycémiant de la poudre de feuilles d'*Atriplex halimus* administrée à des rats albinos alloxans-diabétiques. (Chikhii et al., 2014) ont révélé qu'une administration orale de l'extrait aqueux de l'*A.halimus* à une dose de 200 mg/kg entraîne une diminution de la concentration de glucose dans le plasma des rats normaux et diabétiques. De même, les résultats obtenus par (Bounouar et al., 2022) ont montré que l'extrait aqueux des parties aériennes de l'*Atriplex halimus* réduit le taux de glucose chez les rats normaux et diabétiques.

Partie 2 : Etude expérimentale

Objectif

Notre travail vise à obtenir des connaissances et un aperçu sur les activités biologiques des constituants bioactifs de la plante médicinale '*Atriplex halimus*' et l'évaluation de leur effet hypoglycémiant et antidiabétique.

Les travaux qui ont fait l'objet de cette thèse ont été réalisés dans le laboratoire de recherche de Pharmacognosie & Api-Phytothérapie (LPAP), Université de Mostaganem. L'expérimentation sur les animaux a été entretenue dans l'animalerie du département de Biologie, l'analyse par HPLC a été réalisée au centre de recherche scientifique et technique en analyses physico-chimiques (CRAPC), Bousmail, Tipaza. Les éléments minéraux ont été analysés dans le laboratoire de chimie de l'Université de Mostaganem.

Les paramètres biochimiques et hématologiques ont été analysés au niveau du laboratoire d'analyses médicales de l'EPH de Mostaganem.

Les expériences rapportées dans ce travail sont réalisées comme suit :

- Une étude phytochimique basée principalement sur une analyse qualitative : extraction et mise en évidence par les tests préliminaires et HPLC, et l'analyse quantitative du contenu en composés phénoliques et flavonoïdes.
- Étude de la toxicité aiguë par voie orale des extraits aqueux de la partie aérienne de *Atriplex halimus* chez les rats et les souris.
- L'étude d'activité hypoglycémiant de l'extrait aqueux de la partie aérienne de *Atriplex halimus* chez des rats sains et des rats femelles rendues diabétiques par la Streptozotocine.
- Evaluation des propriétés anti-radicalaires in vitro des extraits de *A.halimus*.
- Évaluation du potentiel anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de la partie aérienne de *A.halimus*, sur un modèle de la patte inflammatoire induite par la Carragénine ;
- Evaluation de l'effet cicatrisant d'une crème à base de *A.halimus* dans un modèle de plaie expérimentale chez le rat de souche Wistar.

MATERIELS ET METHODES

AXE 1 : Etude phytochimique

I. Analyse phytochimique

I.1 Matériel végétale

La récolte d'*Atriplex halimus* a été réalisée le mois de mars 2019 dans la région d'Abdala, située à 90 km au sud-ouest de la ville de Béchar, Algérie. (**Figure 21**). Cette plante a été identifiée par la botaniste SAKKAL F. Z. Un voucher spécimen a été déposé au laboratoire d'écologie végétale, Es Senia, Université d'Oran, sous le numéro "H.S.02888". La partie aérienne de la plante a été séchée au laboratoire à l'ombre dans un endroit sec puis broyée en fine poudre à l'aide d'un broyeur électrique et stockée soigneusement jusqu'à utilisation. (**Figure 22**).

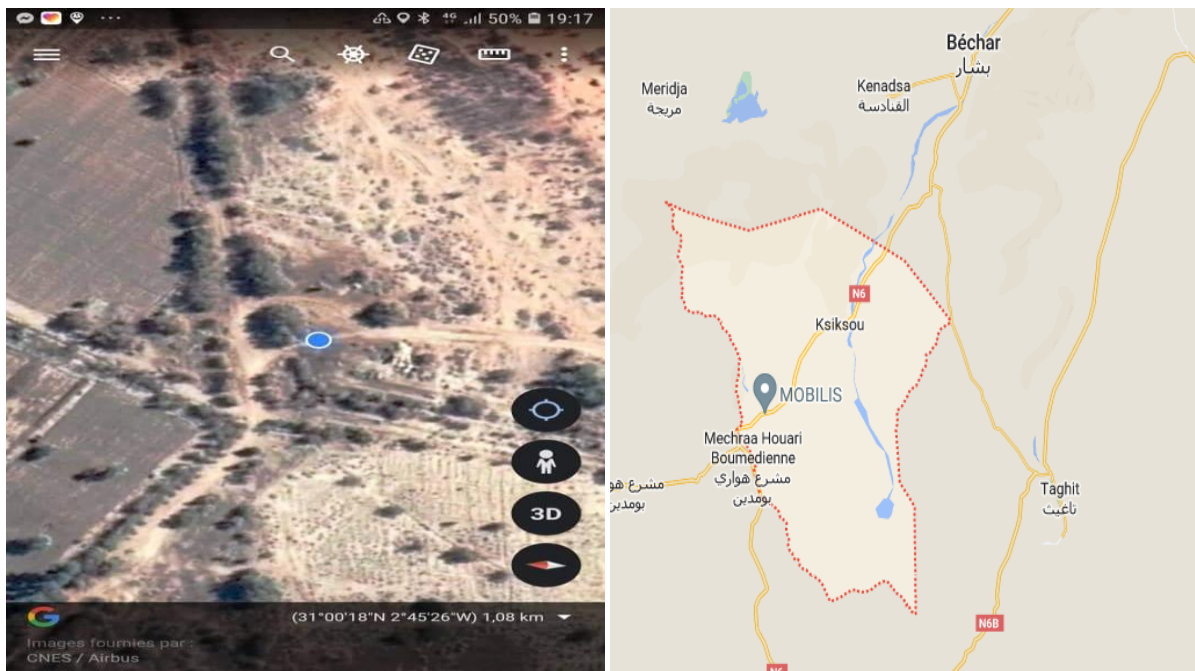


Figure 211 : Carte GPS de la zone de prélèvement de la plante *Atriplex halimus* L (Bachar, Abdala, Algérie) (Google maps, 2019)

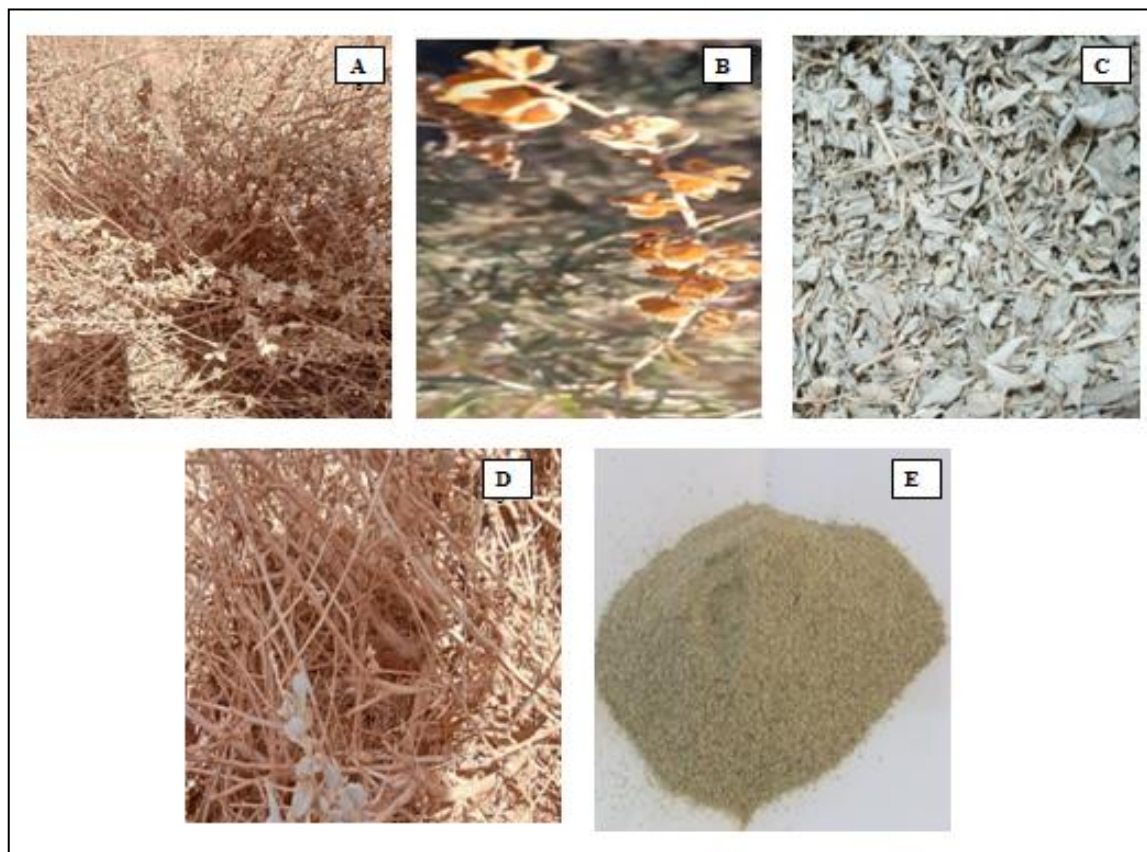


Figure 22: Photographie de la plante utilisée dans notre étude *Atriplex halimus* L. A : plante entière ; B : fruit ; C : feuilles ; D : tiges ; E : poudre

I.2 L'examen macroscopique de la plante (*Atriplex halimus* L.)

Cet examen consiste à observer l'ensemble des critères de la plante : la morphologie, la couleur, la saveur.

I.3 Les extractions

I.3.1 Préparation de l'extrait aqueux

L'extraction de la partie aérienne d'*Atriplex halimus*, a été réalisée suivant la méthode de (Ben Ammar et al., 2007), 30 g du matériel végétal broyé ont été décoctionnés dans 500 ml d'eau distillée pendant 10 min sous agitation magnétique. Après une période de décantation pendant 15 minutes, le surnageant a été filtré sur une gaze et ensuite sur papier Wattman (n°3). Le décocté obtenu a été concentré sous vide à 40 °C au Rotavapor (BUCHI), puis lyophilisé et stocké à 4°C.

I.3.2 Préparation de l'extrait méthanoliques

L'extrait méthanolique a été préparé par macération. Ainsi, 50 g de poudre de plante d'*A. halimus* L ont été homogénéisés dans 500 ml de méthanol : Eau (70 : 30) pendant 72 h sous agitation magnétique, puis filtrés sur une gaze et ensuite par papier Whatman (n°1). Le macérât

obtenu a été évaporé à 40°C à l'aide d'un Rotavapor (BUCHI), puis lyophilisé et conservé au réfrigérateur jusqu'à ce que nécessaire (Belhattab et al., 2004).

I.3.3 Détermination de rendement d'extraction

Le rendement de l'extraction des extraits des parties aériennes de l'*Atriplex halimus* a été exprimé en pourcentage selon l'équation suivante :

$$\text{Rendement (\%)} = \text{Poids de l'extrait sec (g)} / \text{Poids de la poudre de la plante (g)} \times 100$$

I.3.4 Détermination du taux d'humidité

La teneur en eau des parties aériennes de l'*Atriplex halimus* a été déterminée par la formule suivante :

$$\text{Taux d'humidité (\%)} = (A - B) / A \times 100$$

Où ; A : Poids de la plante fraîche (g) B : Poids de la plante sèche (g)

I.3.5 Détermination du taux des cendres

La détermination de la teneur des cendres a été mesuré par l'incinération de 100 g des parties aériennes de la matière végétale suivant la méthode de (Martin, 1984). Le pourcentage de taux de l'échantillon a été obtenu à l'aide de cette équation

$$\text{Taux (\%)} = \text{Poids de cendre (g)} / \text{Poids de la plante (g)} \times 100$$

I.3.6 Screening phytochimique de l'extrait végétale d'*Atriplex halimus*

I.3.6.1 Analyses qualitatives

Des tests chimiques ont été effectués sur l'extrait méthanolique et aqueux et sur les échantillons en poudre en utilisant des procédures standard pour identifier les constituants, comme décrit par (Ayoola et al., 2008; Harborne, 1980).

I.3.6.1.1 Tanins

5 ml de solution d'extraits aqueux et 1 ml de solution de chlorure ferrique (FeCl₃, 1 %) ont été mélangés. En présence de tanins galliques, il développe une couleur bleu et vert noir pour les tanins catécholiques.

I.3.6.1.2 Saponines

Leur présence est déterminée quantitativement par le calcul de l'indice de mousse. 0,5 g de matériel végétal trempé dans 10 ml d'eau et agité ; une mousse produite persiste pendant une dizaine de minutes, indique la présence de saponines.

I.3.6.1.3 Flavonoïdes

La poudre de plante a été mélangée avec 2 ml d'HCl, et 1 à 2 gouttes de solution d'hydroxyde de sodium ont été ajoutées. Il développe une couleur jaune et il devient incolore en présence d'acide dilué indiquant la présence de flavonoïdes.

I.3.6.1.4 Alcaloïdes

Les alcaloïdes ont été déterminés par le test des réactifs de Dragendorff en utilisant un extrait méthanolique.

I.3.6.1.5 Terpénoïdes

Le test de Salkowski a été réalisé en utilisant l'extrait méthanolique.

I.3.6.1.6 Glycosides

0,5 g d'extrait de poudre de plante a été dissous dans 2,0 ml d'acide acétique glacial avec une goutte de solution de chlorure ferrique et 1,0 ml de H₂ SO₄ pur a été ajouté. Un anneau brun développé à l'interface a indiqué la présence de glycosides.

I.3.6.1.7 Quinones

1 g de poudre de la plante avec 1 ml de HCl a été mélangé après que 5ml de chloroforme a été ajouté et laissé pendant plusieurs heures. Les extraits sont filtrés, dilués à l'ammoniaque (1/2) puis ajoutés au filtrat. Si l'on observe que la phase aqueuse ne se colore pas cela indique l'absence de quinones.

I.3.6.1.8 Anthraquinones

0,5 g de poudre de plante a été macéré dans de l'eau. Après filtration, 1 ml d'ammoniac (10%) a été ajouté, la présence d'anthraquinones est confirmée par la formation de couleur rose rouge.

I.3.6.1.9 Coumarines

10 ml de l'extrait de la poudre sèche avec de l'éther diéthylique a été évaporé, 2 ml d'eau ont été ajoutés à l'extrait. Le mélange obtenu est ensuite réparti dans deux éprouvettes. Dans la seconde, on ajoute 0,5 ml de NH₄OH (10 %). Et ensuite observé sous UV. La présence de coumarines a été indiquée par fluorescence dans le tube.

I.3.6.1.10 Protéines

Les protéines ont été mises en évidence par la méthode de Lowry avec le réactif FolinPhenol

I.3.6.1.11 Mucilages

0,5 g de poudre a été humidifié avec 1 ml d'éthanol(96 %), de l'eau distillée a été ajoutée jusqu'à 25 ml, elle a été agitée vigoureusement tous les 10 mins pendant 1 h, puis laissée au repos pendant 3 h. La présence d'un précipité feuilleté indique la présence de mucilages.

I.3.6.1.12 L'Analyse par chromatographie liquide à haute performance (CLHP-UV/DAD) des composés phénoliques des extraits d'*A.halimus L*

L'analyse qualitative des extraits méthanoliques et aqueux d'*A.halimus L*. a été réalisée à l'aide d'un appareil HPLC YL Agilent 9100 équipé d'un détecteur à ultraviolets (Diode-ArrayDetection : DAD) selon (Abay et al., 2015).

Les analyses ont été réalisées en phase inverse avec une colonne de type C8, de dimensions égales à 5 μ m, 150 \times 4,6 mm. La température a été maintenue à 30°C et le volume d'injecteur choisi était de 20 μ l.

Les conditions chromatographiques de l'analyse ainsi que le gradient de solvant appliqué sont données dans les tableaux suivants (**Tableau 6 et 7**).

Les extraits ont été préparés par la dissolution 10 mg de chaque extrait avec de l'eau ou de l'MtOH puis filtrés sur une membrane cellulosique à acétate de 0,45 μ m. Le débit de la phase mobile était de 1,0 ml/min. Le détecteur UV a été réglé aux longueurs d'onde de 254 et de 280 nm. Les composés phénoliques contenus dans l'extrait analysé ont été identifiés par la comparaison des temps de rétention et des spectres UV obtenus par ceux des standards (**Annexe 1 et 2**).

Tableau 6: Conditions chromatographiques HPLC de l'analyse du composé phénoliques de différents extraits de la partie aérienne de *L'Atriplex halimus* :

Paramètres	Valeurs
Equipement	YL 9100 HPLC
Logiciel	YL-CLARITY
Boucle d'injection	20 μ L
Phase Mobile	P.A : Eau à 1% AC. Acétique P.B : Méthanol grade HPLC
Longueur d'onde	254nm/ 280 nm
Débit	1ml/min
Type de colonne	C8 AGILENT XDB ECLIPSE
Durée d'analyse	260 min

Tableau 7: Gradient d'éluion HPLC pour l'analyse des composées phénoliques.

Temps	P.A	P.B
0	95%	5%
55	5%	95%
60	95%	5%

I.3.6.2 Analyses quantitatives

L'analyse quantitative des polyphénols a été effectuée par la méthode de Folin Ciocalteu et celle des flavonoïdes par le dosage spectrophotométrique basé sur la formation de complexes d'aluminium en utilisant des méthodes standard avec des modifications mineures (Harborne, 1998).

I.3.6.2.1 Dosage des polyphénols

Cinquante microlitres d'échantillon ou standard dissous sont mélangés à 3 ml d'eau distillée, 250 µl de réactif Folin-Ciocalteu (10 %) sont ajoutés et agités vigoureusement pendant 10 secondes. On laisse reposer 3 minutes pour que la réaction se produise entre les composés phénoliques et le réactif. Pendant ce temps, la couleur jaune du réactif de Folin-Ciocalteu évolue vers une couleur verte ou ocre (selon la quantité de polyphénols dans l'échantillon). Ensuite, 750 µl de Na₂CO₃ (10 %) et 950 µl d'eau sont ajoutés dans cet ordre. Enfin, le mélange est laissé reposer 120 minutes à l'obscurité et après ce temps, l'absorbance est mesurée à 765 nm dans un spectrophotomètre. Les résultats sont exprimés en équivalents d'acide gallique GAE (mg d'acide gallique/g d'extrait), en utilisant une ligne d'étalonnage réalisée selon la même procédure qu'un étalon d'acide gallique commercial (Wood et al., 2002).

I.3.6.2.2 Dosage des flavonoïdes

La quantification des flavonoïdes a été déterminée par la méthode colorimétrique au chlorure d'aluminium dans l'éthanol absolu à 415 nm.

10 g d'extraits mous ont été prélevés et dilués dans 100 ml d'éthanol à 60 %. 10 ml de chlorure d'aluminium à 2 % dans de l'éthanol absolu ont été ajoutés. Il a été secoué pour éviter la perte de la solution et le volume a été complété avec de l'éthanol à 60 %. L'absorbance a été mesurée à 415 nm (Marinova et al., 2005).

La concentration de flavonoïdes a été calculée via la courbe d'étalonnage, en utilisant la quercétine (25- 125 µl) comme étalon. Les résultats ont été exprimés en milligrammes équivalents de quercétine par gramme d'extrait (mg EQ/g d'extrait).

I.3.6.2.3 Dosage des éléments minéraux

La détermination élémentaire de la partie aérienne de l'A.halimus a été réalisée à l'aide d'un spectrophotomètre d'absorption atomique (**AA-7000 SHIMADZU**) avec un type de flamme C₂H₂-Air. La minéralisation de la plante étudiée a été faite dans un système fermé par digestion à l'acide en utilisant un mélange d'acide nitrique et d'acide perchlorique (Kouassi et al., 2013). Après dilution et filtration, les solutions obtenues ont été utilisées pour le dosage des minéraux tels que Calcium (Ca), Magnésium (Mg), Fer (Fe), Zinc (Zn), Chrome (Cr), et Cuivre (Cu). Les résultats ont été exprimés en (ppm) milligramme par grammes de matière sèche à l'aide d'une courbe d'étalonnage de chaque minéral dosé (**Annexe 5**).

I.4 Résultats

I.4.1 L'examen macroscopique de la plante (*Atriplex halimus* L.)

Atriplex halimus est une plante ligneuse pérenne que l'on trouve dans les zones steppiques et littorales. Elle peut atteindre une hauteur de 2 mètres, mais se présente généralement sous forme d'un buisson mesurant entre 40 et 100 cm de haut. Son tronc a une circonférence allant de 10 à 30 cm, parfois jusqu'à 70 cm. Dans le tableau 8, on peut observer les différentes caractéristiques morphologiques de la feuille d'*A.halimus*.

Tableau 8: différentes Caractéristiques morphologiques des feuilles d'*Atriplex halimus*.

Paramètres	Observations	Paramètres	Observations
Couleur	Verte grisâtre	Formule	Simple
Odeur	Inodore	Forme	Ovale
Gout	Gout un peu salé	Taille	1.5±0.005 ×0.96±0.03 mm
Texture	Lisse	Apex	Echancré
Marge	Entière	Venation	Réticulo
Disposition des feuilles	Alterne	Base	de cuneate

I.4.2 Analyses phytochimiques

I.4.2.1 Analyses qualitatives

I.4.2.1.1 Rendement des extraits

L'extraction des feuilles et des tiges de l'*Atriplex halimus* a donné un rendement de l'ordre de 4,74 g pour l'extrait aqueux et de 9,4 g pour l'extrait méthanolique, ce qui correspond à un pourcentage de 23,7 %, 31,33% comme illustré dans le tableau 9. Les résultats montrent que le rendement des extraits méthanoliques de cette plante étudiée est très important, alors que celui de l'extrait aqueux est relativement faible.

Tableau 9: Résultats du rendement des extractions de la partie aérienne d'*Atriplex halimus* L.

<i>Atriplex halimus</i>	Couleur	Poids sec en gramme	Rendement en Pourcentage %
L'extrait aqueux	Marron clair	4,74	23,7
L'extrait méthanolique	Marron foncé	9,4	31,33

I.7.2.2 Teneur en matière sèche en pourcentage %

La teneur en matière sèche déterminée sur la partie aérienne d'*A.halimus* est de 43.20 %.

I.7.2.3 Teneur en cendre

La teneur en cendre déterminée sur la partie aérienne d'*A.halimus*, prélevée en mars 2019 est de 10,30 %.

I.7.2.4 Screening phytochimique de l'*Atriplex halimus L*

Le dépistage phytochimique des extraits des parties aériennes d'*Atriplex halimus L* a montré que cette plante contient : des flavonoïdes, des tanins, des saponines, des mucilages, des glycosides et des protéines, tandis que l'absence d'alcaloïdes, de quinones, de coumarines, de terpénoïdes et d'antraquinones combinées (**Tableau 10**).

Tableau 10: Résultats du dépistage phytochimique de l'*Atriplex halimus L*.

Classe de composés	Nom du test ou réactif	
Alcaloïdes	Réactif Mayer et Dragendorff	-
Flavonoïdes	Test Shinoda	+
Quinones	NAOH + Extract	-
Tannins	Test Ferric chloride	+
Saponines	Test Froth	+
Coumarines	Test Fluorescence	-
Triterpénoïdes	Test Salkowski	-
Protéines	Test acide Trichloroacétique	+++
Glycosides	Test Legal	+++
Antraquinones combinées	Borntrager	-
Mucilages	Extraits + Alcohol	+++

-Absence, +Présence en faible concentration, ++ Présence, +++ Présence en forte concentration

I.7.2.5 Caractérisation phytochimique par HPLC -UV/DAD

La comparaison des temps de rétention des composés de l'extrait aqueux et l'extrait méthanolique d'*A.halimus. L* avec ceux des différents standards a permis de suspecter la présence de 10 composés phénoliques (**Tableau 11**) (**Figure 23**) (**Annexe 2**).

L'analyse chromatographique de l'extrait méthanolique et aqueux d'*A.halimus L* a mis en évidence la présence des composés phénoliques suivant : Flavonols (Quercétine, Myricétine, Galangine, 5. Hydroxy Flavone), Flavanol (catechine), Flavanones (Hespertine), acides phénoliques (l'acide gallique, acide tannique, acide Vannillique) et Alpha-tocophérol. (**Figure 23**).

Tableau 11 : Temps de rétention des composés phénoliques standards analysés par HPLC

	Standard	temps de rétention (min)
01	Acide Tannique	6,637
02	Acide Gallique	10,337
03	ALPHA-TOCOPHEROL	11,427
04	CATECHEINE (flavanol)	17,870
05	Acide Vanillique	24,727
06	hespertine (flavanone)	30,020
07	Myricétine (flavonol)	33,860
08	Quercétine (flavonol)	5,660
09	Galangine (flavonols)	47,320
10	5. HydroxyFlavone	54,432

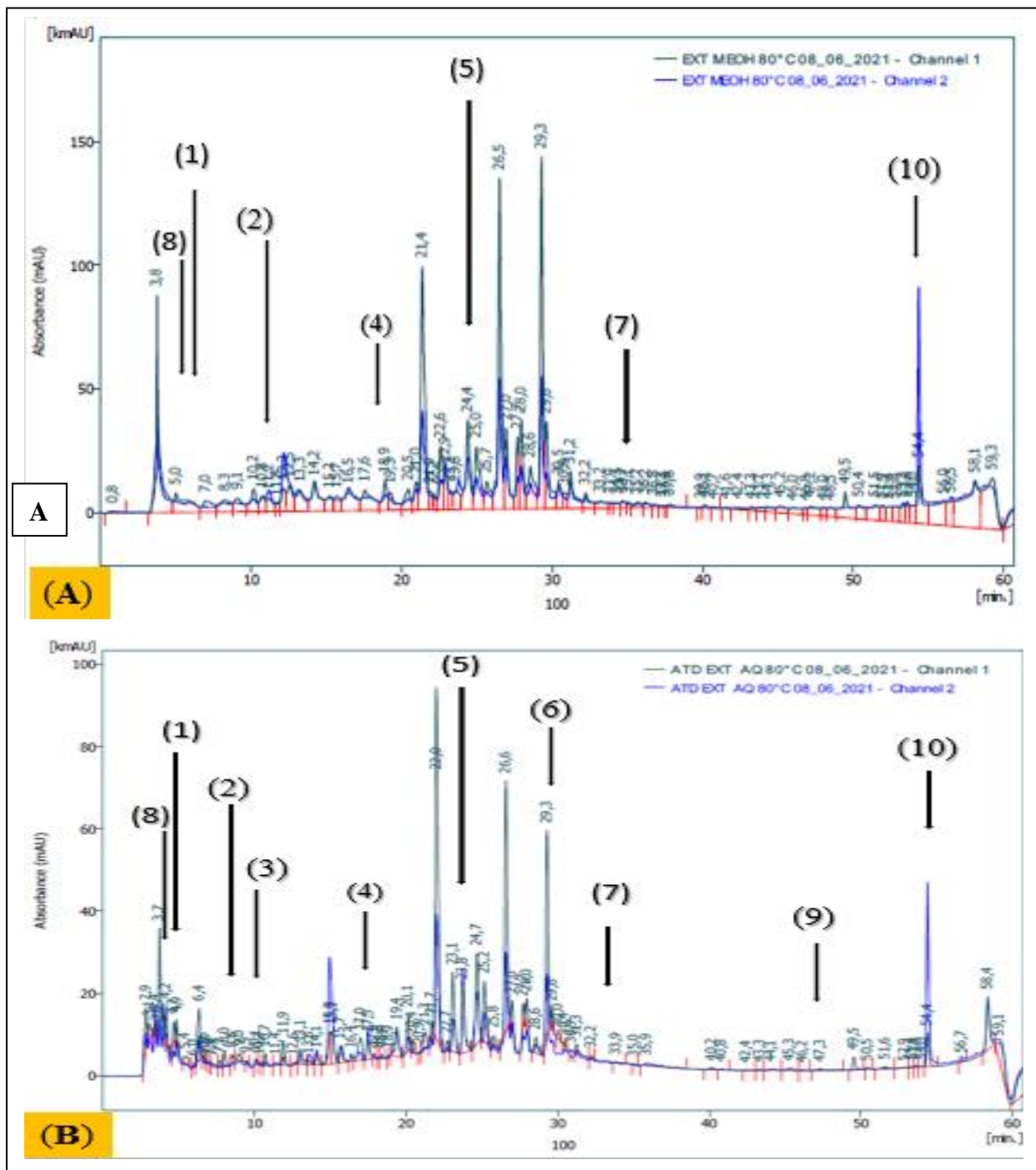


Figure 233 : Profils chromatographiques de la comparaison des temps de rétention des composés de l'extrait aqueux (A) et l'extrait méthanolique (B) d'*A. halimus* avec ceux des différents standards obtenus par HPLC- UV/DAD enregistrées à 254 et de 280nm : (1) acide tannique; (2) acide gallique; (3) ALPHA-TOCOPHEROL; (4) catéchine; (5) acide vanillique; (6) hespertine; (7) Myricétine; (8) quercétine; (9) Galangine ; (10) 5.Hydroxy Flavone.

I.7.3 Analyses quantitatives

I.7.3.1 Teneurs en phénols totaux et en flavonoïdes

Les résultats montrent que les composés poly phénoliques totaux dans les parties aériennes d'*Atriplex halimus L* étaient plus élevés dans l'extrait méthanique ($5,24 \pm 0,07$ mg de GAE/g d'extraits) ainsi que dans les flavonoïdes ($1,26 \pm 0,06$ mg de QE/g d'extraits) que dans l'extrait aqueux (**Tableau 12**) (**Annexe 3**).

Tableau 12 : Teneurs en flavonoïdes et Composé phénolique total d'extrait aqueux de *l'A.halimus*

Echantillons	Flavonoïdes (mg quercétine équivalent/g d'extrait)	Composé phénolique total (mg Acide Gallique équivalent/g d'extrait)
Extraits méthanolique	$1,266 \pm 0,06$	$5,24 \pm 0,07$
Extraits aqueux	$0,848 \pm 0,01$	$1,092 \pm 0,08$

I.7.3.2 Dosage des éléments minéraux par l'absorption atomique de la plante *Atriplex halimus*

Les résultats des minéraux présentés dans le tableau 13 révèlent que *l'Atriplex halimus* à une teneur élevée en calcium (108.84 mg/kg), et quantité modérée de magnésium (2.13 mg/kg), de fer (2.13 mg /kg), et quantité appréciable de zinc (0.13 mg/kg), de chrome (0.06 mg/kg), et de cuivre (0.01 mg/kg).

Tableau 13 : Teneurs en minéraux des parties aériennes d'*A.halimus L*

Echantillon	Absorbance	Concentration (ppm)
Cr	0.0016	0.0678
Ca	2.0720	108.8443
Cu	0.0076	0.0187
Mg	2.1119	2.1365
Fe	0.7866	6.9881
Zn	0.2178	0.1346

I.8 Discussion

Au sein de la famille des chénopodiacées, le genre *Atriplex halimus*, également connu sous le nom de (guettaf) est une plante utilisée en médecine traditionnelle algérienne, principalement dans les divers régions arides et semi-arides du pays (Lotmani & Mesnoua, 2011; Pouget, 1980). Cette plante présente un énorme potentiel économique en raison de ses propriétés culinaires et médicinales (Nedjimi et al., 2013). Elle est utilisée pour traiter divers problèmes médicaux, notamment en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et hypoglycémiantes (Nedjimi et al., 2013 ; Chikhi et al., 2014 ; Walker et al., 2014).

Les métabolites secondaires présents dans les plantes médicinales sont souvent présents en faibles concentrations, il est donc important d'utiliser des méthodes d'extraction sélectives et efficaces pour les obtenir (Idris et al., 2020) .

Dans cette étude, les extraits ont été obtenus à l'aide de deux méthodes d'extraction. La décoction est souvent privilégiée pour extraire les composants des plantes médicinales et est largement citée dans la littérature (Ahmed et al., 2023). Selon (Wollenweber, 1983), l'extrait aqueux contient des flavonoïdes glycosylés et des tannins. De plus, l'extraction à haute température permet de récupérer certains composés amphiphiles (Sarker, 2006). L'utilisation de méthanol comme solvant dans ce processus vise à extraire à la fois les composés polaires et ceux de polarités moyennes et faibles (Smolskaitė et al., 2015). L'extrait hydroalcoolique quant à lui contient des flavonoïdes, des acides aminés, des terpènes, des cires et des tannins (Wollenweber, 1983).

D'après les taux d'extraction présentés dans cette étude, nous montrons que l'extrait aqueux de *A.halimus* avec un taux de rendement (23.7%) est moins riche en constituants bioactifs que l'extrait méthanolique (31.33%). Des recherches réalisées par (Ounaissia et al., 2020) sur l'extrait méthanolique de la tige d'*A.halimus* récolté en Biskra, ont noté que cette dernière est moins riche en composés bioactifs avec un pourcentage de rendement de 6.04%. En outre, (Slama et al., 2020), ont également apporté des valeurs légèrement inférieures du pourcentage de rendement dans les extraits aqueux et méthanolique des feuilles d'*Atriplex halimus L* (27.23 %, 23.43 % respectivement).

D'une manière Générale, Les rendements d'extraction de composés phytochimiques peuvent varier sous l'influence de divers facteurs parmi lesquels le stade de récolte, la méthode d'extraction, la température et le type des solvants utilisés, les facteurs morphogénétiques (Conde et al., 2009; Sousa et al., 2008). C'est pourquoi, Il reste difficile de comparer nos résultats avec ceux trouvés dans la littérature.

La caractérisation phytochimique effectuée sur les différents extraits de *Atriplex halimus* met en évidence la présence de diverses molécules bioactives notamment ; les flavonoïdes, tanins,

saponines, mucilages, glycosides et protéines avec des intensités différentes. La richesse en ces substances actives confère à la plante des propriétés pharmacologiques qui pourraient justifier leur efficacité thérapeutique traditionnelle. Ces résultats sont légèrement en accords, avec les travaux de (Gattouche et al., 2020; Hajjaj et al., 2017; Ounaissia et al., 2019) avec *Atriplex halimus L* prélevés dans la région désertique de Ouargla au sud et Biskra respectivement en Algérie.

Cependant, (Benhammou et al., 2009; Chikhi et al., 2014; Gattouche et al., 2020; Zeghib & Boutlelis, 2019), ont trouvé des alcaloïdes dans la partie aérienne de la plante.

Les teneurs en polyphénols retrouvés dans l'extrait aqueux et méthanolique de la partie aérienne de l'*Atriplex halimus* est de (1.09 mg de GAE/g d'extrait, 5.24 mg de GAE/g d'extrait respectivement) étaient légèrement similaire à celle rapportée par (Benhammou et al., 2009) qui a trouvé une quantité de phénols totaux de 10,12mg EAG/g MS dans l'extrait méthanolique de feuilles de l'*A.halimus* de la région de Béchar collectées en 2008. (Chikhi et al., 2014), ont également rapporté une faible teneur en polyphénols de 12,47 mg QE/g Ms dans l'extrait aqueux des feuilles de l'*A.halimus* de la région de Béchar récolté en mai 2011. En outre, (Zeghib et Boutelils, 2019), ont trouvé des résultats légèrement supérieurs de (17.18 mg de QE/g d'extrait) dans l'extrait aqueux de la partie aérienne.

Cependant, (Souad et al., 2019), ont trouvé une forte concentration de polyphénols dans l'*A.halimus* récolté dans la région de Mostaganem.

Concernant les flavonoïdes, la teneur obtenue dans l'extrait aqueux et méthanolique de la partie aérienne d'*Atriplex halimus* ($0,84 \pm 0,01$ mg de QE/g d'extrait, $1,26 \pm 0,06$ mg de QE/g d'extrait respectivement) sont comparables à celles mentionnés par (Benhammou et al., 2009, Slama et al., 2020), de même (Ali Hasanain et al., 2022) ont noté des valeurs légèrement supérieures de (1.48 mg de QE/g d'extrait, 2.04 mg de QE/g d'extrait) dans l'extrait aqueux et méthanolique respectivement de la plante entière.

Alors que, (Souad et al., 2019), ont également apporté des concentrations plus élevées des flavonoïdes dans l'*A.halimus* de la région de Mazagran. Ainsi, (Slamani et al., 2020) ont identifié des taux élevés de flavonoïdes dans leur extrait d'*A.halimus*.

Ces différences dans le contenu des polyphénols totaux, des flavonoïdes et de l'absence ou de la présence de composés phytochimiques dans différentes régions peuvent s'expliquer par les conditions expérimentales, la zone climatique et environnementale, le patrimoine génétique et la période et le moment de la récolte (Atmani et al., 2009; Messaouda et al., 2016).

L'analyse phytochimique par HPLC des extraits aqueux et méthanoliques d'*A.halimus*, a permis d'identifier de différents composés phénoliques, notamment des acides phénoliques tels que l'acide gallique, l'acide vanillique et l'acide tannique, ainsi que des flavonoïdes tels que la

catéchine, la quercétine, la myrcétine, l'hespértine, la galangine et la 5-hydroxy flavone. Des traces de certaines substances non conformes aux échantillons de référence ont également été constatées. Certains composés étaient présents dans les extraits aqueux et absents dans les extraits méthanoliques de la même plante, tels que l'hespértine et la galangine, à l'exception Alpha-Tocophérol qui n'était pas retrouvée dans les fractions méthanoliques.

En comparaison avec les études retrouvées dans la littérature, les différents acides phénoliques communs découverts dans les différents extraits d'*A.halimus* sont l'acide hydroxybenzoïque, l'acide gallique, l'acide vanilique, l'acide chlorogénique, l'acide cinnamique, l'acide caféique, l'acide P-coumarique, l'acide ferulique et l'acide salicylique (Bouaziz et al., 2021; Clauser et al., 2013). En outre, des composés flavonoïdes comme la quercétine, la myricétine et Hespéridine ont également été caractérisés dans l'extrait d'*A.halimus* (Clauser et al., 2013; Emam, 2011; Souad et al., 2019). De plus, (Elbouzidi et al., 2022), ont identifié neuf (09) composés phénoliques dans l'extrait éthanolique des feuilles d'*A.halimus Marocaines* par LC-MS/MS, dont les acides férulique, syringique, caféique, arbutine, triméthoxyflavone n'ont pas été déterminés dans notre échantillon.

Les éléments minéraux jouent un rôle crucial dans divers processus métaboliques humains, ces substances possèdent des propriétés pharmacologiques très diversifiées (Messaoudi et al., 2018). Toutefois, des carences en ces nutriments peuvent entraîner une perturbation fonctionnelle qui peut être corrigée par la supplémentation médicamenteuse ou par des compléments alimentaires (Benarba, 2015).

Selon les résultats obtenus dans cette étude, il est démontré clairement que la partie aérienne de la plante testée contient des minéraux tels que le calcium, magnésium, fer, avec des concentrations élevées par rapport aux teneurs des autres éléments qui se sont avérés être présents en faibles quantités. Ces teneurs en minéraux sont légèrement en accord avec les résultats de (Boussaid et al., 2001), qui ont montré la présence des éléments essentiels, tels que le Na, Ca, K, P et le Mg. En outre, des oligo-éléments comme le calcium, le magnésium, le zinc et le manganèse ont également été dosés avec des concentrations adéquates dans les feuilles d'*Atriplex halimus* à deux endroits différents d'Afrique du sud (van Niekerk et al., 2004). D'autres études minéralogiques menées par (Gattouche et al., 2020), ont trouvé que cette plante est extrêmement riche en sels minéraux, notamment en potassium et en sodium.

AXE 2 : Activités biologiques

Chapitre I

Activité antioxydante *in vitro*

I. Activité antioxydant *in vitro*

I.1 Matériels et méthodes

I.1.1 Etude de l'activité antioxydant des extraits de la partie aérienne de l'*Atriplex halimus.L*

I.1.1.1 Activité antiradicalaire du DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazil)

Activité antiradicalaire des extraits des parties aériennes d'*A.halimus a* été déterminée en utilisant le 1,1-diphénylhy-drazyle (DPPH) selon le protocole d'Amari et ses collaborateurs (2014) avec quelques modifications. Cette méthode est basée sur la réduction du radical DPPH à DPPH2 en présence d'un antioxydant capable de donner un atome d'hydrogène. Le DPPH étant de couleur violette, il devient jaune pendant la réaction de réduction, et les changements dans son absorbance se lisent à 515 nm (Kedare & Singh, 2011).

Un volume de cinquante microlitres de chaque extrait à différentes concentrations (0 ; 5 ; 10 ; 40 mg/mL) a été ajouté à 5 ml d'une solution méthanolique de DPPH (0,04 g/l). Après 30 min d'incubation à l'obscurité et à température ambiante, l'absorbance a été mesurée par spectrophotomètre à 515 nm. Dans les mêmes conditions, la courbe standard a été déterminée en utilisant Ascorbique (Sigma-Aldrich). Le test a été répété en trois fois et le pourcentage de piégeage du radical DPPH a été calculé comme suit :

$$\% \text{ Inhibition} = [(At - Ae) / Ae] \times 100$$

At : représente l'absorbance de la réaction du témoin.

Ae : l'absorbance de la réaction de l'extrait.

I.1.1.2 Détermination de l'activité antioxydante par méthode ABTS

L'évaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanoliques des parties aériennes d'*A.halimus* a été réalisée à l'aide du test acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique) (ABTS). Cette méthode est basée sur une décoloration du radical ABTS+, en raison de son action réductrice sur l'ABTS, cela se produit grâce aux groupes antioxydants. Le radical ABTS+ est un chromophore bleu-vert qui absorbe à une longueur d'onde de 734 nm généré par une réaction d'oxydation de l'ABTS et du persulfate de potassium (Re et al., 1999). Le radical ABTS [2,2-azino-bis (acide 3-thylbenzothiazoline-6-sulfonique)] a été obtenu en mélangeant 5 ml de la solution mère ABTS (7 mM) avec 0.088 mL de solution de persulfate de potassium (2,45mM). Ce mélange est resté dans l'obscurité à température ambiante pendant 16 heures avant utilisation.

La solution radicalaire ABTS a été diluée avec de l'éthanol jusqu'à ce qu'une absorbance de 0,7 nm à une longueur d'onde de 734 nm soit obtenue.

Un volume de cinquante microlitres de chaque extrait à différentes concentrations a été mélangé à 5 mL de radical ABTS pendant 10 minutes puis lues au spectrophotomètre à 734 nm (Amari et al., 2014).

L'acide ascorbique a été utilisé comme antioxydant standard et les activités d'inhibition ont été calculés selon l'équation également utilisée dans DPPH.

I.2 Résultats

I.2.1 Evaluations du pouvoir antioxydant des extraits d'*Atriplex halimus*

L'évaluation du pouvoir antioxydant des extraits d'*Atriplex halimus* a été réalisée par deux méthodes chimiques (le piégeage du radical libre DPPH, le piégeage de piégeage du radical-cation libre d'ABTS).

I.2.1.1 Evaluation de l'Activité anti radicalaire par piégeage du radical libre : DPPH

La valeur IC50 est la valeur qui correspond à la concentration de l'extrait (mg/ml), qui permet une inhibition de 50% des radicaux libres. En effet, la concentration IC50 la plus élevée est enregistrée pour l'extrait aqueux ($28,27 \pm 0,91$ mg/ml) comparativement à l'extrait méthanolique avec une IC50 de $25,28 \pm 1,16$ mg/ml. Ces valeurs sont supérieures à celle de l'acide ascorbique qui de l'ordre de $0,26 \pm 0,07$ mg/ml (**Tableau 14**) (**Annexe 4**).

I.2.1.2 Evaluation de l'Activité du piégeage du radical -cation libre d'ABTS

Les résultats expérimentaux obtenus ont montré que la concentration d'IC50 d'ABTS•+ des extraits aqueux et méthanoliques d'*A. halimus* sont de ($3,92 \pm 1,42$ et $5,46 \pm 0,18$ mg/ml, respectivement). Ces valeurs sont nettement supérieures à celle du standard qui de l'ordre de $0,15 \pm 0,09$ mg/ml (**Tableau 14**).

Tableau 14 : pouvoir antioxydant des différents extraits de *Atriplex halimus L*

Echantillons	IC50 DPPH (mg/ml)	IC50 ABTS (mg/ml)
Extrait méthanolique	$25,28 \pm 1,16$	$3,92 \pm 1,42$
Extrait Aqueux	$28,44 \pm 0,91$	$5,46 \pm 0,18$
Acide ascorbique	$0,26 \pm 0,07$	$0,15 \pm 0,09$

Les résultats obtenus révèlent que les différents extraits des parties aériennes d'*A. halimus* présentent une faible activité antioxydante par rapport à l'acide ascorbique.

I.3 Discussion

La capacité antioxydante est un terme utilisé dans les systèmes biologiques pour décrire l'action protectrice des composés contre la dégradation oxydative induite par les espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Pino et al., 2023). Il a été démontré que les ERO réduisent la sécrétion d'insuline par les cellules β - pancréatiques et favorisent la résistance à l'insuline et l'inflammation (Chang et al., 2010). Plusieurs métabolites secondaires ont été associés à la réduction du stress oxydatif provoqué par l'hyperglycémie chronique, ayant un effet protecteur contre les processus antidiabétiques et les associant ainsi à des effets antiinflammatoires et cicatrisants (AL-Ishaq et al., 2019; Gupta & Chhikara, 2018) ; De plus, les auteurs mentionnent que l'effet pharmaceutique pourrait être dû à la présence de composés bioactifs qui ont une capacité antioxydante encore plus efficace que d'autres substances comme l'alpha tocophérol (vitamine E) et l'acide ascorbique (vitamine C) (Fernandez & Ruiz, 2021), c'est pourquoi il est essentiel d'utiliser plus d'une approche pour déterminer le potentiel antioxydant des produits naturels (Diniz Do Nascimento et al., 2020). Certaines des méthodes analytiques permettant de détecter et de déterminer l'activité antioxydante font appel à des techniques spectrophotométriques via des mécanismes de transfert d'atomes d'hydrogène (TAH) et de transfert d'électrons simples (SET) (par exemple, DPPH et ABTS) (Flieger & Flieger, 2020; Sirivibulkovit et al., 2018).

Dans notre recherche, l'évaluation de l'activité antioxydante à l'aide des techniques DPPH et du test ABTS a révélé un mécanisme d'activité similaire pour les différents extraits. En effet, le choix de ces deux méthodes s'explique par leur simplicité, leur facilité de mesure des antioxydants, leur sensibilité et la nécessité d'un petit échantillon avec un temps relativement court (Hanapi, M. J., 2019).

Les propriétés antioxydantes des extraits de la partie aériennes d'*A. halimus* ont été exprimées en termes d'équivalents de l'Acide ascorbique à l'aide des courbes étalons. Ces résultats montrent que les concentrations d'IC₅₀ dans tous les extraits présentent des valeurs plus élevées par rapport à l'antioxydant standard, ce qui suggère une faible activité antioxydante (Adel Kadri, Zied Zarai, 2011) .

Nos résultats sont en accord avec les conclusions de (Souad et al., 2019), qui ont obtenu une valeur de CI₅₀ de 2.053 mg/ml. De même une autre étude menée à Béchar sur des extraits méthanoliques de l'*A. halimus L* a montré une activité antiradicalaire plus faible (Benhammou et al., 2014). D'autre part, selon (Benhammou et al., 2009; Khadidja et al., 2020), il est clairement démontré que les fractions méthanoliques de l'*A. halimus* présentent une activité antioxydante plus efficace que celle observée précédemment.

Dans ce même ordre d'idée, plusieurs études ont démontré que l'*A.halimus* avait la plus forte capacité de neutraliser les radicaux 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) et 2,20-azinobis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique acide (ABTS) (Bouaziz et al., 2021; Elbouzidi et al., 2022; Gattouche et al., 2020; Slama et al., 2018).

Ces variabilités du pouvoir antioxydant pourraient être expliquées par plusieurs facteurs tels que l'environnement, le niveau de stress, le stade de croissance et la partie sélectionnée de la plante, qui induisent des variations dans la structure et de la concentration des molécules actives synthétisés chez les plantes (Hussain et al., 2015). Par conséquent, il est nécessaire d'effectuer plusieurs tests d'activité antioxydante pour évaluer de manière globale l'effet antiradicalaire d'un extrait de ressource végétale (Cao & Prior, 1998).

Activités biologiques *in vivo*

Chapitre I : Etude de toxicité aigue

I. Matériel biologique et test de toxicité aigue

I.1 Matériel biologique

Les différentes études sont menées sur différents modèles animaux, notamment des rats Wistar de sexe masculin et féminin, ainsi que des souris femelles de souche NMRI et rat wistar fournies par l'Institut Pasteur d'Alger. Ces modèles ont été sélectionnés en raison de leurs similitudes métaboliques avec les êtres humains, de leur disponibilité, de leur petite taille, de leur nature relativement docile, de leur facilité à être utilisés dans les expérimentations et de leur courte durée de vie (Milhaud, 1987) (**Figure 24**).

La température de l'animalerie est maintenue à 25 °C avec un cycle d'éclairage de 12 heures de lumière/12 heures d'obscurité. Ils ont libre accès à l'eau du robinet *ad libitum* et à l'alimentation. Après une période d'adaptation, les animaux sont pesés, marqués et soumis à jeun, une nuit avant leur utilisation.

Des travaux expérimentaux ont été menés à l'UMAB conformément aux directives de l'Association Algérienne des Sciences Animales Expérimentales (ASEA).



Figure 24: Photos originales des animaux expérimentés ; (A) souris Albinos, (B) rats albinos

I.2 Etude de la toxicité aiguë d'extrait aqueux d'*Atriplex halimus*

I.2.1 Préparation des doses d'extraits de plantes

La toxicité aiguë par gavage a été étudiée à l'aide d'une sonde intra gastrique sur les souris et les rats des deux sexes.

La formule suivante a été utilisée pour déterminer les doses d'extraits à administrer de chaque animal (Nga, 2020).

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Dose mg/Kg} \times \text{Masse des animaux en Kg}}{\text{Concentration de la solution mère en mg/ml}}$$

I.2.2 Évaluation de toxicité aiguë de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* chez des souris

Le test de toxicité aiguë de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* a été évalué chez des souris wistar de 30 à 35 g (PC) conformément aux recommandations mentionnées dans le Guide de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE), lignes directrices 423. Ce test consiste à administrer des doses progressives (300 mg, 3 000 mg, 5 000 mg/kg de poids corporel) aux animaux est observé pour toute manifestation de toxicité, augmentation de l'activité locomotrice, salivation, convulsions, coma et mort. Ces observations sont faites régulièrement jusqu'à 24 heures.

À la fin des 14 jours d'expérimentation et après une nuit de jeun, les animaux ont été sacrifiés, des échantillons sanguins ont été prélevés pour le dosage de quelques paramètres biochimiques (transaminases SGOT et SGPT, créatinine et urée), et hématologiques (une numération formule sanguine). Les organes tels que le foie et les reins ont été conservés dans du formol à 10 % pour l'étude histopathologique (Azam et al., 2020).

I.2.3 Évaluation de toxicité aiguë de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* chez des rats

Ce protocole recommande l'utilisation d'animaux pour la prise unique d'une dose limite de 5000 mg/kg par voie orale (OCDE, 2002). La toxicité aiguë de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* a été évaluée chez des rats wistar de 280 et 300 g de poids corporel (PC). Ils ont été répartis en deux groupes de 5 rats chacun, groupe pour les animaux témoins et groupe pour les animaux traités, ils ont été mis à jeun tout en recevant uniquement de l'eau. Les animaux ont été randomisés. Le groupe témoin a reçu de l'eau distillée et les rats traités ont reçu l'extrait aqueux d'*A.halimus* a la dose de 5 000 mg/kg.

Après le gavage de l'extrait, les animaux ont été observés pendant : 30 et 60 minutes afin de déceler des signes éventuels de toxicité puis quotidiennement pendant 14 jours, leur poids corporel a été surveillé durant la période d'expérimentale, alors que les paramètres hématologiques, biochimiques du sang et l'étude histologique des reins et des foies ont été évalués à la fin de l'expérience.

I.2.4 Prélèvement sanguin et mesure des paramètres biologiques

I.2.4.1 Les prélèvements sanguins

Après la période d'expérimentation, les animaux ont été sacrifiés par décapitation à l'aide d'un matériel stérile. Pour l'analyse des paramètres biochimiques, le sang a été collecté dans des tubes héparines et centrifugé à 2000 tr/min pendant 5 minutes afin de séparer le plasma des cellules. Le plasma ainsi obtenu a été prélevé et mis dans des tubes secs et transportés dans une glacière au laboratoire pour l'analyse.

Pour la numération de la formule sanguine, le sang a été prélevé immédiatement dans des tubes avec anticoagulant EDTA et envoyé au service d'analyse clinique de l'hôpital Sidi LAKHDAR de MOSTAGANEM. Ces analyses ont été réalisées dans les 6 heures suivant le prélèvement sanguin.

I.2.4.2 Les paramètres biochimiques et hématologiques

À partir de ces prélèvements, L'évaluation de l'influence de notre extrait sur les différents métabolismes et organe cible a été déterminé par les différents paramètres biologiques suivantes :

I.2.4.2.1 Dosage des paramètres biochimiques

Le dosage des marqueurs biochimiques a été réalisé au niveau du laboratoire d'analyses médicales à l'aide d'un analyseur de biochimie semi-automatique (**Mindray BA88A**) selon les techniques suivantes :

Pour la quantification du glucose, la méthode utilisée était l'hexokinase, pour la quantification de l'urée, la méthode colorimétrique de Berthelot a été utilisée (Taylor & Vadgama, 1992) et pour la détection de la créatinine, la méthode de Jaffé a été utilisée (Delanghe & Speeckaert, 2011; Jaffe, 1886). Pour la détermination des enzymes (alanine aminotransférase (ALT), aspartate aminotransférase (AST), phosphatase alcaline (PAL)), la méthode cinétique IFCC a été utilisée selon le principe décrit par (Schumann et al., 2002).

I.2.4.2.2 Dosage des paramètres hématologiques (FNS)

L'hémogramme a été déterminé à l'aide d'un système automatique hématologique (**GENIUS KT-6400**). La mesure a été basée sur les 20 paramètres suivants : Globules blancs ou leucocytes (WBC), Lymphocytes (LYM #), cellules de taille moyenne (MID #), granulocyte (GRAN #),

pourcentage de lymphocyte (LYM%), pourcentage de cellules de taille moyenne (MID%), pourcentage de granulocyte (GRAN%), Globule rouges ou érythrocyte (RBC), Concentration d'hémoglobine (HGB), hématocrite (HCT), volume globulaire moyen(érythrocytes) (VGM), Concentration moyenne d'hémoglobine(CMH), Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), écart type de la largeur de distribution des globules rouges (RDW – SD), le coefficient de variation du volume cellulaire des érythrocytes (RDW – CV), plaquette (PLT), volume moyen de plaquette (MPV), Largeur de distribution des plaquettes (PDW), plaquettocrite (PCT), taux de plaquettes à grandes cellules (P-LCR).

I.2.4.3 Analyse macroscopique des organes

Les organes des animaux ont été observés, prélevés et rincés avec une solution saline à 0,9 %, en essayant d'enregistrer leurs photos le plus rapidement possible (**Figure 25**).

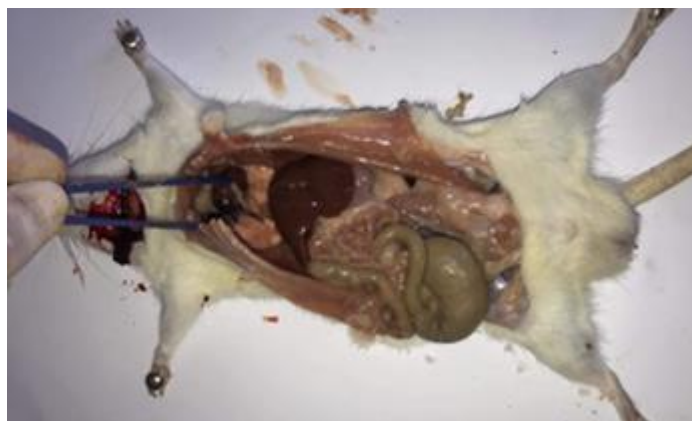


Figure 25 : Sacrifice et prélèvement des différents organes.

I.2.4.4 Analyses histologiques par coloration à l'hématoxyline-éosine

Les études histologiques par microscopie optique ont été analysées selon les protocoles de traitement histologique standard (Boukeng et al., 2018).

I.2.4.4.1 Macroscopie

Les organes prélevés ont été coupés en fragments, Ensuite, ils ont été placés dans des cassettes d'inclusion qui étaient traitées par plusieurs produits et dans plusieurs bacs comme

I.2.4.4.2 Imprégnation (circulation)

I.2.4.4.2.1 Déshydratation

Tout d'abord, les échantillons ont été déshydratés avec un gradient d'éthanol (3 minutes à 95 % et 2 x 3 minutes à 100 %).

I.2.4.4.2.2 Substitution

Ensuite, les échantillons ont été clarifiés avec des bains de xylène en effectuant deux changements de 50 minutes.

I.2.4.4.2.3 Imprégnation

Après cela, les échantillons ont été incorporés dans de la paraffine liquide à 60°C, où deux changements de 60 minutes sont effectués afin d'éliminer complètement les traces de xylène.

I.2.4.4.3 Inclusion et enrobage

Une fois l'échantillon inclus, il est placé dans un moule en acier inoxydable en forme de cube où le tissu est orienté et la paraffine peut se solidifier à température ambiante. Les pièces réséquées ont été conservées dans un congélateur à -15°C.

I.2.4.4.4 Microtomie

À l'aide d'un microtome à lame de modèle (micros razor), des coupes en paraffine de 4 µm d'épaisseur ont été réalisées, afin que chaque coupe de tissus obtenus ensuite être étalée sur des lames de verre. Une fois le processus d'assemblage terminé, ils ont été placés dans une étuve à 37°C et laissés sécher pendant au moins une journée.

I.2.4.4.5 Coloration

I.2.4.4.5.1 Déparaffinage

Les coupes de tissus ont été déparaffinées avec des bains de xylène en deux étapes de 10 et 8 minutes.

I.2.4.4.5.2 Réhydratation

Une fois déparaffinés, les échantillons ont été réhydratés dans une chaîne de lavages séquentiels à l'éthanol d'échelle décroissante (2 x 3 minutes à 100 %, 2 minutes à 80 % et 2 minutes à 70 %), suivis d'un lavage de 10 minutes avec de l'eau distillée.

I.2.4.4.5.3 Coloration

La coloration à l'hématoxyline-éosine a été utilisée pour déterminer les paramètres histologiques généraux. Pour ce faire, les coupes de tissus ont été incubées dans de l'hématoxyline de Harris pendant 3 minutes, lavées à l'eau courante pour fixer la tache pendant 5 minutes, suivis de deux lavages rapides de l'eau acidifié 1%, puis trempés 2 à 3 fois dans une solution de carbonate de lithium à 1%, après quoi elles ont été lavées à l'eau courante pour éliminer l'excès de coloration. Celui-ci a ensuite été contre-coloré avec des bains d'éosine (1% d'éosine dans d'éthanol à 96%) pendant 8 minutes. Après cela, les échantillons ont été déshydratés dans des concentrations croissantes d'éthanol (75 %, 96 % et 100 %), rincés au xylène et recouverts de lamelles en utilisant du baume du Canada (PanReac Química).

I.2.4.4.6 Montage

Les échantillons ont ensuite été fixés avec le milieu de montage Eukitt (ORSAtec GmbH, Bobingen, Allemagne).

I.2.4.4.7 Lecture microscopique

Enfin, les échantillons ont été photographiés avec un photomicroscope (OPTIKA microscope, Italie), et les images ont été traitées à l'aide du logiciel (Motic Images Plus 2.0).

I.3 Résultats

I.3.1 Etude de la toxicité aigüe de l'*Atriplex halimus* chez les souris

I.3.1.1 Effet toxique de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* sur quelques paramètres morphologiques

Durant toute la période du traitement, les souris traitées aux doses de 300 mg/kg, 3 000 mg/kg et 5 000 mg/kg de l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* n'induit aucun symptôme de toxicité aigüe. Le comportement des souris reste normal et comparable à celui des souris témoins (**Tableau 15**). La dose létale 50 (DL50) est donc supposée être supérieure à la dose de 5 000 mg/kg.

Tableau 15 : Effet toxique de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* sur quelques paramètres morphologiques chez les souris durant la période d'expérimentation (14 jours).

Paramètres morphologiques	Traitements			
	Eaux distillé	Extraits aqueux aux Doses (mg/kg de P.C)		
		300 mg /kg	3 000 mg /kg	5 000 mg /kg
Mobilité	N	N	N	N
Agressivité	N	N	N	N
Tremblement	A	A	A	A
Sommeil	A	A	A	A
Convulsions	A	A	A	A
Détresse respiratoire	N	N	N	N
Vomissement	A	A	A	A
Aspect des poiles	N	N	N	N
Etat des selles	N	N	N	N
Vigilance	N	N	N	N
Décès	A	A	A	A

A : absent ; N : normal ;

I.3.1.2 Effet de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* sur la masse corporelle des souris

D'après ces résultats, aucune différence significative de l'évolution pondérale n'a été observée chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de l'*A. halimus* aux doses 300 mg/kg, 3000 mg /kg et 5 000 mg/kg par rapport aux souris témoins non traités (**Figure 26**).

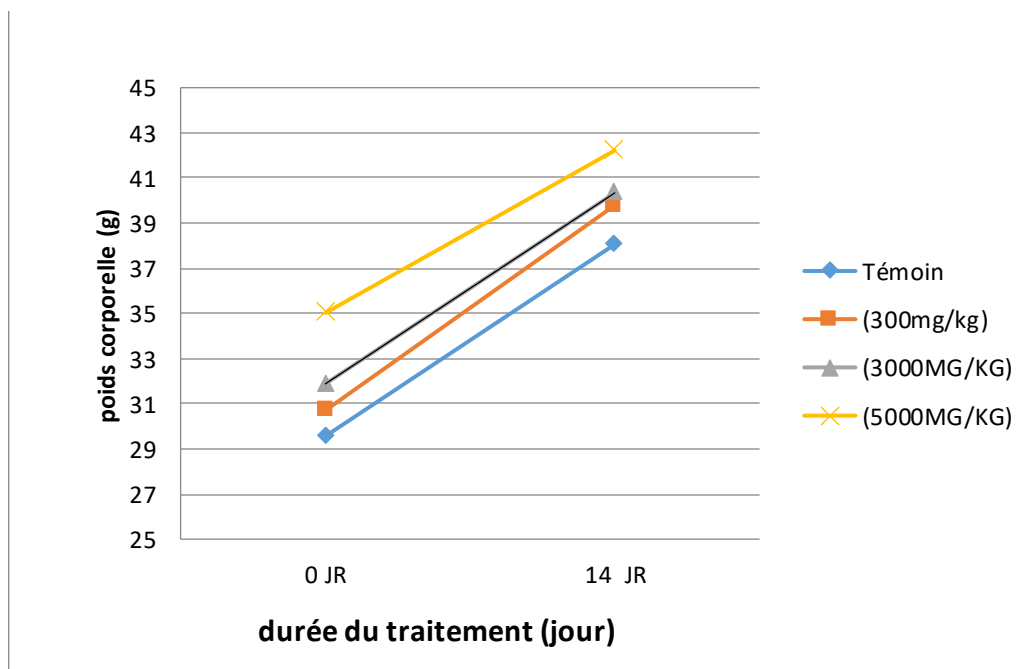


Figure 26 : Poids corporel des souris traitées par l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus*. *L.* Les résultats sont exprimés en moyenne \pm ET (n=03 animaux par groupe). Les comparaisons se font entre le groupe témoin A et le lot B traité à 5000 mg/kg de p. c. d'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus*. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

I.3.1.3 Effet de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* sur les paramètres biochimiques chez les souris

L'extrait aqueux de l'*A. halimus* n'a entraîné aucune modification significative dans le taux de la créatinine, d'urée et des transaminases SGOT et SGPT, de phosphatase alcaline dans les lots traités aux doses 300mg/Kg, 3 000 mg/Kg et 5 000 mg/Kg en comparaison avec le lot témoin (**Tableau 16**).

Tableau 16 : Effet de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* sur les paramètres biochimiques chez les souris après 14 jours de traitement.

Paramètres biochimique	Unité	Traitement			
		Témoin	Extraits d' <i>Atriplex halimus</i>		
			300 mg /kg	3 000 mg /kg	5 000 mg /kg
Urée	g /l	0,44±0,03	0,45 ± 0,07	0,46 ± 0,03	0,43± 0,01
Créatinine	mg/l	6,28 ±0,71	6,43 ± 2,06	6,06 ± 0,42	5,98± 0,97
ASAT	UI/l	73,66 ± 15,69	74,33 ± 11,93	68,5 ± 7,77	72,33± 5,85
ALAT	UI/l	44,33 ± 5,03	41,5 ± 7,77	40,33± 6,50	46,00 ± 6,24
PAL	UI/l	213,00 ± 28,82	209,5 ± 41,77	205,00 ± 18,34	214,66± 24,58

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± ET (n=03 animaux par groupe). *p<0,05,

p<0,01, *p<0,001 ont été considérés comme significatifs par rapport au groupe témoin.

I.3.1.4 Analyse macroscopique des organes prélevés (foie et reins)

L'examen macroscopique des organes étudiés (le foie, les reins) n'a révélé aucune anomalie morphologique, ni présence d'hémorragie, d'œdème, de ganglions ou d'hypertrophie qui pourraient être attribuées à l'administration de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* (**Figure 27**).

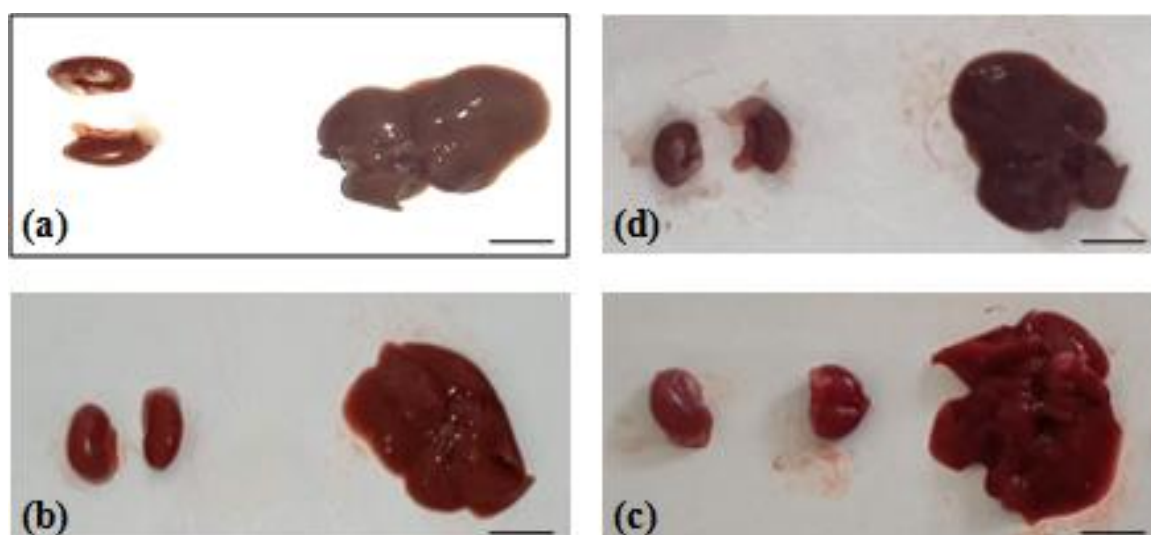


Figure 27 : Aspect macroscopique des organes (rein et foie) prélevés, (a) témoin, (b) traités avec 300 mg/kg d'extrait, (c) traités avec 3 000 mg/kg d'extrait, (d) traités avec 5 000 mg/kg d'extrait.

I.3.1.5 Effets toxiques de l'extrait aqueux l'*Atriplex halimus* sur les tissus hépatiques et rénaux

I.3.1.5.1 Étude histologique du rein et foie

L'évaluation histopathologique des organes vitaux ; foie et rein (**Figure 28 et 29**) de souris traitées avec l'extrait aqueux des parties aériennes d'*A.halimus* aux doses (300, 3 000 et 5 000 mg/kg) n'a montré aucun changement macroscopique ou histologique pertinent. Cependant, le foie a montré architecture normale et aucun signe de lésion ; le rein a montré glomérules adéquats et tubules normaux.

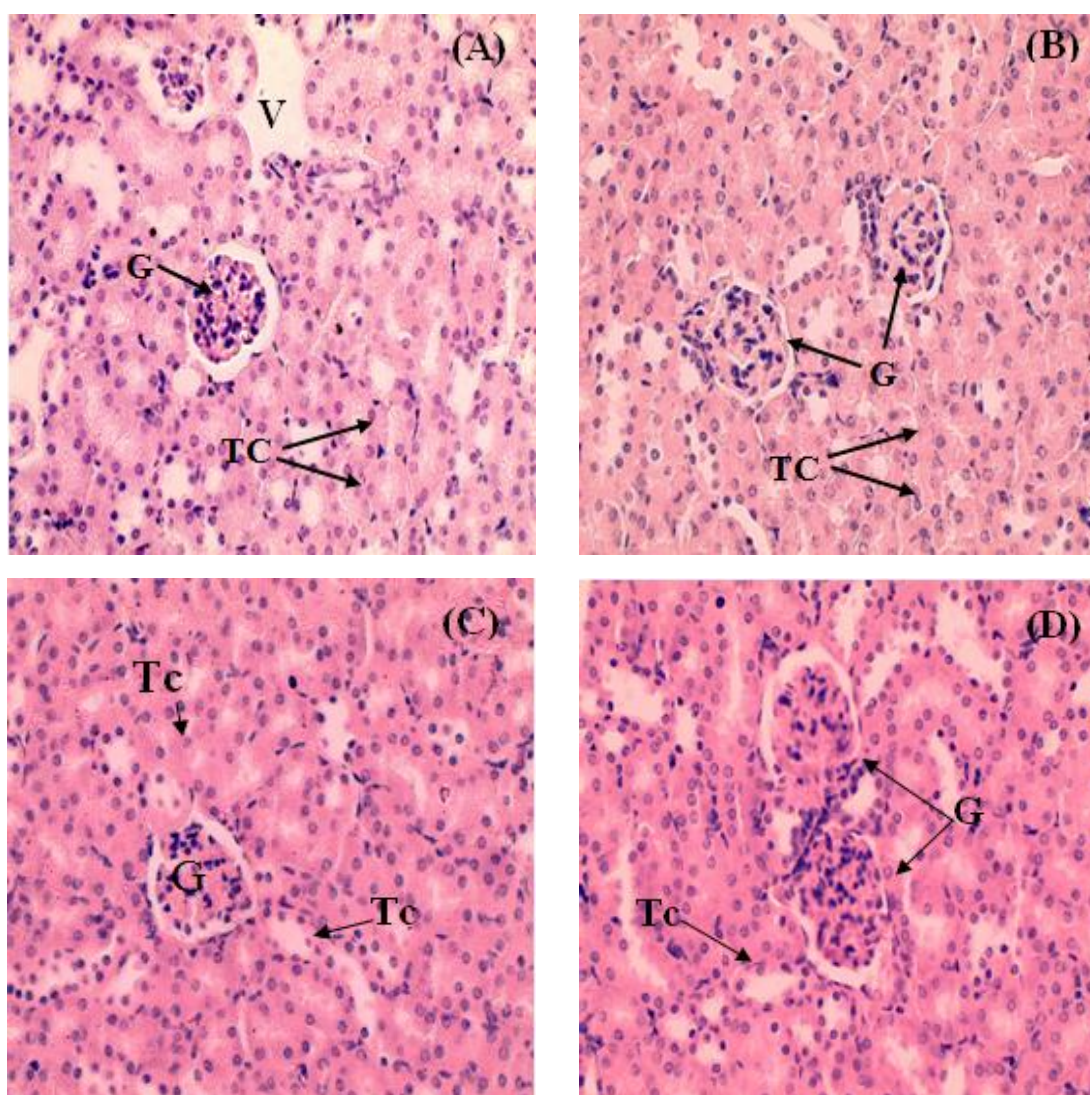


Figure 28 : Photographies de coupe histologique des tissus rénales de souris témoin et souris traité par l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* pendant 14 jours (Hématoxyline-éosine X 400). G: Glomérule, TC: Tubes contournés; (A) : souris témoin; (B), (C), (D) : souris traités à l'extrait aqueux des parties aériennes d'*A.halimus* aux doses respectives de 300, 3 000 et 5 000 mg/kg.

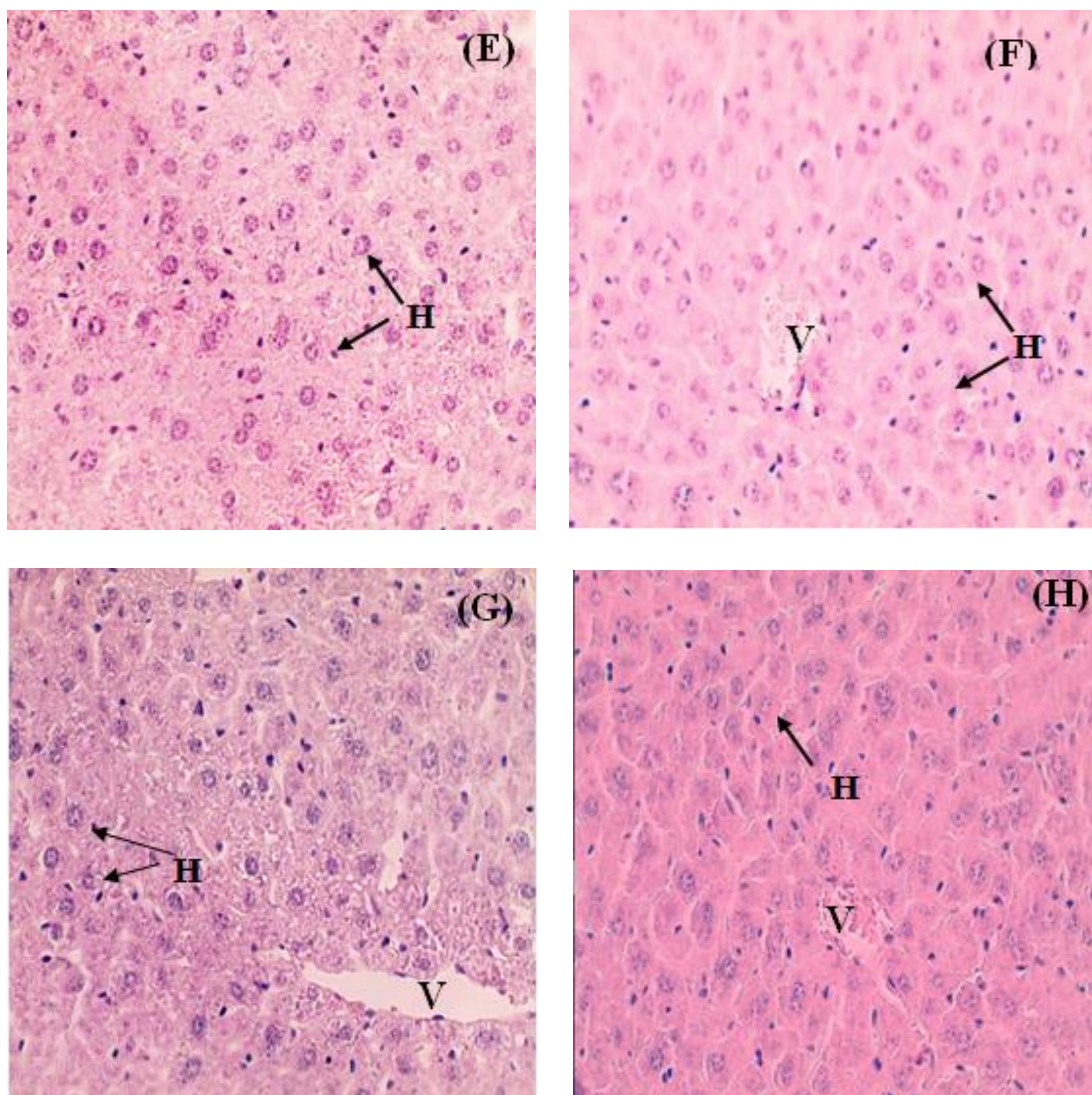


Figure 29 : photographies de coupe histologique des tissus hépatiques de souris témoin et souris traité par l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* pendant 14 jours (Hématoxyline-éosine X 400). V: Veinule Centrobullaire (hépatique) ; H : Hépatocyte binucléé; (E) : souris témoin ; (F), (G), (H) : souris traités à l'extrait aqueux des parties aériennes d'*A.halimus* aux doses respectives de 300, 3 000 et 5 000 mg/kg.

I.3.2 Etude de la toxicité aigüe de l'*Atriplex halimus* chez les rats

I.3.2.1 Effets toxiques de l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* sur quelques paramètres morphologiques

L'administration orale de l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 5 000 mg/kg aux rats n'induit aucun symptôme de toxicité aigüe au cours d'observation (de comportement des animaux, mort, coma...) (**Tableau 17**). La dose létale 50 (DL50) est donc supposée être supérieure à la dose testée.

Tableau 17 : Effet toxique de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* sur quelques paramètres morphologiques chez les rats durant la période d'expérimentation (14 jours).

Paramètres morphologiques	Traitements	
	Eaux distillé	Extraits aqueux (5 000 mg kg)
Mobilité	N	N
Agressivité	N	N
Tremblement	A	A
Sommeil	A	A
Convulsions	A	A
Détresse respiratoire	N	N
Vomissement	A	A
Aspect des poiles	N	N
Etat des selles	N	N
Vigilance	N	N
Décès	A	A

A : absent ; N : normal ;

I.3.2.2 Effet de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* sur la masse corporelle des rats

Après l'administration orale de l'extrait aqueux de l'*A. Halimus* à la dose unique de 5 000 mg/kg de poids corporel. Les rats ont présenté une masse corporelle de $270,68 \pm 2,64$ g statistiquement identique à celle des rats du groupe témoin non traité qui était de $273,8 \pm 2,21$ g au quatorzième jour d'expérimentation (**Figure 30**).

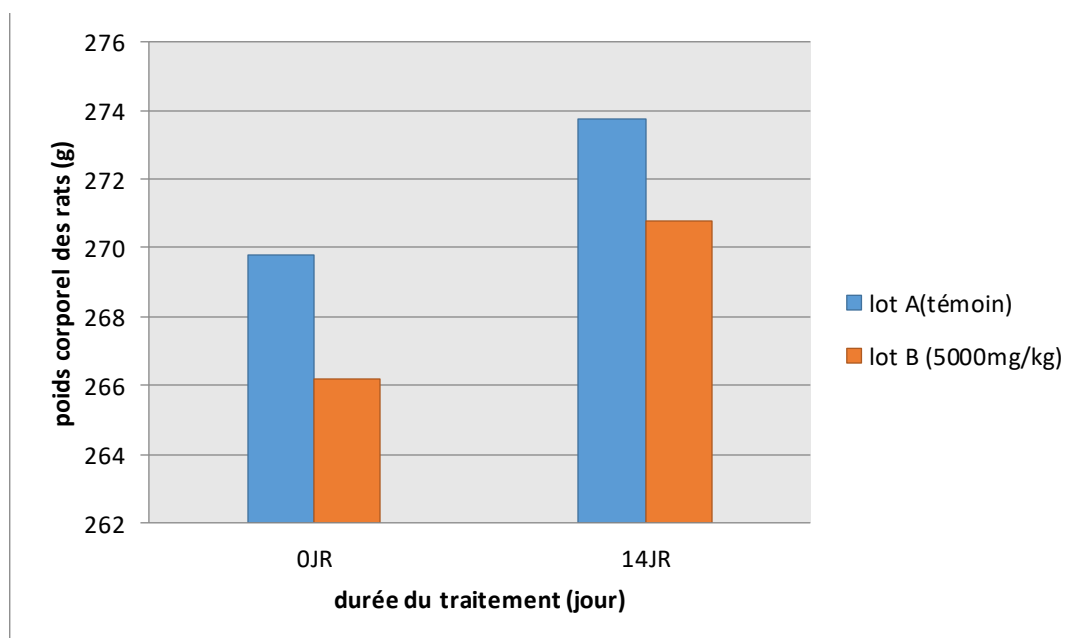


Figure 30 : Effet de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus*. *L* sur l'évolution du poids corporel chez les rats. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm ET (n=03 animaux par groupe). Les comparaisons se font entre le groupe témoin A et le lot B traité à 5000 mg/kg de p. c. d'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus*. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

I.3.2.3 Effet de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* sur les paramètres hématologiques chez les rats

L'analyse hématologique n'a montré aucune variation significative ($p > 0,05$) du taux des paramètres des lignées érythrocytaire ; leucocytaire (GB, lym, Neut) et thrombocytaires (PLT, MPV, PDW, PCT, P-LCR) dans les groupes traités à la dose de 5 000 mg/kg par rapport au témoin pendant 14 jours (**Tableau 18**).

Tableau 18 : Effet de l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* sur les paramètres hématologiques des rats après 14 jours de traitement par voie orale.

Paramètre hématologique	Unité	Traitement	
		(A)Témoin	(B) Extraits d' <i>A. halimus</i> 5000mg/kg
Globules blancs	10 ³ /ul	8,95±0,21	8,13 ± 1,88
Lymphocytes %	%	67,65±10,25	71,56 ± 0,60
MID %	%	8,15 ± 0,35	6 ± 0,78
Neutrophiles %	%	24,2 ± 9,89	22,43 ± 0,49
Lymphocytes #	10 ³ /ul	6,05 ± 0,77	5,8 ± 1,3
MID #	10 ³ /ul	0,75 ± 0,07	0,5 ± 0,17
Neutrophiles #	10 ³ /ul	2,15 ± 0,91	1,83 ± 0,41
Globules Rouges	10 ⁶ /ul	6,565 ± 0,37	6,68 ± 0,06
Hémoglobine	g/dl	13,9 ± 0,42	14,66 ± 0,65
Hématocrite	%	37,9 ± 0,56	38,03 ± 1,11
VGM	fl	57,95 ± 4,17	57 ± 1,13
TCMH	Pg	21,1 ± 0,56	21,09 ± 0,75
CCMH	g/dl	36,65 ± 1,62	38,5 ± 0,78
RDW – SD	fl	27,85 ± 2,61	27,26 ± 1,09
RDW – CV	%	12,95 ± 0,35	12,9 ± 0,78
PLT	10 ³ /ul	406 ± 5,65	426,66 ± 20,20
MPV	fl	7,05 ± 0,21	7,13 ± 0,28
PDW	%	8,55 ± 0,21	8,73 ± 0,28
PCT	%	0,275± 0,01	0,3 ± 0,02
P-LCR	%	7,85 ± 2 ,75	8,8±1,4

Les résultats sont exprimés en moyenne ± ET (n=03 rats par groupe). Les comparaisons se font entre le groupe témoin A et le lot B traité à 5000 mg/kg de p. c. d'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus*. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

I.3.2.4 Effet de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* sur les paramètres biochimiques chez les rats

Le tableau 19 indique l'influence de l'extrait aqueux de la partie aérienne de l'*Atriplex halimus* à la dose unique 5 000 mg/kg de pc sur le taux de la glycémie, les enzymes hépatiques (TGO, TGP, PAL), la créatinine et l'urée.

Les résultats montrent que l'extrait n'a entraîné aucun changement significatif ($p > 0,05$) sur l'activité enzymatique des transaminases SGOT et SGPT ; de la glycémie et de la créatinine chez les rats traités avec l'extrait à la dose de 5 000 mg/kg de pc par rapport aux rats témoins. Cependant, une augmentation non significative du taux de phosphatase alcaline (PAL) et d'urée a été observée dans le groupe traité par rapport le groupe témoin, avec une p-value $> 0,05$.

Tableau 19 : Effet de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* sur les paramètres biochimiques des rats après 14 jours de traitement par voie orale

Paramètres biochimique	Unité	Traitement	
		Témoin (A)	<i>Atriplex halimus</i> 5000 mg/kg (B)
Glycémie à jeun	g /l	1,07±0,23	1,09±0,23
Urée	g /l	0,50±0,05	0,54± 0,04
Créatinine	mg/l	6,28± 0,71	6,43± 0,13
ASAT	UI/l	126,5± 9,89	130,00± 7,77
ALAT	UI/l	65,75 ± 9,17	65,5± 6,35
PAL	UI/l	369±29,69	383±20,50

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm ET (n=03 animaux par groupe). Les comparaisons se font entre le groupe témoin A et le lot B traité à 5000 mg/kg de p. c. d'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus*. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

I.3.2.5 Effets toxiques de l'extrait aqueux l'*Atriplex halimus* sur les tissus hépatiques et rénaux des rats

I.3.2.5.1 Analyse macroscopique des organes prélevés (foie et reins)

L'observation macroscopique des organes vitaux des rats ayant reçu une dose de 5 000 mg/kg de l'extrait n'a montré aucune anomalie de couleur ou de texture par rapport aux organes du groupe témoin (**Figure 30**).

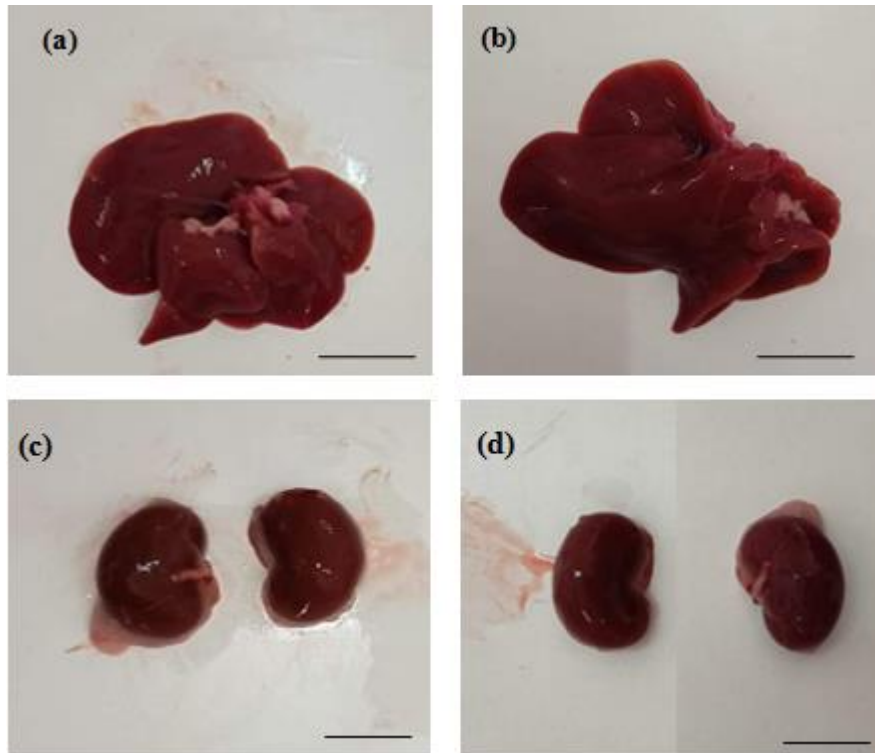


Figure 30 : Aspect macroscopique des organes prélevés (a) foie témoin, (b) foies traités avec 5000mg/kg d'extrait, (c) rein témoin, (d) reins traités avec 5 000 mg/kg d'extrait.

I.3.2.6 Analyse macroscopique des organes prélevés (foie et reins)

I.3.2.6.1 Étude histologique du rein

Les résultats histopathologiques de l'architecture du rein des animaux témoins et des animaux traités avec l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* sont presque les mêmes, avec une morphologie normale du parenchyme rénal, une capsule glomérulaire, l'espace glomérulaire, tube contourné proximal, les podocytes, capsule de Bowman et les noyaux du tube étaient bien visibles et distincts (**Figure 31**).

I.3.2.6.2 Étude histologique du foie

L'examen histopathologique du foie des animaux traités avec l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* et les animaux témoins, montrent une architecture normale du parenchyme hépatique, avec une veine centrolobulaire et des cellules hépatiques bien distincts (**Figure 32**).

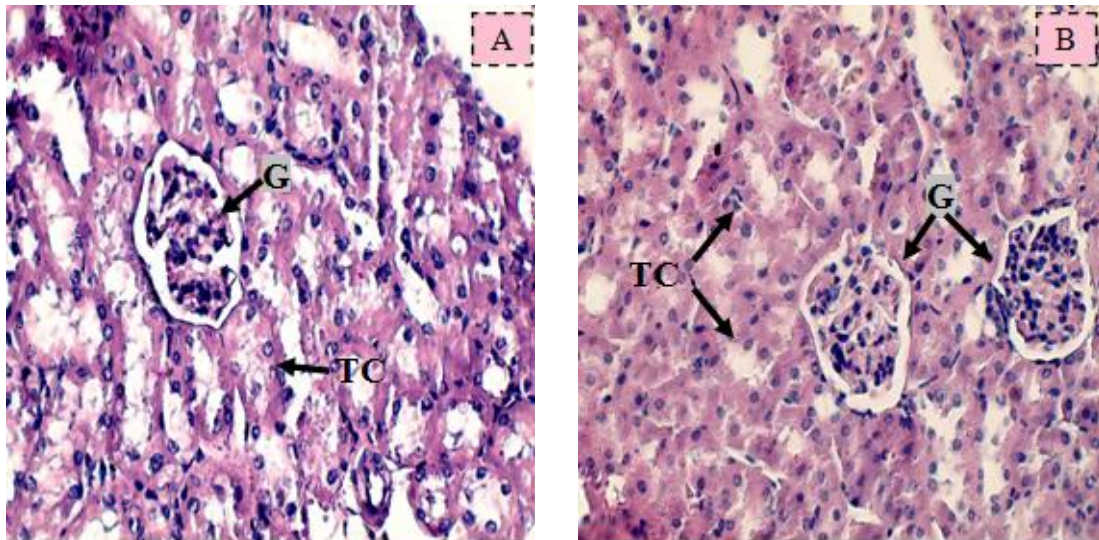


Figure 31 : Photographies de coupe histologique des tissus rénales des rats témoins et rats traités par l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* pendant 14 jours (Hématoxyline-éosine X 400). G: Glomérule, TC: Tubes contournés; A : Rats témoins ; B : rats traités par l'extrait aqueux à la dose 5 000 mg/kg.

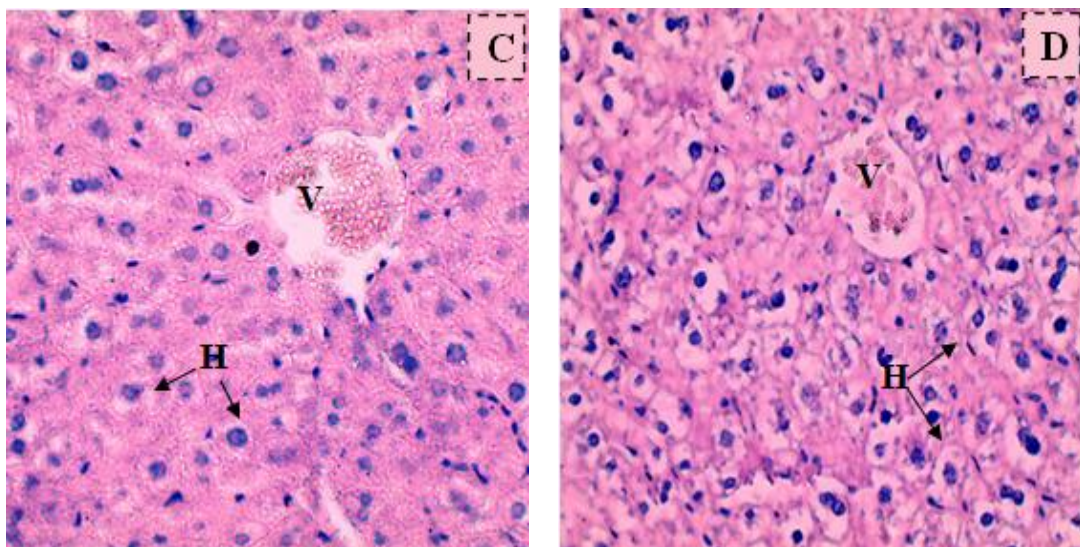


Figure 32: Photographies de coupe histologique des tissus hépatiques des rats témoins et rats traité par l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus* pendant 14 jours (Hématoxyline-éosine X 400). V : Veinule Centrobullaire; H: Hépatocyte; C : Rats témoins ; D : rats traités par l'extrait aqueux à la dose 5 000 mg/kg.

I.4 Discussion

Dans le dépistage des produits naturels pour l'activité pharmacologique, l'évaluation de la toxicité aigüe est la première étape qui doit être réalisée. Pour cela, l'étude actuelle a été entreprise pour évaluer et se concentrer sur la toxicité aigüe de l'*A. halimus* dans deux modèles animaux (rats albinos et souris wistar).

La détermination de la DL50, accompagnée de l'observation du comportement général des animaux, est un paramètre critique pour détecter les premiers signes de toxicité (Lima et al., 2017). La surveillance du poids corporel des animaux de laboratoire est généralement des indicateurs de toxicité après l'administration de médicaments ou de produits chimiques (Teo et al., 2002). L'évaluation de la toxicité des extraits végétaux dépend grandement de l'analyse des fonctions du foie et des reins, étant donné leur importance vitale pour l'organisme (Kpemissi et al., 2020; Olayode et al., 2020). Par conséquent, des analyses hématologiques (FNS) et biochimiques sériques (ALAT, ASAT, PAL, l'urée et la créatinine) ont été réalisées afin de détecter toute altération potentielle des fonctions hépatiques et rénales causées par l'administration orale des extraits. Ces paramètres sont des bons indicateurs pour l'évaluation de la toxicité hépatorénale (X. Chen et al., 2016).

Dans la présente étude, les souris traitées avec l'extrait aqueux des parties aériennes de l'*A. halimus* aux doses de 300, 3 000 et 5 000 mg/kg (**Tableau 15**), ont survécu et n'ont montré aucun signe de toxicité sur une période de 14 jours après l'administration orale.

Concernant l'évaluation de la variation des poids corporels des souris, il n'y a pas eu de différence significative $P > 0,05$ (**Figure 26**) entre les poids initiaux des groupes traités aux différentes doses de 300 mg/kg, 3 000 mg/kg et 5 000 mg/kg d'extraits aqueux de l'*A. halimus*, pendant la durée de l'étude, en plus de la courbe de croissance des animaux du groupe témoin, se situaient dans les paramètres établis. On considère que le poids corporel est un facteur pertinent puisqu'une réduction de 10 % de son poids initial est considérée comme significative des dommages causés à l'organisme par les composés administrés (Olayode et al., 2020; Ramesh et al., 2007). De même, l'analyse biochimique n'a révélé aucune modification significative des paramètres déterminés chez les souris traitées avec différentes doses de l'extrait aqueux de l'*A. halimus*. En outre, les résultats de cette enquête ne montrent pas de changements macroscopiques observables dans les organes examinés qui ne suggèrent pas de toxicité en raison de l'absence de signes cliniques évidents indiquant une toxicité.

D'après (Lulekal et al., 2019), l'analyse histologique des organes et des tissus reste le moyen le plus fiable pour évaluer les anomalies histopathologiques associées au traitement. Les résultats présentés dans les figures (**28** et **29**), montrent clairement l'absence de toute changements pathologiques de la biopsie hépatique et rénales des animaux traités avec différentes doses de

l'extrait aqueux de l'*A.halimus* durant le traitement. Cette constatation suggère l'absence de dommages hépatiques, de dysfonctionnement des voies biliaires ou de perturbations dans la sécrétion et l'élimination.

La détermination de la toxicité aiguë à une dose unique de 5000 mg/kg d'extraits aqueux d'*A.halimus* chez les rats (**Tableau 17**) n'a induit aucun cas de décès et n'a montré aucun signe indicatif de toxicité.

Les paramètres biochimiques et hématologiques analysés dans les rats lors de l'administration d'extrait aqueux d'*A.halimus* à la dose de 5 000 mg/kg n'ont pas montré de différences significatives ($P < 0,05$), par rapport au groupe témoin (**Tableau 16**), et les valeurs obtenues se situaient dans la fourchette établie en termes de sexe, d'âge et du type de souche (Vigneshwar et al., 2021). De plus, l'analyse histopathologique des rats traités avec l'extrait aqueux des parties aériennes de l'*A.halimus* à une dose unique de 5 000 mg/kg (**figures 32 et 33**), elles n'ont pas présenté de modifications cellulaires microscopiquement visibles au niveau des organes hépatiques et rénaux. Ceci est important, car le fait de ne pas présenter de dommages à des doses élevées dans le foie et les reins pourrait être dû aux métabolites phytochimiques présentes dans cette plante qui ont des propriétés néphro-hépatoprotectrice.

Les conclusions de cette étude concordent avec celles menées par (Chikhi et al., 2014), qui ont examiné la toxicité aiguë de l'extrait de l'*A.halimus* et ne montre pas d'effets toxiques aux doses testées. En revanche, des recherches réalisées par (Zeghib & Boutlelis, 2019) montrent que l'extrait d'*Atriplex halimus* pourrait avoir un effet néphroprotecteur chez ces animaux. Dans un article ultérieur, (Zeghib & Boutlelis, 2021), ont constaté que l'administration d'*Atriplex halimus* peut réduire (ou prévenir complètement) plusieurs effets indésirables hépatiques induits par la toxicité de benzène. Au cours de ces études, une réduction des enzymes hépatiques ALAT, ASAT, PAL et LDH a été observée après le traitement (Zeghib & Boutlelis, 2021).

Chapitre II

Activité antidiabétique

II. Activité antidiabétique

II.1 Matériel et méthode

II.1.1 Préparation des extraits

Un gramme de partie aérienne séchées d'*Atriplex halimus* a été bouilli dans 100 ml d'eau distillée pendant 10 min et centrifugé plusieurs fois et filtré par la suite, l'extrait a été préparé quotidiennement avant traitement selon l'usage traditionnel de cette plante contre le diabète.

II.1.2 Répartition des lots

Des rats femelles adultes, pesant environ (140-160) grammes, de la souche Wistar ont été utilisés. Au total, 50 rats ont été acquis pour l'étude, subdivisés au hasard en cinq groupes de dix rats chacun. Cette étude a été réalisée de juin, juillet à août. Le traitement par l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* par voie orale quotidiennement le matin même heure ; après sept jours de l'injection de Streptozotocine (installation de diabète).

Groupe C : Groupe témoin recevant une solution de l'eau distillé par voie orale (véhicule).

Groupe NT : Rats normaux traités avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 200 mg/kg PC.

Groupe D : Rats diabétiques non traités.

Groupe D100 : Rats diabétiques traités avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 100 mg/kg de poids corporel.

Groupe D200 : Rats diabétiques traités avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 200 mg/kg PC.

II.1.3 Induction du diabète chez le rat

Le diabète a été induit chez les rats par une seule injection intrapéritonéale (I.P) de streptozotocine (STZ, Sigma chemical .Aldrich) à une dose de 80 mg/kg de pc. Fraîchement solubilisé dans du tampon citrate froid 0,1 M pH 4,5 (Furman, 2015). Immédiatement et pendant les premières 24 heures, les animaux ont reçu une solution de glucose à 5 % pendant la nuit pour prévenir l'hypoglycémie (Wu & Huan, 2008), 48 heures plus tard, des échantillons de sang ont été prélevés dans la veine caudale par une coupe minimale et les niveaux de glucose sanguin ont été déterminés à l'aide d'un appareil Accu-Chek Performa® pour confirmer le développement du diabète. Les rats qui présentaient une hyperglycémie (taux de glucose sanguin > 300 mg/dl) ont été utilisés dans l'expérience.

II.1.4 Mesure des paramètres physiologiques :

L'effet antidiabétique de l'extrait aqueux de feuilles d'*Atriplex halimus.L* chez les rats a été déterminé en mesurant chaque semaine les niveaux de glucose plasmatique à jeun et les poids corporels. La consommation d'eau a été déterminée quotidiennement (mL). Les triglycérides sériques, le cholestérol total et les enzymes hépatiques (sérum glutamique oxaloacétate transaminase (SGOT) et sérum glutamique pyruvate transaminase (SGPT), phosphatase alcaline (PAL) ont été déterminés aux jours 14 et 42 après l'administration de l'extrait. Les animaux ont été divisés en deux groupes, le groupe 14 sacrifié par décapitation au jour quatorze et le groupe 42 sacrifié par décapitation après quarante-deux jours.

II.1.5 Etude histologique :

Deux rats ont été sélectionnés au hasard dans chaque groupe pour des investigations histopathologiques aux jours 14 et 42. Des échantillons de tissus ont été prélevés, le pancréas a été fixé dans des récipients contenant 10% de solution formaldéhyde pour être traités histologiquement selon le protocole décrit par (Boukeng et al., 2018) (voire Chapitre I, page 64-66).

II.1.6 Analyses statistiques

Pour les résultats numériques, une analyse de variance unidirectionnelle (ANOVA) avec des comparaisons de test t de deux variances a été réalisée à l'aide de XLSTAT et tous les graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Microsoft Office 2007. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm SEM. Les valeurs de $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ ont été considérés comme significatifs (*), très significatifs (**), et hautement significatifs (***) respectivement.

II.2 Résultats

II.2.1 Activité antidiabétique de l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus. L* chez les rats rendus diabétiques par le Streptozotocine

II.2.1.1 Effet de l'extrait aqueux de l'*A.halimus* sur les paramètres physiologiques

Les résultats de (**Figure. 33**) ont révélé une perte de poids plus importante chez les rats diabétiques comparés aux rats témoins, mais le poids des rats s'est amélioré après 42 jours de traitement avec l'extrait d'*A.halimus* aux doses 200 et 100 mg/kg.

Les rats traités par l'*Atriplex halimus* consomment moins d'eau que les rats diabétiques au cours des quinze premiers jours de traitement, cette différence était significative à la fin de l'expérience entre les rats témoins et les rats traités par *Atriplex halimus* 200 et 100 mg/kg (**Figure 34**). Les rats continuent de consommer d'eau peut être due à la salinité de l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus*.

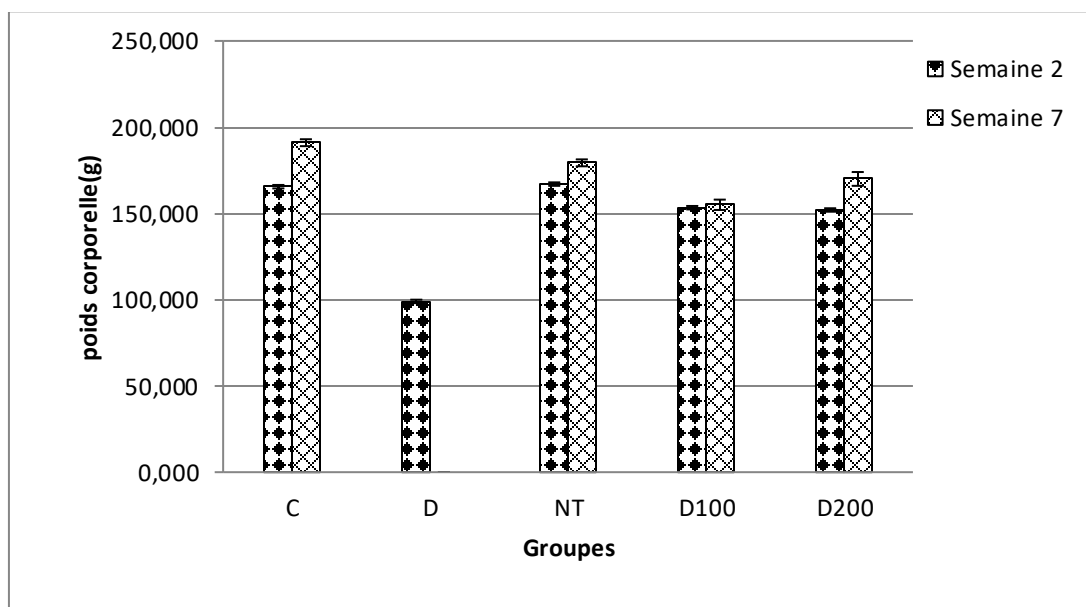


Figure 33: Effet de *Atriplex halimus L* sur le poids de l'animal (g), aux semaines 2 et 7. C : Témoin, NT : rats normaux traités, D : rats diabétiques non traités, D100 : rat diabétique traité avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 100 mg/ kg de poids corporel. D200 : rat diabétique traité avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 200 mg/kg PC. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD (n = 10 animaux par groupe). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ ont été considérés comme significatifs par rapport au groupe témoin (C).

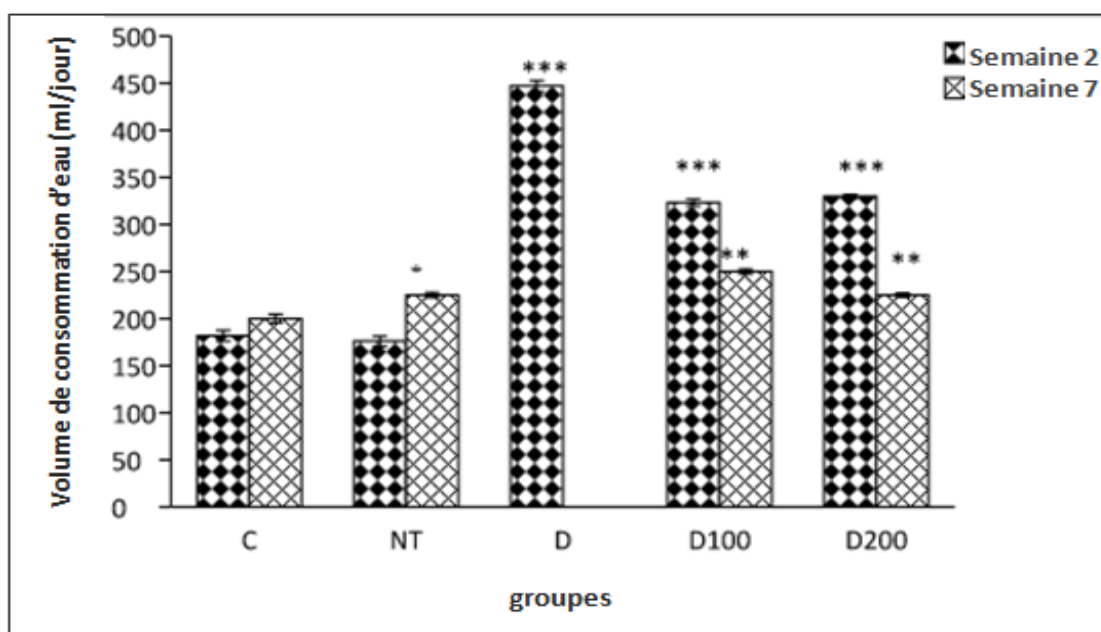


Figure 34 : Effet de *Atriplex halimus L* sur la consommation moyenne de volume d'eau (ml/jour), aux semaines 2 et 7. C : Témoin, NT : Rats normaux traités, D : Rats diabétiques non traités, D100 : Rat diabétique traité avec un extrait aqueux de *Atriplex halimus* à la dose de 100 mg/kg de poids corporel. D200 : rat diabétique traité avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 200 mg/kg PC. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD (n = 10 animaux par groupe). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ ont été considérés comme significatifs par rapport au groupe témoin (C).

II.2.1.2 Effet de l'extrait aqueux de l'*A.halimus* sur les paramètres biochimiques

Les résultats indiquent que l'administration de Streptozotocine a augmenté de façon significative ($p < 0,001$) la glycémie dans les groupes (D, D100, D200) une semaine après l'injection IP (**Figure 35**) par rapport au groupe témoin. Toutes les manifestations cliniques ont été observées chez les rats : hyperglycémie, fatigue et faiblesse, perte de poids rapide, miction accrue, respiration rapide et consommation élevée d'eau. Deux semaines après l'injection de Streptozotocine, trois rats du groupe diabétique sont morts à cause de complications causées par l'hyperglycémie.

Les sept rats restants étaient très faibles pour cette raison, tous les rats de ce groupe ont été sacrifiés après 21 jours d'injection de Streptozotocine.

Le traitement à l'aide d'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* (200 mg/kg de poids corporel) induit une baisse très significative des taux de glucose ($P < 0,001$) à la fin de l'expérience (**Figure 35**), cette antihyperglycémie était proportionnelle à la dose et a été observée après un long traitement (7 semaines) par rapport au protocole de traitement à court terme (deux semaines).

Nous avons remarqué que la dose de 100 mg/kg p.c. à entraîner une diminution significative de la glycémie. L'extrait aqueux d'*Atriplex halimus L* entraînant une légère réduction des taux de glucose chez les rats normaux par rapport aux rats témoins.

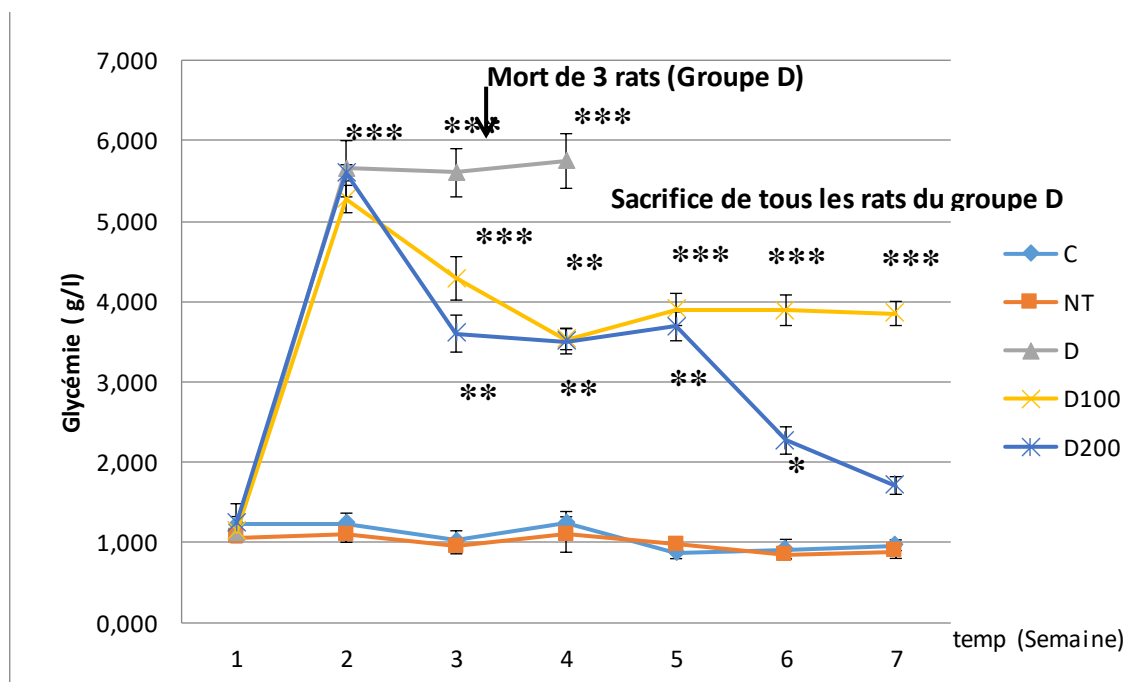


Figure 35: Effet de l'extrait aqueux *d'A.halimus* sur les taux de glucose sanguin induit par la Streptozotocine chez les rats diabétiques et les rats normaux. C : Témoin, NT : rats normaux traités, D : rats diabétiques non traités, D100 : rats diabétiques traité avec un extrait aqueux *d'A.halimus* à la dose de 100 mg/kg de poids corporel. D200 : rats diabétique traités avec un extrait aqueux *d'A.halimus* à la dose de 200 mg/kg PC. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD (n = 10 animaux par groupe). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ ont été considérés comme significatifs par rapport au groupe témoin positif (C).

La streptozotocine cause une légère diminution du taux de cholestérol et des triglycérides, mais elle n'était pas significative, mais l'administration d'extrait aqueux d'*A. halimus* cause une diminution significative ($P < 0,05$) dans le cholestérol et les triglycérides des groupes D100 et D200 et une diminution très importante dans le groupe traité normalement deux semaines après le début du traitement (**Tableau 20**). Sept semaines après le début du traitement, les triglycérides augmentent de façon significative dans le groupe D100, nous avons également remarqué une augmentation des triglycérides dans le groupe D200, mais elle n'était pas significative (**Tableau 21**).

L'injection de streptozotocine à entraîner une augmentation très significative des taux d'enzymes hépatique du groupe D ($P < 0,001$) par rapport au groupe témoin. L'administration d'extrait aqueux d'*A. halimus* réduit légèrement les taux de ces enzymes.

Le niveau de STGP dans le groupe D200 était proche du contrôle à la fin de l'expérience (**Tableau 20 et 21**).

Tableau 20 : Effet de l'*Atriplex halimus L* sur les triglycérides sériques, le cholestérol total et les enzymes hépatiques ((sérum glutamique oxaloacétate transaminase (SGOT) et sérum glutamique pyruvate transaminase (SGPT), phosphatase alcaline (PAL)) de rats diabétiques et normaux deux semaines après le début du traitement.

Group e	Cholestérol(g/L)	Triglycérides(g/L)	STGO (U/L)	STGP(U/L)	PAL(U/L)
C	1,017± 0,120	1,450±0,026	31±2,000	29,333±4,041	187,667±9,074
NT	1,493±0,567 NS	0,313± 0,025***	32±3,606 NS	31,000±4,000NS	191,667±11,015NS
D	1,077±0,576 NS	1,000± 0,030 NS	80 ±10,817***	70,000 ±11,136***	456,3± 60,451 ***
D100	0,583± 0,015 *	0,643± 0,031 *	69,333±2,082 **	60,667±2,517**	369,667± 4,163**
D200	0,720± 0,036 *	0,450± 0,026**	50,667±2,309**	49,000 ±2,646 **	357,6± 38,527**

C : Témoin, NT : rats normaux traités, D : rats diabétiques non traités, D100 : rat diabétique traité avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 100 mg/kg de poids corporel. D200 : rat diabétique traité avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 200 mg/kg PC. Les résultats sont exprimés en moyenne ± SD (n = 10 animaux par groupe). *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 ont été considérés comme significatifs par rapport au groupe témoin (C). NS : non significatif.

Tableau 21 : Effet d'*Atriplex halimus L* sur le cholestérol total, les triglycérides sériques et les enzymes hépatiques (aspartate transaminase (SGOT), alanine transaminase (SGPT) et phosphatase alcaline (PAL)) de rats diabétiques et normaux sept semaines après le début du traitement.

Groupe	Cholestérol(g/L)	Triglycérides(g/L)	STGO (U/L)	STGP(U/L)	PAL(U/L)
C	1,153±0,182	1,157± 0,240	29±1	27,667±1,528	193,33±6,807
NT	1,053±0,182 NS	1,057± 0,240 NS	27± 3,464NS	26,667±1,528NS	186,66±12,503NS
D	/	/	/	/	/
D100	0,637±0,090*	2,280± 0,171*	65±4,583**	51±3,606**	379±9,165***
D200	0,557±0,038*	1,933± 0,700NS	58,667±3,215**	34±4,163NS	381,66±12,423***

C : Témoin, NT : rats normaux traités, D : rats diabétiques non traités, D100 : rat diabétique traité avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 100 mg/kg de poids corporel. D200 : rat diabétique traité par extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose 200 mg/kg PC. Les résultats sont exprimés en moyenne ± ET (n=10 animaux par groupe). *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 ont été considérés comme significatifs par rapport au groupe témoin (C). NS : non significatif.

II.2.1.3 Effet de l'extrait aqueux de l'*A.halimus* sur les paramètres histologiques

L'étude histologique dans les tissus pancréatiques des rats témoins (C) et des rats normaux traités avec *A.halimus* (NT) a montré une structure normale des îlots de Langerhans à 400X aux jours 14 et 42.

Toutefois, la Streptozotocine a induit de graves changements dégénératifs et nécrotiques chez le rat diabétique après 21 jours d'induction du diabète, et tous les rats de ce groupe ont été scarifiés après 21 jours. Des rats diabétiques traités à l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* montrent une amélioration marquée des îlots de Langerhans à la dose de 100 mg/kg p.c et à la dose de 200 mg/kg p.c (**Figure 36**).

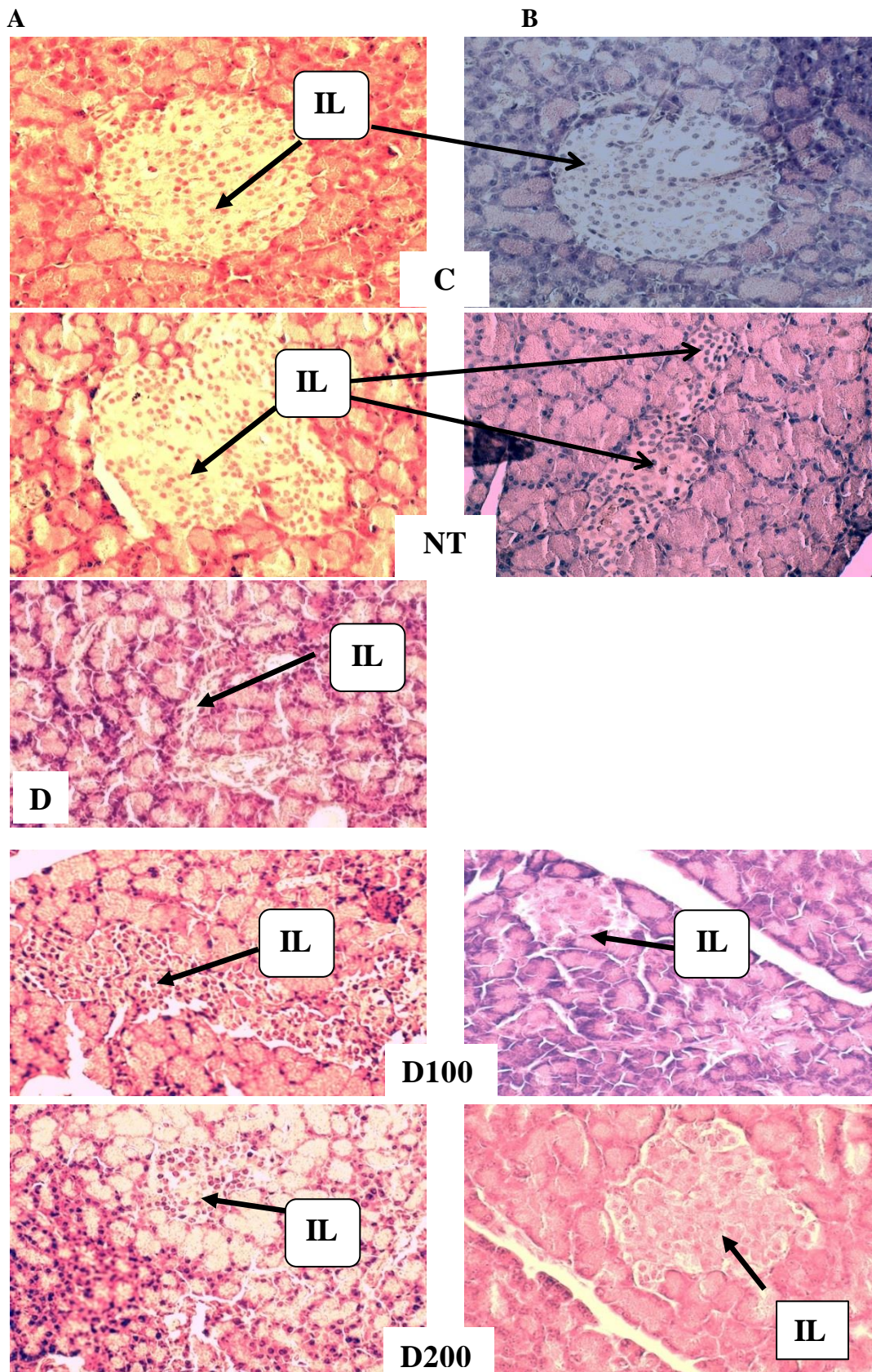


Figure 36: Photographies du pancréas de tissus de rats montrant l'effet de l'*Atriplex halimus* contre le diabète induit par la Streptozotocine. C : Témoin, NT : rats normaux traités, D : rats diabétiques non traités, D100 : rat diabétique traité avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 100 mg/kg de poids corporel, D200 : rat diabétique traité avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 200 mg/kg PC. (IL) îlot de Langerhans à coloration claire (flèche) (X40). A après 2 semaines, B après 7 semaines.

II.3 Discussion

Le diabète sucré est une maladie chronique répandue dans le monde, caractérisée par une augmentation du taux de glucose dans le sang, ainsi que des altérations du métabolisme des lipides et des protéines (Poznyak et al., 2020). Des études ont démontré que l'hyperglycémie mal contrôlée est l'un des principaux symptômes, qui entraîne des dommages à l'organisme, ainsi que des complications chroniques telles que la rétinopathie, la néphropathie, la neuropathie et les maladies cardiaques (Castro Bear et al., 2021).

En Algérie, le traitement de cette pathologie repose principalement sur des médicaments pour contrôler la glycémie, bien qu'une partie de la population utilise également des remèdes naturels en raison de leur caractère sûr et non toxique.

Cette étude se concentre sur les activités biologiques et l'activité hypoglycémiante de l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* chez des rats wistar diabétiques induits par la streptozotocine. Nous prenons en compte les aspects divers et les utilisations traditionnelles de cette plante, qui est utilisée depuis l'antiquité jusqu'à nos jours par les habitants des régions reculées pour soulager de nombreux problèmes de santé. Il est important de ne pas ignorer les études qui soutiennent sa véritable valeur pharmacologique. Nos recherches visent à contribuer à la prévention des maladies cardiovasculaires et à réduire les complications courantes du diabète.

Dans la médecine traditionnelle, de nombreuses plantes ont été largement utilisées dans le traitement du diabète, cependant, des études scientifiques ont été menées sur moins de la moitié de ces plantes pour traiter les symptômes ou les affections liées au diabète. Parmi ceux déjà étudiés, la plupart présentaient des effets antidiabétiques lors d'études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* (Subramoniam, 2016). Les chercheurs ont expliqué que ces extraits des plantes pourraient agir en compensant la déficience en insuline, en réduisant la sécrétion de glucagon ou en augmentant la sécrétion d'insuline, en stimulant directement la glycolyse dans les tissus périphériques, ou en réduisant l'absorption du glucose au niveau intestinal (Gray et al., 2000).

Dans la vérification de l'effet hypoglycémiant de l'extrait aqueux des parties aériennes de l'*A. halimus* chez les rats, un modèle d'induction intrapéritonéale (IP) a été utilisé avec streptozotocine à la dose unique de 80 mg/kg de poids corporel. La streptozotocine (STZ) est largement utilisée pour induire le diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant chez les animaux de laboratoire (Furman, 2015; Sharma et al., 2013; Szkudelski, 2001), ce qui est cliniquement pertinent pour étudier la pathogenèse du diabète sucré de type I et de ces complications associées (S. N. Goyal et al., 2016; Yaribeygi et al., 2020).

Il a été postulé que la streptozotocine produisait une réduction massive de la libération d'insuline en raison de la dégénérescence des cellules β pancréatiques et une nécrose des îlots de Langerhans, attribuée à la génération de radicaux libres toxiques induisant des cassures de l'ADN (alkylation) (Masson et al., 2003), et l'oxydation des lipides (Spinass, 1999).

Les paracliniques de référence qui nous permettent de connaître l'effet antidiabétique du traitement avec l'extrait aqueux des parties aériennes d'*A.halimus* sont la glycémie, les changements morphophysologiques des tissus et d'autres paramètres biochimiques (profil lipidique, hépatique et rénal), et l'analyse anatomopathologique, l'évolution de ces paramètres est détaillée dans les sections suivantes.

Dans notre étude, nous avons observé que les modèles de diabète induits chimiquement par STZ représentent souvent des similitudes avec la physiopathologie attendue pour le diabète sucré humain (Al-awar et al., 2016; Fröde & Medeiros, 2008), tels que l'hyperglycémie, la perte de poids, la polyurie, la polyphagie et la polydipsie.

D'après nos résultats, le diabète expérimental a été confirmé deux jours après l'administration IP du STZ. Les rats atteints de diabète expérimental ont présenté une forte consommation d'eau et une perte de poids corporel comparés aux rats témoins. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus par d'autres auteurs qui induisent également le DT1 en utilisant le même modèle (Lenzen, 2008; Shivanna et al., 2013), ils ont observé une diminution du gain de poids chez les rats diabétiques. La perte de poids chez les rats atteints de DT1 est due au fait que la résistance à l'insuline augmente la consommation de tissu adipeux et musculaire, ce qui entraîne une réduction du poids corporel total (Ravussin & Smith, 2002).

Une légère diminution du gain de poids corporel a été enregistrée chez les rats traités avec l'extrait d'*A.halimus* aux doses 100 et 200 mg/kg.pc par rapport aux rats témoins (C). Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par (Chikhi et al., 2014) qui ont montré une amélioration significative de la croissance du poids corporel chez des souris traitées avec un extrait aqueux d'*Atriplex halimus* (200 mg/kg de poids corporel). De même, (Metawea & Shaheen, 2021) après l'ingestion de poudre des feuilles d'*A.halimus* chez des animaux expérimentaux ont entraîné une prise de poids plus faible.

Les études précédentes nous amènent à suggérer que l'extrait aqueux d'*A.halimus* ont effectivement un effet antidiabétique, car si aucune perte de poids n'est observée, c'est parce que le glucose est consommé pour la dépense énergétique et non pour la graisse corporelle et les tissus musculaires, ce qui a son tour serait révélateur d'une diminution de la résistance à l'insuline dans les tissus périphériques.

Les résultats glycémiques dans les unités expérimentales restent supérieurs aux valeurs normales sauf pour le groupe témoin négatif, en raison de l'induction chimique similaire au diabète par la streptozotocine qui exerce son action cytotoxique sur les cellules β du pancréas, conduisant à une libération rapide d'insuline par ces cellules. Cela entraîne une chute rapide de la glycémie, suivie d'une augmentation de la glycémie et du développement du diabète sucré chez les rats adultes (Elsner et al., 2006). Ce résultat a été corroboré par diverses études, comme le rapportent (Chikhi et al., 2014; Metawea & Shaheen, 2021). De leur côté, le résultat de la **(Figure 35)** indique que l'extrait aqueux d'*A.halimus* a un effet sur le contrôle de l'hyperglycémie, cet effet étant observé dans une plus grande proportion dans des doses de 200 mg/kg. Ces données sont en accord avec ce qui a été rapporté dans la littérature, où l'administration pendant quatre semaines de l'extrait aqueux des parties aériennes de cette plante (200 mg/Kg) réduit la concentration de glucose chez des rats hyperglycémiques induits par le STZ (Chikhi et al., 2014). En outre, (Aharonson et al., 1969), ont démontré que l'extrait aqueux ainsi que le jus pressé des feuilles provoquent un effet antihyperglycémiant chez des rats normaux et diabétiques. Il a également été montré que l'administration orale de la poudre des feuilles fruit d'*A.halimus* (7,5 %) améliore le profil glucidique chez le rat diabétique induit par l'alloxane, ces résultats étant attribués à l'augmentation de la sécrétion d'insuline induite par la poudre d'*A.halimus* (Metawea & Shaheen, 2021).

Des défauts dans l'action de l'insuline ou une hyperglycémie pourraient être associés à des modifications du métabolisme des lipides et lipoprotéines plasmatiques chez les patients diabétiques, ce qui entraîne une dégradation des graisses et une augmentation des profils de lipides et d'acides gras libres (Goldberg, 2001). L'hypertriglycéridémie, l'augmentation des taux de cholestérol total (CT), et la réduction du cholestérol plasmatique des lipoprotéines de haute densité sont les anomalies lipidiques les plus courantes dans le diabète sucré (Mitra et al., 1995). En raison de la relation entre le diabète et l'hyperlipidémie, la quantification des triglycérides, et du cholestérol total (CT) a été prise en compte dans cette étude.

L'administration de l'extrait aqueux d'*A.halimus* à des doses de 100 mg/kg (D100) et 200 mg/kg (D200) a entraîné une diminution des taux de cholestérol total et de triglycérides dans le sang chez les rats diabétiques par rapport au groupe témoin (C) pendant deux semaines après le début du traitement. Cet effet pourrait être lié à l'activité protectrice de l'extrait aqueux des parties aériennes d'*A.halimus* sur le pancréas puisque, comme démontré précédemment, lorsque la production ou la libération d'insuline est améliorée par la régénération des cellules bêta pancréatique, le processus de lipolyse est inhibé, provoquant une action anti-hyperlipidémie (Ginsberg et al., 2005). Le niveau de cholestérol est généralement élevé chez le patient diabétique, ce qui suggère que l'extrait aqueux d'*A.halimus* peut protéger le patient diabétique

des maladies coronariennes causées par une augmentation du cholestérol. En ce sens, la diminution de la lipidémie pourrait être liée à la présence de flavonoïdes, en raison de sa participation à la régulation du métabolisme lipidique par la stimulation de l'activité de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) (J. Chen & Li, 2007).

L'hyperglycémie a des conséquences sur le fonctionnement du foie qui se manifestent par une augmentation des marqueurs hépatiques dans le sang (Felig et al., 1970). Le glutamique oxaloacétate transaminase sérique (SGOT), le glutamate-pyruvate transaminase sérique (SGPT) et la phosphatase alcaline (PAL) sont des enzymes couramment utilisées comme biomarqueurs pour prédire une éventuelle toxicité pour le foie puisque l'élévation de ces enzymes indique une lésion hépatique (Rikhi et al., 2020).

Les résultats de cette étude démontrent que *A. halimus* présente une activité protectrice en réduisant les enzymes hépatiques chez les rats diabétiques. Ces résultats sont en accord avec (Metawea et Shaheen, 2021), qui ont signalé que la poudre de feuilles d'*A. halimus* présentait une diminution significative des enzymes hépatiques chez les rats diabétiques. Une baisse des activités enzymatiques a été observée après un traitement long (7 semaines) par rapport au protocole de traitement à court terme. Concernant l'examen microscopique, Il est bien connu que l'un des organes les plus touchés chez les patients atteints de DT1 est le pancréas (Haligur et al., 2012), c'est pourquoi les anomalies histopathologiques de cet organe ont été étudiées après un traitement par *A. halimus*.

Dans notre recherche histologique, nous avons constaté une importante atrophie des îlots de Langerhans chez les rats diabétiques non traités. Ces observations ont également été confirmés par d'autres chercheurs (Zanoello et al., 2002), ce qui indique que le STZ détruit efficacement les cellules β du pancréas. En revanche, Les rats traités avec l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à des doses de 100 mg/kg et 200 mg/kg ont montré une plus grande protection des cellules pancréatiques. De plus, une légère hypertrophie a été observée au niveau des îlots, ce qui démontre que ce produit, en plus de réduire les niveaux de glycémie, assure une meilleure protection des cellules du pancréas.

L'activité antidiabétique et le mécanisme d'action d'*A. halimus* sont encore inconnus. Le mécanisme possible de l'activité antidiabétique de l'extrait aqueux de cette plante est l'amélioration des îlots de Langerhans qui sont clairs dans les tissus histologiques chez le rat traité avec *A. halimus* dans les groupes D100 et D200 (**Figure 4**), ou en augmentant la sécrétion pancréatique de l'insuline des cellules bêta existantes. Cette activité semblable à celle de l'insuline peut également être due à des phytoconstituants (Missoun et al., 2018). Plusieurs études ont rapporté l'activité antidiabétique des espèces d'*Atriplex halimus* provenant de régions désertiques (Chikhi et al., 2014; Slama et al., 2020; Souad et al., 2019).

D'autre part, les actions pharmacologiques de l'extrait aqueux des parties aériennes d'*A.halimus* peuvent être liées à la présence de composés phénoliques, de flavonoïdes, des alcaloïdes, de saponosides, et de tanins. Ces contenus en familles chimiques ont été rapportés dans une étude réalisée par (Emam, 2011; M. Goyal & Kaur, 2019). Plusieurs études ont démontré que les composés phénoliques et les flavonoïdes possèdent une activité antidiabétique marquée (Chikhi et al., 2014; Kumari M & Jain S, 2012; Suba et al., 2004), des minéraux (P, K, Mg, Fe, Cu, Mn, Se, Ca, Na, Cr). Ces minéraux, notamment les sels de chrome et de magnésium, issus des tissus de cette plante régulent la glycémie en activant l'effet de l'insuline (Metawea et Shaheen, 2021). Il a également été montré que les flavonoïdes peuvent se lier à des polymères biologiques, tels que des enzymes, des transporteurs d'hormones et de l'ADN, chélater des ions métalliques transitoires, tels que le fer, le cuivre et le zinc, catalyser le transport d'électrons et éliminer les radicaux libres (Shi et al., 2003). En plus certains éléments minéraux comme le zinc, le fer et autres présents en trace dans *Atriplex halimus* qui auraient un effet insulino-mimétique direct dans l'absorption du glucose (Akhtar, 1990). La présence d'acides aminés (acide aspartique, thréonine, sérine, acide glutamique, proline, méthionine, isoleucine, leucine, tyrosine, histidine et arginine) et de protéines analogues à l'insuline a été signalée dans les matières végétales (Marella, 2018) et dans les acides gras (acide stéarique), acide palmitique, acide myristique palmitique, acide linoléique, acide pélagonique). Cet effet pourrait être lié à l'activité protectrice de l'extrait aqueux des parties aériennes d'*A.halimus* sur le pancréas puisque, comme démontré précédemment, l'analyse histopathologique a montré que les deux traitements retrouvaient des composants endocriniens associés aux îlots pancréatiques. Lorsque la production ou la libération d'insuline est déficiente, le processus de lipolyse n'est pas inhibé, provoquant une hyperlipidémie (Ginsberg et al., 2005). Cependant, nos résultats ont montré que les animaux traités avec l'extrait aqueux des parties aériennes d'*A.halimus* a dose de 200mg /kg atténuent la résistance à l'insuline, ce qui pourrait être lié à la diminution des TG, du cholestérol total par rapport aux animaux diabétiques auxquels le véhicule a été administré.

Chapitre III

Activité anti-inflammatoire

III. Activité anti-inflammatoire

III.1 Matériel et méthode

III.1.1 Répartition des lots

L'évaluation anti-inflammatoire a été réalisée selon le protocole de (Winter et al., 1962). Des souris Wistar, femelles, ayant un poids compris entre 25 g et 30 g, ont été mis à jeun pendant 24 heures. Les souris ont été répartis en 4 lots de 5 souris, chaque groupe reçoit par voie orale les solutions expérimentales comme suit :

Lot 1: Traité avec de l'eau distillée (contrôle négatif)

Lot 2: Traité avec de DICLOFENAC 50 mg/Kg (contrôle positif)

Lot 3: Traité avec une dose de 100 mg/kg PC de l'extrait aqueux d'*A.halimus*

Lot 4: Traité avec une dose de 200 mg/kg PC de l'extrait aqueux d'*A.halimus*

III.1.2 Induction de l'inflammation

Avant l'administration des traitements, le volume initial (V0) de la patte postérieure gauche de chaque souris a été mesuré à l'aide d'un pied à coulisse digital. Une heure après le traitement, 100 µl de solution de carragénine à 1% a été injecté par voie sous l'aponévrose plantaire dans la patte gauche postérieure, puis le volume de l'œdème de la patte a été mesurée à 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h et 6 heures après l'administration du carragénine .

III.1.3 Évaluation de l'activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire des traitements testés et son évolution ont été évaluées par la détermination de la moyenne du pourcentage d'augmentation (%AUG) du volume de la patte de souris et des pourcentages moyens d'inhibition (%INH) de l'œdème, calculés suivant la formule :

➤ **Mesure de l'œdème**

$$\%AUG = (V_t - V_0) \times 100 / V_0$$

V_t : Volume de la patte au temps t ; V₀ : Volume initial de la patte

➤ **Pourcentage d'inhibition de l'œdème (% INH) :**

$$\%INH = (A - B) \times 100 / A$$

A représente le volume d'œdème du groupe témoin ; B : l'œdème de la patte des groupes test.

III.1.4 Détermination des paramètres biologiques

Après six heures de l'induction de l'inflammation, les animaux ont été sacrifiés et le sang prélevé a été utilisé pour déterminer les taux d'hémogramme et taux de protéines C-réactives (CRP), pour chaque groupe.

III.1.5 Etude histologique

À la fin des expérimentations, des échantillons de tissus (jambes) ont été prélevés immédiatement, puis fixés dans une solution de formol à 10 %. Ensuite, ces échantillons ont été décalcifiés à l'aide d'une solution décalcifiante, comme décrit par (Amari et al., 2021)

L'examen histologique a été effectué en suivant la (Giacco & Brownlee, 2010; Stark & Massberg, 2021)(voire Chapitre I, page 64-66).

III.2 Résultats

III.2.1 Effet de l'extrait aqueux des parties aériennes d'*Atriplex halimus* sur l'œdème inflammatoire de la patte de souris induite par la Carragénine

III.2.1.1 Le pourcentage d'augmentation des groupes : témoin, standard, dose1, dose2

L'administration de l'extrait aqueux à la dose de 100 mg/kg prévient de manière significative ($p < 0,05$) l'œdème de la patte postérieure gauche de souris induite par la Carragénine. Le pourcentage d'augmentation de l'œdème inflammatoire (**Figure 37**) de la patte est de $36,87 \pm 08,54$; $10,96 \pm 05,92$ à la 2^{ème}, 4^{ème} heure respectivement, comparée au groupe témoin traité avec l'eau physiologique dont l'augmentation de l'œdème est de $57,83 \pm 9,75$; $30,31 \pm 6,03$ respectivement.

Par contre, le pourcentage d'augmentation a été très significative ($p < 0,01$) à la 3^{ème} heure, 5^{ème} heure respectivement de $22,55 \pm 5,23$; $2,04 \pm 3,18$ par rapport au souris témoins positifs $51,04 \pm 2,13$; $19,34 \pm 0,3$.

En revanche, la proportion d'augmentation a été hautement significative ($p < 0,001$) à la 6^{ème} heure $0,00 \pm 0,0$ comparativement aux souris témoin positifs $16,24 \pm 2,94$.

Les résultats obtenus après le traitement par l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose 200 mg/kg nous montrent le même effet de l'augmentation de la patte des souris comparé au témoin positif avec une diminution très significative concernant la dose de 200 mg/kg à la 6^{ème} heures ($p < 0,01$).

Concernant, les souris traitées avec le DICLOFENAC à 50 mg/kg, les œdèmes des pattes ont atteint leurs maximums activités par la réduction de l'augmentation des œdèmes des pattes à la 5^{ème} et 6^{ème} heure ($p < 0,001$) avec $1,89 \pm 0,89$ et $0,00 \pm 0,00$ d'augmentation respectivement.

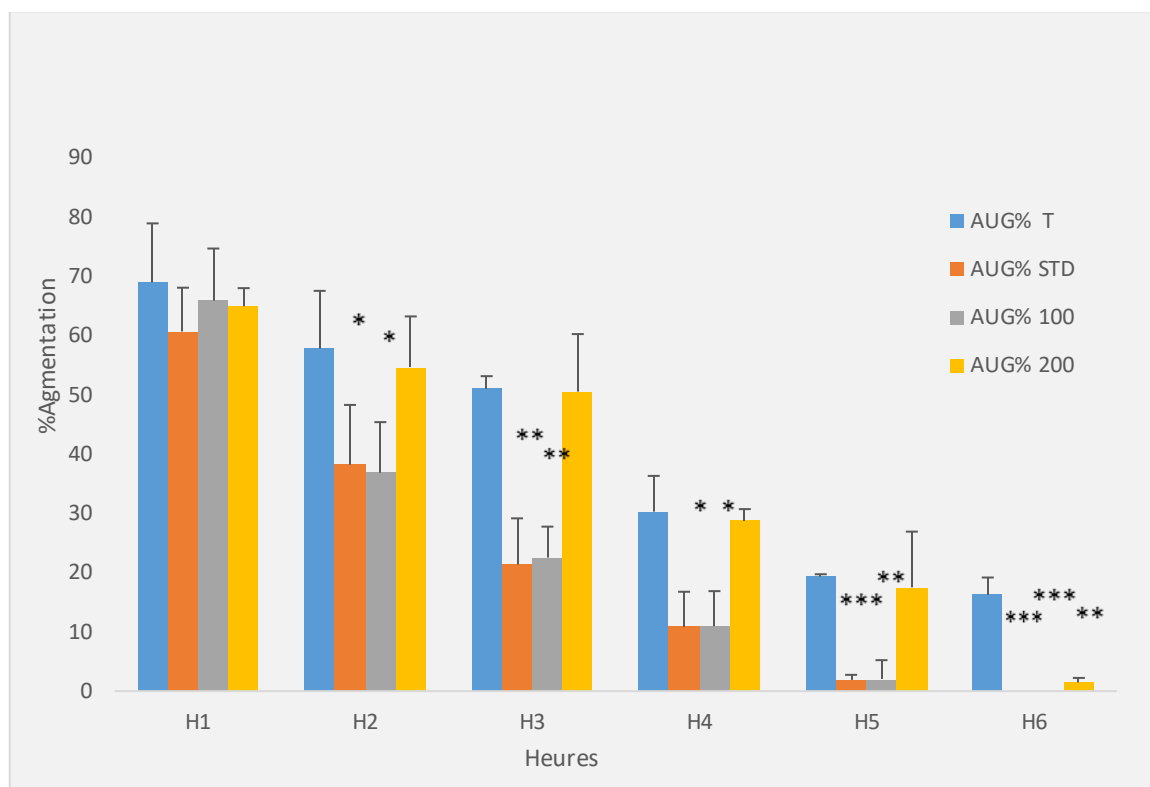


Figure 37: Pourcentage d'augmentation du volume de la patte chez les souris traitées avec le DICLOFENAC et les souris traitées avec l'extrait Aqueux avec les doses 100 et 200 mg/kg P.C comparant aux souris témoins. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

III.2.1.2 Le pourcentage d'augmentation des groupes : standard, dose 1 (100 mg/kg), dose 2 (200 mg/kg)

Le traitement par l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* à la dose de 200 mg/kg présente une augmentation significative ($p < 0,05$) du volume de la patte des souris à partir de la 2^{ème} heure jusqu'à la 6^{ème} heure 54.72 ± 8.55 à $1,46 \pm 0,72$ après l'injection de la Carragénine comparativement aux souris traitées par DICLOFENAC (50 mg/kg) $38,24 \pm 10,08$ à $0,00 \pm 0,00$. Alors que la comparaison ne révèle aucune différence significative du % AUG entre les souris du lot standard et le lot traité par la dose (100 mg/kg) durant les six heures de l'expérience (Figure 38).

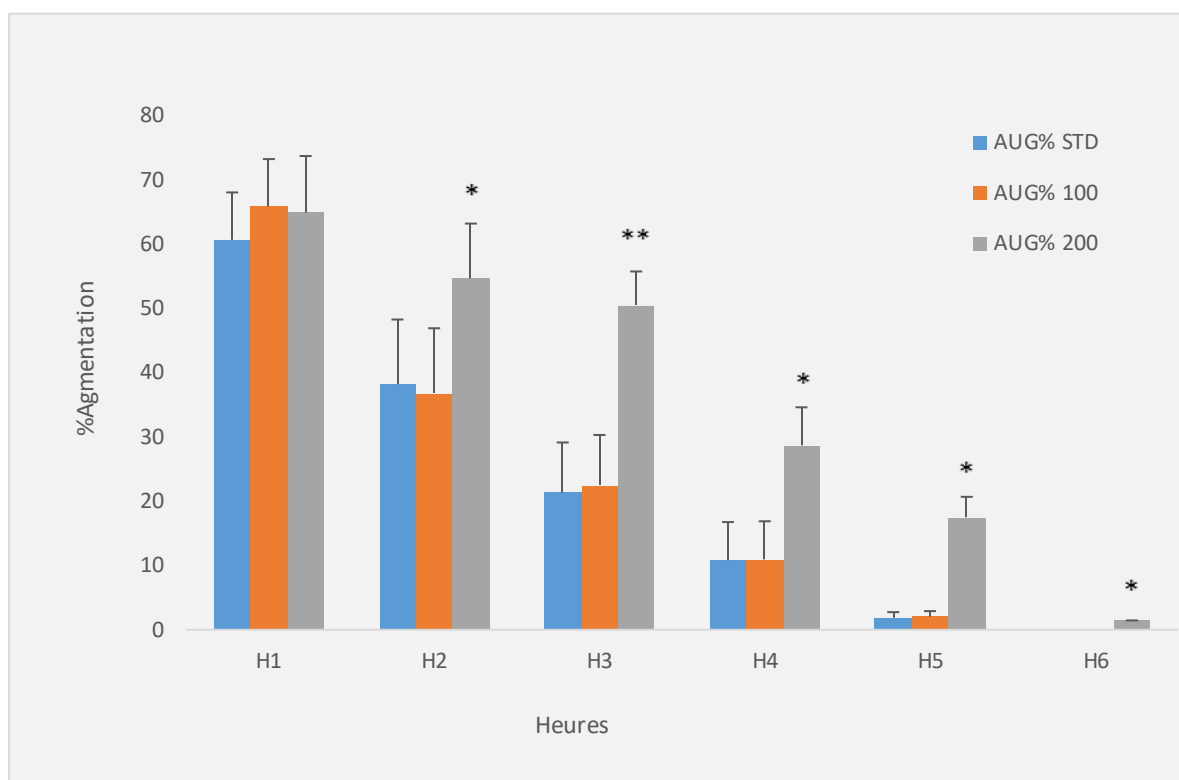


Figure 38: Pourcentage d'augmentation du volume de la patte chez les souris traitées avec l'extrait Aqueux avec les doses 100 et 200 mg/kg P.C comparativement aux souris traitées avec le DICLOFENAC. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

III.2.1.3 Le pourcentage d'inhibition des groupes : standard, dose1 100mg/kg, dose2 200mg/kg

Les résultats présentés dans la **figure 39** ont montré que l'extrait aqueux de la partie aérienne d'*Atriplex halimus* possède une activité anti-inflammatoire plus importante.

Cependant une meilleure inhibition de l'œdème inflammatoire de la patte de souris a été observée chez le groupe standard $11,61 \pm 04,87$ à $100,0 \pm 0,00$ comparée au groupe traité par la dose (100 mg/kg) $5,39 \pm 03,06$ à $100,0 \pm 0,00$, Alors que l'activité inhibitrice de l'extrait à la dose de 200 mg/Kg de P.C est significativement moins efficace par rapport à celle du DICLOFENAC particulièrement à la troisième heure et cinquième heure ($p < 0.001$).

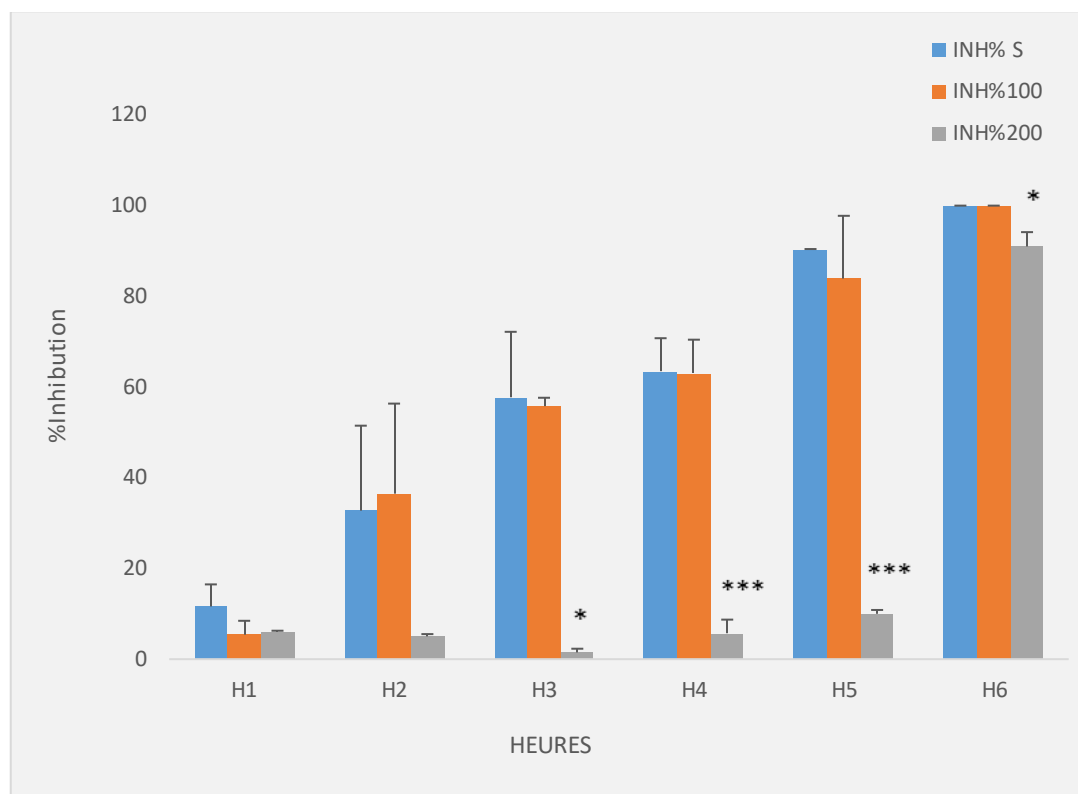


Figure 39: Pourcentage d'inhibition du volume de la patte chez les souris traitées avec l'extrait Aqueux avec les doses 100 et 200 mg/kg P.C comparativement aux souris traitées avec le DICLOFENAC. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

III.2.1.4 Évaluation de la CRP sérique après induction de l'œdème par la carragénine

Les résultats du dosage de la C-Réactive Protéine (CRP) sont représentés dans la figure 40. Ces données montrent qu'il existe une diminution très significative des moyennes des valeurs de CRP dans le groupe standard ($8,35 \pm 0,86$) et dans le groupe traité par la dose de 100mg/kg ($12,6 \pm 0,98$) par rapport aux témoins positifs ($17,27 \pm 1,20$) ($p < 0,01$). Alors qu'aucune différence significative n'est observée entre la concentration en CRP des souris traité par la dose de 200 mg/kg et celles des témoins positifs ($p < 0,05$).

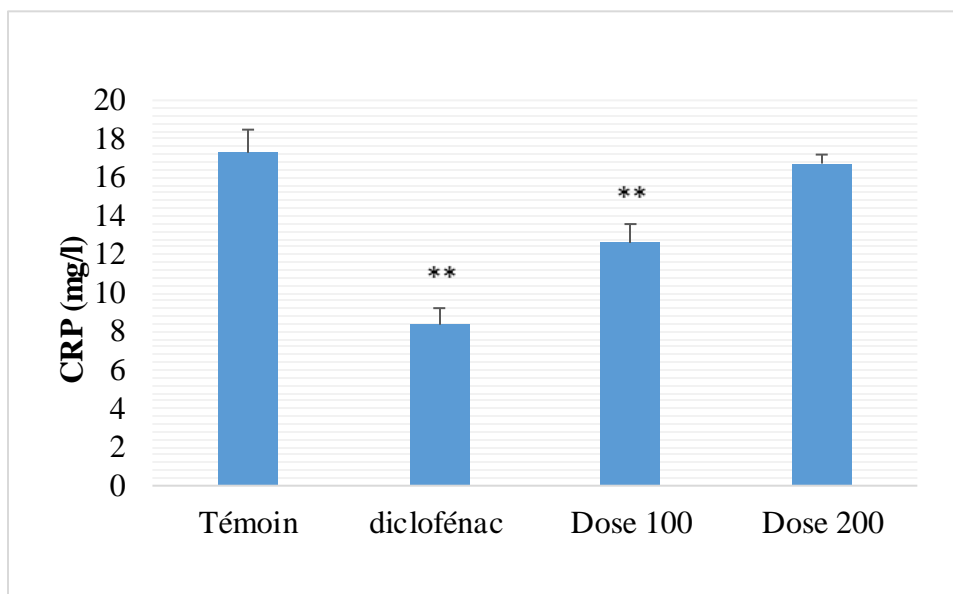


Figure 40: Taux de la Concentration de Protéine Réactive (CRP) chez les souris traitées avec le DICLOFENAC et les souris traitées avec l'extrait Aqueux avec les doses 100 et 200 mg/kg P.C comparant aux souris témoins. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

III.2.1.5 Etude histologique

III.2.1.5.1 Groupe témoin

L'étude histopathologique des tissus cutanés œdémateux de la patte des souris du groupe témoin positif a révélé un infiltrat inflammatoire intense (exsudat) et des fibroblastes au niveau du derme profond avec une hémorragie remarquable suite à une délitation des vaisseaux sanguins (**Figure 41**).

III.2.1.5.2 Groupe standard

L'examen microscopique des tissus des pattes des souris traitées par le DICLOFENAC (50 mg/kg) a montré une diminution de l'intensité de l'infiltrat inflammatoire, une congestion tissulaire avec une dilatation atténuée des capillaires sanguine en comparaison avec les témoins positifs (**Figure 41**).

III.2.1.5.3 Groupe traité par l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* (100 mg/kg de PC)

Concernant les coupes histologiques des tissus de la patte des souris du groupe traité par l'extrait aqueux à dose de 100 mg/kg PC. On observe une diminution de phénomène inflammatoire presque identique à ceux du standard (**Figure 41**).

III.2.1.5.4 Groupe traité par l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* (200 mg/kg de PC)

L'étude histologique des tissus de la patte des souris du groupe traité par l'extrait aqueux à dose de 200 mg/kg PC a montré un aspect microscopique semblable à celle du groupe DICLOFENAC. Cependant, une congestion modérée a été observée, avec une diminution des infiltrats de cellules inflammatoires. (**Figure 41**).

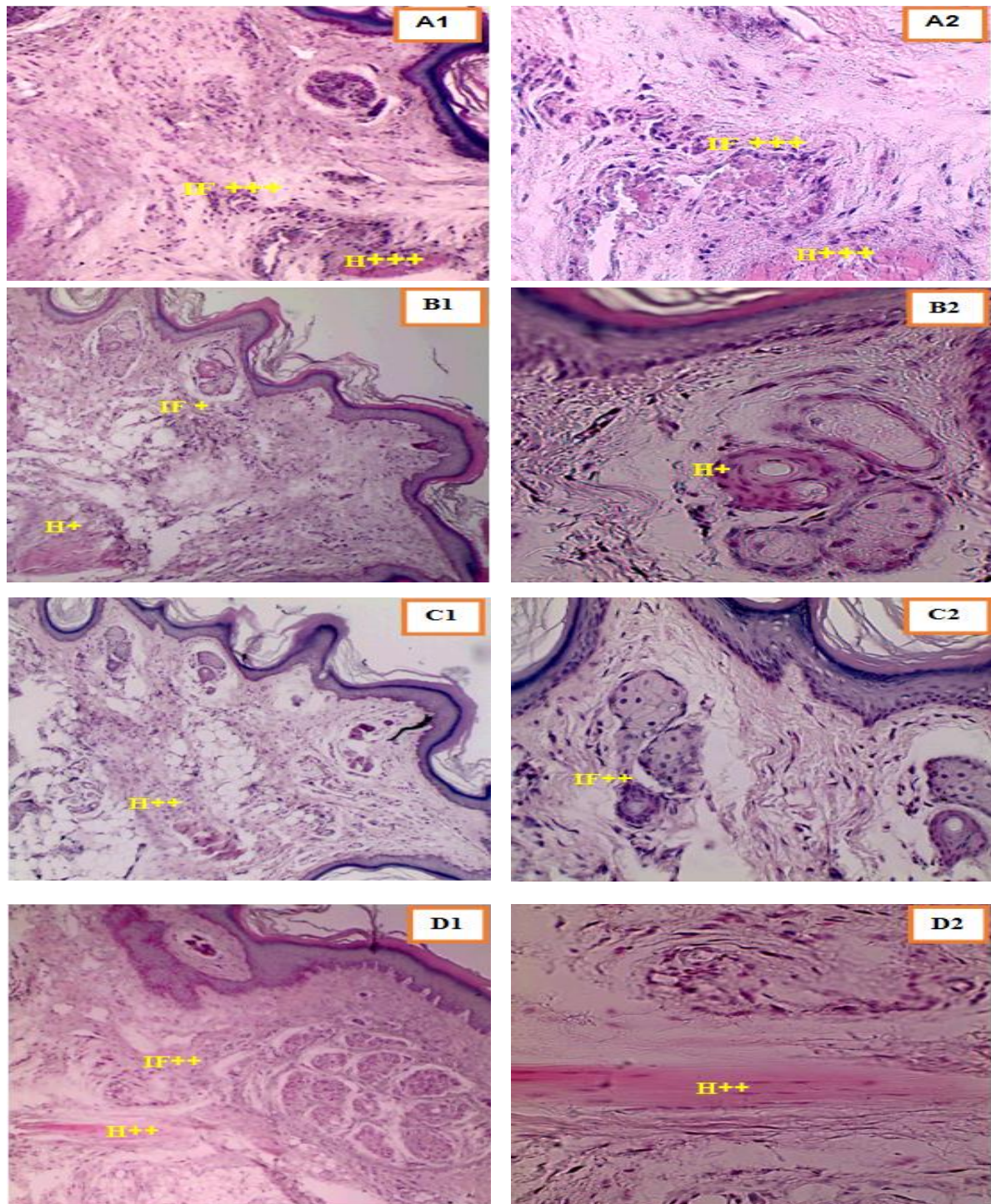


Figure 41 : Photographie microscopique d'une coupe histologique des souris traités (Coloration par l'hématoxyline +éosine (A1; B1 ; C1; D1; E1) : x10. (A2 ; B2 ; C2 ; D2 ; E2) : x40). A : aspect microscopique de la peau chez les souris témoins œdémateux. B : aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec le DICLOFENAC. C : aspect microscopique Aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec l'extrait aqueux a dose 100 mg/kg. D : aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec l'extrait aqueux a dose 200 mg/kg. IF+++ : infiltrat inflammatoire intense ; IF++ : infiltrat inflammatoire moins intense ; IF + : infiltrat inflammatoire faible ; H+++ : Hémorragie sévère ; H++ : hémorragie modérée ; H+ : Hémorragie légère.

III.3 Discussion

Au cours du diabète, l'hyperglycémie chronique peut entraîner une production excessive de radicaux libres, ce qui provoque un stress oxydatif et, par conséquent, une inflammation. De plus, cette situation est aggravée par la dysfonction endothéliale, qui affecte la circulation sanguine et peut également déclencher des réponses inflammatoires (Giacco & Brownlee, 2010; Stark & Massberg, 2021).

Pour évaluer l'effet anti-inflammatoire de la partie aérienne de l'*A.halimus*, un modèle expérimental standard d'inflammation aiguë a été utilisé chez les souris. Ce modèle présente l'avantage de fournir un espace approprié pour l'induction de la réponse inflammatoire, initiée par l'injection d'agents irritants comme la carragénine (Koo et al., 2006). La carragénine est un polysaccharide gélifiant dérivé d'algues marines rouges de la classe des Rhodophycées (van de Velde et al., 2002). Le test de la carragénine est couramment utilisé en biologie expérimentale pour provoquer une inflammation locale, notamment au niveau des pattes des rongeurs (Posadas et al., 2004). Il est également fréquemment utilisé pour évaluer les produits dérivés des plantes (Mansour et al., 2014; Paschapur et al., 2009). Cette méthode est largement préférée en raison de sa simplicité et de sa reproductibilité élevée, comme en témoignent les études menées par (Amari et al., 2021; Mansour et al., 2014), qui ont utilisé ce modèle pour évaluer l'activité anti-inflammatoire.

A cet effet, L'administration sous-cutanée de carraghénane, sur la face plantaire de la patte des souris, a provoqué une inflammation aiguë (Winter et al., 1962). Cette pathologie est due à la libération de médiateurs inflammatoires de manière biphasique. La première phase est due à la libération de sérotonine, d'histamine et de kinines et survient dans la première heure après l'administration. La deuxième phase est plus prononcée que la première et survient dans les heures suivantes en raison de la libération de bradykinines, de protéases, de prostaglandines et de lysosomes. Des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 sont également détectées ; de plus, une augmentation des médiateurs pro-oxydants a été observée (Necas & Bartosikova, 2013). Cette dernière phase est la plus sensible à la plupart des agents anti-inflammatoires utilisés en clinique (Begum et al., 2015). Le *DICLOFENAC*, un anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) bien connu, est couramment utilisé comme substance anti-inflammatoire de référence, en inhibant l'activité de la cyclooxygénase-1 (COX-1) et de la cyclooxygénase-2 (COX-2) en inhibant la synthèse des prostanoides (Amanullah et al., 2022).

Selon la relation entre l'évolution du volume d'inflammation formé et le temps, un fort œdème a été observé dans tous les groupes à partir de la 1ère heure après l'injection de la Carragénine. Par contre, sa diminution a été progressive pendant les 6 heures. Cependant, on note également

qu'après 5 heures, les traitements à la dose 100 mg/kg d'extrait et à 50 mg/kg DICLOFENAC, ont présenté une réduction statistiquement significative du volume de la patte de 2.04 % et 1.89 % respectivement.

De plus, la dose de 200 mg/kg d'extrait à générer une diminution des œdèmes (1,46 %) supérieures au témoin positif (16,24%) à la 6^{ème} heures. Cependant, aucune réponse thérapeutique significative n'a été observée au cours des heures précédentes.

Au cours de la phase inflammatoire de la 3^{ème} heure à la 5^{ème} heure, le résultat du pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris montre que l'extrait aqueux à la dose de 100 mg/ml induit des effets anti-inflammatoires de façon significative comparativement au produit *DECLOFENAC*.

En outre, l'analyse de la protéine C-réactive (CRP) impliqués dans la réponse inflammatoire reste le meilleur examen biologique spécifique pour évaluer l'effet anti-inflammatoire, associées au traitement.

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine plasmatique synthétisée principalement dans les hépatocytes hépatiques, mais également par les cellules musculaires lisses, les macrophages, les cellules endothéliales, les lymphocytes et les adipocytes. La CRP joue un rôle important dans les processus inflammatoires et les réponses de l'hôte à l'infection, notamment la voie du complément, l'apoptose, la phagocytose, la libération d'oxyde nitrique (NO) et la production de cytokines, en particulier d'interleukine-6 et de facteur de nécrose tumorale- α (García-Mediavilla et al., 2007). Sa concentration augmente dans la circulation lors des réponses inflammatoire (Jialal et al., 2004).

Les résultats obtenus montrent que, l'administration de l'extrait aqueux de l'*A.halimus* (100 mg /kg.pc) et molécules de Diclofénac (50 mg /kg.pc) aux souris œdémateux a diminué significativement la concentration de CRP induit par l'injection de la carragénine. Cela peut être dû aux substances bioactives dans les extraits qui affecte sur l'action des enzymes Cyclo-oxygénase (COX-2) intervenant dans la biosynthèse hépatique de la CRP (Jialal et al., 2006; Nazarabadi et al., 2022).

L'analyse histologique a confirmé de manière remarquable les observations macroscopiques des tissus des pattes de souris expérimentées. En effet, l'application topique de Carragénine a provoqué une réaction inflammatoire aiguë dans le derme de la patte de souris, entraînant une augmentation marquée de la population de neutrophiles (**Figure 42**). De plus, l'application du *DICLOFENAC* à une dose de 50 mg/kg.pc et de l'extrait à une dose de 100 mg/kg.pc a inhibé la réaction inflammatoire aiguë, comme le montre la faible population de cellules inflammatoires, en particulier de neutrophiles, associées au derme de la patte (**Figure 42**). Ces

résultats confirment que le traitement par l'extrait aqueux d'*A.halimus* à une dose de 100 ml/kg présente une activité anti-inflammatoire plus importante.

Comme il n'existe aucun rapport sur des tests d'activité anti-inflammatoire in vivo dans le genre *A.halimus*, des comparaisons ne peuvent pas être faites à cet égard. Cependant, des recherches récentes in vitro ont été réalisées. (Yahia et al., 2023), ont montré que l'extrait méthanolique des feuilles d'*Atriplex halimus.L* à une activité anti-hémolytique importante. D'autres auteurs, comme (Ahmed et al., 2023), dans leurs recherches in vitro, ont souligné que l'extrait méthanolique dégraissés d'*Atriplex leuoclada* à un effet antiinflammatoire marqué. Ils ont observé une activité inhibitrice sélective contre l'enzyme COX-2 (Ahmed et al., 2023).

Le pouvoir anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de l'*A.halimus* à dose 100 mg/ml peut être attribué à l'effet synergique de certains composés bioactifs retrouvés dans cet extrait, qui confèrent à la plante un mécanisme d'action similaire à celui des AINS (Maleki et al., 2019). Cependant, il est possible que ces métabolites présentent une action biologique dépendante de la concentration de l'extrait ou de la fraction (Javier Patino et al., 2012).

Il a été démontré que divers composés phénoliques d'origine végétale contribuent à l'effet anti-inflammatoire en raison de l'inhibition de la prostaglandine synthétase, réduisant le niveau de prostaglandines dans le processus inflammatoire (Maleki et al., 2019), en inhibant ainsi la migration des leucocytes vers le site inflammatoire (Kagambega et al., 2022). D'autre part, il existe également des rapports que les dérivés de l'acide phénolique comme les acides (gallique et tannique) ; et les flavonoïdes comme catéchine et hespéridine ont une activité anti-inflammatoire, en inhibant les médiateurs de l'inflammation principalement le facteur nucléaire (NF - κ B), qui agissent en inhibant la protéine oxyde nitrique synthase inductible (iNOS), de TNF- α et d'IL-6 (Choi et al., 2017; Maleki et al., 2019).

De même, il a été rapporté que les flavonols tels que la quercétine et la myricétine sont capables de moduler l'expression de NF-Kb (Banerjee et al., 2002), et intervient dans les niveaux de COX-2 (O'Leary et al., 2004) et de bradykinines (Pan et al., 2005). En outre, il a également été démontré que les bioactivités du composé alpha tocophérol comprennent des propriétés antiinflammatoires en diminuant les taux de cytokines pro-inflammatoires (Kopańska et al., 2022), inhibant ainsi de l'activateur 1 du plasminogène (PAI-1) (Jialal et al., 2004).

Chapitre IV

Activité cicatrisante

IV. Etude de l'activité cicatrisante de l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus*

IV.1 Matériel et méthode

IV.1.1 Préparation de la crème 5% et 10% de l'extrait aqueux de l'A. *Halimus*

La préparation de la crème de base se fait par deux phases. La phase huileuse a été constituée d'huile de tournesol, cire émulsifiante et conservatrice. Tandis que la phase aqueuse a été composée d'eau distillée et gomme de xanthine (**Tableau 22**).

Les deux phases ont été mises en béciers différents et fondues au même temps dans un bain-marie à une température de 70°C, jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène.

Après cela, la phase aqueuse a été ajoutée goutte à goutte à la phase huileuse et mélangée tout doucement et à été maintenue sous agitation modérée avec une batteuse électrique jusqu'à l'obtention d'une masse crémeuse homogène (Naimifar et al., 2019).

Tableau 22 : Ingrédients pour préparer crème Composition à 100%

PHASES	INGREDIENTS	QUANTITE
La phase aqueuse :	Eau distillée	51,6 %
	Gomme de xanthine	0.4 %
La phase grasse	L'huile de tournesol	39,4 %,
	Cire émulsifiante	8 %
Conservateur		0,6 %

Les crèmes obtenues (*ATRIPLUS*) à 5 % et 10 % ont été conditionnées dans un récipient fermé à la température ambiante (**Figure 42**). A la fin, la mesure du pH a été effectuée sur une pommade diluée 10 fois avec de l'eau distillée (Nasution et al., 2023).



Figure 42 : Conditionnement de la crème à base d'extrait aqueux d'*Atriplex halimus*, **(A)** *ATRIPLUS* 5% ; **(B)** *ATRIPLUS* 10 %.

IV.1.2 Répartition des lots d'expérimentation et traitement

L'activité cicatrisante a été évaluée dans un modèle de plaie par excision circulaire expérimentale chez le rat (Ayal et al., 2019; Demilew et al., 2018) Vingt rats albinos mâles de souche Wistar, ayant un poids compris entre 270 et 300g ont été répartis au hasard en 5 groupes de 4 rats (**Tableau 23**).

Tableau 23 : Répartition aléatoire des animaux de laboratoire

Lots	Traitements	N° Rats
Témoin	Non traités	04
Excipient	Traités par la crème de base sans extrait de la plante de 1g.	04
Standard	Traités par une application topique de 1g de MADECASSOL® crème 1%.	04
<i>ATRIPLUS</i> 5%	Traités par une application quotidienne 1g de la crème 5% formulée à base de l'extrait de plante <i>Atriplex halimus</i> .	04
<i>ATRIPLUS</i> 10%	Traités par une application quotidienne 1g de la crème 10% formulée à base de l'extrait de plante <i>Atriplex halimus</i> .	04

IV.1.3 Induction des plaies par excision de la peau chez le rat

Les rats ont été anesthésiés par inhalation d'éther diéthylique (Bhaskar & Nithya, 2012). La peau de la zone du flanc dorsolatéral des animaux a été rasée avec une tondeuse à cheveux 0 mm après avoir été désinfectée avec de l'alcool chirurgical 90% et d'une solution antiseptique à base de povidone iodée (Bétadine solution ND), appliquée avec des compresses stériles, ensuite une plaie circulaire symétrique de 1 cm de diamètre a été créée par excision de la peau de la région dorsale en utilisant des pinces et de ciseau stérilisé (**Figure 43**).

Cela a été considéré comme le jour 0. Vingt-quatre heures après la création des plaies, les rats ont été traités par une application quotidienne de 1g de crème sur les plaies des animaux, à la même heure une fois par jour pendant 21 jours, tandis que le témoin négatif n'a reçu aucun traitement (Süntar et al., 2013).

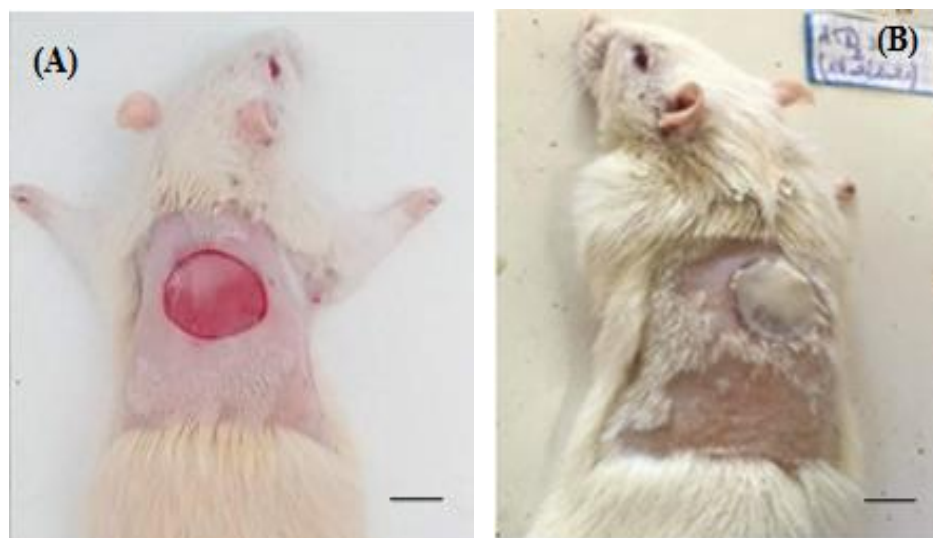


Figure 43 Images des rats utilisés pour l'évaluation cicatrisante. (A) induction de plaie circulaire de 2 cm² de diamètre par excision de la peau chez le rat, (B) une application quotidienne 1g du produit sur les plaies des animaux

IV.1.4 Evaluation de l'activité cicatrisante de l'extrait aqueux des parties aériennes D'*Atriplex halimus* :

L'activité cicatrisante a été évaluée à l'aide des paramètres tels que : l'érythème, la présence d'exsudats le temps d'épithélialisation et la formation de croûte sur la surface des plaies des différents groupes étudiés (**Tableau 24**) (Balazs et al., 2001). Les résultats ont été notés et comparés avec celui du lot témoin.

L'aspect macroscopique des plaies a été observé et photographié tous les trois jours à la même heure jusqu'à la cicatrisation (Kokane et al., 2009).

IV.1.4.1 Mesure de la contraction de la plaie

La surface des plaies a été calculée tous les trois jours pendant 21 jours, à l'aide de papier millimétré de 1 mm² et d'une feuille transparente (planimétrie). La formule suivante a été utilisée pour calculer la vitesse de contraction de chaque plaie (Iyyam Pillai et al., 2010)

$$V = \frac{S_0 - S_n}{S_n} * 100$$

S₀ : surface de la plaie initiale

S_n : surface de la plaie cicatrisée

V : vitesse de contraction

Tableau 24 : Paramètres d'évaluation de la cicatrisation.

Score	Erythème	Exsudat	L'apparition des bourgeons	Phase d'épithélialisation	Formation de croûtes
0	Absence totale de rougeur	Aucun exsudat	Aucune apparition des bourgeons	Aucune épithélialisation	Aucune formation de croûtes
1	Légère rougeur, juste visible	Juste visible	Juste visible	Juste visible	Juste visible
2	Rouge clair	Facilement visible	Facilement visible	Facilement visible	Facilement visible
3	Rouge sombre, par endroits	Quantité consistante	Quantité consistante	Quantité consistante	Quantité consistante
4	Rouge sombre, très large	Large quantité	Large quantité	Large quantité	Large quantité

IV.1.4.2 Etude histologique

A la fin des expérimentations, des biopsies cutanées de 6 mm de diamètre ont été immédiatement prélevées, lavées avec de l'eau physiologique NaCl 0,9%. Puis fixées au formol à 10% pour l'étude histopathologique. Le protocole expérimental de l'étude histologique a été préalablement détaillé dans les pages 64 à 66 du chapitre I.

Différents changements dans la peau excisée tels que les fibres de collagène, cellules inflammatoires, vaisseaux sanguins, fibroblastes et tissus de granulation ont été observés au microscope.

IV.1.4.3 Analyse statistique

Les résultats obtenus sont exprimés en moyenne \pm écart type. Ils sont traités par le Logiciel XTSAT. Ils sont soumis à une analyse de la variance ANOVA à un facteur suivi du test de DUNETT. La valeur trouvée peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur p tel que :

- $p > 0,05$ = la différence n'est pas significative
- $0,05 > p > 0,01$ = la différence est significative*
- $0,05 > p > 0,001$ = la différence est hautement significative**
- $p < 0,001$ = la différence est très hautement significative***

IV.2 Résultats

IV.2.1 Étude de l'activité cicatrisante de la crème *ATRIPLUS*

IV.2.1.1 Évaluation de la cicatrisation des plaies

L'aspect macroscopique a été évalué par un score d'évaluation. Le **Tableau 25** présente la comparaison des moyennes des scores de l'aspect des plaies au jour 0, 3, 6, 9, 12, 15,18 et 21. L'analyse des résultats révélait une amélioration de l'aspect des plaies par une diminution d'érythème et d'exsudat.

D'après les résultats, les mêmes signes de l'inflammation ont été observés pour tous les animaux expérimentaux aux jours zéro. En revanche, sa diminution a été progressive pendant les 21 jours, avec une réduction variable de chaque groupe.

Tableau 25 Effets des crèmes sur les paramètres des plaies chez les rats de cinq lots (Témoin, Excipient, MADECASSOL, ATRIPLUS 5%, ATRIPLUS 10%) en fonction des scores.

		J0	J3	J6	J9	J12	J15	J18	J21
Erythème	Témoin	3.6±0.5	3±0	3±0	3±0	2.8±0.4	2.6±0.5	2.4±0.5	2.2±0
	Excipient	3.8±0.4	2.8±0.4	2.4±0.5	2±0.7	1.8±0.4*	1.4±0.5*	1.4±0.5*	1.2±0.4*
	MADECASSOL	3±0	2±0***	1.4±0.4***	1.2±0.4**	1.2±0.4**	1.2±0.4**	1.2±0.4**	1±0**
	ATRIPLUS 5%	3.2±0.5	2.2±0**	1.8±0**	1.6±0**	1.4±0.5**	1.4±0.5**	1.2±0.5**	0.8±0**
	ATRIPLUS 10%	3.4±0.5	2.8±0	2.6±0.5	1.4±0.4*	1.4±0**	1.4±0**	1.2±0.5**	1±0**
Exsudat	Témoin	0±0	0.8±0.4	1.3±0	0.9±0.1	0.8±0.3	0±0	0±0	0±0
	Excipient	0±0	0.2±0.4**	1.7±0	0.7±0.3	0.9±0.4	0±0	0±0	0±0
	MADECASSOL	0±0	0.4±0*	0.5±0***	0.4±0*	0.7±0	0±0	0±0	0±0
	ATRIPLUS 5%	0±0	0.8±0	0.4±0***	0.3±0.1**	0±0***	0±0	0±0	0±0
	ATRIPLUS 10%	0±0	0.7±0	0.3±0***	0.3±0.2**	0±0***	0±0	0±0	0±0
L'apparition des bourgeons	Témoin	0±0	1±0	1.4±0.5	2±0	1±0	1±0	1.6±0.5	1±0
	Excipient	0±0	1±0	1.6±0.5	2±0	1.8±0.4**	1±0	0.8±0.4	0.8±0.4
	MADECASSOL	0±0	1±0	2±0	2.4±0.5	3±0***	3±0***	1.6±0.5	0.4±0.5*
	ATRIPLUS 5%	0±0	1±0	1.6±0.5	2.6±0.7	3.2±0.7***	2.8±0.7**	2±0.5	0.2±0.5*
	ATRIPLUS 10%	0±0	0.8±0.4	1.2±0.5	2.4±0.8	2.8±0.4***	2.4±0.5**	1.8±0.4	0.6±0.8
Phase d'épithélialisation	Témoin	0±0	1±0	1±0	1.2±0.4	1.8±0.4	1.6±0.5	1±0	1±0
	Excipient	0±0	1±0	1.6±0.5	1.6±0.5	2±0	1.2±0.4	0.8±0.4	0.8±0.4
	MADECASSOL	0±0	1±0	2±0***	2.4±0.5*	3±0*	2.4±0.5	1.6±0.5	0.4±0.5*
	ATRIPLUS 5%	0±0	2.4±0***	3±0***	2.6±0*	3±0*	1.4±0	1.4±0	0.2±0*
	ATRIPLUS 10%	0±0	1.6±0.4	2.8±0.5***	2.4±0.4*	2.4±0.5	1.6±0.5	1.4±0.4	0.6±0.8
Formation de croûtes	Témoin	0±0	0.4±0.5	1±0	1.2±0.4	1.6±0.5	1.4±0.5	1.8±0	1.9±0
	Excipient	0±0	1±0	1.6±0.5	2.2±0.8*	1.6±0.5	1.2±0.4	1.8±0.4	0.6±0.5
	MADECASSOL	0±0	1.4±0.5	2.4±0.5**	3.4±0.5**	2.4±0.5	1.4±0.5	0.4±0.5	0±0***
	ATRIPLUS 5%	0±0	1.2±0.4	2.6±0.5**	3.2±0.5**	1.2±0.8	0.8±0.8	0.4±0.5	0±0***
	ATRIPLUS 10%	0±0	1.2±0.7	2.8±0.5***	3.4±0.5**	2.6±0.8*	1.4±0.5	0.4±0.4	0.2±0.5*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. (*) $P < 0.05$; (**) $P < 0.01$; (***) $P < 0.001$: Différence significative par rapport au témoin.

IV.2.1.1.1 Effet sur érythème

Au cours de cette phase, du zéro jour au neuvième jour, la surface des plaies traitées avec excipient n'a présenté aucune signification de l'érythème par rapport au témoin. Par contre la signification a été observée ($P < 0,05$) à partir de sixième jour jusqu'au vingtième jour.

Les plaies traitées à la pommade *MADECASSOL*, dans les trois premiers jours, aucune signification de l'érythème par rapport au témoin n'a été examinée. Par contre dès le troisième jour, une diminution très significative a été observée ($P < 0.001$) jusqu'au 21ème jour. De même, l'application topique de la crème *ATRIPLUS* 5 % a démontré une diminution significative ($P < 0,05$) de l'érythème Par rapport au lot non traité (**Tableau 25**), à partir du troisième jour, jusqu'au vingtième jour. Par ailleurs, L'application topique de la crème *ATRIPLUS* 10 % n'a montré aucune signification de l'érythème par rapport au témoin dans les trois premiers jours. Par contre, une diminution significative ($P < 0.01$) a été observé du neuvième jour jusqu'au vingtième jour.

IV.2.1.1.2 Effet sur l'exsudat

D'après les résultats du tableau 25, la production d'exsudats a été observée dans tous les lots expérimentés à partir du troisième jour jusqu'au douzième jour. Pour les plaies traitées à la pommade *MADECASSOL*, une différence hautement significative de la production d'exsudat a été observée par rapport au lot témoin au sixième jour. L'application topique de la crème *ATRIPLUS* 5 % et 10 % a démontré une diminution hautement significative de la production des exsudats ($p < 0,001$) par rapport au lot non traité (témoin) du sixième jour au douzième jour.

IV.2.1.1.3 Effet sur l'apparition des bourgeons :

A partir du troisième jour, l'apparition des bourgeons a été notée pour tous les animaux expérimentaux, dès le douzième jour, une augmentation hautement significative des bourgeonnements a été remarquée pour les plaies traitées à l'excipient en comparant avec le groupe témoin jusqu'au quinzième jour. De même, l'application topique de la crème *ATRIPLUS* 10 % a démontré une apparition très significative ($P < 0,001$) de bourgeonnement par rapport au lot non traité à partir du douzième jour, jusqu'au quinzième jour. Par ailleurs, pour les plaies traitées à la crème *ATRIPLUS* 5 %, la pommade *MADECASSOL*, une apparition hautement significative ($P < 0,001$) des bourgeons a été observée par rapport au témoin du douzième jour, jusqu'au dix huitième jour.

IV.2.1.1.4 Effet sur la phase d'épithélialisation

D'après nos résultats, la période d'épithélialisation a été débutée dans tous les groupes à partir du troisième jour, jusqu'au vingtième jour. Les plaies traitées avec excipient n'ont présenté aucune signification de l'apparition d'épithélialisation pendant les 21 jours par rapport au

témoin. Par ailleurs, dès le douzième jour, une augmentation significative a été observée dans les groupes traités à la pommade *MADECASSOL*, *ATRIPLUS* 10 % par rapport au groupe témoin. De même, pour le groupe traité par le crème *ATRIPLUS* 5 %, une augmentation significative ($P < 0,001$) a été démontré par rapport au lot non traité à partir du troisième jour, jusqu'au neuvième jour. Par contre à partir de neuvième jour, la période d'épithélialisation a stabilisé jusqu'à vingtième jour pour tous les cinq groupes expérimentés.

IV.2.1.1.5 Effet sur la formation des croûtes

D'après le tableau 25, la formation des croûtes a été débutée dans tous les lots expérimentés à partir du troisième jour. L'application topique de la crème *ATRI PLUS* 5 % et la pommade *MADECASSOL* à démontrer une augmentation significative de la formation des croûtes ($p < 0,001$) par rapport au lot non traité (témoin) du sixième jour au neuvième jour.

Pour le lot de *ATRI PLUS* 10 %, une augmentation hautement signification de la formation des croûtes a été noté au jour 6 par rapport au lot témoin ($P < 0.001$). A partir du douzième jour, une diminution de la formation des croûtes a été remarquée pour les lots expérimentés *MADECASSOL* et *ATRIPLUS* 5 %, une différence hautement significative a été observée par rapport au lot témoin au vingtième jour.

IV.2.1.2 Etude planimétrique avec mesure de la surface de plaies traitées avec différentes pommades

Le processus de la cicatrisation est exprimé en fonction du pourcentage de contraction de la plaie dans tous les groupes expérimentaux est illustré dans la figure 44.

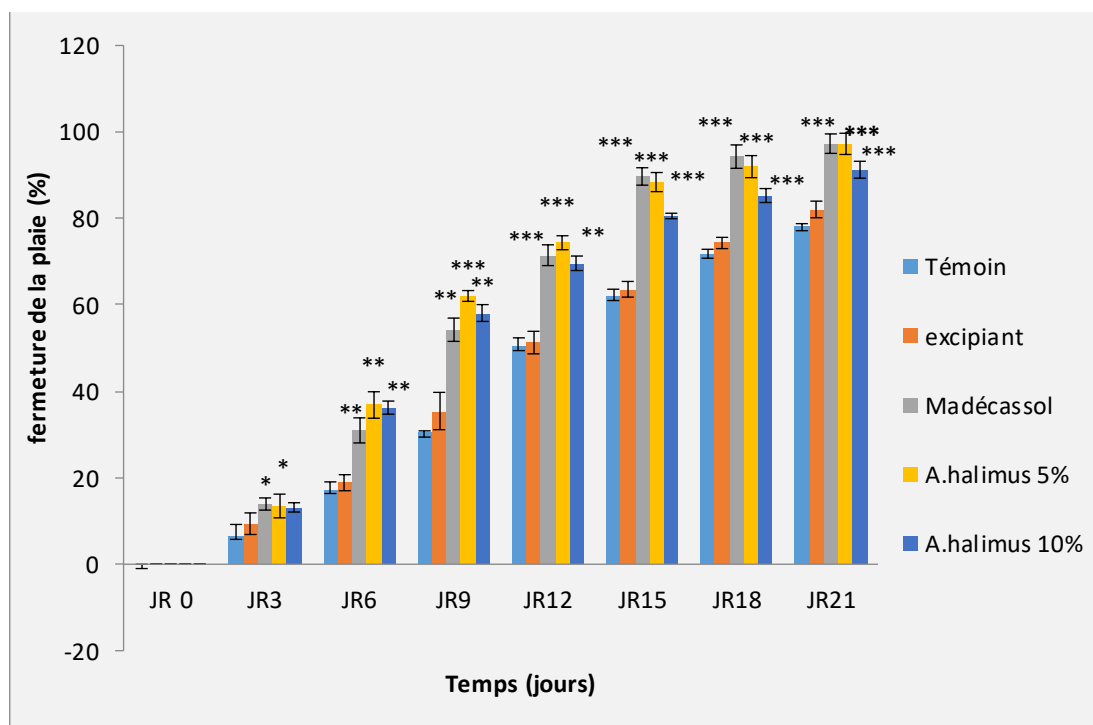


Figure 44 Effets de la crème *ATRIPLUS* d'extraits sur le pourcentage (%) de contraction de la plaie des modèles de plaies d'excision chez le rat. Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. (*) $P < 0.05$; (**) $P < 0.01$; (***) $P < 0.001$: Différence significative par rapport au témoin.

Les résultats de cette étude montrent que les surfaces des plaies traitées par l'excipient n'ont présenté aucune signification pendant les 21 jours par rapport au témoin. La surface moyenne des plaies traitées avec l'excipient soit une contraction de 82,073 % au 21ème jour.

A l'issue du 15ème 18ème 21ème jour (J15, J18, J21), Les plaies traitées à la pommade *MADECASSOL* ont montré une contraction presque totale des plaies. Cette contraction est hautement significativement meilleure que celle du lot témoin ($P < 0,001$). Au jour 21, la valeur moyenne pour les rats témoins traités avec *MADECASSOL* était de 97,288 %.

Les plaies traitées à la crème *ATRIPLUS* 5 % ont montré une signification de surface par rapport au témoin dans les trois premiers jours ($P < 0,05$). Dès le sixième jour jusqu'au neuvième jour, une diminution significative de surface ($P < 0.01$) a été montrée. Après le douzième jour et jusqu'au vingtième jour, une augmentation hautement significative ($P < 0.001$) était observée.

La surface moyenne des plaies traitées avec *ATRIPLUS* 5 % soit une contraction de 97,244 % au 21ème jour. Les plaies traitées à la crème *ATRIPLUS* 10 % ont montré une diminution significative de surface par rapport au témoin à partir des sixièmes jours ($P < 0,05$). Dès le douzième jour, une diminution significative de surface par rapport au témoin ($P < 0.001$). La surface moyenne des plaies traitées avec *ATRIPLUS* 10% soit une contraction de 91,264 % au 21ème jour.

IV.2.1.3 Aspect macroscopique de la fermeture des plaies

D'après ces aspects macroscopiques de la fermeture des plaies de divers groupes de traitement ont été prises, l'effet thérapeutique de la crème *ATRIPLUS* par rapport au témoin a été évalué pendant 21 jours. La figure 45 présente une vue macroscopique dans la zone de contraction des plaies d'excision de rats de 0 jour aux 21 jours.

L'évaluation de l'aspect macroscopique des plaies apparaît moins enflammée avec l'évolution des jours. De plus, les plaies traitées à la crème *ATRIPLUS* (5 %,10 %) ont montré une cicatrisation comparable aux plaies traitées par la pommade *MADECASSOL*, alors que les plaies d'animaux traités à l'excipient et non traités étaient loin derrière.

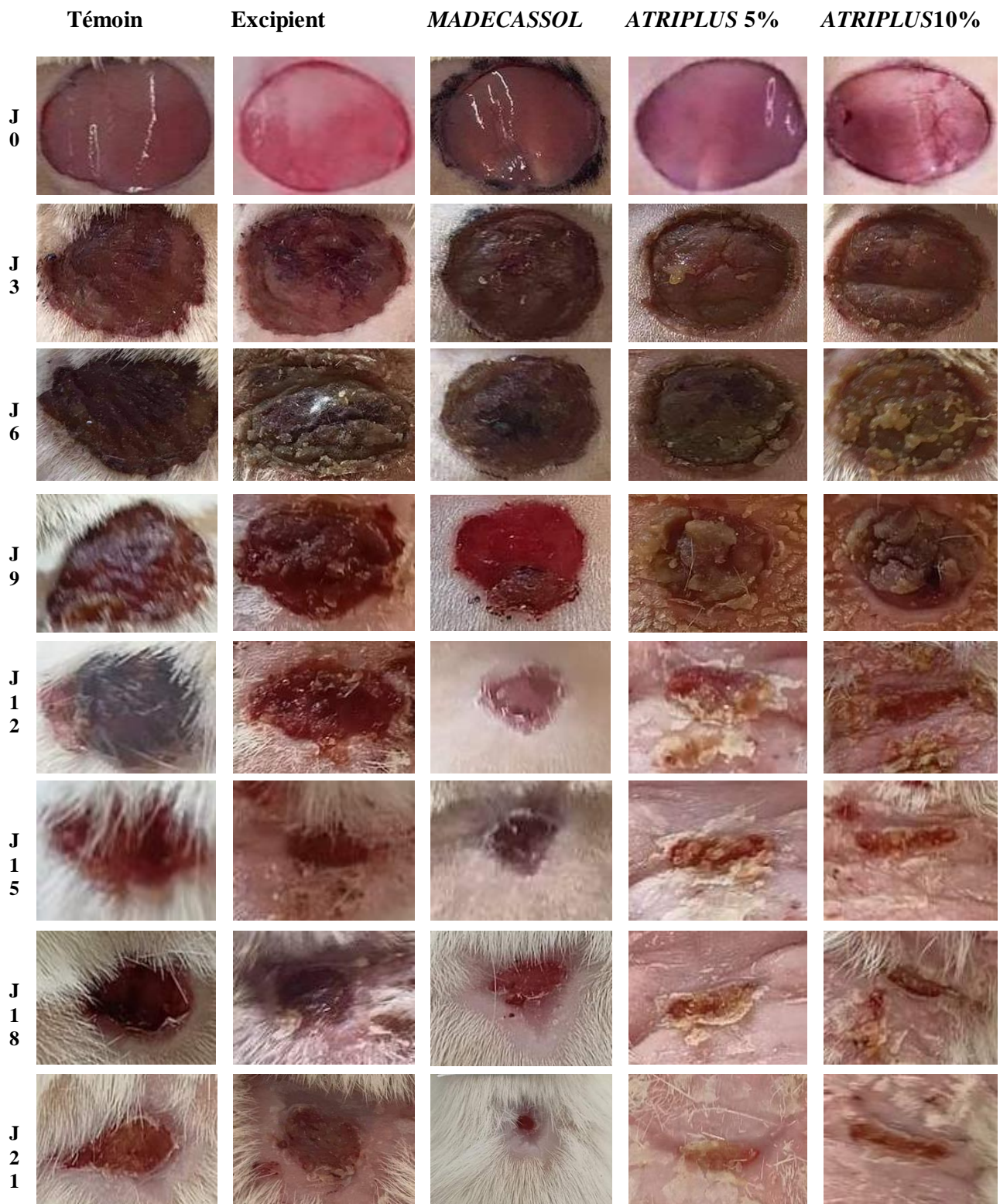
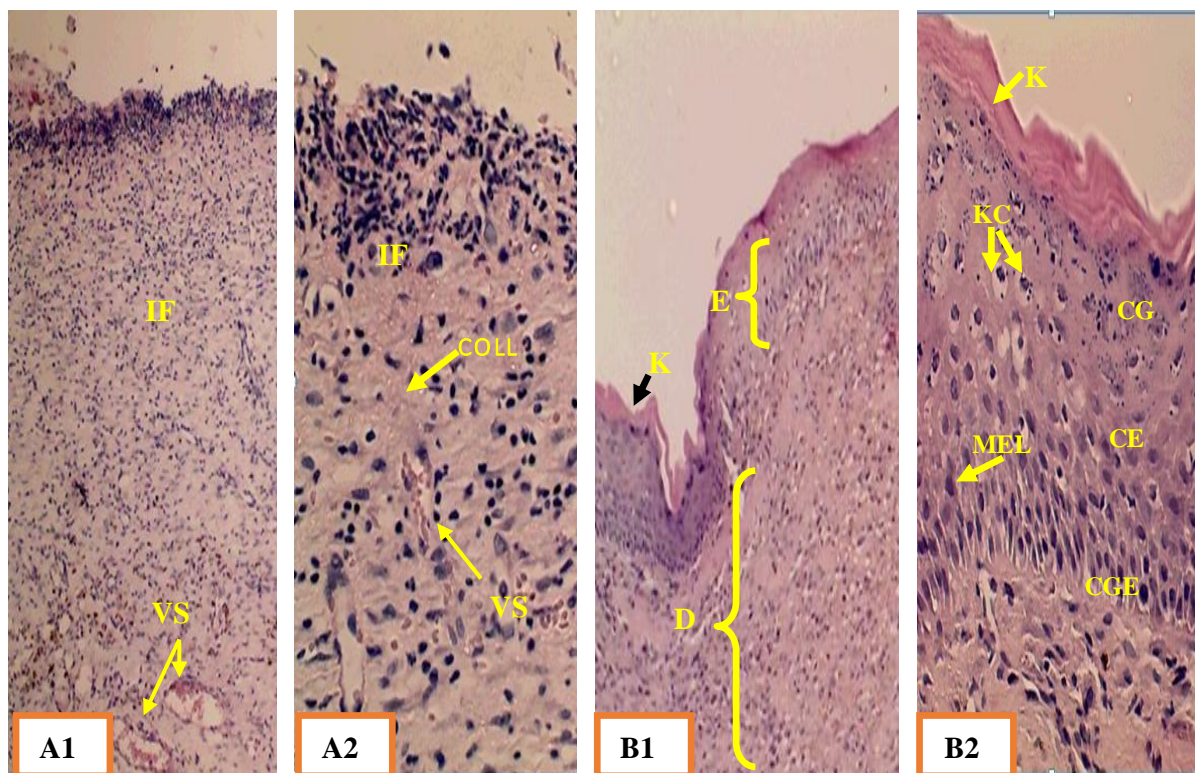


Figure 45.chronologie de contraction des plaies durant 21 jours

IV.2.1.4 Les paramètres histologiques

La figure ci-dessous (**Figure. 46**) montre les résultats de l'étude histologique des biopsies cutanées des rats traités avec différentes pommades.

L'étude histologique des tissus cutanés de la cicatrice terminale des rats des groupes traités avec *ATRIPLUS* 5 %, *ATRIPLUS* 10 % a montré un aspect microscopique semblable à celui du groupe traité avec *MADECASSOL*. La couche dermique de la peau blessée était entièrement recouverte d'une couche épithéliale dans les échantillons traités avec *ATRIPLUS* (5 % et 10 %) et *MADECASSOL* aux jours 21, et la couche cornée était augmentée avec un taux élevé de fibroblastes. En effet, l'application topique de la pommade a induit la reconstitution de l'organisation de la structure de la peau et une cicatrisation superficielle dans les 3 groupes (*MADECASSOL*, *ATRIPLUS* 5 % et 10 %). En revanche, Le tissu épithélial n'a pas été entièrement produit dans les deux groupes des animaux témoins et excipient après 21 jours, et les cellules inflammatoires étaient assez évidentes.



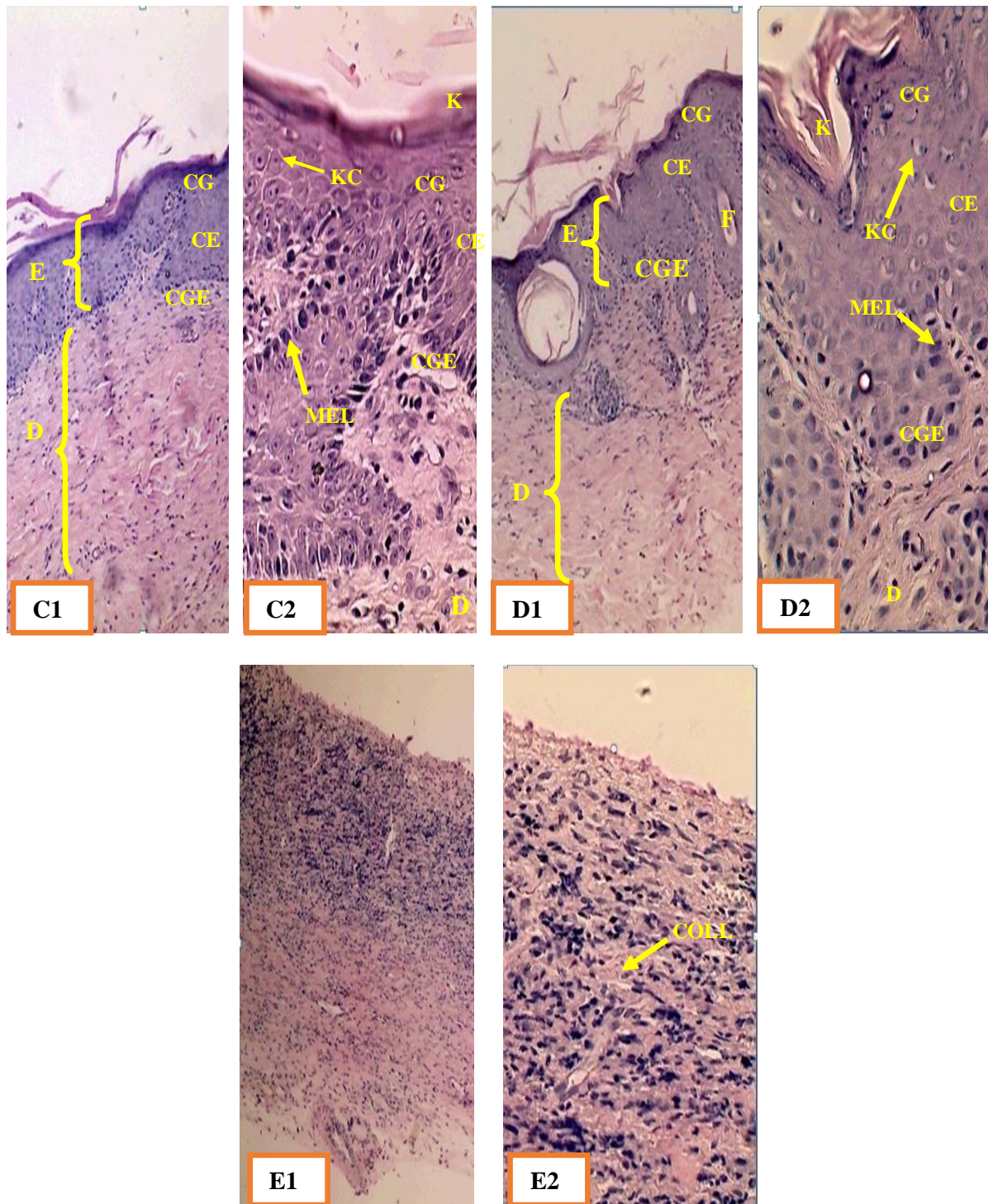


Figure 46 Photographie microscopique d'une coupe histologique des rats traités (Coloration par l'hématoxyline +éosine (A1; B1 ; C1; D1; E1) : x10. (A2 ; B2 ; C2 ; D2 ; E2) : x40).

A : aspect microscopique d'une coupe histologique de derme des rats témoins négatifs. B : aspect microscopique d'une coupe histologique de derme des rats traités avec *MADECASSOL*. C : aspect microscopique d'une coupe histologique chez les rats traités avec la crème *ATRIPLUS* 10% D : aspect microscopique d'une coupe histologique chez les rats traités avec la crème *ATRIPLUS* 5%. E : aspect microscopique d'une coupe histologique chez les rats traités avec crème de base. CE: Couche épineuse; CG: Couche granuleuse ; CGE: Couche germinative ; COLL: Collagène ; D: Derme ; E: Epiderme ; F:Follicule pileux; G:Glande sébacées; K: Kératine ; MEL: Mélanocytes .

IV.3 Discussion

La cicatrisation des plaies est un processus dynamique et complexe par lequel le corps réagit à un certain type de blessure dans le but de restaurer les tissus endommagés (Franz et al., 2007). Cependant, il existe certains troubles métaboliques tels que le diabète sucré, qui influencent la réponse physiologique de cicatrisation des plaies (Barchitta et al., 2019; Wilkinson & Hardman, 2020).

Il a été démontré que l'hyperglycémie influence la guérison par un retard de l'infiltration cellulaire, un dysfonctionnement de la formation du tissu de granulation, une réduction de l'angiogenèse et de la formation de collagène. Parfois, des processus chroniques surviennent tels que des infections, une gangrène, une amputation et même la mort (Burgess et al., 2021; Hanefeld et al., 2013; Tramunt, 2018). En conséquence, plusieurs chercheurs se concentrent sur l'identification de nouvelles stratégies pour accélérer le processus de cicatrisation et prévenir les retards.

Dans la présente étude, l'évaluation de l'effet cicatrisant de la crème *ATRIPLUS* a été réalisée selon le modèle de création des plaies par excision, chez le rat (Hemida et al., 2022). Ce test a été utilisé dans diverses études pour évaluer la cicatrisation des plaies basées principalement sur un événement de quatre phases distinctes à savoir : les mécanismes hémostatiques et inflammatoires, la prolifération cellulaire et le remodelage (Belachew et al., 2020; Tahir et al., 2017; Velnar et al., 2009). Pendant les phases d'hémostase/inflammation, le TGF- β recrute et active les cellules inflammatoires, notamment les neutrophiles et les macrophages ; pendant la phase de prolifération, il induit de multiples réponses cellulaires, telles que la réépithélialisation, le dépôt de matrice extracellulaire et la formation de tissus. De plus, il stimule la prolifération des fibroblastes et leur différenciation en myofibroblastes, qui participent à la cicatrisation des plaies lors de la phase de remodelage (Penn et al., 2012; Serrano et al., 2013). La prolifération cellulaire est d'une grande importance dans le processus de cicatrisation ; elle est principalement due à l'activation des kératinocytes, des fibroblastes, des macrophages et des cellules endothéliales qui aident à fermer la plaie. Cela se produit 12 heures après la blessure (Wilkinson & Hardman, 2020).

Différents paramètres morphologiques ont été investigués afin d'évaluer l'effet cicatrisant d'une crème à base de l'extrait *d'A.halimus*, à savoir ; le pourcentage de contraction de la plaie et le score de ré-épithélialisation, cette évaluation macroscopique de l'évolution de la plaie est influencée par les phénomènes microscopiques qui la sous-tendent.

Les résultats obtenus dans cette étude montrent que la crème *ATRIPLUS* (5 %, 10 %) et *MADECASSOL* ont un effet inducteur de contraction de la plaie plus fort que le groupe témoin non traité.

De plus, il n'y avait aucune différence dans la couverture du tissu de granulation et la croissance de la croûte dans la cicatrisation des plaies entre *ATRIPLUS* (5 % et 10 %) et la *MADECASSOL*. En outre, les résultats de l'évaluation des changements histologiques ont montré une amélioration des tissus cutanés et de leur cicatrisation dans les groupes traités avec *ATRIPLUS* (5 % et 10 %) et *MADECASSOL* aux jours 21 par rapport aux groupes témoin non traité et excipient.

L'amélioration de l'efficacité de la cicatrisation peut être associée aux différents métabolites bioactifs présents qui ont été trouvés lors du dépistage phytochimique. Il n'existe toujours pas d'études sur l'effet cicatrisant sur l'espèce *Atriplex halimus.L*. Plusieurs recherches ont été réalisées sur d'autres espèces végétales, qui ont vérifié l'effet cicatrisant de ces plantes chez les animaux. Ils ont mis en évidence l'implication des composés végétaux tels que les polyphénols et les flavonoïdes dans différents mécanismes contribuant au processus de cicatrisation (Abdennabi et al., 2016; Azam et al., 2020; Bahramsoltani et al., 2014).

Selon la littérature, l'efficacité des propriétés cicatrisantes est généralement attribuée à la présence des principaux métabolites secondaires d'origine végétale notamment l'acide gallique, la catéchine, la rutine, l'acide coumarique et la myricétine (Otaghvar et al., 2022; Yue et al., 2018). En effet, il a été clairement montré que l'utilisation de ces composés phénoliques et flavonoïdes, augmentait significativement la synthèse de collagène dans le lit de la plaie (Nasiry et al., 2017).

De plus, le traitement à la myricétine a entraîné une diminution des zones cicatricielles autour de la plaie, ainsi qu'une réépithélialisation avec une forte densité de fibroblastes et de capillaires sanguins dans la zone affectée (Elshamy et al., 2020).

La quercétine est une autre substance présente dans la plupart des plantes médicinales méditerranéennes qui sont largement utilisées comme agent cicatrisant dans le traitement des plaies (Mssillou et al., 2022). De nombreuses substances d'origine végétale utilisées dans la cicatrisation des plaies présentent également de puissantes propriétés antibactériennes, anti-inflammatoire tel que les mucilages (Amiri et al., 2021; Carvalho et al., 2014; Gonçalves & Romano, 2016). Ces composants sont extrêmement appréciés pour leurs vertus laxatives et cicatrisantes (Azam et al., 2020). Le mucilage, en plus d'augmenter le collagène dans les plaies, augmente également les connexions transversales entre elles, provoquant une accélération de la fermeture de la plaie (Hashemi et al., 2015). Ainsi, il joue un rôle important dans le processus

de cicatrisation en formant une barrière protectrice sur la plaie, ce qui réduit le risque d'infections pouvant retarder la guérison (Amiri et al., 2021; Hashemi et al., 2015).

Il a été prouvé que certains flavonoïdes présents dans les matières végétales favorisent le développement des cellules épithéliales et des fibres de collagène nécessaires à la cicatrisation (Shetty et al., 2008).

(Tsala et al., 2013) soutiennent que les flavonoïdes contribuent à la cicatrisation des plaies en inhibant la libération d'histamine et de prostaglandine, réduisant ainsi la peroxydation lipidique dans la membrane cellulaire. En outre, d'autres mécanismes ne peuvent être exclus, il a été récemment évoqué que la présence des tanins, en raison de leur effet astringent, le rendent adapté à la cicatrisation des plaies, notamment en application topique (Mohammedi, 2016). De même, Les polysaccharides sont des macronutriments les plus efficaces pour la synthèse de collagène (Misset & Desport, 2020).

Par ailleurs, des études révèlent que certains minéraux jouent un rôle crucial dans le traitement des plaies cutanées (Jahromi et al., 2018; L. Wang et al., 2018). Le zinc et le Calcium en particulier ont été identifiées comme ayant un impact significatif sur le processus de cicatrisation des plaies en fournissant des nutriments essentiels au processus de cicatrisation (Borkow et al., 2010). De plus, le fer et le cuivre sont reconnus pour stimuler la production de collagène (Afonso et al., 2007).

Le processus de la cicatrisation serait facilité par différentes propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes, et antidiabétiques des composés présents dans les extraits de plantes. (Emam, 2011).

Conclusion

Conclusion & perspectives

La connaissance de la médecine traditionnelle conduit à l'étude des effets des extraits de plantes à travers divers tests pharmacologiques tels que le test au STZ (diabète), l'injection de l'œdème par la carragénine (anti-inflammatoire), l'excision plantaire (cicatrisation), etc. Ces études fournissent des informations selon lesquelles les composés dérivés de plantes médicinales pourraient être de nouveaux agents thérapeutiques capables d'inhiber, de réduire ou de calmer les pathologies.

À partir des travaux et des résultats obtenus dans l'étude des propriétés biologiques des extraits de *Atriplex halimus*, les conclusions suivantes ont été obtenues :

L'analyse qualitative de l'extrait aqueux et méthanolique d'*Atriplex halimus.L* (guettaf) a été réalisée, montrant des principaux métabolites secondaires, tels que la présence des flavonoïdes, des tanins, des saponines, des mucilages, des glycosides et des protéines.

Dans cette étude, l'analyse chromatographique par HPLC-UV a révélé que la fraction méthanolique et aqueux de *Atriplex halimus* présente de 10 composés phénoliques (03 acides phénols et 07 flavonoïdes). De ce fait, L'effet synergique de ces métabolites ou de l'un de ces phytoconstituants pourrait être responsable de l'activité pharmacologique.

L'analyse quantitative, basée sur des mesures photométriques, montrant des concentrations de flavonoïdes de $01,266 \pm 0,06$ et de $0,848 \pm 0,01$ mg EQ/g d'extrait pour les extraits méthanoliques et aqueux respectivement, ainsi que des concentrations de polyphénols totaux de $05,24 \pm 0,07$ et de $1,092 \pm 0,08$ mg EAG/g d'extrait.

L'étude de l'activité antioxydante a été réalisée par deux tests DPPH et ABTS. Les résultats des deux tests sont en concordance où les fractions méthanolique des parties aériennes d'*A.halimus* se montrent plus efficaces que l'extrait aqueux duquel ont été obtenu.

L'évaluation de la toxicité aiguë sur des animaux (rats et souris) a démontré que l'extrait aqueux d'*A.halimus* ne provoque aucun effet toxique à la dose de 5 000 mg/kg de poids corporel. De plus, les analyses biochimiques et hématologiques ont révélé que les taux de TGO, TGP, d'urée, de créatinine, du taux des paramètres des lignées érythrocytaires ; leucocytaires et thrombocytaires étaient similaires à ceux des animaux témoins. Par conséquent, il n'y a pas d'effet toxique sur ces paramètres. De même, les tissus histologiques des organes étudiés n'ont révélé aucun changement pathologique négatif par rapport aux organes témoins.

Dans l'essai de traitement thérapeutique, la dose de 200 mg/kg de poids corporel de l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus.L* a montré une activité hypoglycémique plus importante au jour 41 (fin de l'expérimentation).

Sur la base des résultats de cette étude, on peut conclure que l'extrait aqueux des parties aériennes d'*Atriplex halimus L* collectées à Béchar, au sud-ouest de l'Algérie, était efficace contre l'hyperglycémie causée par la streptozotocine, diminuait significativement les taux de glucose et protégeait les rats des complications du diabète. Cette activité peut être expliquée par différentes hypothèses. Une possibilité est que l'extrait aqueux des parties aériennes d'*Atriplex halimus L* stimule la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques restantes. Une autre hypothèse est que les phytoconstituants de l'*A.halimus* favorisent la régénération ou la prolifération des cellules β , qui sont responsables de la production d'insuline. En améliorant la production d'insuline, l'extrait aqueux d'*A.halimus* peut contribuer à maintenir des niveaux de glucose équilibrés dans le corps. Ces découvertes sont prometteuses et pourraient avoir des implications importantes dans la gestion du diabète.

Le potentiel anti-inflammatoire a été également déterminé lors de notre étude grâce au modèle d'œdème plantaire induit par la carragénine, il a été déterminé que l'extrait aqueux d'*A.halimus* à dose de 100 mg/kg présentait une plus grande efficacité anti-inflammatoire, statistiquement similaire à dose du 50 mg/kg de diclofénac sodique, obtenant une diminution significative de l'inflammation pendant les 7 heures, ce qui c'est pourquoi il est considéré comme un anti-inflammatoire topique efficace grâce à ses composés phénoliques et flavoniques présents dans la formulation.

L'activité cicatrisante de La crème à base d'extraits aqueux d'*Atriplex halimus L* « *ATRIPLUS* » a été évaluée chez les rats Wistar albinos, à différentes concentrations (5 % et 10 %), montrant un effet cicatrisant plus important à une concentration de 5 % et 10 % avec une efficacité cicatrisante supérieure à 97 %, comparable au groupe témoin avec une efficacité cicatrisante de 78,14%.

En conclusion, les résultats de cette étude montrent que l'extrait aqueux de la plante *Atriplex halimus.L* présente de nombreuses propriétés bénéfiques pour la santé, notamment en ce qui concerne le contrôle de la glycémie, la protection contre les radicaux libres, la réduction de l'inflammation et la cicatrisation des plaies. Ces résultats sont prometteurs et ouvrent la voie à de futures recherches sur les applications de cet extrait dans le traitement du diabète et d'autres conditions de santé.

Dans le but de confirmer et approfondir nos résultats, il serait nécessaire d'approfondir l'étude de l'effet hypoglycémique en examinant des paramètres biochimiques tels que les tests HbA1c, les tests d'insuline plasmatique et de peptide C. Cela nous permettrait de déterminer à quel niveau les principes actifs de la plante agissent dans le processus de réduction de la glycémie. De plus, il serait important d'envisager et de mieux comprendre les molécules bioactives

impliquées dans chaque activité testée afin de les isoler et de les caractériser, ainsi que d'étudier leurs mécanismes d'action en examinant leur pharmacocinétique.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Abay, G., Altun, M., Koldaş, S., Tüfekçi, A., & Demirtas, I. (2015). Determination of Antiproliferative Activities of Volatile Contents and HPLC Profiles of *Dicranum scoparium* (Dicranaceae, Bryophyta). *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 18(5), 453-463. <https://doi.org/10.2174/1386207318666150305112504>
- Abdennabi, R., Bardaa, S., Mehdi, M., Rateb, M. E., Raab, A., Alenezi, F. N., Sahnoun, Z., Gharsallah, N., & Belbahri, L. (2016). Phoenix dactylifera L. sap enhances wound healing in Wistar rats : Phytochemical and histological assessment. *International Journal of Biological Macromolecules*, 88, 443-450. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.015>
- Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezme, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation : A review. *Veterinary World*, 11(5), 627-635. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>
- Abdulridha, M. K., Al-Marzoqi, A. H., Al-awsai, G. R. L., Mubarak, S. M. H., Heidarifard, M., & Ghasemian, A. (2020). Anticancer Effects of Herbal Medicine Compounds and Novel Formulations : A Literature Review. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 51(3), 765-773. <https://doi.org/10.1007/s12029-020-00385-0>
- Aboura, R., Benmansour, D., & Benabadji, N. (2006). Comparaison et phytoécologie des Atriplexaies en Oranie (Algérie). *Ecologia mediterranea*, 32(1), 73-84. <https://doi.org/10.3406/ecmed.2006.1420>
- ADA. (2010). *Diabetic Retinopathy*. WORLD SCIENTIFIC. <https://doi.org/10.1142/7720>
- Adel Kadri, Zied Zarai. (2011). Chemical constituents and antioxidant properties of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil cultivated from the South-Western of Tunisia. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(29). <https://doi.org/10.5897/JMPR11.423>
- Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P., & Lomri, A. (2007). Reactive oxygen species and superoxide dismutases : Role in joint diseases. *Joint Bone Spine*, 74(4), 324-329. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.02.002>
- Aganga, A., . J. K. M., & . S. T. (2003). Atriplex Nummularia (Old Man Saltbush) : A Potential Forage Crop for Arid Regions of Botswana. *Pakistan Journal of Nutrition*, 2(2), 72-75. <https://doi.org/10.3923/pjn.2003.72.75>
- Aharonson, Shani, & Sulman. (1969). *Hypoglycaemic Effect of the Salt Bush (Atriplex Halimus) -a Feeding Source of the Sand Rat (Psammomys Obesus)*.

- Ahmed, H. S., Mohamed, E. I. A., Amin, E., Moawad, A. S., Sadek Abdel-Bakky, M., Almahmoud, S. A., & Afifi, N. (2023). Phytochemical investigation and anti-inflammatory potential of *Atriplex leucoclada* Boiss. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1), 464. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04281-5>
- Akhtar, M. (1990). *Clinical spectrum of ventricular tachycardia*.
- Al-awar, A., Kupai, K., Veszeka, M., Szücs, G., Attieh, Z., Murlasits, Z., Török, S., Pósa, A., & Varga, C. (2016). Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2016/9051426>
- Alhamadani, A. H., Jabbar, E. A. K., & Al-Waheeb, A. N. (2023). Study on The Bioactive Components of *Atriplex halimus* L. and Evaluation of Their Anticancer Effect on Liver Cancer Cells. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 90(1), 928-936. <https://doi.org/10.21608/ejhm.2023.280182>
- Ali, B., Musaddiq, S., Iqbal, S., Rehman, T., Shafiq, N., & Hussain, A. (2021). The Therapeutic Properties, Ethno pharmacology and Phytochemistry of *Atriplex* Species : A review. *Pakistan Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 2(1), 49-64. <https://doi.org/10.52700/pjbb.v2i1.38>
- Ali Hasanain Alhamadani, Alla N. Al-Waheeb, & Eans Abdul Kareem Jabbar. (2022). New Phytochemical Investigation of *Atriplex halimus* L. and Evaluation of its Cytotoxic and Anticancer Effect on Human Pancreas Cancer Cells. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 2155-2168. <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S06.281>
- AL-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., & Büsselberg, D. (2019). Flavonoids and Their Anti-Diabetic Effects : Cellular Mechanisms and Effects to Improve Blood Sugar Levels. *Biomolecules*, 9(9), 430. <https://doi.org/10.3390/biom9090430>
- Allali, H., Benmehdi, H., Dib, M. A., Tabti, B., Ghalem, S., & Benabadji, N. (2014). *Phytotherapy of Diabetes in West Algeria*.
- Al-Senosi, N., Abou-Eisha, A., & Ahmad, E. (2018). In vitro Antiproliferation Effect of *Atriplex halimus* L. Crude Extract on Human Cell Lines by Induction of Apoptosis and G2/M phase Arrest. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences. C, Physiology and Molecular Biology*, 10(1), 115-126. <https://doi.org/10.21608/eajbsc.2018.13660>
- Alzohairy, M. A. (2016). Therapeutics Role of *Azadirachta indica* (Neem) and Their Active Constituents in Diseases Prevention and Treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016(1), 7382506. <https://doi.org/10.1155/2016/7382506>
- Amanullah, A., Upadhyay, A., Dhiman, R., Singh, S., Kumar, A., Ahirwar, D. K., Gutti, R. K., & Mishra, A. (2022). Development and Challenges of Diclofenac-Based Novel

- Therapeutics : Targeting Cancer and Complex Diseases. *Cancers*, 14(18), 4385.
<https://doi.org/10.3390/cancers14184385>
- Amari, N. O., Bouzouina, M., Berkani, A., & Lotmani, B. (2014). Phytochemical screening and antioxidant capacity of the aerial parts of *Thymelaea hirsuta* L. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(2), 104-109. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60324-8](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60324-8)
- Amari, N. O., Missoun, F., Mansour, S., & Sekkal, F. Z. (2021). In vivo Anti-inflammatory Activity of Aqueous Extract of *Carthamus caeruleus* L Rhizome Against Carrageenan-Induced Inflammation in Mice. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 14(03), 529-535. <https://doi.org/10.54319/jjbs/140319>
- Amiri, M. S., Mohammadzadeh, V., Yazdi, M. E. T., Barani, M., Rahdar, A., & Kyzas, G. Z. (2021). Plant-Based Gums and Mucilages Applications in Pharmacology and Nanomedicine : A Review. *Molecules*, 26(6), 1770.
<https://doi.org/10.3390/molecules26061770>
- Anderson, K., & Hamm, R. L. (2012). Factors That Impair Wound Healing. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*, 4(4), 84-91.
<https://doi.org/10.1016/j.jccw.2014.03.001>
- Arulmozhiraja, S., Matsuo, N., Ishitsubo, E., Okazaki, S., Shimano, H., & Tokiwa, H. (2016). Comparative Binding Analysis of Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-4) with Antidiabetic Drugs – An Ab Initio Fragment Molecular Orbital Study. *PLOS ONE*, 11(11), e0166275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166275>
- Aschner, P., Muñoz, O. M., Giron, D., Garcia, O. M., Fernandez-Ávila, D. G., Casas, L. A., Bohórquez, L. F., Arángo T., C. M., Carvajal, L., Ramírez, D. A., Sarmiento, J. G., Colon, C. A., Correa G., N. F., Alarcón R., P., & Bústamante S., A. A. (2016). Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. *Colombia Medica*, 47(2), 109-130. <https://doi.org/10.25100/cm.v47i2.2207>
- Askarishahi, M., Salehi, M.-S., Maus, M., Schröder, D., Slade, D., & Jajcevic, D. (2019). Mechanistic modelling of fluid bed granulation, Part II : Eased process development via degree of wetness. *International Journal of Pharmaceutics*, 572, 118836.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118836>
- Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5), 547-553.
<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>

- Atkinson, M. A., Roep, B. O., Posgai, A., Wheeler, D. C. S., & Peakman, M. (2019). The challenge of modulating β -cell autoimmunity in type 1 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(1), 52-64. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30112-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30112-8)
- Atmani, D., Chaher, N., Berboucha, M., Ayouni, K., Lounis, H., Boudaoud, H., Debbache, N., & Atmani, D. (2009). Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food Chemistry*, 112(2), 303-309. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.05.077>
- Ayal, G., Belay, A., & Kahaliw, W. (2019). Evaluation of wound healing and anti-inflammatory activity of the leaves of *Calpurnia aurea* (Ait.) Benth (fabaceae) in mice. *Wound Medicine*, 25(1), 100151. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2019.100151>
- Ayoola, G., Coker, H., Adesegun, S., Adepoju-Bello, A., Obawe, K., Ezennia, E., & Atangbayila, T. (2008). Phytochemical Screening and Antioxidant Activities of Some Selected Medicinal Plants Used for Malaria Therapy in Southwestern Nigeria. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3), 1019-1024. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v7i3.14686>
- Azam, N. K., Mahamud, R. A., Hasan, A., & Rahmatullah, M. (2020). *Some home remedies used for treatment of COVID-19 in Bangladesh*.
- Aziz, M. (2012). Relaxant Effect of Essential Oil of *Artemisia herba-alba* Asso. On Rodent Jejunum Contractions. *Scientia Pharmaceutica*, 80(2), 457-467. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1106-13>
- Bahramsoltani, R., Farzaei, M. H., & Rahimi, R. (2014). Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds : An integrative review. *Archives of Dermatological Research*, 306(7), 601-617. <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1474-6>
- Bailey, C. J. (2017). Metformin : Historical overview. *Diabetologia*, 60(9), 1566-1576. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>
- Balazs, L., Okolicany, J., Ferrebee, M., Tolley, B., & Tigyi, G. (2001). Topical application of the phospholipid growth factor lysophosphatidic acid promotes wound healing in vivo. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 280(2), R466-R472. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.280.2.R466>
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes : An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(04), 174-188. https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20

- Banerjee, T., Valacchi, G., & Ziboh, V. A. (2002). *Inhibition of TNF α -induced cyclooxygenase-2 expression by amentoflavone through suppression of NF- κ B activation in A549 cells.*
- Barchitta, M., Maugeri, A., Favara, G., Magnano San Lio, R., Evola, G., Agodi, A., & Basile, G. (2019). Nutrition and Wound Healing : An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1119. <https://doi.org/10.3390/ijms20051119>
- Begum, R., Sharma, M., Pillai, K. K., Aeri, V., & Sheliya, M. A. (2015). Inhibitory effect of *Careya arborea* on inflammatory biomarkers in carrageenan-induced inflammation. *Pharmaceutical Biology*, 53(3), 437-445. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.923005>
- Behboudi-Gandevani, S., Amiri, M., Bidhendi Yarandi, R., & Ramezani Tehrani, F. (2019). The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence : A systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 11(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0406-1>
- Belachew, T. F., Asrade, S., Geta, M., & Fentahun, E. (2020). In Vivo Evaluation of Wound Healing and Anti-Inflammatory Activity of 80% Methanol Crude Flower Extract of *Hagenia abyssinica* (Bruce) J.F. Gmel in Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020(1), 9645792. <https://doi.org/10.1155/2020/9645792>
- Belhattab, R., Larous, L., Kalantzakis, G., Boskou, D., & Exarchou, V. (2004). *Antifungal properties of Origanum glandulosum Desf. Extracts.*
- Bellamy, L., Casas, J.-P., Hingorani, A. D., & Williams, D. (2009). *Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes : A systematic review and meta-analysis.*
- Ben Ammar, R., Kilani, S., Bouhlel, I., Skandrani, I., Naffeti, A., Boubaker, J., Ben Sghaier, M., Bhourri, W., Mahmoud, A., Chekir-Ghedira, L., & Ghedira, K. (2007). Antibacterial and cytotoxic activities of extracts from (Tunisian) *Rhamnus alaternus* (Rhamnaceae). *Annals of Microbiology*, 57(3), 453. <https://doi.org/10.1007/BF03175089>
- Benarba, B. (2015). Use of medicinal plants by breast cancer patients in Algeria. *EXCLI Journal*; 14:Doc1164; ISSN 1611-2156. <https://doi.org/10.17179/EXCLI2015-571>
- Benhammou, N., Bekkara, F. A., & Kadifkova Panovska, T. (2009). Antioxidant activity of methanolic extracts and some bioactive compounds of *Atriplex halimus*. *Comptes Rendus. Chimie*, 12(12), 1259-1266. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2009.02.004>
- Benrebiha, F. (2003). *Etude de différents milieu de culture, de substances de croissances et de salinité sur la morphogenèse de l'Atriplex halimus.*

- Berlanga-Acosta, J., Schultz, G. S., López-Mola, E., Guillen-Nieto, G., García-Siverio, M., & Herrera-Martínez, L. (2013). Glucose Toxic Effects on Granulation Tissue Productive Cells : The Diabetics' Impaired Healing. *BioMed Research International*, 2013, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2013/256043>
- Berri, R. (2008). *-A tous les enseignements des départements d'agronomie et de biologie. En fin, mes remerciements vont à tous (es) qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*
- Bhaskar, A., & Nithya, V. (2012). Evaluation of the wound-healing activity of Hibiscus rosa sinensis L (Malvaceae) in Wistar albino rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 44(6), 694. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.103252>
- Bindu Jacob & Narendhirakannan R.T. (2019). Role of medicinal plants in the management of diabetes mellitus : A review. *3 Biotech*, 9(1), 4. <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1528-0>
- Borkow, G., Gabbay, J., Dardik, R., Eidelman, A. I., Lavie, Y., Grunfeld, Y., Ikher, S., Huszar, M., Zatzoff, R. C., & Marikovsky, M. (2010). Molecular mechanisms of enhanced wound healing by copper oxide-impregnated dressings. *Wound Repair and Regeneration*, 18(2), 266-275. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2010.00573.x>
- Bösenberg, L. H., & Van Zyl, D. G. (2008). The mechanism of action of oral antidiabetic drugs : A review of recent literature. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*, 13(3), 80-88. <https://doi.org/10.1080/22201009.2008.10872177>
- Bouasla, A., & Bouasla, I. (2017). Ethnobotanical survey of medicinal plants in northeastern of Algeria. *Phytomedicine*, 36, 68-81. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.09.007>
- Bouaziz, S., Amri, M., Taibi, N., Zeghir-Bouteldja, R., Benkhaled, A., Mezioug, D., & Touil-Boukoffa, C. (2021). Protoscolicidal activity of Atriplex halimus leaves extract against Echinococcus granulosus protoscoleces. *Experimental Parasitology*, 229, 108155. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2021.108155>
- Boudjelal, A., Henchiri, C., Sari, M., Sarri, D., Hendel, N., Benkhaled, A., & Ruberto, G. (2013). Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey. *Journal of Ethnopharmacology*, 148(2), 395-402. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.082>
- Boukeng, H. J., Cannet, C., Membe, U. F., Gipwe, N. F., Djomeni, P. D. D., & TCHUENTÉ, L.-A. T. (2018). *Analyses Histologiques du Foie DES SouRiS inFECTÉES PAR SCHISTOSOMA MANSONI aPRès TRAiTEMEnt PAR OzOROa PULCHERRIMA scHweinF. 30.*

- Bounouar, E., Missoun, F., Amari, N. O., Belabaci, F. Z., Belabaci, S., Sekkal, F. Z., & Djebli, N. (2022). Antidiabetic effect of Atriplex halimus long and short term treatment against streptozotocin induced diabetes in rats. *Anales de Biología*, *44*, 21-30. <https://doi.org/10.6018/analesbio.44.03>
- Boussaid, S., El Bakkouri, A., Ezbakhe, H., Ajzoul, T., & El Bouardi, A. (2001). Comportement thermique de la terre stabilisée au ciment. *Revue Française de Génie Civil*, *5*(4), 505-515. <https://doi.org/10.1080/12795119.2001.9692320>
- bouzabata, A. (2013). *Traditional treatment of high blood pressure and diabetes in Souk Ahras District*.
- Bruton, L. L., & bertram. (2015). *Las bases farmacológicas de la Terapeutica*.
- Burgess, J. L., Wyant, W. A., Abdo Abujamra, B., Kirsner, R. S., & Jozic, I. (2021). Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina*, *57*(10), 1072. <https://doi.org/10.3390/medicina57101072>
- Buyschaert, M., & Bergman, M. (2011). Definition of Prediabetes. *Medical Clinics of North America*, *95*(2), 289-297. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2010.11.002>
- Cabello, A. (2002). [Rev. of *Profesor Guía : Ing. Forestal, Sr. Angel Cabello Lechuga*, par C. I. B. cabello & maldonado].
- Cao, G., & Prior, R. L. (1998). Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clinical Chemistry*, *44*(6), 1309-1315. <https://doi.org/10.1093/clinchem/44.6.1309>
- Capra, P., Leporati, M., Nebbia, C., Gatto, S., Attucci, A., Barbarino, G., & Vincenti, M. (2019). Effects of truck transportation and slaughtering on the occurrence of prednisolone and its metabolites in cow urine, liver, and adrenal glands. *BMC Veterinary Research*, *15*(1), 336. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2069-4>
- Carvalho, E. G., Soares, C. P., Blau, L., Menegon, R. F., & Joaquim, W. M. (2014). Wound healing properties and mucilage content of *Pereskia aculeata* from different substrates. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, *24*(6), 677-682. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.11.008>
- Castro Bear, V., Balderas Gómez, F. L., & Zuñiga Lemus, O. (2021). Estudio descriptivo transversal de los grupos terapéuticos más prescritos en el municipio de Teotitlán de Flores Magón, Oaxaca, México. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, *50*(1). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v50n1.95452>
- Chang, Y.-C., Chang, T.-J., Lee, W.-J., & Chuang, L.-M. (2010). The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in

- adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids. *Metabolism*, 59(1), 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.011>
- Chaouche, T. M., Haddouchi, F., Abbou, F., Aissaoui, M., Boudjemai, O., Ghellai, I., & Senhadji, S. (2021). Phytochemical screening and evaluation of the antioxidant and antibacterial activity of *Atriplex halimus* from two regions Algeria (El Oued and Tlemcen). *GABJ*, 5(2), 59-67. <https://doi.org/10.46325/gabj.v5i2.72>
- Charrouf, Z., & Guillaume, D. (2008). Argan oil : Occurrence, composition and impact on human health. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 110(7), 632-636. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200700220>
- Chehma, A., & Réda Djebar. (2008, janvier 17). *Les espèces médicinales spontanées du Sahara septentrional algérien : Distribution spatio-temporelle et étude ethnobotanique*. Mohammed.
- Chen, J., & Li, X. (2007). *Hypolipidemic effect of flavonoids from mulberry leaves in triton WR-1339 induced hyperlipidemic mice*.
- Chen, X., Zhang, Y., Zhu, Z., Liu, H., Guo, H., Xiong, C., Xie, K., Zhang, X., & Su, S. (2016). Protective effect of berberine on doxorubicin-induced acute hepatorenal toxicity in rats. *Molecular Medicine Reports*, 13(5), 3953-3960. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5017>
- Chikhi, I., Allali, H., El Amine Dib, M., Medjdoub, H., & Tabti, B. (2014). Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Atriplex halimus* L. (Chenopodiaceae) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(3), 181-184. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60501-6](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60501-6)
- Choi, K.-C., Son, Y.-O., Hwang, J.-M., Kim, B.-T., Chae, M., & Lee, J.-C. (2017). Antioxidant, anti-inflammatory and anti-septic potential of phenolic acids and flavonoid fractions isolated from *Lolium multiflorum*. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 611-619. <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1266673>
- Clauser, M., Dall'Acqua, S., Loi, M. C., & Innocenti, G. (2013). Phytochemical investigation on *Atriplex halimus* L. from Sardinia. *Natural Product Research*, 27(20), 1940-1944. <https://doi.org/10.1080/14786419.2013.793684>
- Conde, E., Cara, C., Moure, A., Ruiz, E., Castro, E., & Domínguez, H. (2009). Antioxidant activity of the phenolic compounds released by hydrothermal treatments of olive tree pruning. *Food Chemistry*, 114(3), 806-812. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.10.017>

- Cosío, B. G., Torrego, A., & Adcock, I. M. (2005). Mecanismos moleculares de los glucocorticoides. *Archivos de Bronconeumología*, *41*(1), 34-41.
<https://doi.org/10.1157/13070282>
- Daniele, G., Winnier, D., Mari, A., Bruder, J., Fourcaudot, M., Pengou, Z., Tripathy, D., Jenkinson, C., & Folli, F. (2015). Sclerostin and Insulin Resistance in Prediabetes : Evidence of a Cross Talk Between Bone and Glucose Metabolism. *Diabetes Care*, *38*(8), 1509-1517. <https://doi.org/10.2337/dc14-2989>
- Danne, T., Larry Deeb, Przemyslaw Jarosz-Chobotd, Lucy Mungaiee, Banshi Saboof, Tatsuhiko, Urakamig, Tadej Battelinoh,i and Ragnar, & Hanasj. (2015). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium : Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes*, *16*(5), 392-392.
<https://doi.org/10.1111/pedi.12239>
- David, D., Dalton, J., Magny-Normilus, C., Brain, M. M., Linster, T., & Lee, S. J. (2019). The Quality of Family Relationships, Diabetes Self-Care, and Health Outcomes in Older Adults. *Diabetes Spectrum*, *32*(2), 132-138. <https://doi.org/10.2337/ds18-0039>
- De Smet, M. D. (2017). Insights into the Physiopathology of Inflammatory Macular Edema. In G. Coscas, A. Loewenstein, J. Cunha-Vaz, & G. Soubrane (Éds.), *Developments in Ophthalmology* (Vol. 58, p. 168-177). S. Karger AG.
<https://doi.org/10.1159/000455279>
- DeFronzo, R. (1997). Insulin resistance : A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *The Netherlands Journal of Medicine*, *50*(5), 191-197. [https://doi.org/10.1016/S0300-2977\(97\)00012-0](https://doi.org/10.1016/S0300-2977(97)00012-0)
- Delanghe, J. R., & Speeckaert, M. M. (2011). Creatinine determination according to Jaffe— What does it stand for? *Clinical Kidney Journal*, *4*(2), 83-86.
<https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfq211>
- Demilew, W., Adinew, G. M., & Asrade, S. (2018). Evaluation of the Wound Healing Activity of the Crude Extract of Leaves of *Acanthus polystachyus* Delile (Acanthaceae). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2018*(1), 2047896. <https://doi.org/10.1155/2018/2047896>
- Deng, L., Du, C., Song, P., Chen, T., Rui, S., Armstrong, D. G., & Deng, W. (2021). The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Wound Healing. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2021*(1), 8852759. <https://doi.org/10.1155/2021/8852759>
- Derakhshanian, H., Javanbakht, M. H., Zarei, M., Djalali, E., & Djalali, M. (2017). Vitamin D increases IGF-I and insulin levels in experimental diabetic rats. *Growth Hormone & IGF Research*, *36*, 57-59. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.09.002>

- Di Magno, L., Di Pastena, F., Bordone, R., Coni, S., & Canettieri, G. (2022). The Mechanism of Action of Biguanides : New Answers to a Complex Question. *Cancers*, *14*(13), 3220. <https://doi.org/10.3390/cancers14133220>
- Diallo, I. (2019). *Potentiels anti-oxydants et anti-inflammatoires de sporophores de Lentinula edodes (Shiitake) sous différentes conditions de culture*.
- Diniz Do Nascimento, L., Moraes, A. A. B. D., Costa, K. S. D., Pereira Galúcio, J. M., Taube, P. S., Costa, C. M. L., Neves Cruz, J., De Aguiar Andrade, E. H., & Faria, L. J. G. D. (2020). Bioactive Natural Compounds and Antioxidant Activity of Essential Oils from Spice Plants : New Findings and Potential Applications. *Biomolecules*, *10*(7), 988. <https://doi.org/10.3390/biom10070988>
- Dirir, A. M., Daou, M., Yousef, A. F., & Yousef, L. F. (2022). A review of alpha-glucosidase inhibitors from plants as potential candidates for the treatment of type-2 diabetes. *Phytochemistry Reviews*, *21*(4), 1049-1079. <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09773-1>
- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, *11*(2), 98-107. <https://doi.org/10.1038/nri2925>
- Dowarah, J., & Singh, V. P. (2020). Anti-diabetic drugs recent approaches and advancements. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *28*(5), 115263. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115263>
- Duckworth, W. C., McCarren, M., & Abraira, C. (2001). Glucose Control and Cardiovascular Complications : The VA Diabetes Trial. *Diabetes Care*, *24*(5), 942-945. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.5.942>
- El-Aasr, M., Kabbash, A., El-Seoud, K. A. A., Al-Madboly, L. A., & Ikeda, T. (2016a). Antimicrobial and Immunomodulatory Activities of Flavonol Glycosides Isolated From *Atriplex halimus* L. Herb. *J. Pharm. Sci.*, *8*.
- El-Aasr, M., Kabbash, A., El-Seoud, K. A. A., Al-Madboly, L. A., & Ikeda, T. (2016b). Antimicrobial and Immunomodulatory Activities of Flavonol Glycosides Isolated From *Atriplex halimus* L. Herb. *J. Pharm. Sci.*, *8*.
- Elbouzidi, A., Ouassou, H., Aherkou, M., Kharchoufa, L., Meskali, N., Baraich, A., Mechchate, H., Bouhrim, M., Idir, A., Hano, C., Zrouri, H., & Addi, M. (2022). LC-MS/MS Phytochemical Profiling, Antioxidant Activity, and Cytotoxicity of the Ethanolic Extract of *Atriplex halimus* L. against Breast Cancer Cell Lines : Computational Studies and Experimental Validation. *Pharmaceuticals*, *15*(9), 1156. <https://doi.org/10.3390/ph15091156>

- Elshamy, A. I., Ammar, N. M., Hassan, H. A., El-Kashak, W. A., Al-Rejaie, S. S., Abd-ElGawad, A. M., & Farrag, A.-R. H. (2020). Topical Wound Healing Activity of Myricetin Isolated from *Tecomaria capensis* v. *Aurea*. *Molecules*, 25(21), 4870. <https://doi.org/10.3390/molecules25214870>
- Elsner, M., Gurgul-Convey, E., & Lenzen, S. (2006). Relative importance of cellular uptake and reactive oxygen species for the toxicity of alloxan and dialuric acid to insulin-producing cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 41(5), 825-834. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.06.002>
- Emam, S. S. (2011). Bioactive constituents of *Atriplex halimus* plant. *Journal of Natural Products*, 4.
- Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration : Mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 6(265). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>
- Enoch, S., Grey, J. E., & Harding, K. G. (2006). Recent advances and emerging treatments. *BMJ*, 332(7547), 962-965. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7547.962>
- Fabricant, D. S., & Farnsworth, N. R. (2001). *The value of plants used in traditional medicine for drug discovery*.
- Farag, M., Ali, S., Hodaya, R., El-Seedi, H., Sultani, H., Laub, A., Eissa, T., Abou-Zaid, F., & Wessjohann, L. (2017). Phytochemical Profiles and Antimicrobial Activities of *Allium cepa* Red cv. and *A. sativum* Subjected to Different Drying Methods : A Comparative MS-Based Metabolomics. *Molecules*, 22(5), 761. <https://doi.org/10.3390/molecules22050761>
- Felig, P., Marliss, E., Ohman, J. L., & Cahill, G. F. (1970). Plasma Amino Acid Levels in Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes*, 19(10), 727-729. <https://doi.org/10.2337/diab.19.10.727>
- Fernández Morillo, Á. (2023). Healing of the surgical wound. Scar pathology, treatment and means of prevention. *Cirugía Andaluza*, 34(3), 386-389. <https://doi.org/10.37351/2023343.12>
- Fernandez, V. E., & Ruiz, M. A. (2021). CONTENIDO DE POLIFENOLES, CAPACIDAD ANTIOXIDANTE Y TOXICIDAD DE *Solanum ferrugineum* (SOLANACEAE) CON POTENCIAL MEDICINAL. *Acta Biológica Colombiana*, 26(3), 414-422. <https://doi.org/10.15446/abc.v26n3.87032>
- FERRADJI, ayoub. (2011). *Activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits alcooliques et aqueux des feuilles et des baies Pistacia lentiscus*. ferhat abas-sétif.

- Firdous, P., Nissar, K., Ali, S., Ganai, B. A., Shabir, U., Hassan, T., & Masoodi, S. R. (2018). Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 253.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00253>
- Flegg, J. A., Menon, S. N., Byrne, H. M., & McElwain, D. L. S. (2020). A Current Perspective on Wound Healing and Tumour-Induced Angiogenesis. *Bulletin of Mathematical Biology*, 82(2), 23. <https://doi.org/10.1007/s11538-020-00696-0>
- Flieger, J., & Flieger, M. (2020). The [DPPH•/DPPH-H]-HPLC-DAD Method on Tracking the Antioxidant Activity of Pure Antioxidants and Goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) Hydroalcoholic Extracts. *Molecules*, 25(24), 6005.
<https://doi.org/10.3390/molecules25246005>
- Flowers, T. J., Troke, P. F., & Yeo, A. R. (1977). The Mechanism of Salt Tolerance in Halophytes. *Annual Review of Plant Physiology*, 28(1), 89-121.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pp.28.060177.000513>
- Franz, M. G., Steed, D. L., & Robson, M. C. (2007). Optimizing Healing of the Acute Wound by Minimizing Complications. *Current Problems in Surgery*, 44(11), 691-763.
<https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2007.07.001>
- Fröde, T. S., & Medeiros, Y. S. (2008). Animal models to test drugs with potential antidiabetic activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(2), 173-183.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.10.038>
- Furman, B. L. (2015). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current Protocols in Pharmacology*, 70(1). <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70>
- García-Mediavilla, V., Crespo, I., Collado, P. S., Esteller, A., Sánchez-Campos, S., Tuñón, M. J., & González-Gallego, J. (2007). The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. *European Journal of Pharmacology*, 557(2-3), 221-229.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.014>
- Gattouche, S., Zenkhri, L., Belfar, M. L., & Tabchouche, A. (2020). Phytochemical Screening, Anti-Bacterial and Anti-oxidant Activities of some Aerial parts extracts in *Atriplex halimus* L., from Ouargla (Algeria). *Asian Journal Of Research in Chemistry*, 13(5), 365-372. <https://doi.org/10.5958/0974-4150.2020.00069.3>
- Germolec, D. R., Shipkowski, K. A., Frawley, R. P., & Evans, E. (2018). Markers of Inflammation. In J. C. DeWitt, C. E. Rockwell, & C. C. Bowman (Éds.),

- Immunotoxicity Testing* (Vol. 1803, p. 57-79). Springer New York.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5
- Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circulation Research*, *107*(9), 1058-1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>
- Ginsberg, H. N., Zhang, Y.-L., & Hernandez-Ono, A. (2005). Regulation of Plasma Triglycerides in Insulin Resistance and Diabetes. *Archives of Medical Research*, *36*(3), 232-240. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.01.005>
- Goldberg, I. J. (2001). *Diabetic Dyslipidemia : Causes and Consequences*. *86*(3).
- Gomez, R., Mokhashi, M. H., Rao, J., Vargas, A., Compton, T., McCarter, R., & Chalew, S. A. (2002). Metformin Adjunctive Therapy with Insulin Improves Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus : A Pilot Study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *15*(8). <https://doi.org/10.1515/JPEM.2002.15.8.1147>
- Gonçalves, S., & Romano, A. (2016). The medicinal potential of plants from the genus *Plantago* (Plantaginaceae). *Industrial Crops and Products*, *83*, 213-226.
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.12.038>
- Gonzalez, A. C. D. O., Costa, T. F., Andrade, Z. D. A., & Medrado, A. R. A. P. (2016). Wound healing—A literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, *91*(5), 614-620. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>
- González, F. (2012). Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome : Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*, *77*(4), 300-305.
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.12.003>
- Governa, P., Bains, G., Borgonetti, V., Cettolin, G., Giachetti, D., Magnano, A., Miraldi, E., & Biagi, M. (2018). Phytotherapy in the Management of Diabetes : A Review. *Molecules*, *23*(1), 105. <https://doi.org/10.3390/molecules23010105>
- Goyal, M., & Kaur, R. (2019). Interactive effect of nitrogen nutrition, nitrate reduction and seasonal variation on oxalate synthesis in leaves of Napier-bajra hybrid (*Pennisetum purpureum* × *P. glaucum*). *Crop and Pasture Science*, *70*(8), 669.
<https://doi.org/10.1071/CP18282>
- Goyal, S. N., Reddy, N. M., Patil, K. R., Nakhate, K. T., Ojha, S., Patil, C. R., & Agrawal, Y. O. (2016). Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes – A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Chemico-Biological Interactions*, *244*, 49-63.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.11.032>

- Gray, A. M., Abdel-Wahab, Y. H. A., & Flatt, P. R. (2000). The Traditional Plant Treatment, *Sambucus nigra* (elder), Exhibits Insulin-Like and Insulin-Releasing Actions In Vitro. *The Journal of Nutrition*, 130(1), 15-20. <https://doi.org/10.1093/jn/130.1.15>
- Green, B. D., Flatt, P. R., & Bailey, C. J. (2006). Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors : A newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 3(3), 159-165. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2006.024>
- Grenet, E. (1997). Aspects microscopiques de la dégradation microbienne des tissus végétaux dans le rumen. *INRAE Productions Animales*, 10(3), 241-249. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.1997.10.3.3999>
- Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219-229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Gupta, A., & Chhikara, R. (2018). Diabetic Retinopathy : Present and Past. *Procedia Computer Science*, 132, 1432-1440. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2018.05.074>
- Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, A., & Olivares-Reyes, J. A. (2015). Molecular Mechanisms of Insulin Resistance : An Update. *Gaceta Médica de México*.
- Hajjaj, G., Bahlouli, A., Tajani, M., Cherrah, Y., & Zellou, A. (2017). *In vivo analgesic and anti-inflammatory properties of the aqueous extract of Pistacia atlantica Desf. From Morocco*.
- Halbron, M., Sachon, C., Obadia, T., Simon, D., Quiniou, V., Grimaldi, A., & Hartemann, A. (2013). O8 Un seul programme d'éducation thérapeutique (ETP) sur l'insulinothérapie fonctionnelle (IF) peut il répondre à des objectifs-patients différents ? *Diabetes & Metabolism*, 39, A2. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(13\)71620-3](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(13)71620-3)
- Haligur, M., Topsakal, S., & Ozmen, O. (2012). Early Degenerative Effects of Diabetes Mellitus on Pancreas, Liver, and Kidney in Rats : An Immunohistochemical Study. *Experimental Diabetes Research*, 2012, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2012/120645>
- Halim, M., & Halim, A. (2019). The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2), 1165-1172. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.040>
- Hamdi, A., Majouli, K., Abdelhamid, A., Marzouk, B., Belghith, H., Chraief, I., Bouraoui, A., Marzouk, Z., & Heyden, Y. V. (2018). Pharmacological activities of the organic extracts and fatty acid composition of the petroleum ether extract from *Haplophyllum tuberculatum* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 216, 97-103. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.01.012>

- Hammiche, V., & Maiza, K. (2006). Traditional medicine in Central Sahara : Pharmacopoeia of Tassili N'ajjer. *Journal of Ethnopharmacology*, 105(3), 358-367.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.11.028>
- Hamza, N., Berke, B., Umar, A., Cheze, C., Gin, H., & Moore, N. (2019). A review of Algerian medicinal plants used in the treatment of diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 238, 111841. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111841>
- Hanapi, M. J., N., H., (2019). ANTIOXIDANT CAPACITY OF THE GREEN LEAFY VEGETABLES USING OXYGEN RADICAL ANTIOXIDANT CAPACITY (ORAC), 2,2'-AZINO-BIS (3-ETHYLBENZOTHIAZOLINE-6-SULPHONIC ACID(ABTS) AND 2,2-DIPHENYL-1-PICRYLHYDRAZYL (DPPH) ASSAYS. *Science Heritage Journal*, 3(1), 01-07. <https://doi.org/10.26480/gws.01.2019.01.07>
- Hanefeld, M., Duetting, E., & Bramlage, P. (2013). Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes – a systematic review. *Cardiovascular Diabetology*, 12(1), 135. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-135>
- Hannoodee, S., & Nasuruddin, D. (s. d.). *HOME (/KB/) / ACUTE INFLAMMATORY RESPONSE*.
- Harborne, J. B. (1980). *Phytochemical Methods*. Springer Netherlands.
<https://doi.org/10.1007/978-94-009-5921-7>
- Hashemi, S. A., Madani, S. A., & Abediankenari, S. (2015). The Review on Properties of Aloe Vera in Healing of Cutaneous Wounds. *BioMed Research International*, 2015, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2015/714216>
- Hemida, H., Doukani, K., Zitouni, A., Miloud, B., Beggar, H., & Bouhenni, H. (2022). Assessment of wound healing activity of ethanolic extracts of Pistacia lentiscus L. leaves and Quercus ilex L. bark in full thickness skin excision in rats. *Advances in Traditional Medicine*, 22(3), 589-597. <https://doi.org/10.1007/s13596-021-00557-8>
- Houerou, H.-N. L. (1992). *Relations entre la variabilité des précipitations et celle des productions primaire et secondaire en zone aride*.
- Hussain, A., Rizwan-ul-Haq, M., Al-Ayedh, H., Ahmed, S., & Al-Jabr, A. M. (2015). Effect of Beauveria bassiana infection on the feeding performance and antioxidant defence of red palm weevil, Rhynchophorus ferrugineus. *BioControl*, 60(6), 849-859.
<https://doi.org/10.1007/s10526-015-9682-3>
- Idelman, S., & Verdeti, J. (2000). *Endocrinologie et communications cellulaires*. EDP Sciences.
- Idris, F. N., Nadzir, M. M., & Abd Shukor, S. R. (2020). Optimization of solvent-free microwave extraction of Centella asiatica using Taguchi method. *Journal of*

- Environmental Chemical Engineering*, 8(3), 103766.
<https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.103766>
- Ighodaro, O. M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 656-662.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.058>
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., & Matthews, D. R. (2012). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes : A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care*, 35(6), 1364-1379. <https://doi.org/10.2337/dc12-0413>
- Iyyam Pillai, S., Palsamy, P., Subramanian, S., & Kandaswamy, M. (2010). Wound healing properties of Indian propolis studied on excision wound-induced rats. *Pharmaceutical Biology*, 48(11), 1198-1206. <https://doi.org/10.3109/13880200903578754>
- Jaffe, M. (1886). Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *bchm*, 10(5), 391-400.
<https://doi.org/10.1515/bchm1.1886.10.5.391>
- Jahromi, M. K., Koshkaki, A. R., Poorgholami, F., & Talebizadeh, M. (2018). A Study of Nurses' Perception of Professional Values in the University Hospitals Affiliated with Jahrom University of Medical Sciences, 2015. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 17(1), 47-51. <https://doi.org/10.3329/bjms.v17i1.35279>
- Jain, N., & Choudhary, P. (2022). Phytochemistry Traditional Uses and Pharmacological Aspect of *Thymus vulgaris* : A Review. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(6). <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.1035>
- Janis, J. E., & Harrison, B. (2016). Wound Healing : Part I. Basic Science. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 138(3S), 9S-17S.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002773>
- Jarald, E., Joshi, S. B., & Jain, D. C. (2008). *Diabetes and Herbal Medicines*.
- Javier Patino, L. O., Angelica Prieto, R. J., & Enrique Cuc, S. L. (2012). Zanthoxylum Genus as Potential Source of Bioactive Compounds. In I. Rasooli (Éd.), *Bioactive Compounds in Phytomedicine*. InTech. <https://doi.org/10.5772/26037>
- Jialal, I., Devaraj, S., Singh, U., Fan, J., & Chen, Y. E. (2006). Sources of CRP in Atherosclerotic Lesions. *The American Journal of Pathology*, 168(3), 1054-1056.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051175>
- Jialal, I., Devaraj, S., & Venugopal, S. K. (2004). C-Reactive Protein : Risk Marker or Mediator in Atherothrombosis? *Hypertension*, 44(1), 6-11.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000130484.20501.df>

- Kagambega, W., Belem, H., Meda, R. N.-T., Koama, B. K., Drabo, A.-F., Kabore, J., Traore, A., Ouédraogo, G. A., Benedec, D., Hanganu, D., Vlase, L., Vlase, A.-M., Voştinaru, O., Mogoşan, C., & Oniga, I. (2022). Polyphenolic Profile, Anti-Inflammatory and Anti-Nociceptive Activities of Some African Medicinal Plants. *Plants*, *11*(10), 1377. <https://doi.org/10.3390/plants11101377>
- Kaplani, K., Koutsis, S., Armenis, V., Skondra, F. G., Karantzelis, N., Champeris Tsaniras, S., & Taraviras, S. (2018). Wound healing related agents : Ongoing research and perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *129*, 242-253. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.02.007>
- Karppinen, S.-M., Heljasvaara, R., Gullberg, D., Tasanen, K., & Pihlajaniemi, T. (2019). Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Research*, *8*, 787. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18293.1>
- Katsinelos, P. (2019). The impact of selective serotonin receptor inhibitors on post-endoscopic sphincterotomy bleeding, alone or with concurrent aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0425>
- Kedare, S. B., & Singh, R. P. (2011). Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *Journal of Food Science and Technology*, *48*(4), 412-422. <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0251-1>
- Kenna, L. A., Olsen, J. A., Spelios, M. G., Radin, M. S., & Akirav, E. M. (2016). β -Cell death is decreased in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, *8*(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0175-z>
- Khadidja, D., Zouina, D., Anis, B., Raouf, M. A., & Seddik, K. (2020). *A Contribution to the Valorization of Two Medicinal Plants : Atriplex Halimus Sub. Sp. Schweinfurthii and Bunium Incrassatum, Growing in the Region of M'sila (North-East Algeria)*.
- Kokane, D. D., More, R. Y., Kale, M. B., Nehete, M. N., Mehendale, P. C., & Gadgoli, C. H. (2009). Evaluation of wound healing activity of root of Mimosa pudica. *Journal of Ethnopharmacology*, *124*(2), 311-315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.04.038>
- Koo, H.-J., Lim, K.-H., Jung, H.-J., & Park, E.-H. (2006). Anti-inflammatory evaluation of gardenia extract, geniposide and genipin. *Journal of Ethnopharmacology*, *103*(3), 496-500. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.08.011>
- Kooti, W., Farokhipour, M., Asadzadeh, Z., Ashtary-Larky, D., & Asadi-Samani, M. (2016). The role of medicinal plants in the treatment of diabetes : A systematic review. *Electronic Physician*, *8*(1), 1832-1842. <https://doi.org/10.19082/1832>

- Kopańska, M., Batoryna, M., Banaś-Ząbczyk, A., Błajda, J., & Lis, M. W. (2022). The Effect of α -Tocopherol on the Reduction of Inflammatory Processes and the Negative Effect of Acrylamide. *Molecules*, 27(3), 965. <https://doi.org/10.3390/molecules27030965>
- Koren, S., & Bentires-Alj, M. (2015). Breast Tumor Heterogeneity : Source of Fitness, Hurdle for Therapy. *Molecular Cell*, 60(4), 537-546. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.10.031>
- Kouassi, J., Massara, C., Sess, D., Tiahou, G., & Djohan, F. (2013). Détermination des teneurs en Magnésium, Potassium, Manganèse et Sodium de deux variétés de gombo. *Journal of Applied Biosciences*, 67(0), 5219. <https://doi.org/10.4314/jab.v67i0.95043>
- Kpemissi, M., Metowogo, K., Melila, M., Veerapur, V. P., Negru, M., Taulescu, M., Potârniche, A.-V., Suhas, D. S., Puneeth, T. A., Vijayakumar, S., Eklu-Gadegbeku, K., & Aklikokou, K. (2020). Acute and subchronic oral toxicity assessments of *Combretum micranthum* (Combretaceae) in Wistar rats. *Toxicology Reports*, 7, 162-168. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.01.007>
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2010). *Robbins and Cotran : Pathologic Basis of Disease, 8th Edition*.
- Kumari M, & Jain S. (2012). *Tannins_An_Antinutrient_with_Positive_Ef*.
- Leduc, C. (2006). *Cree traditionat medicine and type 2 diabetes : An etĭnobotanicaĭ and pharmacologicaĭ stzidy*.
- Lenzen, S. (2008). Oxidative stress : The vulnerable β -cell. *Biochemical Society Transactions*, 36(3), 343-347. <https://doi.org/10.1042/BST0360343>
- Levy, S. B., & Marshall, B. (2004). Antibacterial resistance worldwide : Causes, challenges and responses. *Nature Medicine*, 10(S12), S122-S129. <https://doi.org/10.1038/nm1145>
- Lima, A. B. D., Silva, P. I. C. D., Bastos Junior, J. D. C., Cardoso, A. S., Silva, L. M., Silva, R. C., Barros, C. A. L., & Freitas, J. J. D. S. (2017). Avaliação toxicológica do óleo essencial de *Cymbopogon citratus* (DC) stapf (Capim-Marinho) em camundongos e ratos. *Pará Research Medical Journal*, 1(1), 1-7. <https://doi.org/10.4322/prmj.2017.003>
- Liu, C., Ma, R., Wang, L., Zhu, R., Liu, H., Guo, Y., Zhao, B., Zhao, S., Tang, J., Li, Y., Niu, J., Fu, M., Zhang, D., & Gao, S. (2017). *Rehmanniae Radix* in osteoporosis : A review of traditional Chinese medicinal uses, phytochemistry, pharmacokinetics and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 198, 351-362. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.01.021>

- Liu, D., Meng, X., Wu, D., Qiu, Z., & Luo, H. (2019). A Natural Isoquinoline Alkaloid With Antitumor Activity : Studies of the Biological Activities of Berberine. *Frontiers in Pharmacology*, *10*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00009>
- Liu, Y., Chen, C., Chen, Z., Peng, Y., Lin, X., & Xu, L. (2020). Vascular and metabolic effects of metformin added to insulin therapy in patients with type 1 diabetes : A systematic review and META-ANALYSIS. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *36*(6), e3334. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3334>
- Liu, Y., Liu, Y., Deng, J., Li, W., & Nie, X. (2021). Fibroblast Growth Factor in Diabetic Foot Ulcer : Progress and Therapeutic Prospects. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 744868. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.744868>
- Lotmani, B., & Mesnoua, M. (2011). Effects of copper stress on antioxidative enzymes, chlorophyll and protein content in *Atriplex halimus*. *African Journal of Biotechnology*, *10*(50), 10143-10148. <https://doi.org/10.5897/AJB10.1804>
- Lozano-Platonoff, A., Contreras-Ruiz, J., Dominguez-Cherit, J., Cardenas-Sanchez, A., Alvarez-Rivero, V., & Martínez-Regalado, J. A. (2020). Translation, cross-cultural adaptation and validation of the “Cardiff wound impact schedule,” a wound-specific quality of life instrument, to the native Spanish of Mexican patients. *International Wound Journal*, *17*(1), 167-173. <https://doi.org/10.1111/iwj.13253>
- Lulekal, E., Tesfaye, S., Gebrechristos, S., Dires, K., Zenebe, T., Zegeye, N., Feleke, G., Kassahun, A., Shiferaw, Y., & Mekonnen, A. (2019). Phytochemical analysis and evaluation of skin irritation, acute and sub-acute toxicity of *Cymbopogon citratus* essential oil in mice and rabbits. *Toxicology Reports*, *6*, 1289-1294. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.11.002>
- Magnani, F., & Mattevi, A. (2019). Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases. *Current Opinion in Structural Biology*, *59*, 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2019.03.001>
- Maleki, S. J., Crespo, J. F., & Cabanillas, B. (2019). Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry*, *299*, 125124. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125124>
- Mansour, S., Djebli, N., Ozkan, E. E., & Mat, A. (2014). In vivo antiinflammatory activity and chemical composition of *Hypericum scabroides*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, *7*, S514-S520. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60283-2](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60283-2)
- Marella, S. (2018). Antidiabetic plant proteins/peptides as complementary and alternative medicine – analytical perspectives. *Reviews in Analytical Chemistry*, *37*(4). <https://doi.org/10.1515/revac-2017-0025>

- Marinova, D., Ribarova, F., & Atanassova, M. (2005). *TOTAL PHENOLICS AND TOTAL FLAVONOIDS IN BULGARIAN FRUITS AND VEGETABLES*.
- Maritim, A. C., Sanders, R. A., & Watkins, J. B. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants : A review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, *17*(1), 24-38. <https://doi.org/10.1002/jbt.10058>
- Martin, H. J. (1984). A Revised Measure of Approval Motivation and Its Relationship to Social Desirability. *Journal of Personality Assessment*, *48*(5), 508-519. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4805_10
- Masson, E. A., Patmore, J. E., Brash, P. D., Baxter, M., Caldwell, G., Gallen, I. W., Price, P. A., Vice, P. A., Walker, J. D., & Lindow, S. W. (2003). Pregnancy outcome in Type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *Diabetic Medicine*, *20*(1), 46-50. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.00840.x>
- Mathew-Steiner, S. S., Roy, S., & Sen, C. K. (2021). Collagen in Wound Healing. *Bioengineering*, *8*(5), 63. <https://doi.org/10.3390/bioengineering8050063>
- Matsumoto, Y., & Sekimizu, K. (2016). A hyperglycemic silkworm model for evaluating hypoglycemic activity of Rehmanniae Radix, an herbal medicine. *Drug Discoveries & Therapeutics*, *10*(1), 14-18. <https://doi.org/10.5582/ddt.2016.01016>
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, *454*(7203), 428-435. <https://doi.org/10.1038/nature07201>
- Messaouda, A., Abdelkrim, C., & Elyacout, C. (2016). *COMPARATIVE STUDY OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY AND PHENOLS AND FLAVONOIDS CONTENTS OF THE ETHYL ACETATE EXTRACTS FROM TWO SAHARAN CHENOPODACEA*:
- Messaoudi, M., Benreguieg, M., Merah, M., & Messaoudi, Z. A. (2018). *Phytochemical screening of Algerian medicinal plants and their antimicrobial effects*.
- Metawea, R. R., & Shaheen, K. A. (2021). *Study of the Potential Impact of Atriplex Halimus L. (Chenopodiaceae) on Experimental Animals Infected with Hyperglycemia*.
- Milhaud, C. (1987). Modèles animaux et études des effets de la micro-435 gravité. I. Intérêt ; des modèles. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, *140*(4), 435-440. <https://doi.org/10.4267/2042/64900>
- Misset, B., & Desport, J.-C. (2020). Nutrition et cicatrisation. *Actualités Pharmaceutiques*, *59*(601), 20-22. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.10.006>
- Missoun, F., Fatma, B., Awatif, B., & Nesrine, A. (2018). Antidiabetic bioactive compounds from plants. *Medical Technologies Journal*, *2*(2).
- Mitra, Mitra, S.K., Gopumadhavan, S., Muralidhar, T.S., Anturlikar, S.D. and Sujatha, M.B, Mitra, S.K., Gopumadhavan, S., Muralidhar, T.S., Anturlikar, S.D. and Sujatha, M.B,

- Mitra, S.K., Gopumadhavan, S., Muralidhar, T.S., Anturlikar, S.D. and Sujatha, M.B, & Mitra, S.K., Gopumadhavan, S., Muralidhar, T.S., Anturlikar, S.D. and Sujatha, M.B. (1995). *Effect of D-400, a herbomineral preparation on lipid profile, glycated haemoglobin and glucose tolerance in streptozotocin ...*
- Mohammed, M. S., Osman, W. J. A., Garelnabi, E. A. E., Osman, Z., Osman, B., Khalid, H. S., & Mohamed, M. A. (2014). Secondary metabolites as anti-inflammatory agents. *The Journal of Phytopharmacology*, 3(4), 275-285. <https://doi.org/10.31254/phyto.2014.3409>
- Mohammedi, Z. (2016). Resistance, Pharmacology Properties and Nutritional Value of a Shrub from Arid Environments *Atriplex halimus*. *Research Journal of Medicinal Plant*, 10(1), 10-18. <https://doi.org/10.3923/rjmp.2016.10.18>
- Morales, P. K. (2007). *Uso de insulinas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2*.
- Mssillou, I., Agour, A., Slighoua, M., Chebaibi, M., Amrati, F. E.-Z., Alshawwa, S. Z., Kamaly, O. A., El Moussaoui, A., Lyoussi, B., & Derwich, E. (2022). Ointment-Based Combination of *Dittrichia viscosa* L. and *Marrubium vulgare* L. Accelerate Burn Wound Healing. *Pharmaceuticals*, 15(3), 289. <https://doi.org/10.3390/ph15030289>
- Naimifar, A., Ale, S. S., Saeedi, M., Akbari, J., & Morteza-Semnani, K. (2019). *Study of effect of mixed Tween 20 and Span with different HLBs on the properties of spironolactone-loaded solid lipid nanoparticles (SLNs)*.
- Nasiry, D., Khalatbary, A. R., Ahmadvand, H., Talebpour Amiri, F., & Akbari, E. (2017). Protective effects of methanolic extract of *Juglans regia* L. leaf on streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 476. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1983-x>
- Nasution, D. L. I., Tjahajawati, S., Indriyanti, R., Amaliya, A., Fadilah, R. P. N., & Mutiara, R. (2023). Antibacterial test of *Peperomia pellucida* (L.) Kunth extract against *Porphyromonas Gingivalis* as a potential herb for periodontitis : A laboratory experiment. *Padjadjaran Journal of Dentistry*, 35(3), 181. <https://doi.org/10.24198/pjd.vol35no3.47856>
- Nazarabadi, P. N., Etemad, Z., Hoseini, R., & Moradi, F. (2022). Anti-Inflammatory Effects of a Period of Aerobic Training and Vitamin D Supplementation in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome. *International Journal of Preventive Medicine*, 13(1), 60. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_312_20
- Necas, J., & Bartosikova, L. (2013). Carrageenan : A review. *Veterinárni Medicina*, 58(4), 187-205. <https://doi.org/10.17221/6758-VETMED>

- Nedjimi, B., Guit, B., Toumi, M., Beladel, B., Akam, A., & Daoud, Y. (2013). *Atriplex halimus subsp. Schweinfurthii (Chenopodiaceae) : Description, écologie et utilisations pastorales et thérapeutiques.*
- Neumiller, J. J. (2009). Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Journal of the American Pharmacists Association*, 49(5), S16-S29.
<https://doi.org/10.1331/JAPhA.2009.09078>
- Newsholme, P., Haber, E. P., Hirabara, S. M., Rebelato, E. L. O., Procopio, J., Morgan, D., Oliveira-Emilio, H. C., Carpinelli, A. R., & Curi, R. (2007). Diabetes associated cell stress and dysfunction : Role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *The Journal of Physiology*, 583(1), 9-24.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.135871>
- Nga, N. (2020). *Identification des Composés Bioactifs dans les Feuilles de Psychotria Calceata Utilisées en Médecine Traditionnelle au Cameroun. 21.*
- Niederstätter, I. M., Schiefer, J. L., & Fuchs, P. C. (2021). Surgical Strategies to Promote Cutaneous Healing. *Medical Sciences*, 9(2), 45.
<https://doi.org/10.3390/medsci9020045>
- Nourian Dehkordi, A., Mirahmadi Babaheydari, F., Chehelgerdi, M., & Raeisi Dehkordi, S. (2019). Skin tissue engineering : Wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1212-2>
- Nozaki, Y., Petersen, M. C., Zhang, D., Vatner, D. F., Perry, R. J., Abulizi, A., Haedersdal, S., Zhang, X.-M., Butrico, G. M., Samuel, V. T., Mason, G. F., Cline, G. W., Petersen, K. F., Rothman, D. L., & Shulman, G. I. (2020). Metabolic control analysis of hepatic glycogen synthesis in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(14), 8166-8176. <https://doi.org/10.1073/pnas.1921694117>
- Olayode, O. A., Daniyan, M. O., & Olayiwola, G. (2020). Biochemical, hematological and histopathological evaluation of the toxicity potential of the leaf extract of *Stachytarpheta cayennensis* in rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10(6), 544-554. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.05.001>
- O'Leary, K. A., Pascual-Tereasa, S. D., Needs, P. W., Bao, Y.-P., O'Brien, N. M., & Williamson, G. (2004). Effect of flavonoids and Vitamin E on cyclooxygenase-2 (COX-2) transcription. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 551(1-2), 245-254. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.01.015>

- Organisation mondiale de la Santé. (2016). *Rapport mondial sur le diabète*. Organisation mondiale de la Santé. <https://iris.who.int/handle/10665/254648>
- Ortiz Dorda, J. (2015). *Taxonomía y caracterización del arbusto forrajero Atriplex halimus L.* [PhD Thesis, Universidad Politécnica de Madrid]. <https://doi.org/10.20868/UPM.thesis.39457>
- Otaghvar, H. A., Rezapour-Nasrabad, R., Ebrahimzadeh, M. A., Yaghoubi, M., Khalatbary, A. R., Nasiry, D., Raoofi, A., & Rostamzadeh, A. (2022). The effects of *Feijoa sellowiana* fruit extract on wound healing in rats : A stereological and molecular study. *Journal of Wound Care*, 31(Sup8), S36-S44. <https://doi.org/10.12968/jowc.2022.31.Sup8.S36>
- Ounaissia, K., Smati, D., Hacène Laredj, Djafer, R., & Boualam, S. (2019). *Plantes Cicatrisantes Utilisées en Médecine Traditionnelle dans l'Est Algérien*. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.3353565>
- Ozenda, P. (1992). Flore et végétation du Sahara. *Geobios*, 25(2), 305. [https://doi.org/10.1016/S0016-6995\(06\)80408-0](https://doi.org/10.1016/S0016-6995(06)80408-0)
- Ozougwu, O. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4), 46-57. <https://doi.org/10.5897/JPAP2013.0001>
- Padavala, S., Pope, N., Baker, P., & Crocker, I. (2006). *An Imbalance Between Vascular Endothelial Growth Factor and Its Soluble Receptor in Placental Villous Explants of Intrauterine Growth-Restricted Pregnancies*.
- Palmieri, B., Vadalà, M., & Laurino, C. (2019). Nutrition in wound healing : Investigation of the molecular mechanisms, a narrative review. *Journal of Wound Care*, 28(10), 683-693. <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.10.683>
- Pan, W.-X., Schmidt, R., Wickens, J. R., & Hyland, B. I. (2005). Dopamine Cells Respond to Predicted Events during Classical Conditioning : Evidence for Eligibility Traces in the Reward-Learning Network. *The Journal of Neuroscience*, 25(26), 6235-6242. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1478-05.2005>
- Panigrahy, S. K., Bhatt, R., & Kumar, A. (2017). Reactive oxygen species : Sources, consequences and targeted therapy in type 2 diabetes. *Journal of Drug Targeting*, 25(2), 93-101. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2016.1207650>
- Paschapur, M. S., Patil, M. B., Kumar, R., & Patil, S. R. (2009). *Evaluation of anti-inflammatory activity of ethanolic extract of Borassus flabellifer L. male flowers (inflorescences) in experimental animals*.

- Pattanayak, P., Behera, P., Das, D., & Panda, S. (2010). Ocimum sanctum Linn. A reservoir plant for therapeutic applications : An overview. *Pharmacognosy Reviews*, 4(7), 95. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.65323>
- Penn, J. W., Grobbelaar, A. O., & Rolfe, K. J. (2012). *The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring : A review.*
- Picard, J.-F. (1982). Contribution à l'étude de la biologie florale et de la fructification du Frêne commun (*Fraxinus excelsior* L.). *Revue Forestière Française*, 2, 97. <https://doi.org/10.4267/2042/21570>
- Pino, S., Espinoza, L., Jara-Gutiérrez, C., Villena, J., Olea, A. F., & Díaz, K. (2023). Study of Cannabis Oils Obtained from Three Varieties of *C. sativa* and by Two Different Extraction Methods : Phytochemical Characterization and Biological Activities. *Plants*, 12(9), 1772. <https://doi.org/10.3390/plants12091772>
- Pirson, N., Maiter, D., & Alexopoulou, O. (2016). *Prise en charge du diabète gestationnel en 2016 : Une revue de la littérature.*
- Poblete-Aro, C., Russell-Guzmán, J., Parra, P., Soto-Muñoz, M., Villegas-González, B., Cofré-Bola-Dos, C., & Herrera-Valenzuela, T. (2018). Efecto del ejercicio físico sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista médica de Chile*, 146(3), 362-372. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300362>
- Posadas, I., Bucci, M., Roviezzo, F., Rossi, A., Parente, L., Sautebin, L., & Cirino, G. (2004). Expression of Concern : Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent and displays differential nitric oxide cyclooxygenase-2 expression. *British Journal of Pharmacology*, 142(2), 331-338. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705650>
- Potter, D. A., Veitch, D., & Johnston, G. A. (2019). Scarring and wound healing. *British Journal of Hospital Medicine*, 80(11), C166-C171. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.11.C166>
- Pouget, M. (1980). *Les relations sol-végétation dans les steppes Sud-Algéroises.*
- Poznyak, A., Grechko, A. V., Poggio, P., Myasoedova, V. A., Alfieri, V., & Orekhov, A. N. (2020). The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection : The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
- Prasanthi, C., Prasanthi Chengalva *, Angala Parameswari S., & Prasanthi Chengalva *, Angala Parameswari S. and Jayachandra Reddy P. (2016). SIMULTANEOUS QUANTIFICATION OF TRAVOPROST AND TIMOLOL MALEATE IN

PHARMACEUTICAL FORMULATION BY RP-HPLC. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(4).

- Quezel, & Santa. (1962). *Quezel, P. et Santa, S. —Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Tome I, 1962. Editions du Centre National de la Recherche Scientifique, Paris.*
- Ramesh, T., Lee, K., Lee, H. W., & Kim, S. J. (2007). Acute Oral Toxicity Study of *Asiasari radix* Extract in Mice. *International Journal of Toxicology*, 26(3), 247-251.
<https://doi.org/10.1080/10915810701352887>
- Ravussin, E., & Smith, S. R. (2002). Increased Fat Intake, Impaired Fat Oxidation, and Failure of Fat Cell Proliferation Result in Ectopic Fat Storage, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 967(1), 363-378. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04292.x>
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9-10), 1231-1237.
[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00315-3)
- Rehani, P. R., Iftikhar, H., Nakajima, M., Tanaka, T., Jabbar, Z., & Rehani, R. N. (2019). Safety and Mode of Action of Diabetes Medications in comparison with 5-Aminolevulinic Acid (5-ALA). *Journal of Diabetes Research*, 2019, 1-10.
<https://doi.org/10.1155/2019/4267357>
- Reis, H. T., Sheldon, K. M., Gable, S. L., Roscoe, J., & Ryan, R. M. (2000). *Daily Well-Being : The Role of Autonomy, Competence, and Relatedness.*
- Rikhi, R., Singh, T., & Modaresi Esfeh, J. (2020). Work up of fatty liver by primary care physicians, review. *Annals of Medicine and Surgery*, 50, 41-48.
<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.01.001>
- Risérus, U., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2009). Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Progress in Lipid Research*, 48(1), 44-51.
<https://doi.org/10.1016/j.plipres.2008.10.002>
- Rubinow, K. B., & Rubinow, D. R. (2017). In immune defense : Redefining the role of the immune system in chronic disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(1), 19-26.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.1/drubinow>
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045 : Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas,

- 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Salwa, M. A. R., Sawsan, A. A. E., Sahar, F. D., & Ashraf, A. K. (2011). Antibacterial activity of some wild medicinal plants collected from western Mediterranean coast, Egypt : Natural alternatives for infectious disease treatment. *African Journal of Biotechnology*, 10(52), 10733-10743. <https://doi.org/10.5897/AJB11.007>
- Sanford, M. R. A. (2022). *Cicatrisation et plantes utilisées dans la médecine traditionnelle polynésienne*.
- Sarker, S. D. (Éd.). (2006). *Natural products isolation* (2. ed). Humana Press.
- Satyanarayana, K., Sravanthi, K., Shaker, Ia., & Ponnulakshmi, R. (2015). Molecular approach to identify antidiabetic potential of *Azadirachta indica*. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 6(3), 165. <https://doi.org/10.4103/0975-9476.157950>
- Schaefer-Graf, U., Angela Napoli, & Nolan, C. J. (2018). Diabetes in pregnancy : A new decade of challenges ahead. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4545-y>
- Scheen, A.-J. (2015). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : Perspectives historique et médico-économique. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 9(2), 186-197. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(15\)30042-0](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(15)30042-0)
- Schumann, G., Bonora, R., Ceriotti, F., Féraud, G., Ferrero, C. A., Franck, P. F. H., Gella, F.-J., Hoelzel, W., Jørgensen, P. J., Kanno, T., Kessner, A., Klauke, R., Kristiansen, N., Lessinger, J.-M., Linsinger, T. P. J., Misaki, H., Panteghini, M., Pauwels, J., Schiele, F., & Schimmel, H. G. (2002). IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37°C. Part 5. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Aspartate Aminotransferase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 40(7).
<https://doi.org/10.1515/CCLM.2002.125>
- Sebokova, E., Christ, A., Boehringer, M., & Mizrahi, J. (2007). Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors : The Next Generation of New Promising Therapies for the Management of Type 2 Diabetes. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 7(6), 547-555.
<https://doi.org/10.2174/156802607780091019>
- Selvakumar, J., Rajaram, R., & GA Kumar. (2018, mai 29). *Probing the mechanism of the anti diabetic potential of a terpenoid from *Elephantopus scaber* L., an Indian ethnomedicinal plant in STZ diabetic rats-In vivo and in silico analysis*. *Indian J Biochem Biophys*, 55 , 384-388.
- Sen, C. K., Gordillo, G. M., Roy, S., Kirsner, R., Lambert, L., Hunt, T. K., Gottrup, F., Gurtner, G. C., & Longaker, M. T. (2009). Human skin wounds : A major and

- snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair and Regeneration*, 17(6), 763-771. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x>
- Serrano, I., McDonald, P. C., Lock, F. E., & Dedhar, S. (2013). Role of the integrin-linked kinase (ILK)/Rictor complex in TGF β -1-induced epithelial–mesenchymal transition (EMT). *Oncogene*, 32(1), 50-60. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.30>
- Sharif, S., Bashir, R., Adnan, A., Mansoor, S., Ahmad, I., Ch, A. R., & Tahir, M. S. (2020). Stability Indicating, pH and pKa Dependent HPLC–DAD Method for the Simultaneous Determination of Weakly Ionizable Empagliflozin, Dapagliflozin and Canagliflozin in Pharmaceutical Formulations. *Chromatographia*, 83(12), 1453-1465. <https://doi.org/10.1007/s10337-020-03962-4>
- Sharma, A., Sharma, A. K., Chand, T., Khardiya, M., & Yadav, K. C. (2013). *Antidiabetic and Antihyperlipidemic Activity of Cucurbita maxima Duchense (Pumpkin) Seeds on Streptozotocin Induced Diabetic Rats*.
- Shaw, J. E., & Mitchell, C. (1983). Dermal Drug Delivery Systems : A Review. *Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology*, 2(4-5), 249-266. <https://doi.org/10.3109/15569528309036265>
- Shehata, M. M., Kamal, M. M., El-Hefnawy, M. H., & EL-Mesallamy, H. O. (2017). Association of serum pancreatic derived factor (PANDER) with beta-cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 31(4), 748-752. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.01.001>
- Shetty, S., Udupa, S., & Udupa, L. (2008). Evaluation of Antioxidant and Wound Healing Effects of Alcoholic and Aqueous Extract of *Ocimum sanctum Linn* in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5(1), 95-101. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem004>
- Shi, J., Yu, J., Pohorly, J. E., & Kakuda, Y. (2003). Polyphenolics in Grape Seeds—Biochemistry and Functionality. *Journal of Medicinal Food*, 6(4), 291-299. <https://doi.org/10.1089/109662003772519831>
- Shivanna, N., Naika, M., Khanum, F., & Kaul, V. K. (2013). Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of *Stevia rebaudiana*. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 27(2), 103-113. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.10.001>
- Sirivibulkovit, K., Nouanthavong, S., & Sameenoi, Y. (2018). Paper-based DPPH Assay for Antioxidant Activity Analysis. *Analytical Sciences*, 34(7), 795-800. <https://doi.org/10.2116/analsci.18P014>
- Slama, K., Boumendjel, M., Taibi, F., Boumendjel, A., & Messarah, M. (2018). *Atriplex halimus* aqueous extract abrogates carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity by

- modulating biochemical and histological changes in rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 126(1), 49-60. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1489852>
- Slama, K., Boumendjel, M., Taibi, F., Boumendjel, A., & Messarah, M. (2020). *Atriplex halimus* aqueous extract abrogates carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity by modulating biochemical and histological changes in rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 126(1), 49-60. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1489852>
- Slamani, M., Zaouadi, Nait Bachir, & Gharbi. (2020, janvier 1). *FORMULATION OF AN ORAL EMULSION FOR THE DELIVERY OF ACTIVE SUBSTANCES CONTAINED IN Atriplex halimus L. LEAVES*. doi:<http://dx.doi.org/10.4314/jfas.v12i1S.3>
- Smolskaitė, L., Venskutonis, P. R., & Talou, T. (2015). Comprehensive evaluation of antioxidant and antimicrobial properties of different mushroom species. *LWT - Food Science and Technology*, 60(1), 462-471. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.08.007>
- Sola, A., Larger, E., Mbemba, J., Elgrably, F., & Slama, G. (2006). Les nouvelles insulines : Intérêts et inconvénients. *Réanimation*, 15(6), 454-460. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2006.09.009>
- Souad, O. K. A., Mohamed, B., & Brahim, L. (2019). *PHENOLICS CONTENTS AND IN-VITRO EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT EFFECTS OF THE AERIAL PARTS OF THREE ALGERIAN ATRIPLEX HALIMUS L. ECOTYPES*.
- Sousa, A., Ferreira, I. C. F. R., Barros, L., Bento, A., & Pereira, J. A. (2008). Effect of solvent and extraction temperatures on the antioxidant potential of traditional stoned table olives “alcaparras”. *LWT - Food Science and Technology*, 41(4), 739-745. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2007.04.003>
- Spinas, G. A. (1999). The Dual Role of Nitric Oxide in Islet β -Cells. *Physiology*, 14(2), 49-54. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.2.49>
- Stark, K., & Massberg, S. (2021). Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nature Reviews Cardiology*, 18(9), 666-682. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00552-1>
- Su, W.-H., Cheng, M.-H., Lee, W.-L., Tsou, T.-S., Chang, W.-H., Chen, C.-S., & Wang, P.-H. (2010). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Wounds : Pain Relief or Excessive Scar Formation? *Mediators of Inflammation*, 2010, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2010/413238>
- Suba, V., Murugesan, T., Arunachalam, G., Mandal, S. C., & Saha, B. P. (2004). *Anti-diabetic potential of Barleria lupulina extract in rats*.
- Subramoniam, A. (2016). *Plants with Anti-Diabetes Mellitus Properties*.

- Süntar, I., Küpeli Akkol, E., Keles, H., Yesilada, E., & Sarker, S. D. (2013). Exploration of the wound healing potential of *Helichrysum graveolens* (Bieb.) Sweet : Isolation of apigenin as an active component. *Journal of Ethnopharmacology*, *149*(1), 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.06.006>
- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, *537*-546. <https://doi.org/10.33549/physiolres.930111>
- Tahir, T., Bakri, S., Patellongi, I., Aman, M., Maryunis, M., Yusuf, S., Rahayu, A. I., & Dahlan, A. (2017). Evaluation of Topical Red Dragon Fruit Extract Effect (*Hylocereus Polyrhizus*) on Tissue Granulation and Epithelialization in Diabetes Mellitus (DM) and Non-DM Wistar Rats : Pre Eliminary Study. *International Journal of Sciences*, *32*(1).
- Taylor, A. J., & Vadgama, P. (1992). Analytical Reviews in Clinical Biochemistry : The Estimation of Urea. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, *29*(3), 245-264. <https://doi.org/10.1177/000456329202900301>
- Telli, A., Esnault, M.-A., & Ould El Hadj Khelil, A. (2016). An ethnopharmacological survey of plants used in traditional diabetes treatment in south-eastern Algeria (Ouargla province). *Journal of Arid Environments*, *127*, 82-92. <https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2015.11.005>
- Teo, S., Stirling, D., Thomas, S., Hoberman, A., Kiorpes, A., & Khetani, V. (2002). A 90-day oral gavage toxicity study of d-methylphenidate and d,l-methylphenidate in Sprague–Dawley rats. *Toxicology*, *179*(3), 183-196. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00338-4](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00338-4)
- Terashi, H., Izumi, K., Deveci, M., Rhodes, L. M., & Marcelo, C. L. (2005). High glucose inhibits human epidermal keratinocyte proliferation for cellular studies on diabetes mellitus. *International Wound Journal*, *2*(4), 298-304. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4801.2005.00148.x>
- Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S., & Conti, B. (2020). Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*, *12*(8), 735. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735>
- Tousoulis, D., Papageorgiou, N., Androulakis, E., Siasos, G., Latsios, G., Tentolouris, K., & Stefanadis, C. (2013). Diabetes Mellitus-Associated Vascular Impairment. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(8), 667-676. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.089>

- Tramunt, B. (2018). Effet de l'hyperglycémie sur la cicatrisation. *Revue Francophone de Cicatrisation*, 2(2), 15-17. <https://doi.org/10.1016/j.refrac.2018.03.003>
- Tsala, D. E., Amadou, D., & Habtemariam, S. (2013). *Natural wound healing and bioactive natural products*.
- Tucker, D. M. D., & Palmer, A. J. (2011). The cost-effectiveness of interventions in diabetes : A review of published economic evaluations in the UK setting, with an eye on the future. *Primary Care Diabetes*, 5(1), 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2010.10.001>
- van de Velde, F., Lourenço, N. D., Pinheiro, H. M., & Bakker, M. (2002). Carrageenan : A Food-Grade and Biocompatible Support for Immobilisation Techniques. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 344(8), 815-835. [https://doi.org/10.1002/1615-4169\(200209\)344:8<815::AID-ADSC815>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1615-4169(200209)344:8<815::AID-ADSC815>3.0.CO;2-H)
- van Niekerk, W. A., Sparks, C. F., Rethman, N. F. G., & Coertze, R. J. (2004). Mineral composition of certain Atriplex species and Cassia sturtii. *South African Journal of Animal Science*.
- Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). The Wound Healing Process : An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528-1542. <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>
- Vigneshwar, R., Arivuchelvan, A., Mekala, P., & Imayarasi, K. (2021). Sex-specific reference intervals for Wistar albino rats : Hematology and clinical biochemistry. *Indian Journal of Animal Health*, 60(1), 58-65. <https://doi.org/10.36062/ijah.60.1.2021.58-65>
- Viigimaa, M., Sachinidis, A., Toumpourleka, M., Koutsampasopoulos, K., Alliksoo, S., & Titma, T. (2020). Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*, 18(2), 110-116. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165151>
- Vijaykrishnaraj, V., & Wang, K. (2021). Dietary natural products as a potential inhibitor towards advanced glycation end products and hyperglycemic complications : A phytotherapy approaches. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 144, 112336. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112336>
- Viollet, B., Foretz, M., & Andreelli, F. (2014). *Metformine : Le point sur les mécanismes d'action*.
- Vitetta, E. S., Krolick, K. A., Miyama-Inaba, M., Cushley, W., & Uhr, J. W. (1983). *Immunotoxins : A New Approach to Cancer Therapy*. 219.
- Wakefield, D., & Kumar, R. K. (2003). Inflammation : Chronic. In Wiley, *Encyclopedia of Life Sciences* (1^{re} éd.). Wiley. <https://doi.org/10.1038/npg.els.0000944>

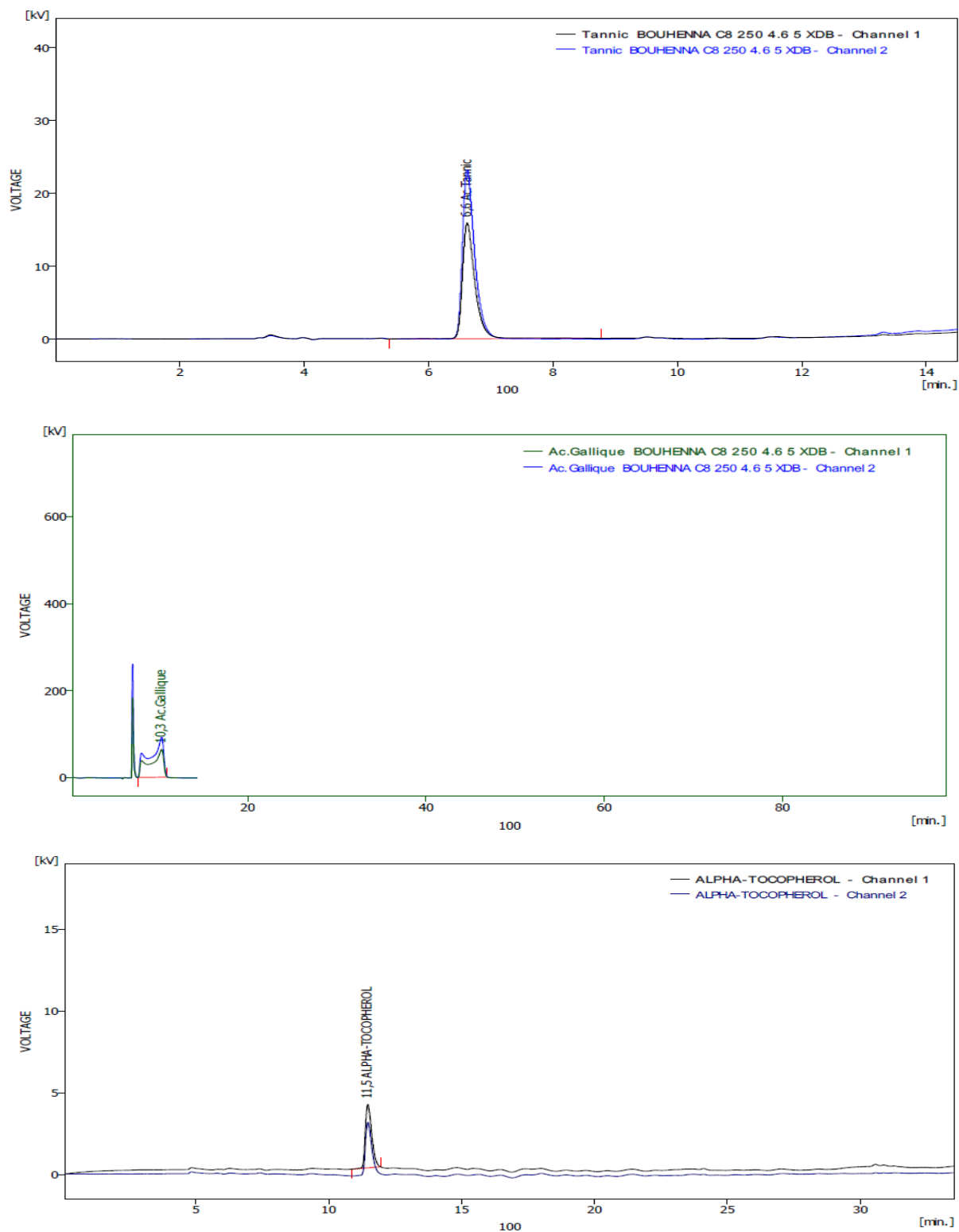
- Walker, D. J., Lutts, S., Sánchez-García, M., & Correal, E. (2014). *Atriplex halimus* L. : Its biology and uses. *Journal of Arid Environments*, *100-101*, 111-121.
<https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2013.09.004>
- Walker, D., & Lutts, S. (2014). The tolerance of *Atriplex halimus* L. to environmental stresses. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, *26*(12), 1081.
<https://doi.org/10.9755/ejfa.v26i12.19116>
- Wang, F., Hull, R. L., Vidal, J., Cnop, M., & Kahn, S. E. (2001). Islet Amyloid Develops Diffusely Throughout the Pancreas Before Becoming Severe and Replacing Endocrine Cells. *Diabetes*, *50*(11), 2514-2520. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.11.2514>
- Wang, L., He, T., Fu, A., Mao, Z., Yi, L., Tang, S., & Yang, J. (2018). Hesperidin enhances angiogenesis via modulating expression of growth and inflammatory factor in diabetic foot ulcer in rats. *European Journal of Inflammation*, *16*, 2058739218775255.
<https://doi.org/10.1177/2058739218775255>
- White, J. R. (2018). Sugar. *Clinical Diabetes*, *36*(1), 74-76. <https://doi.org/10.2337/cd17-0084>
- Wilkinson, H. N., & Hardman, M. J. (2020). Wound healing : Cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biology*, *10*(9), 200223.
<https://doi.org/10.1098/rsob.200223>
- Winter, C. A., Risley, E. A., & Nuss, G. W. (1962). Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. *Experimental Biology and Medicine*, *111*(3), 544-547. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>
- Wollenweber, E. (1983). Techniques of flavonoid identification: *Phytochemistry*, *22*(5), 1310.
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(83\)80259-3](https://doi.org/10.1016/0031-9422(83)80259-3)
- Wood, J. E., Senthilmohan, S. T., & Peskin, A. V. (2002). Antioxidant activity of procyanidin-containing plant extracts at different pHs. *Food Chemistry*, *77*(2), 155-161. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(01\)00329-6](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(01)00329-6)
- Wu, K. K., & Huan, Y. (2008). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current Protocols in Pharmacology*, *40*(1).
<https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s40>
- Yahia, M., Benhouda, A., & Takellalet, K. (2023). *Anti-inflammatory and hemostatic Activities of Methanolic Extract from ATRIPLEX HALIMUS Leaves collected in east of Algeria.*
- Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Atkin, S. L., & Sahebkar, A. (2020). Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2020*, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>

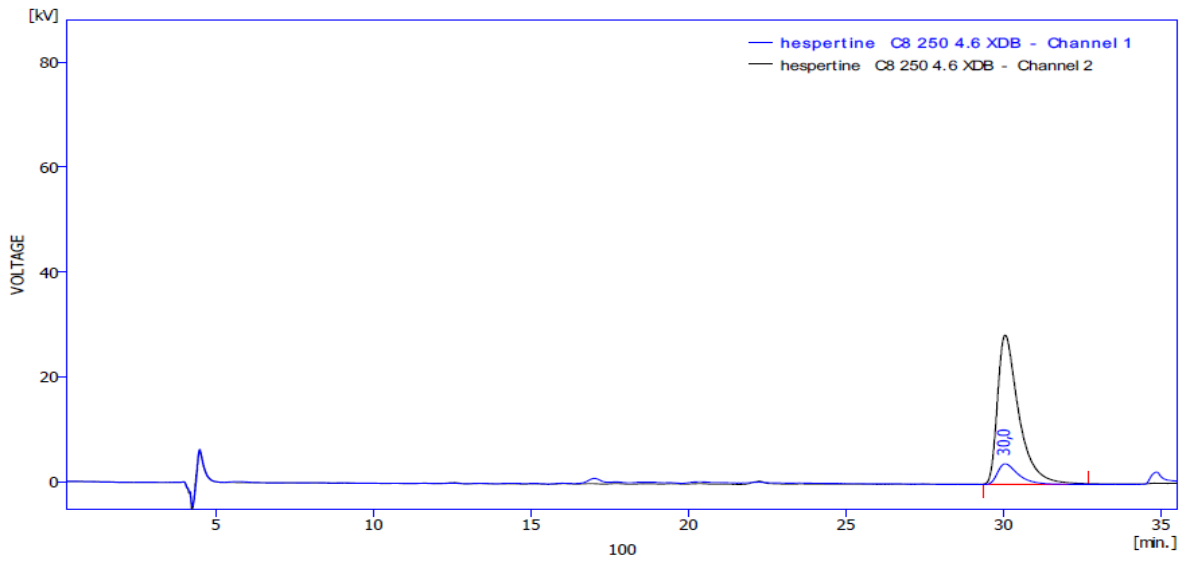
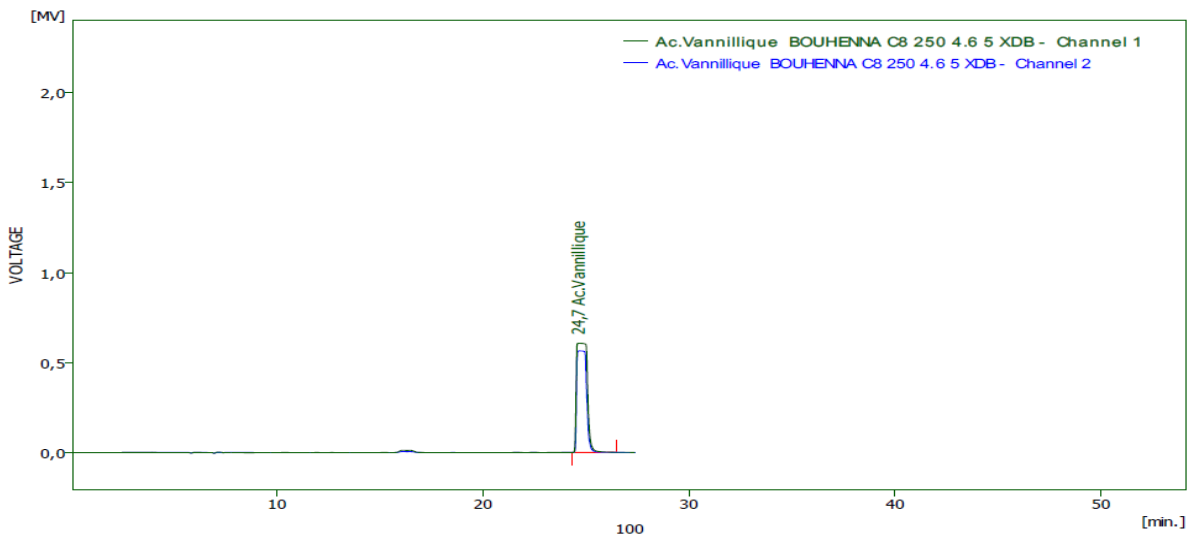
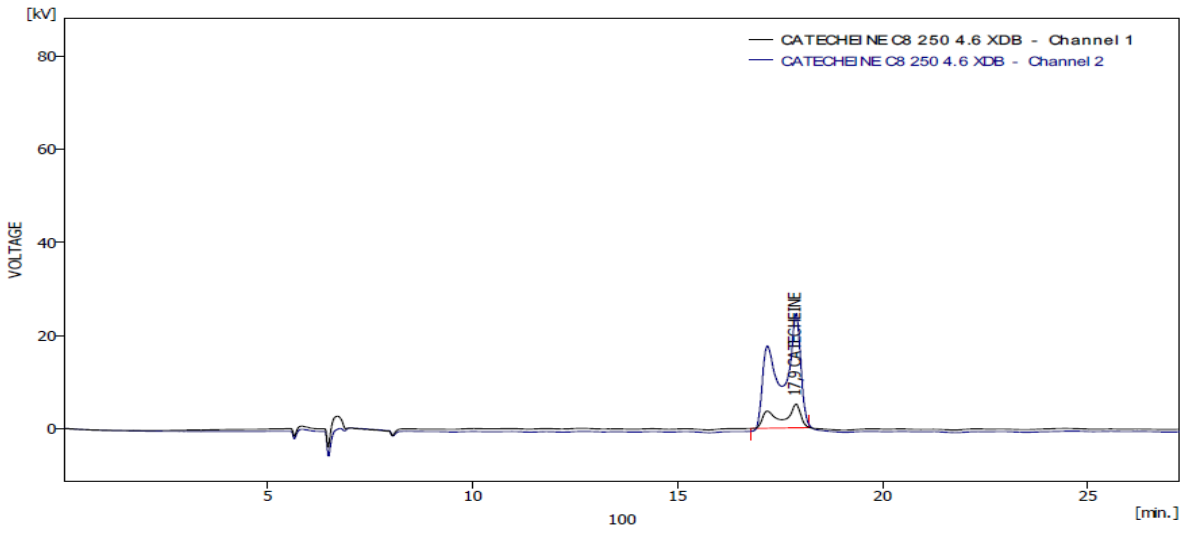
- Yue, H., Yuan, L., Zhang, W., Zhang, S., Wei, W., & Ma, G. (2018). Macrophage responses to the physical burden of cell-sized particles. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(3), 393-400. <https://doi.org/10.1039/C7TB01673E>
- Zanoello, A. M., Melazzo-Mazzanti, C., Gindri, J. K., Filappi, A., Prestes, D., & Cecim, M. (2002). Efeito Protetor do Syzygium cumini contra Diabetes Mellitus induzido por Aloxano em Ratos. *acta farmacéutica bonaerense*, 21.
- Zanotto, C., Hansen, F., Galland, F., Batassini, C., Federhen, B. C., Da Silva, V. F., Leite, M. C., Nardin, P., & Gonçalves, C.-A. (2019). Glutamatergic Alterations in STZ-Induced Diabetic Rats Are Reversed by Exendin-4. *Molecular Neurobiology*, 56(5), 3538-3551. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1320-5>
- Zeghib, K., & Boutlelis, D. A. (2019). PROTECTIVE ROLE OF AQUEOUS EXTRACT OF ATRIPLEX HALIMUS L. AGAINST BENZENE-INDUCED DAMAGE ON RENAL FUNCTION AND GLOMERULAR CELLS IN RATS. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 387-392. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i3.30741>
- Zeghib, K., & Boutlelis, D. A. (2021). Food Additive (Sodium benzoate)-induced Damage on Renal Function and Glomerular Cells in Rats; Modulating Effect of Aqueous Extract of Atriplex halimus L. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 20(1). <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.111634.13272>

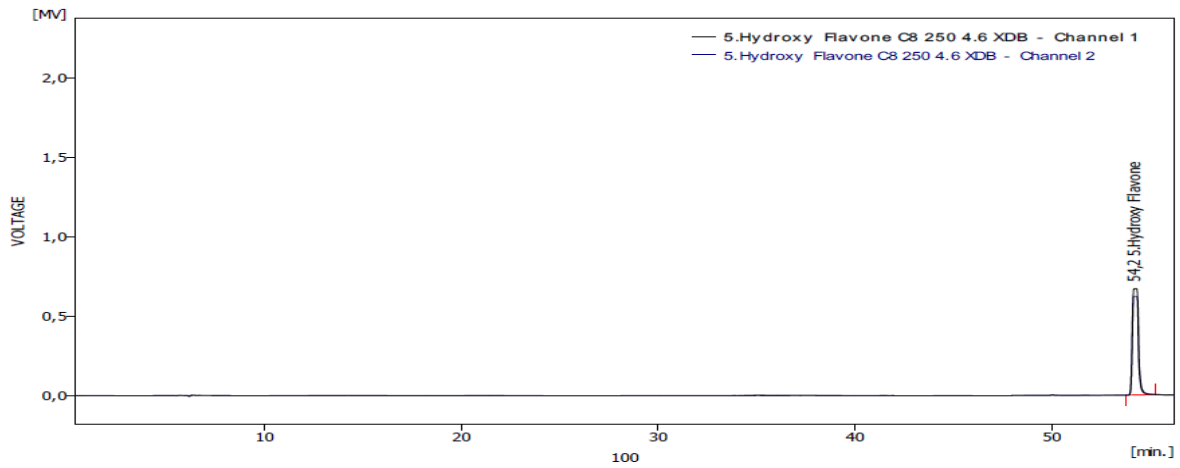
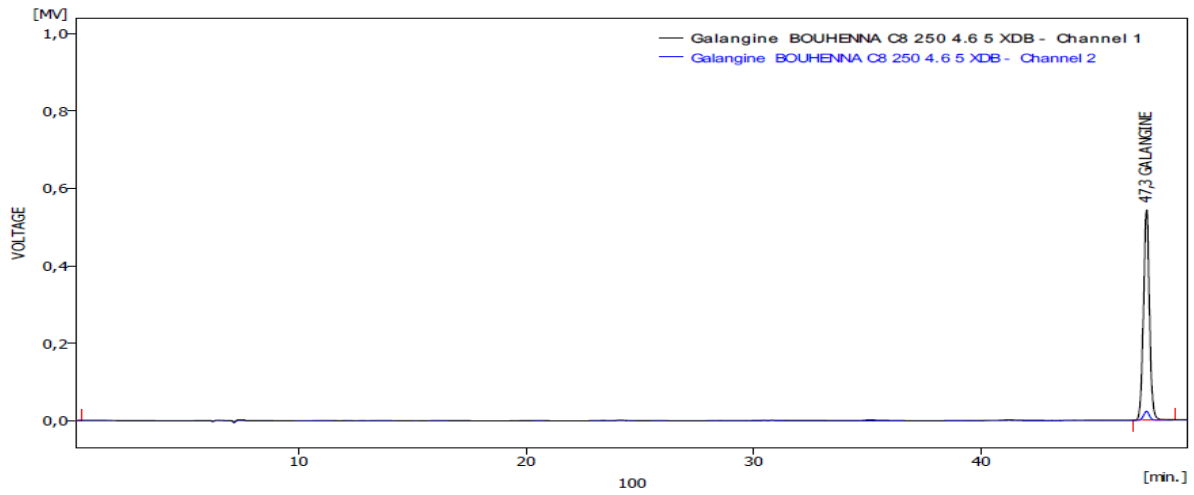
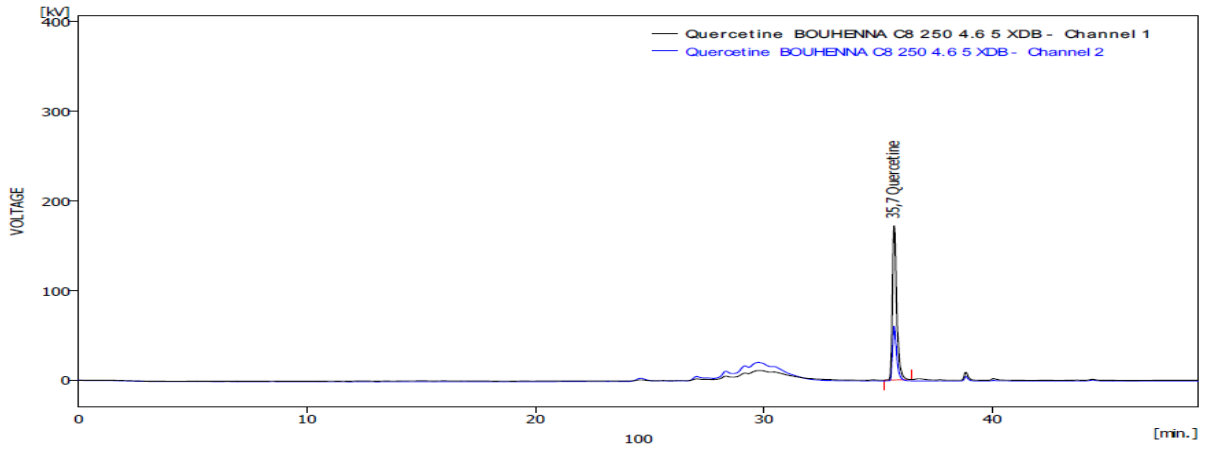
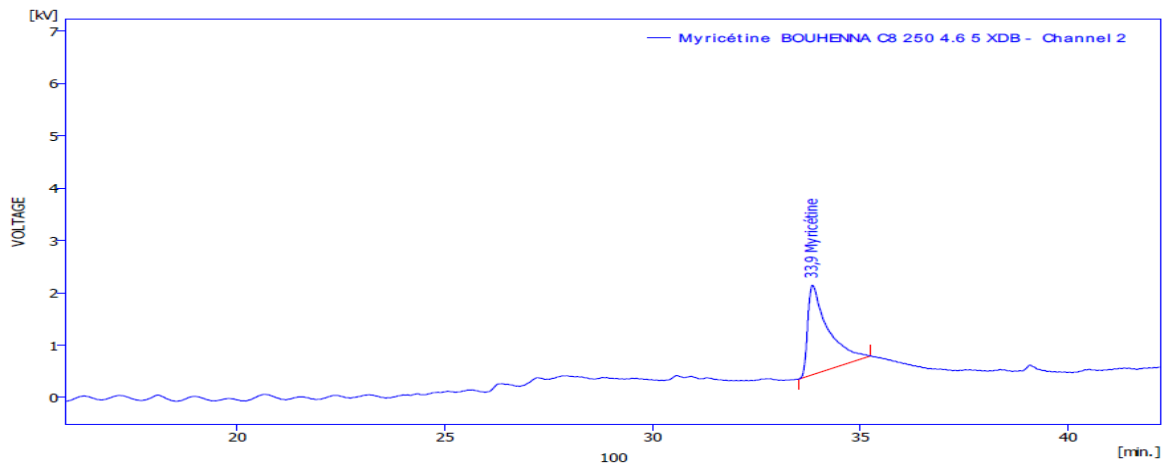
ANNEXE

ANNEXE1

Figure 1 : Chromatogramme des standards phénoliques :(1) acide tannique; (2) acide gallique; (3) ALPHA-TOCOPHEROL; (4) catéchine; (5) acide vanillique; (6) hespérine; (7) Myricétine; (8) quercétine; (9) Galangine ; (10) 5.Hydroxy Flavone.







Annexes 2 :

Tableau 1: Liste des produits identifiés dans l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus*

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [Mv]	Area [%]	Height [%]	Compound Name	Eff /I [t.p/m]	Symmetry/ Taili Ng [-]	[Resolution]
1	6,637	11,036	1,930	0,1	0,2	Ac.Tannic	488022	1,306	0,993
2	10,337	9,061	1,028	0,1	0,1	Ac.Gallique	665922	1,500	0,960
3	11,427	142,33	4,852	0,5	0,4	ALPHA-TOCOPHEROL	50861	0,552	0,906
4	17,870	32,161	2,272	0,2	0,2	CATECHINE	510243	1,100	0,901
5	22,003	2317,0	170,495	16,7	16,5	5hydroxy flavone	1297477	1,427	1,058
6	24,727	1005,3	39,168	3,3	3,0	Ac. Vannillique	355280	0,808	1,767
7	30,020	41,558	2,759	0,3	0,3	hespertine	1555881	1,287	1,151
8	33,860	90,459	3,519	0,3	0,3	Myricétine	583311	1,167	0,715
9	35,660	139,11	2,357	0,5	0,2	Quercetine	92628	2,467	0,563
10	47,320	34,473	0,288	0,2	0,1	Galangine	1987284	1,883	2,257

Annexes 3 :

Figure 2: Droite d'étalonnage de l'Acide Gallique

Dosages des flavonoïdes

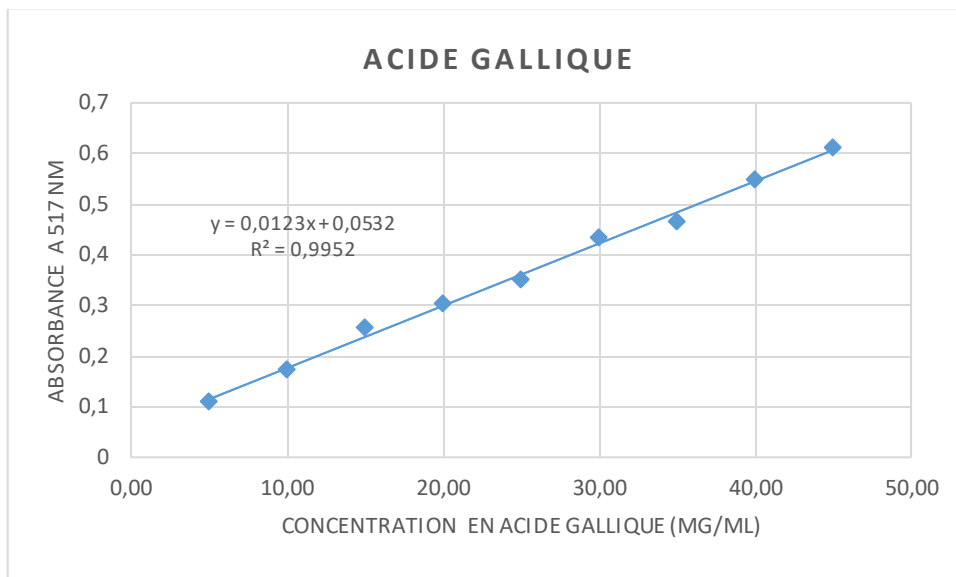
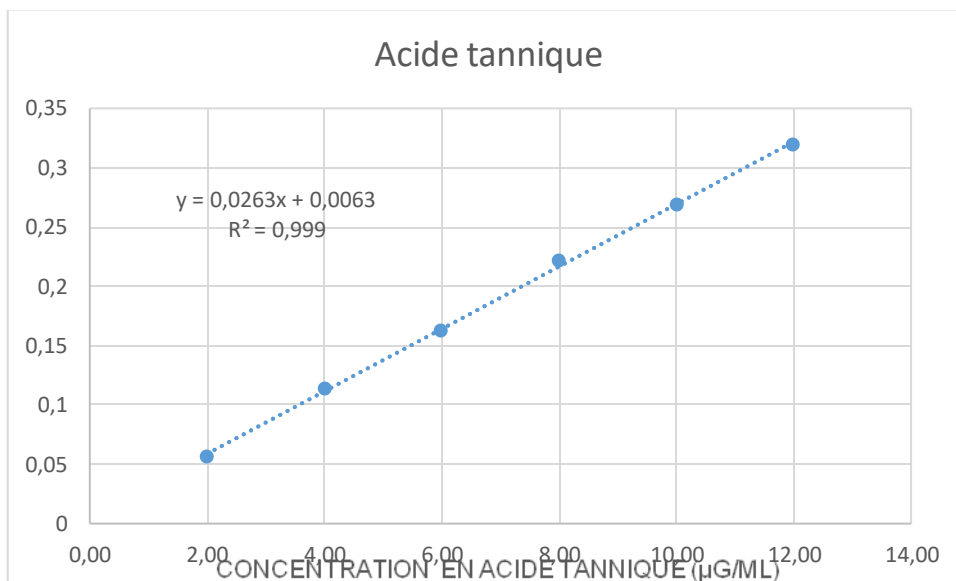


Figure 3: Droite d'étalonnage de l'Acide Tannique



Annexes 4 :

Evaluation de l'activité antioxydante

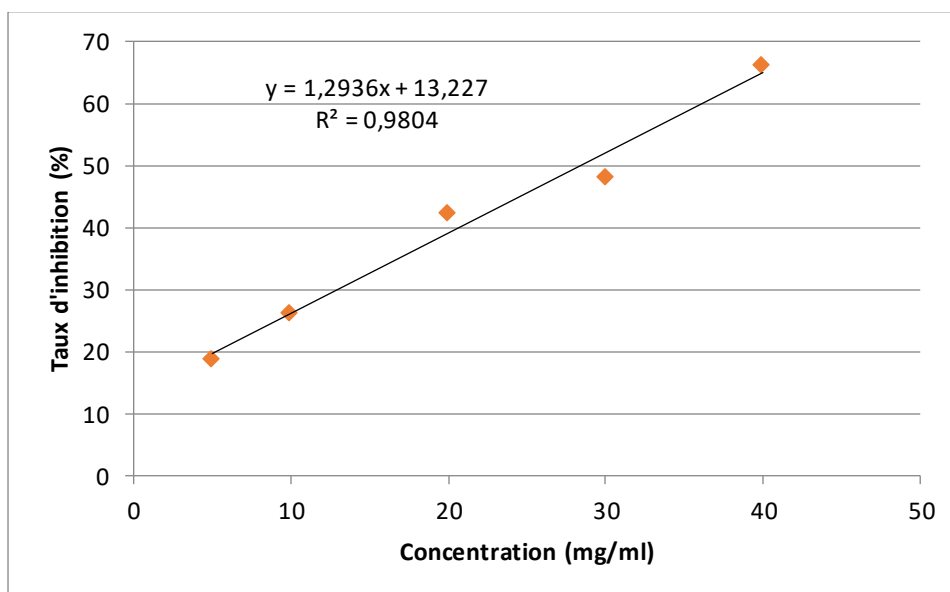


Figure 24 : Pourcentage d'inhibition du radical libre de DPPH en fonction des concentrations de l'extrait aqueux de l'*A. halimus*

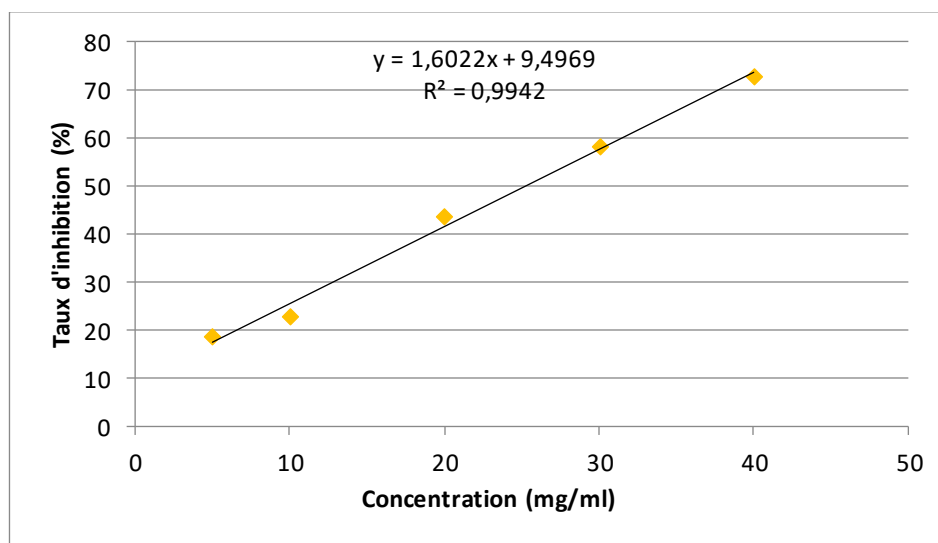
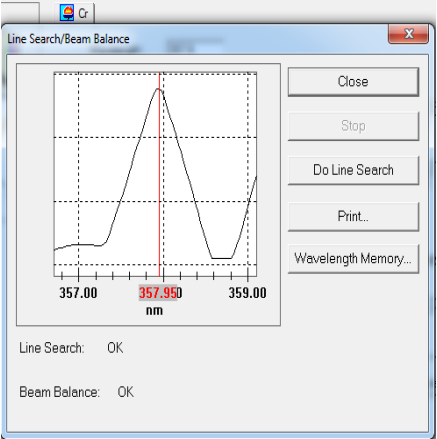
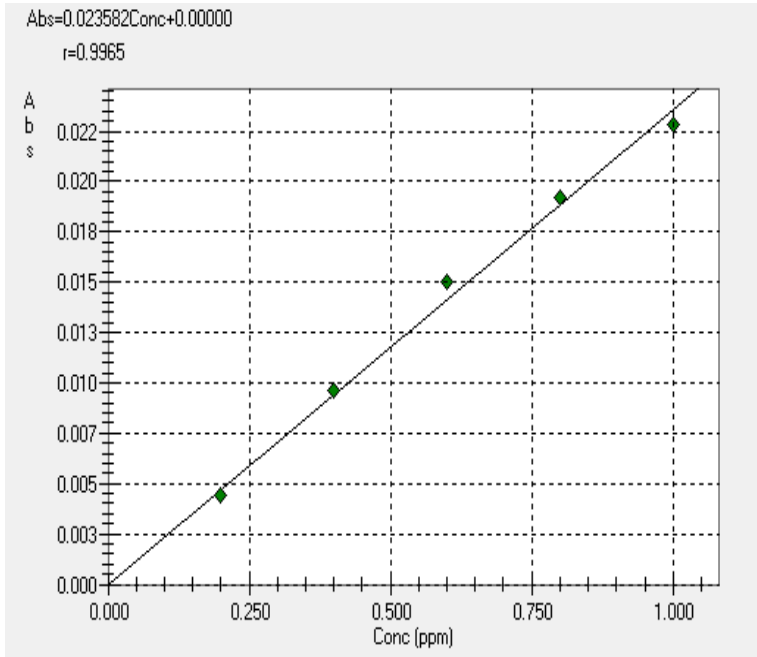


Figure 25 : Pourcentage d'inhibition du radical libre de DPPH en fonction des concentrations de l'extrait méthanolique de l'*A. halimus*

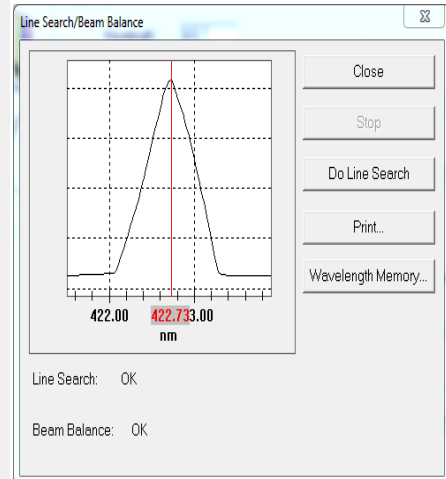
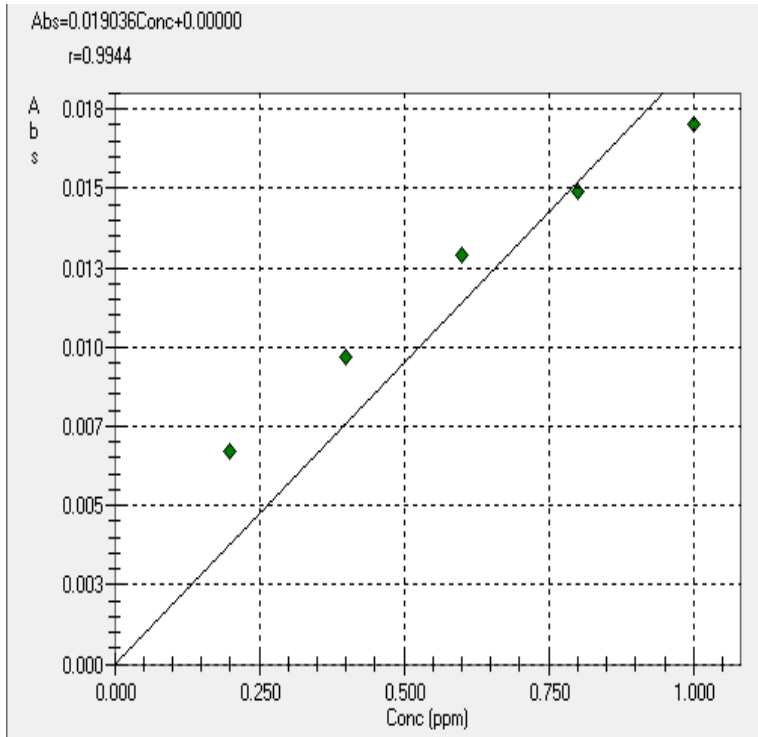
Annexes 5 :

Figure 3 : Le dosage des minéraux tels que Calcium (Ca), Magnésium (Mg), Fer (Fe), Zinc (Zn), Chrome (Cr), et Cuivre (Cu). Les résultats ont été exprimé en (ppm) milligramme par grammes de matière sèche à l'aide d'une courbe d'étalonnage de chaque minéral dosé

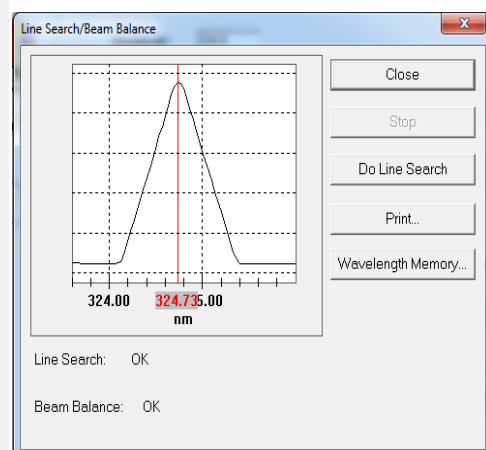
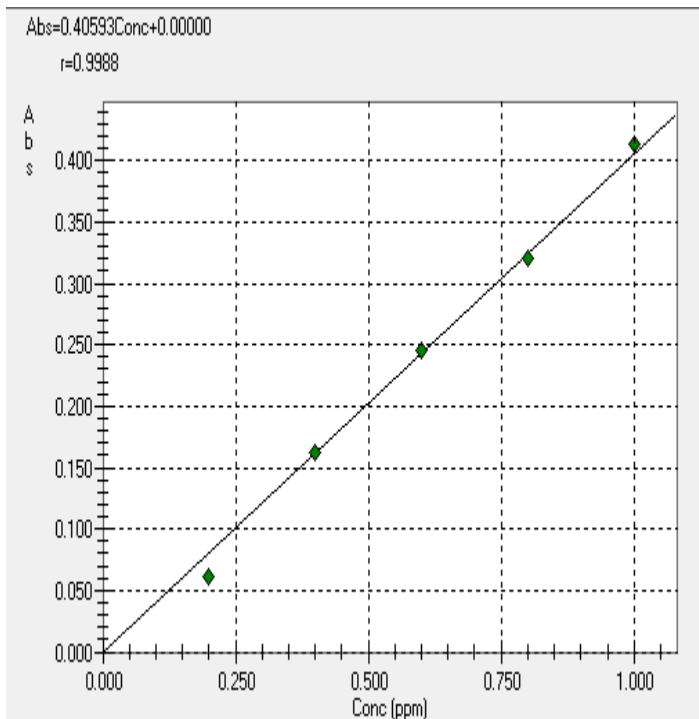
-Cr-



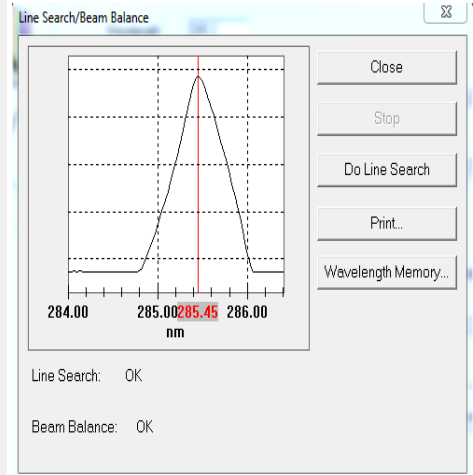
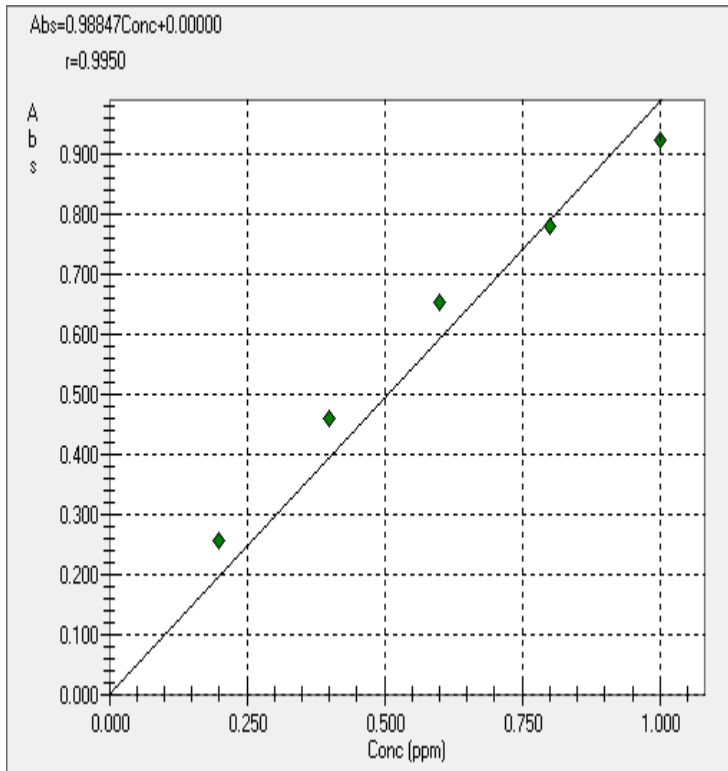
- Ca -



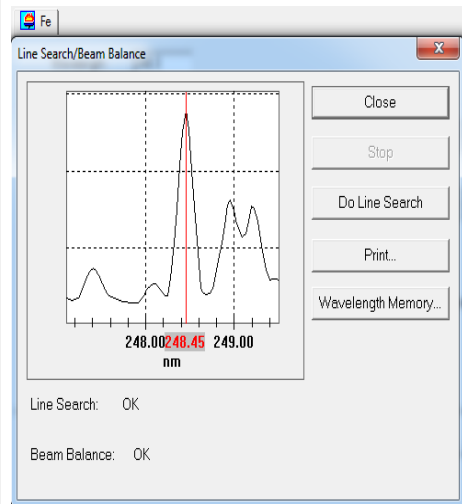
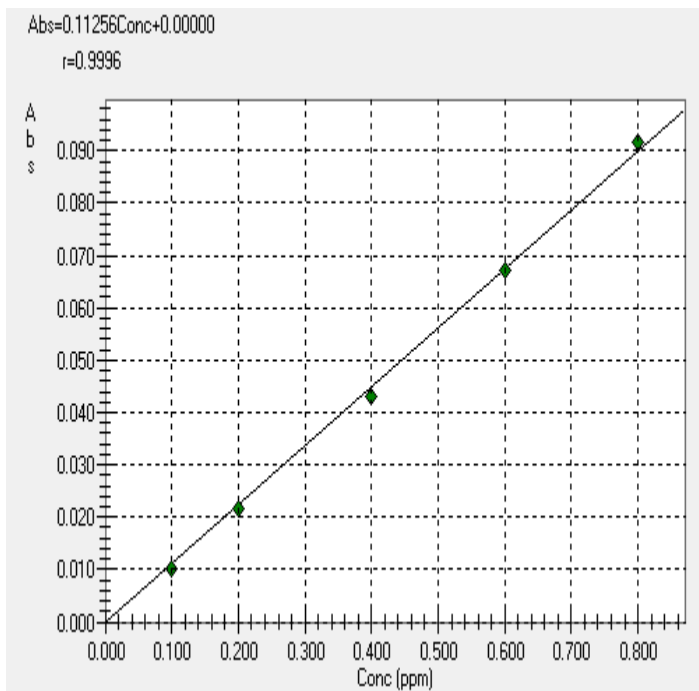
-Cu-



- Mg -



-Fe-



- Zn -

