



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



Université Saad Dahleb ,Blida1
Faculté des Sciences de La Nature Et de La Vie
Département de Biotechnologies

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master 2 en Biotechnologies
Option :Biotechnologie Végétale et Valorisation des plantes

Thème

Evaluation *in vitro* de quelques activités biologiques de l'extrait flavonoïdique de
Zygophyllum album L

Date de Soutenance :15/9/2020

Réalisé par :

- Melzi fatima
- Imessad wassila

Encadré par :

Dr.Ayadi Radia

Devant le jury:

- **Présidente** :Pr. Allal L
- **Examinatrice** : Dr. Moumene S
- **Promotrice** : Dr. Ayadi R

Pr/Blida 1

MCA/Blida 1

MCB/ Blida

Année Universitaire 2019/2020



Dédicaces



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

*Je dédie ce
Mémoire ...*



A mon dieu tous puissant :

Qui m'a donné la faculté de connaître et de comprendre et qui ne cesse de me combler de ses bienfaits . Qu'il Soit loué éternellement, Amine !

A mes chers parents :

A ma maman qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études . Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mon père, qui ma fait de moi une femme que je suis .

A mes frères et ma sœur :

Pour ses soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

A ma chère binôme, wassila :

Pour sa entente et sa sympathie

A mes chères amies :

Pour leurs aides et supports dans le moment difficile

Pour finir, a tous ceux que j'aime et qui m'aiment, je dédie ce mémoire.

Fatima Melzi



Je dédie ce mémoire

A mes parents :

Qui ont toujours été présents pour me chérir, me soutenir tant moralement que matériellement pour que je puisse atteindre mon but.

A mes belles sœurs :

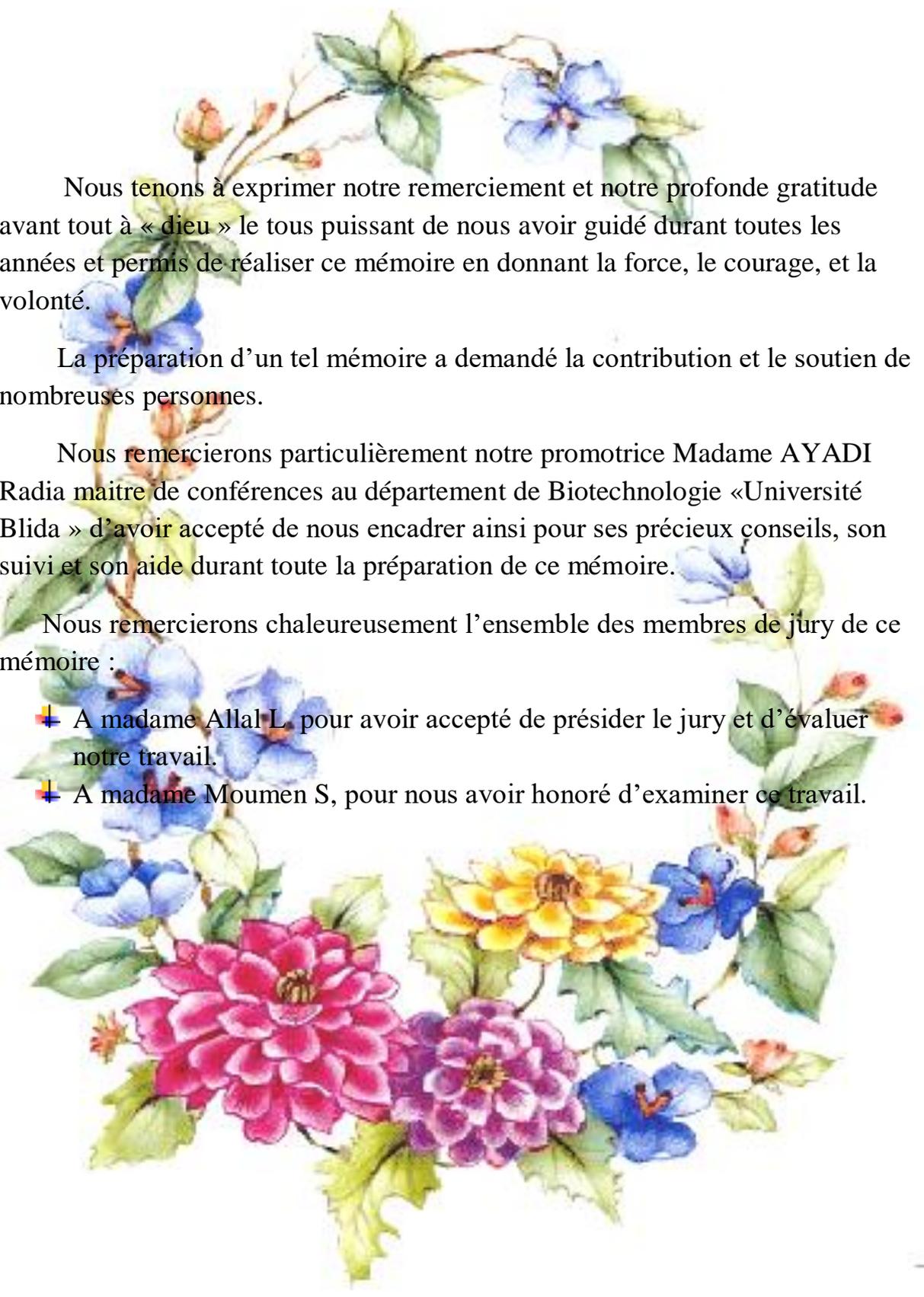
Farida, Sara, Lynda et Lamia, pour leur confiance et leur présence, leur soutien et leur compréhension, je leur adresse ma plus sincère reconnaissance.

A mes amies les plus chères :

Fatima, Maroua, Sara, Chahra, Mouataz, qui ont été toujours à mes côtés pour le meilleur et pour le pire et qui j'ai passé des moments inoubliables.

IMESSAD WASSILA

REMERCIEMENTS



Nous tenons à exprimer notre remerciement et notre profonde gratitude avant tout à « dieu » le tous puissant de nous avoir guidé durant toutes les années et permis de réaliser ce mémoire en donnant la force, le courage, et la volonté.

La préparation d'un tel mémoire a demandé la contribution et le soutien de nombreuses personnes.

Nous remercierons particulièrement notre promotrice Madame AYADI Radia maître de conférences au département de Biotechnologie «Université Blida » d'avoir accepté de nous encadrer ainsi pour ses précieux conseils, son suivi et son aide durant toute la préparation de ce mémoire.

Nous remercierons chaleureusement l'ensemble des membres de jury de ce mémoire :

- ✚ A madame Allal L. pour avoir accepté de présider le jury et d'évaluer notre travail.
- ✚ A madame Moumen S, pour nous avoir honoré d'examiner ce travail.

Liste des abréviations

CoA : Coenzyme A

Hb : Hémoglobines

NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DT 1: Diabète de type 1

DT2: Diabète de type 2

RL :Radicaux libres

CAT :Catalase

GPX :Glutathion Proxylase

ACE :Angiotensin- Converting Enzyme

Liste des figures

Figure01. <i>Zygothallum album</i> L A : partie aérienne – B : feuille, fleur et fruits	4
Figure 02. Voies de biosynthèse des métabolites secondaires (originales 2020).....	7
Figure 03. Noyau flavone.....	10
Figure 04. Noyau flavane.....	10
Figure 05. Biosynthèse des flavonoïdes. [47].....	11
Figure 06. Schéma représentatif de l'action de l'insuline dans le cas du diabète type I [73].....	15
Figure 07. Schéma représentatif de l'action de l'insuline dans le cas du diabète de type II [76].....	15
Figure 08. Schéma représentative Le différenciation des DT1 et DT.....	16
Figure 09. <i>Zygothallum album</i> l: A., Partie aérienne et B., Poudre végétale	21
Figure 10. Filtration sous vide (originale ,2020).....	22
Figure 11. Schéma représentatif de l'évaporateur rotatif (Originale, 2020).....	23
Figure12. Extraction liquide-liquide en utilisant l'ampoule à Décanté (originale, 2020).....	24
Figure 13. Etapes d'extraction des flavonoïdes (Originale, 2020).....	26

Liste des tableaux

Tableau 01 : Principales classes de composés phénoliques [40].....	9
Tableau 02 : Comparaison entre DT1 et DT2 [77].....	16
Tableau03 :Caractéristiques des antidiabétiques oraux [83].....	18
Tableau 04 : Exemple de quelques plantes antidiabétiques.....	19

Table des matières

Introduction

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre I : *Zygophyllum album* L

I.1. Généralités sur l'espèce <i>Zygophyllum album</i>	3
I.2. La systématique de <i>Zygophyllum album</i> L	3
I.3. Description botanique	3
I.4. Distribution et écologie	4
I.5. Composition chimique de la plante	4
I.6. Usage thérapeutique	5

Chapitre II : Métabolites secondaires et diabète

II.1. Généralités.....	7
II.2. Biosynthèse des métabolites secondaires.....	7
II.3. Classification des métabolites secondaires.....	7
II.3.1. Alcaloïdes	7
a/ Définition.....	7
b/ Différents types d'alcaloïdes.....	7
II.3.2. Terpènes	8
II.3.3. Polyphénols	8
II.3.4. Flavonoïdes	9
a. Définition.....	9
b. Biosynthèse.....	10
c. Classification des flavonoïdes.....	11
d. Caractéristiques physico-chimiques des flavonoïdes.....	12
d.1. Caractéristiques spectrophotométriques et chromatographiques.....	12
d.2. Solubilité et extraction.....	12
e. Activités biologiques.....	12
e.1. Activité antioxydante.....	13
e.2. Activité antidiabétique.....	14
e.2.1. Définition.....	14
e.2.2. Epidémiologie.....	14
e.2.3. Classification de diabète.....	14
A- Diabète de type 1 (anciennement insulino-dépendant)	14
B- Diabète de type 2 (anciennement appelé le diabète non insulino-dépendant).....	15
e.2.4. Traitement du diabète.....	17

A- L'Objectif de traitement du diabète	17
B- Traitement du diabète sucré par l'insuline et les antidiabétiques oraux.....	17
e.2.5. Plantes médicinales et le diabète.....	19
A- Phytothérapie.....	19
B- Plantes antidiabétiques.....	19

Partie II : Matériel et Méthodes

II.1. Matériel biologique.....	20
II.1.1. Matériel végétal	20
II.2. Matériel non biologique.....	21
II.2. Méthodes.....	21
II.2.1. Méthodes d'extraction des flavonoïdes.....	21
a/Extraction type solide/liquide (Extraction par macération dans le Méthanol).....	21
b/Evaporation par l'évaporateur rotatif.....	22
c/Extraction des flavonoïdes (extraction liquide/liquide).....	23
Conclusion	27
Références bibliographiques	

Résumé :

Zygodphyllum album est une *Zygodphyllaceae* présentant des propriétés médicinales intéressantes dûes à la large gamme de métabolites secondaires qu'elle renferme. Notre étude a été réalisée dans un but d'évaluer quelques activités biologiques (antioxydante, antidiabétique) des extraits flavonoïdiques de la partie aérienne de cette plante *in vitro*. Cette étude a commencée par l'extraction qui nécessite le passage par plusieurs étapes et dans différentes solutions (méthanol pendant 48h), éther de pétrole (pendant 20 min), acétate d'éthyle, n-butanol) après avoir récolté la plante ensuite séchée, à l'abri de la lumière et enfin broyée en poudre très fin.

Mots clés : *Zygodphyllum album l*, antidiabétique, flavonoides, antioxydant, *in vitro*

ملخص:

هي نبتة من عائلة زيغوفيلاسي ذات خصائص طبية هامة نظرا لما تحتوي عليه من *Zygodphyllum album*. مركبات ثانوية . أجريت دراستنا من أجل تقييم بعض الأنشطة البيولوجية المضادة للحساسية ومضادة لمرض السكر لمستخلصات الفلافونويد للجزء الجوي من النبتة في المختبر. بدأت هذه الدراسة بعملية الاستخلاص التي مرت بمراحل في محاليل مختلفة (الميثانول (محمي من الضوء) لمدة 48 ساعة) ، الأثير البترولي (لمدة 20 دقيقة) ، أسيتات الإيثيل ، ن- بوتانول) بعد حصاد النبتة و تجفيفها في مكان مظلم ثم طحنها إلى مسحوق ناعم جدًا.

كلمات البحث : في المختبر فلافونويد ' مضاد سكري' مضادات الأوكسدة *Zygodphyllum album l*

Abstract

Zygodium album L is a plant belongs to the *Zygodaceae* family, it exhibits medicinal properties due to the secondary metabolites it contains. Our study was carried out in order to evaluate some biological activities such as antioxidant and antidiabetic of the flavonoid extracts of the aerial part of *Zygodium album* L *in vitro*. This study begins with the extraction, which consists of several stages under different solutions (methanol for 48min, petroleum ether, ethyl acetate, n-butanol for 20min) and it's protected from light during all of them. The extraction happens after harvesting the plant, drying it in a dark place and grinding it into a very fine powder.

Keywords: *Zygodium album* l, flavonoids , antioxidants , , antidiabetic , *in vitro*

Introduction

Introduction

Depuis des milliers d'années l'humanité à utilisé diverses plantes trouvées dans leur environnement, afin de traiter traditionnellement toutes sortes de maladies. Ces plantes représentent une source naturelle importante de métabolites secondaires qui possèdent une très large activité biologique [1].

Les plantes médicinales sont utilisées en médecine humaine et vétérinaire [2] parmi lesquelles on cite : les hétérosides, les essences à terpènes ou à dérivés du phényl-propane (cinnamiques, etc...) et les alcaloïdes [3].

Plusieurs études tentent de valoriser les effets thérapeutiques des plantes médicinales des régions arides parmi lesquelles, le *Zygothymum album*. Cette espèce présente une grande richesse en métabolites secondaires. Elle est utilisée traditionnellement dans le Sud comme traitement antidiabétique, anti-inflammatoire, anti-diarrhéique, antimicrobien et antispasmodique [4].

Zygothymum album L est utilisée pour ses vertus antidiabétiques. C'est une *Zygothymaceae* connue sous le nom Aggaya, largement réponde dans le Sahara Algérien où les populations locales la consomment comme des tisanes et infusés pour traiter les hyperglycémies [5].

Dans un but d'explorer, scientifiquement, cette espèce végétale, plusieurs travaux ont été réalisés, essentiellement dans le cadre de mémoires de Master, et portant sur : Le 'screening chimique' de la partie aérienne de *Z album* afin de connaître son contenu en métabolites secondaires [6], l'évaluation *in vivo* de quelques activités biologiques (antioxydante et antidiabétique) des différents extraits de *Z album* [7], l'amélioration de la production des métabolites secondaires de cette même plante, en faisant appel aux Biotechnologies végétales (cultures *in vitro*, transformation génétique des plantes via *Agrobacterium rhizogènes*) [8], et l'évaluation des activités antioxydantes et antidiabétiques *in vitro* de l'extrait aqueux de *Z album* [9].

Introduction

Dans la continuité de ces différentes études précitées, notre travail a pour objectif :

- d'évaluer *in vitro* l'activité antioxydante et antidiabétique sur les extraits flavonoïdiques de *Z album* et de comparer les résultats obtenus avec ceux de Belaribi sur l'extrait aqueux.

Synthèse Bibliographique

Chapitre I : *Zygophyllum album*

l

I.1. Généralités sur l'espèce *Zygophyllum album l*

Zygophyllum album connue sous le nom de « aggaya » ou « bougriba » est une espèce de genre *Zygophyllum*, de la famille des *Zygophyllaceae* [10].

Cette famille comprend environ 27 genres et 285 espèces [11].

En Algérie 7 genres et 27 espèces sont observés, formant plus de 3% de la flore du désert [12] [13]. Le genre *Zygophyllum* est le plus répondu de la famille de *Zygophyllaceae* [11].

Ce sont des plantes très adaptés aux milieux désertiques par leur système racinaire horizontal [14], qui parcourent les longues distances et absorbent la moindre goutte d'eau [11].

I.2. Systématique

D'après [15] la classification botanique de *Zygophyllum* et la suivante :

- **Règne** : *Plantae*.
- **Phylum** : *Angiosperme*.
- **Superdivision** : *Spermatophyta*.
- **Division** : *Magnoliophyta*.
- **Classe** : *Eudicotylédones*.
- **Sous-classe** : *Rosidae II*.
- **Ordre** : *Zygophyllales*.
- **Famille** : *Zygophyllaceaes*.
- **Genre** : *Zygophyllum*.
- **Espèce** : *Zygophyllum album l* [16].

I.3. Description botanique

Zygophyllum album l est une espèce vivace (**Figure 01**). Se présente sous forme de buissons bas ramifiés de 20 à 30 cm de hauteur. Les feuilles sont petite, deviennent oranges en séchant. Elles sont composées en générales de 2 folioles cylindriques, charnues et gorgées d'eau [17].

Les tiges sont très ramifiées. Les fleurs sont petites de couleur blanc, jaune ou crème [18], auxiliaires ont 10 étamines a base élargie, l'ovaire anguleux a 5 lobes plus en moins saillants.

(*Mycobacterium tuberculosis*), et est efficace pour le traitement de la paralysie et la maladie du Parkinson [24].

Les principaux constituants flavonoïdes comprennent kaempférol, isorhamnétine et quercétine-3O-glucoside. La quercétine présente une activité anti-inflammatoire significative [25]. Les flavonoïdes extraits des feuilles de *Zygophyllum* constituent un effet inhibiteur sur *Alternaria* qui est un champignon dont les spores sont la cause de rhino-conjonctivites [26].

I.6. Usages thérapeutiques

Zygophyllum album L. est une plante utilisée depuis longtemps en médecine traditionnelle pour des usages thérapeutiques contre le rhumatisme, la goutte, l'asthme et l'hypertension. Elle est également utilisée comme diurétique, anesthésique local, antihistaminique, agent antidiabétique, carminative, antiseptique et stimulant [27].

L'évaluation de l'effet de l'extrait de *Z. album* sur des souris diabétiques a montré une diminution significative de l'activité du glucose dans le sang, la peroxydation des lipides dans le foie et le pancréas, une augmentation significative des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques de systèmes de défense telles que le superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx), la vitamine C, la glutathion réductase (GSH) et une diminution significative de la vitamine E. Ces résultats suggèrent que les composés de l'extrait de *Z. album* pourraient exercer leurs activités antidiabétiques par leurs propriétés antioxydants [10] [28].

En 2012, Larouadi et Harkouk constatent que le décocté de *Z. album* a une action antihyperglycémiant qui serait due à une potentialisation de la sécrétion de l'insuline par les cellules β ainsi qu'à une augmentation de l'utilisation du glucose par les organes périphériques.

Des activités anticancéreuses en particulier contre les lignées cellulaires de carcinome du poumon et une importante activité anti-inflammatoire ont été mises en évidence. Ces données suggèrent que cette halophyte pourrait être une source précieuse de métabolites secondaires et une source prometteuse de produits de santé pour les aliments fonctionnels ou nutraceutiques [29].

Une étude sur l'effet de l'huile essentielle de *Z. album* chez les rats diabétiques a montré une diminution significative de la glycémie de 60% par comparaison avec les animaux diabétiques non traités. Elle a démontré également qu'elle exerce des effets antihypertenseurs par inhibition des enzymes digestives et les activités des lipides ACE (angiotensin-converting

enzyme) et qu'elle atténue les symptômes de la diarrhée [20].

Z. album est aussi un analgésique et un désinfectant [31]. Plusieurs études ont montré qu'une exposition importante au pesticide bifenthrine (pyréthrianoïde de synthèse) utilisé en agriculture pose un véritable problème de santé publique. Il est associé à des effets néfastes tels que la néphrotoxicité, la neurotoxicité, l'ulcère des intestins et de l'estomac ainsi que l'hématotoxicité. Le co-traitement par *Z. album* a conduit à la suppression des perturbations biochimiques et cytomorphologiques, comparativement aux rats exposés non traités [32].

Chapitre II: Métabolites secondaires et diabète

II.1. Généralités

Les plantes produisent un grand nombre de composés. Ces derniers ne sont pas produits directement lors des photosynthèses, mais résultent de réactions chimiques ultérieures. On les appelle donc des métabolites secondaires [33].

Les métabolites secondaires des plantes sont bio synthétisés à partir de métabolites primaires par les plantes autotrophes, peut varier énormément selon le type de radical associé à leur structure de base [34].

II.2. Biosynthèse des métabolites secondaires

La production des métabolites secondaires est liée au métabolisme primaire, résultant généralement de quatre voies de biosynthèse: la voie de shikimate, la voie de mévalonate, la voie de malonate et celle du pyruvate (**Figure 02**) [35].

La plupart des précurseurs sont issus de la glycolyse, de la voie des pentoses phosphate et du métabolisme des lipides. Ces précurseurs sont à l'origine de la diversité structurale observée au niveau des métabolites secondaires [36].

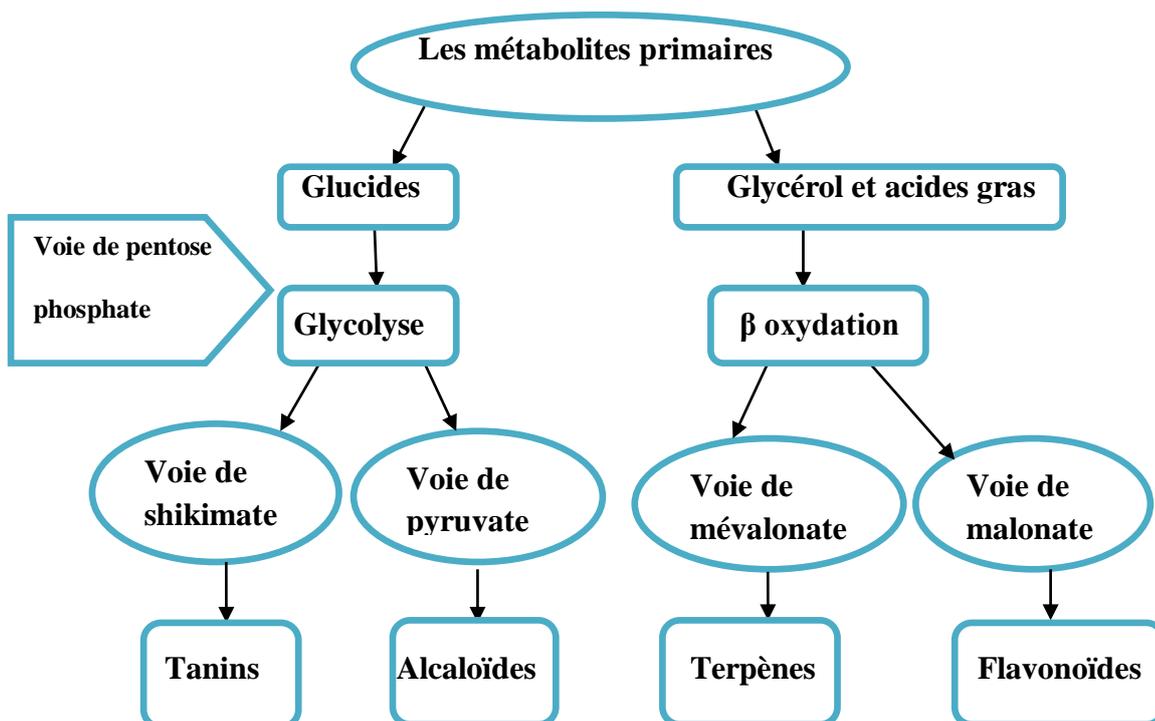


Figure 02 : Voies de biosynthèse des métabolites secondaires (originales, 2020).

II.3. Classification des métabolites secondaires

Les métabolites secondaires sont caractéristiques des plantes supérieures ils sont subdivisés en trois grandes familles chimiques : terpénoïdes, alcaloïdes et les polyphénols [37].

II.3.1. Alcaloïdes

a. Définition

Substance organique, basique, azotée, généralement hétérocyclique, très majoritairement d'origine végétale, douée de propriétés physiologiques remarquables (toxiques ou thérapeutiques), telle que la morphine, la nicotine,...etc [38] [39].

b. Différents types d'alcaloïdes

Selon bruneton (1999), les alcaloïdes sont divisés en trois genres :

- **Les alcaloïdes vrais** : les alcaloïdes vrais dérivent d'acides aminés et comportent un atome d'azote dans un système hétérocyclique. Ce sont des substances douées d'une grande activité biologique, même à faibles doses. Ils apparaissent dans les plantes, soit sous forme libre, soit sous forme d'un sel, soit comme N-oxyde.
- **Les pseudo- alcaloïdes** : les pseudo-alcaloïdes ne sont pas dérivés d'acides aminés. Ils peuvent cependant être indirectement liés à la voie des acides aminés par l'intermédiaire d'un de leurs précurseurs, ou d'un de leurs postcurseurs (dérivés). Ils peuvent aussi résulter d'amination, ou de réaction de transamination dans une voie connectée avec les précurseurs ou les postcurseurs d'acides aminés.
- **Les proto-alcaloïdes** : sont des amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un hétérocycle. Ils dérivent aussi d'acides aminés.

II.3.2. Terpènes

Les terpènes ou terpénoïdes sont une classe d'hydrocarbures, hydrosolubles, quelque fois volatiles et unis par une origine commune [40].

En fonction du nombre n (entier) d'unités penta-carbonées (en C_5) ramifiées, on peut distinguer [41] :

- ❖ $n = 2$: les monoterpènes ($C_{10}H_{16}$). Ce sont les plus communs et comptent de nombreux isomères .
- ❖ $n = 3$: les sesquiterpènes ($C_{15}H_{24}$).
- ❖ $n = 4$: les diterpènes ($C_{20}H_{32}$).
- ❖ $n = 5$: les sesterterpènes ($C_{25}H_{40}$).
- ❖ $n = 6$: les triterpènes ($C_{30}H_{48}$).
- ❖ $n = 8$: les tétraterpènes ($C_{40}H_{64}$). Le carotène, un important pigment de photosynthèse végétal, fait partie de cette famille de terpènes.
- ❖ $n > 8$: les polyterpènes, tels que le caoutchouc naturel.

II.3.3. Polyphénols

Les composés phénoliques sont des substances présentes dans tous les végétaux et dans tous les organes de la plante [42], d'origine secondaire qui dérive du phénol C_6H_5OH qui est un monohydroxybenzène [43].

Le terme « composés phénoliques végétaux » englobe les phénols simples, les acides phénoliques, les coumarines, les flavonoïdes, les stilbènes, les tannins, les lignines et les lignanes [44]. Les principales classes de ces composés sont représentées dans le (Tableau 01).

Tableau 01 : Principales classes de composés phénoliques [45].

structure	classe
C_6	Phénols simples
C_6-C_1	Acides phénoliques et composés dérivés
C_6-C_2	Acétophénonnes et acides phénylacétiques
C_6-C_3	Acides cinnamiques, coumarines, isocoumarines, chromones
C_{15}	Flavanols, flavanones, flavonols, flavonones, anthocyanines et anthocyanidines
C_{30}	biflavonyles
$C_6-C_1-C_6, C_6-C_1-C_6$	Benzophénonnes, xanthonnes et stilbéne
C_6, C_{10}, C_{14}	quinones
C_{18}	bétacyanines
Lignanes, neolignanes	Dimères ou oligomères
lignine	polymères
tanins	Condensé et hydrolysable

II.3.4. Flavonoïdes

a) Définition

Le terme flavonoïde désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Ils sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux [46]. Les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules, dont les plus importantes sont les flavones, les flavonols, les flavanones, les dihydroflavonols, les isoflavones, les isoflavanones, les chalcones, les auronnes, les anthocyanes et les tanins [47].

Ces diverses substances se rencontrent à la fois sous forme libre ou sous forme de glycosides. On les trouve, d'une manière très générale, dans toutes les plantes vasculaires, où ils peuvent être localisés dans divers organes : racines, tiges, bois, feuilles, fleurs et fruits [48].

Les flavonoïdes sont des dérivés du noyau FLAVONE (**Figure 03**), ou 2-PHENYL CHROMONE portant des fonctions phénols libres, éthers ou glycosides [49].

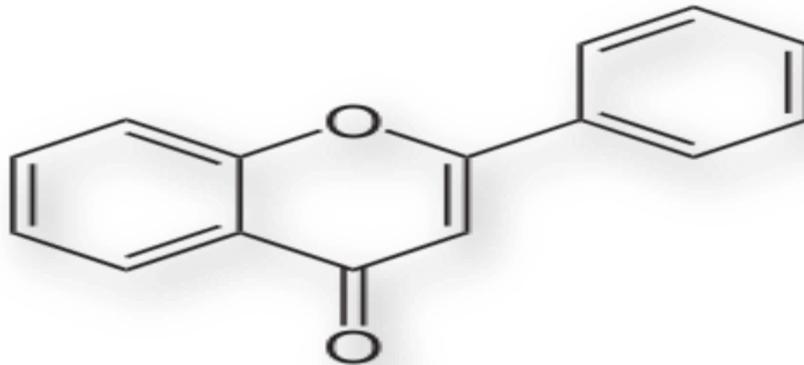


Figure 03 : Noyau flavone.

Le noyau FLAVONE est lui même un dérivé du noyau FLAVANE de base (**Figure 04**).

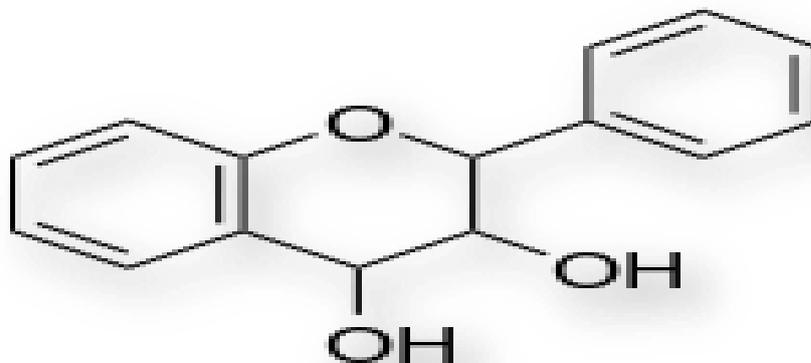


Figure 04 : Noyau flavane.

Les flavonoïdes sont donc des polyphénols complexes dont la structure est constituée de deux noyaux aromatiques (noyaux A et B) et d'un hétérocycle oxygéné (cycle C) [50].

b) Biosynthèse

De nos jours, plus de 4000 flavonoïdes ont été identifiés. Ils ont une origine biosynthétique commune et par conséquent, possèdent tous un même squelette de base, le squelette de base a une double origine : trois molécules d'acétyl COA pour le cycle A, malonate ; une molécule de p-coumaryl pour le cycle B, et aussi pour l'hétérocycle C [51].

La biosynthèse de différentes classes des flavonoïdes implique un ensemble complexe des réactions des hydroxylations, méthylations, oxydations, réductions et glycosilations (**Figure 05**).

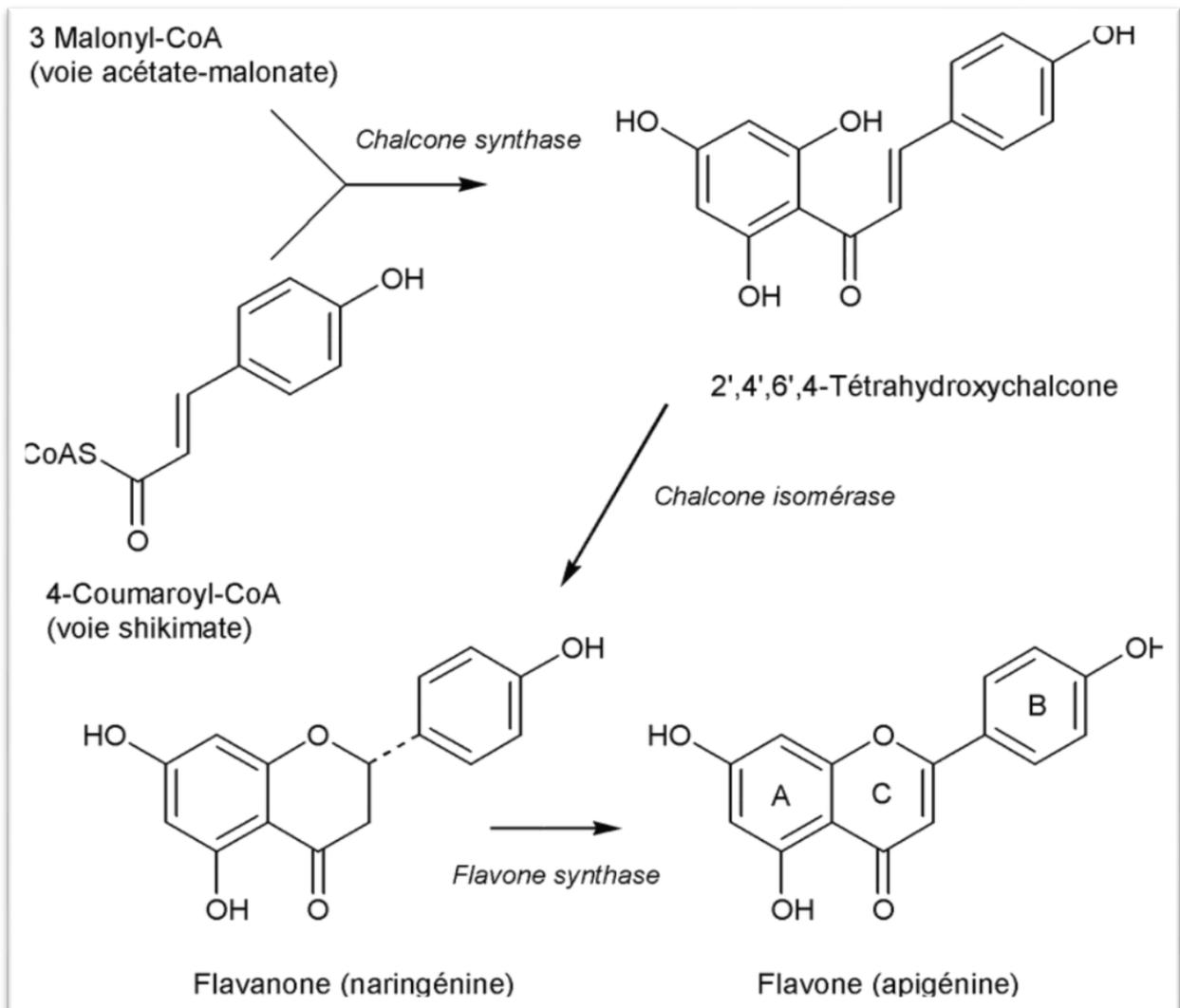


Figure 05 : La biosynthèse des flavonoïdes [52].

c) Classification des flavonoïdes

En basant sur leur squelette, les flavonoïdes peuvent être classés comme suit [53] :

- Les flavones et flavonols
- Les Flavanones et flavanonols
- Chalcones et aurones
- Isoflavonoïdes

❖ Flavones et flavonols

Ces composés se caractérisent par la présence d'une double liaison C2-C3. Les flavonols possèdent en plus un groupement hydroxyle en C3 [54].

❖ Flavanones et flavanonols

Contrairement aux flavones, la double liaison C2-C3 est absente dans les composés, Les flavanonols (ou dihydroflavonols) diffèrent des flavanones par l'existence de deux groupements hydroxyles en C3 et C³ [55].

❖ Chalcones et aurones

Les aurones sont caractérisés par la présence de deux atomes de carbone dans l'hétérocycles. les chalcones présentent un chaînon tricarboné α, β insaturé à la place de l'hétérocycle [56].

❖ Isoflavonoïdes

Dérivent aussi des flavonones, mais outre une oxydation centrale, il y a transposition du cycle latéral du C-2 au C-4 de l'hétérocycle, ils sont les isomères de flavones, avec une structure quasi identique [57].

d) Caractéristiques physico-chimique des flavonoïdes**d.1) Caractéristiques spectrophotométriques et chromatographiques**

L'identification des flavonoïdes par spectres UV se fait dans le méthanol et en présence de réactifs tels que la soude (l'acétate de sodium, l'acide borique, le chlorure d'aluminium et l'acide). Pour les caractéristiques chromatographiques, la couleur de la fluorescence sous lumière ultraviolette signifié la structure de la famille flavonoïque. On cite : verte, bleu, jaune, Jaune verte, orange, Noir- violette, Bleu verte [57].

d.2) Solubilité et extraction

Les hétérosides peuvent être extraits le plus souvent à chaud par l'acétone ou par des alcools additionnés d'eau.

Il est possible de procéder ensuite à une évaporation sous vide et lorsque le milieu ne contient plus que de l'eau, de mettre en œuvre une série d'extractions liquide-liquide par des solvants non miscibles à l'eau [58].

e) Activités Biologiques

Les flavonoïdes possèdent plusieurs propriétés et activités à intérêt thérapeutique :

e.1) Activité antioxydante

Un antioxydant est défini comme étant toute substance qui peut retarder ou empêcher l'oxydation des substances biologiques. Ce sont des composés qui réagissent avec les radicaux libres et les rendent ainsi inoffensifs [59].

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires avec une grande réactivité [60].

- **Origine des radicaux libres (RL)**

Les RL sont produits par un grand nombre de mécanismes tant endogènes qu'exogènes, les sources exogènes peuvent être représentées par des facteurs environnementaux, produits chimiques ainsi que des contaminations par des métaux lourds ou certaines carences nutritionnelles [60]. Certaines de ces produits sont volontairement produites par l'organisme [62].

Les principaux radicaux libres dans le corps humain sont : l'anion super oxyde (O_2^-), le radical hydroxyle (OH), le radical alcoyle (RO), l'oxyde nitrique (NO) et le radical hydro-pyroxyle (HOO) [63].

- **Rôle physiologique des radicaux libres**

Ils remplissent de très nombreuses fonctions utiles, à la transduction de signaux cellulaires à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à la destruction par apoptose des cellules tumorales, à la différenciation cellulaire, au à fonctionnement de certaines neurones notamment ceux de la mémoire, à la régulation des gènes, phénomène appelé contrôle redox des gènes [64].

Exemple :

- Le radicale super-oxide O^- module la signalisation cellulaire et intervient dans la régulation métabolique, lorsqu'il est produit par le réticulum endoplasmique lisse avec H_2O_2 [65].

Les antioxydants font actuellement l'objet de nombreuses études car, en plus d'un intérêt certain dans la conservation des denrées comestibles, ils pourraient s'avérer utiles dans les prophylaxies le traitement des maladies dans lesquels le stress oxydants est incriminé [66].

- **Stress oxydant et ses conséquences biologiques**

Le stress oxydatif réfère à une perturbation dans la balance métabolique cellulaire durant laquelle, la génération d'oxydants accable le système de défense antioxydants, que ce soit par une augmentation de la production d'oxydants et/ou par une diminution des défenses antioxydants.

L'accumulation des espèces oxygénées réactives à pour conséquence l'appariation de dégâts cellulaires et tissulaires souvent irréversibles dont les cibles biologiques les plus vulnérables sont les protéines, les lipides et l'acide désoxyribonucléique [67].

e.2) Activité antidiabétique

e.2.1) Définition

Le diabète sucré est une affection qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou que l'organisme ne peut utiliser de manière efficace l'insuline qui est produite [68].

Selon l'OMS, une personne est diabétique quand son taux de glucose dans le sang (ou glycémie), à jeun, est supérieure à 1.26 g/L ou 7 mmol/L [69].

Le diabète est un terme générique et communément divisé en type 1, une maladie auto-immune, une carence en insuline, et de type 2, qui est caractérisé par résistance à l'insuline [70].

e.2.2) Epidémiologie

Aujourd'hui il est bien clair que le nombre de personnes affectées par le diabète sucré est en croissance rapide dans le monde entier [71]. À l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétiques est en augmentation spectaculaire ces dernières années. Ainsi la prévalence mondiale de la maladie est estimée de passer de 6.4% avec 285 millions de diabétiques en 2010, à 7.7% avec 439 millions en 2030 [72]. Cette augmentation concerne surtout les pays sous-développés, avec 69% de diabétiques adultes contre 20% dans les pays développés [73].

En Algérie, le nombre de diabétiques adultes calculé en 2010 est de 1.63 millions avec une prévalence de 8.5%, ce nombre est estimé d'augmenter à 2.85 millions avec une prévalence de 9.4% en 2030 [74]. Une étude réalisée dans la région de Tlemcen, révèle une prévalence de 14.2% au sein de la population, et montre que les hommes (20.4%) sont plus touchés que les femmes (10.7%) [75].

e.2.3) Classification de diabète

On distingue deux types de diabète dans la classification classique : diabète de type 1 et le diabète de type 2.

À ces deux types, il faut ajouter d'autres types de diabète qui répondent à des situations spécifiques : Le diabète gestationnel dont la découverte est faite en cours de grossesse ; Et des diabètes relevant de causes diverses : déficits génétiques soit de la fonction bêta-langerhansienne soit de la sensibilité à l'insuline, maladies du pancréas exocrine, diabètes induits par des traitements médicamenteux [76].

A- Diabète de type 1 (insulinodépendant)

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune, Connu aussi sous le nom de diabète insulinodépendant [77] ; dûe à la destruction de la cellule bêta du pancréas et prédispose à l'acidocétose. Cette forme de diabète comprend les cas attribuables à un processus auto-immun et les cas dont la cause de la destruction de la cellule bêta est inconnue [78] (Figure 06).

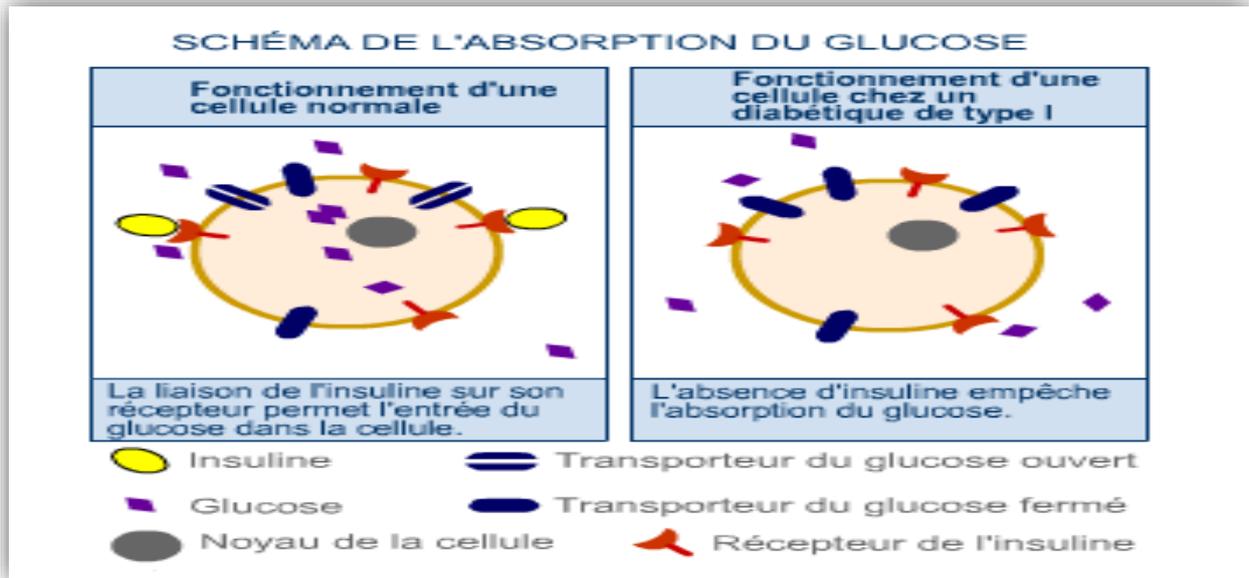


Figure 06 : Schéma représentatif de l'action de l'insuline dans le cas du diabète type I [79].

B- Diabète de type 2 (le diabète no insulino dépendant)

Appelé diabète non insulino dépendant [80] ; ce type de diabète est caractérisé par deux anomalies : un état d'insulino-résistance et un déficit plus ou moins marqué de l'insulino-sécrétion (**Figure 07**).

Les points importants à retenir pour comprendre le diabète de type 2 sont les suivants :

- La sécrétion insulinique est souvent conservée au stade précoce de la maladie.
- Le sujet peut même avoir un hyperinsulinisme absolu réactionnel à l'insulinorésistance.
- La maladie est évolutive au cours du temps car l'insulino-sécrétion diminue [81].

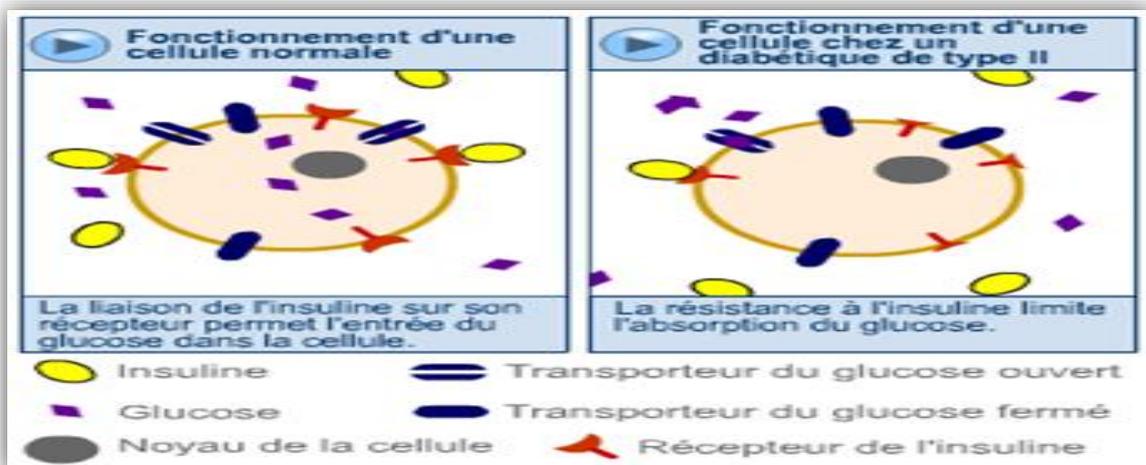


Figure 07: Schéma représentatif de l'action de l'insuline dans le cas du diabète type II [82].

La différenciation des diabètes de type 1 et 2, selon leurs caractéristiques propres est résumée dans la (**Figure 08**).

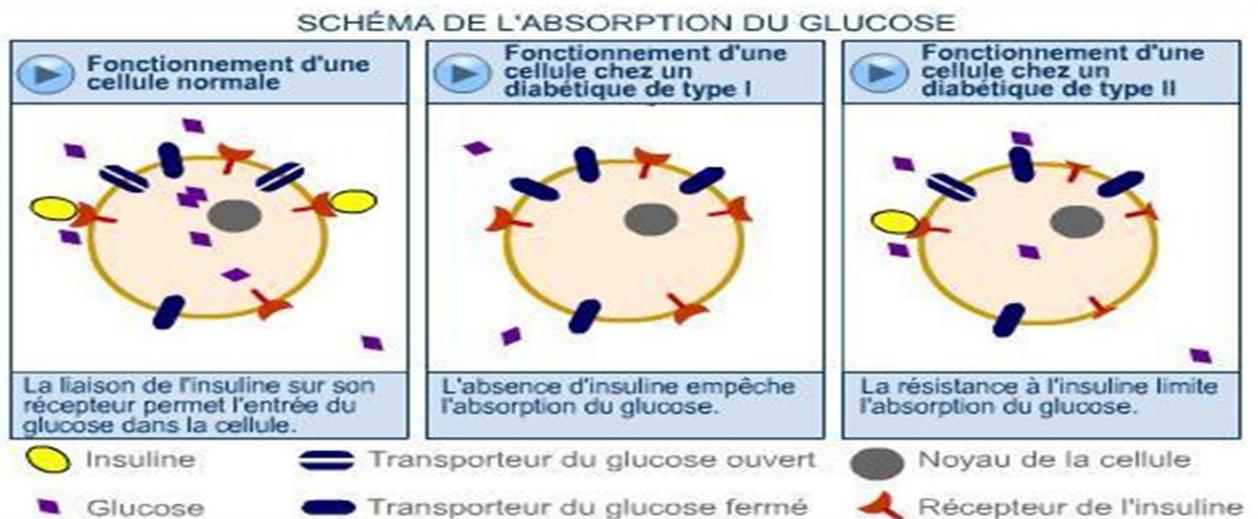


Figure 08 : Schéma représentatif La différenciation entre DT1 et DT2 [83].

e.2.4) Traitement du diabète

A. L'objectif de ce traitement

Les documents de l'ADA « Standards of Medical Care in Diabetes » recommandent de diminuer l'HbA1c à moins de 7 % (< 53 mmol/mol) chez la plupart des patients pour réduire l'incidence de la maladie microvasculaire [84].

Idéalement la glycémie à jeun et pré-prandiale devrait être maintenue en dessous de 7,2 mmol/L (< 1,30 g/L) et la glycémie post-prandiale à moins de 10 mmol/L (< 1,80 g/L) [85].

B. Traitement du diabète sucré par l'insuline et les antidiabétiques oraux

• L'insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique, Elle est composée de 51 acides aminés ; elle est synthétisée sous forme de pro-insuline est transformée en insuline dans les cellules pancréatiques [86]. L'insuline est sécrétée par les cellules endocrines du pancréas (les cellules β des îlots de Langerhans).

Les perturbations de sa sécrétion entraînent une intolérance aux glucides et conduit au diabète [87].

Alors, le principe du traitement par insuline est de produire un profil de glycémie aussi normal que possible, sans prise de poids inacceptable et sans hypoglycémie [88].

• Antidiabétiques oraux

Les antidiabétiques oraux exercent une action hypoglycémiante par stimulation de la sécrétion de l'insuline, ils sont préconisés dans le traitement du DT2, ces produits se présentent sous forme de comprimés avec des caractéristiques spécifiques (**Tableau 03**).

Il existe actuellement trois familles d'antidiabétiques oraux [88] :

- Sulfamides hypoglycémiantes.
- Les biguanides.
- Les inhibiteurs des alpha-glucosidases.

Tableau 03: Caractéristiques des antidiabétiques oraux [89] :

Classe pharmacologique	Exemple de molécules	Nombre de prises par jour	Avantages	Inconvénients
Biguanides	Metformine	1 à 3 fois/jour	Bonne tolérance à long terme Pas de prise de poids Faible risque d'hypoglycémie Faible coût	Diarrhées +++ Possible lien avec la survenue d'une acidose lactique À éviter en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min)
Sulfamides Hypoglycémiantes	Gliclazide, glipizide, glimépiride, glibenclamide	1 à 2 prises/jr	Bonne tolérance Faible coût	Hypoglycémie Augmentation du poids Nécessité de surveiller les glycémies Initiation du traitement de manière prudente (nécessité d'une titration)
Glinides	Répaglinide	Prise à chaque Repas	Action hypoglycémiante rapide	Action hypoglycémiante rapide
Glitazones	Pioglitazone, Rosiglitazone	Prise unique	Utilisables en cas IR Pas d'hypoglycémie	Effets à très long terme inconnus

Analogues du GLP-1	Exénatide, Liraglutide	1 à 2 injections/ Jour	Pas de prise de poids Faible risque d'hypoglycémie	Pancréatite Lien avec un cancer médullaire de la thyroïde à confirmer À éviter en cas d'insuffisance rénale
Inhibiteurs des alphaglucosidases	Acarbose, Miglitol	Jusqu'à 3 fois/jour	Pas de prise de poids Faible coût	Flatulences Diarrhées

e.2.5) Plantes médicinales et le diabète

A. Phytothérapie

Le terme « Phytothérapie », provient du grec « phytos », qui signifie « plante », et « thérapie », « soigner » [90]. La phytothérapie désigne la médecine basée sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels.

La phytothérapie est actuellement classée parmi les médecines dites "alternatives" à la médecine conventionnelle [91].

B. Plantes antidiabétiques

Selon le rapport de l'OMS, 80 % de la population mondiale utilise les plantes médicinales (Tableau 04), pour se traiter de diverses maladies. Ce taux remarquablement élevé, peut être expliqué par l'efficacité thérapeutique de ces remèdes naturels prouvée au sein de la population, et aussi par leur disponibilité et leur faible coût. Cette pratique médicale très ancienne, qui est fondée sur l'utilisation d'extraits de plantes et de principes actifs naturels est connue sous le nom de la phytothérapie [92].

Tableau 04: Exemple sur quelques plantes antidiabétiques :

Nom commun	Nom scientifique et famille	Nom vernaculaire (Nom arabe)	Partie et mode d'utilisation	Les principaux principes chimiques	Les principaux effets thérapeutiques	Référence
<i>Ail</i>	<i>Allium sativum. L (Liliaceae)</i>	Thoum	Bulbe	Dérivés soufrés de l'alliine	Antidiabétique Hypolipémiant Antihypertenseur Antibiotique	[85, 86,87]

<i>Gingembre</i>	<i>Zingiber officinale</i> (Zingiberaceae)	Zandjabil	Rhizome en infusion	Huile essentielle sesquiterpéniques • Oléoresme • Phénols	Antivomitif Antiseptique	[88,89]
<i>Zygodium blanc</i>	<i>Zygodium album</i> L. (Zygophyllaceae)	Agaya	Feuilles en infusion	Alcaloïde et terpène, flavonoïdes	Anti-diabétique Vasorelaxante	[85]
<i>Menthe</i>	<i>Mentha spicata</i> L. (Lamiaceae)	Naanaa	Feuille en décoction	Menthol	Antiseptique Antidiabétique	[92,91]

Matériel et Méthodes

Notre stage pratique a été réalisé, sur une durée de 2 mois, au sein des laboratoires suivants :

- ✓ Laboratoire des Sciences Alimentaires (Université de Blida1).
- ✓ Laboratoire de PFE (Université de Blida1).

Les objectifs du travail se résument comme suite :

- ✓ Extraction des flavonoïdes de la partie aérienne de *Zygophyllum album* par macération suivie d'une extraction liquide-liquide.
- ✓ Evaluation de quelques activités biologiques (antioxydante et antidiabétique) des extraits flavonoïdiques de *Zygophyllum album L in vitro*.

II. Matériel

II.1. Matériel biologique

II.1.1. Matériel végétal

Notre plante « *Zygophyllum album l* » (**Figure 09 : A**) a été récoltée dans la région d'OUAKDA (wilaya de BECHAR) vers la mi-décembre 2019. Notre étude a été réalisée sur la partie aérienne de la plante qui a été séchée pendant 25 jours, à l'abri de la lumière et loin de l'humidité, à une température ambiante. Ensuite broyée en poudre très fine (**Figure 09 : B**) et conservée dans des bocaux en verre, stérilisés, couverts avec du papier aluminium, à l'abri de la lumière jusqu'au jour de l'utilisation.



Figure 09 : *Zygophyllum album l A.*, Partie aérienne et **B., la poudre végétale (originales, 2020)**

II.1.2. Matériel non biologique

- Ampoule a décantée (200ml).
- Support.
- Bocaux en verre.
- Papier aluminium.
- Bicher en verre (250ml).
- Erlenmeyer en verre (250 ml).
- Eprouvette gradué (1000ml).
- Pipette gradué.
- Un rota-vapeur rotatif type (**BÜCHI R- 210**).

II.2. Méthodes

II.2.1. Méthodes d'extraction des flavonoïdes

Cette méthode se fait par 3 étapes essentielles :

a. Extraction de type solide/liquide (Extraction par macération dans le Méthanol)

Cette étape d'extraction consiste à porter l'échantillon de la plante (la plantes séché et broyé) à la macération dans un solvant (méthanol) afin d'extraire les principes actifs présents dans la plante (polyphénols, flavonoïdes.) L'opération se fait selon le protocole établi par [93] comme suit :

- On pèse une quantité de 87g de poudre végétale, à l'aide d'une balance puis on la fait macérer dans 290ml de méthanol MeOH(99.89%) couverte avec un papier aluminium (a l'abri de la lumière) pendant 48h avec agitation.
- Puis on filtre le macérât à l'aide d'une pompe à vide (**Figure 10**).
- Le filtrat est stocké, au frais, dans un flacon en verre, stérilisé, couverte avec du papier aluminium



Figure 10 : Filtration sous vide (originale ,2020)

b. Evaporation par l'évaporateur rotatif

Elimination du solvant sous vide par un « rota-vape » (**Figure 11**). Le protocole d'évaporation est comme suite :

- Peser le ballon d'évaporation vide.
- Placer la solution dans le ballon d'évaporation.
- Procéder à l'évaporation jusqu'à disparition complète du solvant à une température de 43° avec une vitesse de rotation 60 rpm.
- Retirer le ballon du rota-vap et attendre qu'il soit froid.
- Peser le ballon afin de calculer le rendement d'extraction.
- Recueillir l'extrait dans de l'eau chaude(MeOH) (100 ml) (l'intérêt de l'utilisation de l'eau distillée bouillante c'est pour assurer la récupération des composés restés accolés à la paroi du ballon d'évaporation).



Figure 11: Schéma représentatif de l'évaporateur rotatif (Originale, 2020).

Détermination du rendement

Le poids de l'extrait sec est déterminé par la différence entre le poids du ballon plein (après évaporation) et le poids du ballon vide (avant évaporation) [94].

$$R\% = \left(\frac{\text{masse d'extrait sec } [M]}{\text{La masse de la matière végétale } [M_0]} \right) \times 100$$

c. Extraction des flavonoïdes (extraction liquide/liquide)

Avant l'extraction des différents flavonoïdes, la phase aqueuse obtenue après évaporation a été débarrassée des cires, des lipides et de la chlorophylle par des lavages successifs, avec éther de pétrole [87] (élimine tous les composés non phénoliques : les caroténoïdes et les pigments chlorophylliens, les graisses) (Figure 12).

➤ Ether de pétrole

Le Protocole de cette phase est le suivant [95] :

- Ajouter 1/3 volume d'éther de pétrole au volume de la phase aqueuse obtenue (v/v).
- Bien agiter et laisser reposer le mélange, aux moins 20 minute jusqu'à l'obtention de deux phases, une phase organique ou éther de pétrole (coté supérieur) et une phase aqueuse (coté inférieur).
- Récupérer la phase aqueuse dans un récipient en verre.
- La phase éther de pétrole est rejetée.

A la fin de cette manipulation, 50 ml de chaque phase aqueuse suivi l'affrontement par,acétate d'éthyle et n-butanol. Le reste de cette phase, contenant les composés phénolique et flavonoïdes, a été évaporé au rota-vap ($T^{\circ}=45^{\circ}\text{C}$, R 3) et l'extrait obtenu a été récupéré par 6 ml de méthanol et conserver à la température ambiante jusqu'à son utilisation (test antidiabétique et antioxydante).



Figure 12 : Extraction liquide- liquide en utilisant l'ampoule à Décanté (Originale, 2020).

➤ **L'acétate d'éthyle**

Cette phase a été réalisée par l'acétate d'éthyle. Elle a été effectuée selon le même protocole précédent. Dans ce cas la phase aqueuse utilisée est celle qui a été obtenue à partir de la phase éther de pétrole et la phase organique obtenue a été est évaporé au rotavap ($T^{\circ}= 43^{\circ}\text{C}$, R=3). Nous rappelons que cette phase permet d'extraire les monoglycosides et partiellement les diglycosides.

➤ **Le n-butanol**

Cette manipulation a été effectuée selon le même protocole précédent. La phase aqueuse utilisée est celle qui a été obtenue à partir de la phase d'acétate d'éthyle et la phase organique a été évaporé également au rotavap ($T^{\circ}=43^{\circ}\text{C}$, $R=3$). Cette phase permet d'extraire le reste de di-glycoside et le tri-glycoside. Enfin, l'extrait sec de chaque phase a été conservé dans 6 ml de méthanol jusqu'à utilisation pour le test d'activités antidiabétique et antioxydant.

L'ensemble des étapes de l'extraction sont résumées dans la figure suivante (**Figure 13**) :

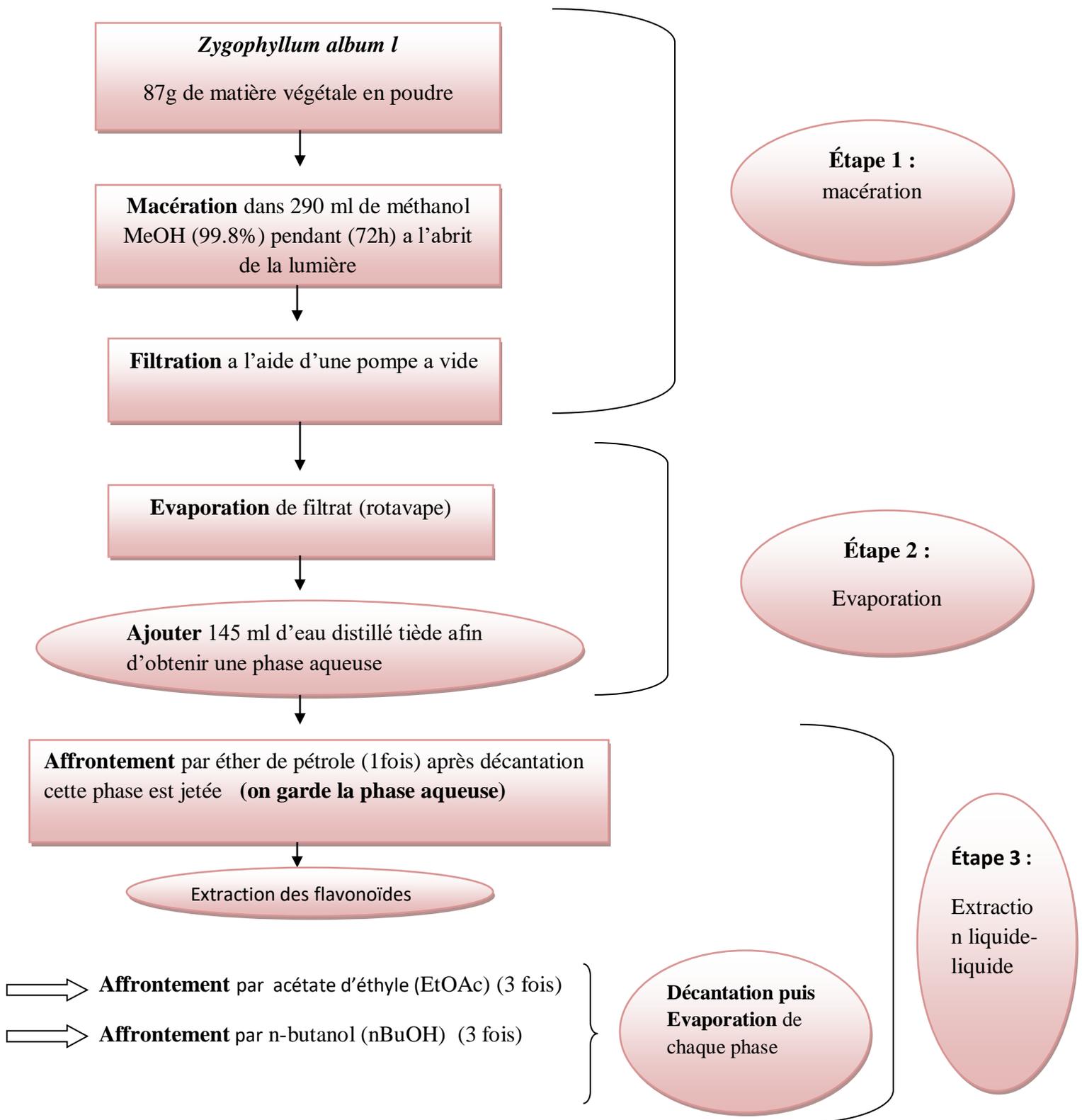


Figure 13 : Etapes d'extraction des flavonoïdes (Originale, 2020).

Malgré le développement de l'industrie des médicaments d'origine chimique, la phytothérapie traditionnelle constitue actuellement une source de remède par excellence. Cette dernière connaît une large répartition chez les populations ayant confiance en usage médical populaire et n'ayant pas les moyens de supporter les frais de la médecine moderne. En effet, la phytothérapie joue un rôle très important dans le domaine thérapeutique moderne, en constituant une base de donnée à travers l'étude ethnobotanique. Cette dernière est riche en connaissances empiriques résultant des expériences des hommes.

Les plantes médicinales restent toujours la source fiable des principes actifs connus par leurs propriétés thérapeutiques.

Le patrimoine algérien présente des plantes médicinales variées et la plante *Zygophyllum album L* est l'une de ces plantes. Elle présente des caractéristiques biologiques antidiabétiques et antioxydants grâce à la présence de flavonoïdes.

Basant sur les études phytochimiques précédentes, une extraction de flavonoïdes est réalisée en premier temps, présente un rendement de 26.76% de flavonoïdes totaux, alors que l'extrait méthanolique de flavonoïdes extrait par de même espèce originaire de Ouragla est de l'ordre de 19.08%.

Pour aller plus loin dans l'étude et la compréhension de l'extraction des différents métabolites secondaires de la plante *Zygophyllum album L*, et leur effet sur les activités biologiques, différents points seraient à développer:

- Réaliser des recherches scientifiques approfondies et complémentaires sur l'activité (antioxydante, antidiabétique) des composés polyphénoliques en général et des flavonoïdes en particulier.
- Approfondir l'analyse d'efficacité thérapeutique des plantes médicinales surtout d'aspect diabétologique.
- Utiliser les principes actifs des plantes médicinales pour la fabrication des médicaments à base végétale.
- Une étude de l'activité antioxydante ainsi que un dosage des antioxydants sont nécessaires (vitamine E, vitamine C, Glutathion, Catalase, superoxyde dismutase)

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

- [1]: **Chavallie R., 2001.** Mémoire de Master, département de biologie, université Mohamed Khider de Biskra.
- [2]: **Sasson A., 1991.** Production of useful biochemicals by higher-plant cell cultures: biotechnological economic aspects. Option méditerranées – série séminaire. 14 : 59-74.
- [3]: **Chopra, I.C., Abrol, B. K., Handa, K. L., Paris, R., Dillemann., G., 1960.** Medicinal plants of the arid zones. Part 1. With particular reference to the botanical aspects. Part 2. With particular reference to the pharmacological aspects. Arid Zone Research, UNESCO, Paris, (13).
- [4]: **Maiza K., Hammiche V., Brac., Perriere., 1993.** Traditional saharian pharmacopeia. In: Schilcher H., Phillipson J.D., Loew D. (Eds), ISHS Acta Horticulturae 332: WOCMAP I- Medicinal and Aromatic Plants Conference. Maastricht, Netherlands.
- [5]: **Braz I., Mohamed Hanchour F., 2018.** Étude photochimique et activité antibactérienne de quatre plantes Sahariennes (*Artemisaherbahelba*, *Haloxylonscoparium*, *Peganumharmala* et *Zygophyllum album*). Mémoire de Master. Département de biologie. Université Abdelhamid Ibn Badis. Mostaganem, p95.
- [6]: **Benmaamar A., Bouafia R., 2015. Et Benachour R., Selmane R., 2017. Et Zeghoudi S., 2018.** Etude phytochimique de la partie aérienne de *Zygophyllum album* et évaluation de ses activités *zygophyllum album l* antimicrobienne. Exploration phytochimiques et biotechnologiques *in vitro* de et évaluation de ses activités anti-hyperglycémiantes et anti-inflammatoires. Détermination de la teneur en flavonoïdes des extraits de *Z album l* et évaluation de leur activité hyperglycémiantes. Mémoires de Master. Département de biologie. Université de Blida 1.
- [7]: **Gada S., Youcef E.O., 2019.** Evaluation de l'effet antidiabétique des extraits de flavonoïdes de *Zygophyllum album L* sur des rats wistar. Mémoire de Maste. Département de biotechnologie. Université de Blida 1.

Références Bibliographiques

- [8]: **Touari K., 2012. Zaidi H., Masmoudi Z., 2016.** Screening phytochimiques et essai de culture *in vitro* de *Zygophyllum album* en vue d'une optimisation de la production de métabolites secondaires d'intérêt thérapeutique. Introduction et caractérisation biochimiques de chevelu racinaire de *zygophyllum album* par co-culture via *agrobium rhizogenes*. Mémoires de Master. Département de biotechnologie. Université de Blida1.
- [9]: **Belaribi Y., 2019.** Evaluation des activités biologiques de l'extrait aqueux de *Zygophyllum album L in vitro*. Mémoire de Master. Département de biotechnologie. Université de Blida 1.
- [10]: **El Ghou J., Ghanem-Boughanmi N., Ben Attia M., 2011.** Biomedecine biochemical study on the protective effect of ethenolic extract of *zygophyllum album* on streptozotocin-induced oxidative stress and toxicity in mice & preventive nutrition 1: p: 79-83.
- [11]: **Hussein S R., Marzouk M., Ibrahim L.F., kawashty S.A., and saleh N.A.M., 2011.** Flavonoids of *zygophyllum album* l .fand *zygophyllum simples L.*, (*zygophyllaceae*) .Biochemical systematic and ecology .39(4-6): p: 778-780.
- [12]: **Ozenda P., 1977.** Flore et végétation du sahara 2ème Ed.CNRS. Paris ,France, P :662
- [13]: **Ozenda P., 1991.** Flore et végétation du sahara ,3ème Ed . CNRS. Paris .France. P :663
- [14]: **Smati D., A. Longeon A ., and M. Guyot M., 2004.** 3β-(3,4-Dihydroxycinnamoyl)-erythrodiol, a cytotoxic constituent of *Zygophyllum geslini* collected in the Algerian Sahara, Journal of Ethnopharmacology 95.
- [15]: **Judd, W.J., Cambell, C.J., Kellogy, E.A. et Stevens, P., 2002.** Botanique systématique: une perspective phylogénétique. Paris, De Boeck, p467.
- [16]: **Quenzel P.et Santa S., 1963.** Nouvelles flores d'Algérie et des régions désertiques méridionales.TomeII, 7eme édition, Ed ,CNRS ,Paris, p : 1170.
- [17]: **Moustafa A.M.Y., kodair A.I., Hammouda F.M .,Husseiry A., 2007.** Phytochemical and toxicological studies of *zygophyllum album L* .Journal pharmacol .toxicol. 2(3): 220-237. Egypt.

Références Bibliographiques

- [18]: **Chehma A., 2006.** Catalogue de plantes spontanées du sahara septentrional Algerien . Dar Elhouda , Ain m'lila. P28.
- [19]: **El Hamsas., El Youbi A., 2010.** Criblage pharmacologique primaire d'une plantes endémique originaire du sud Marocain (tetraena gaetula) ,pharmacologie ,toxicologie ,C.R .biologie ., 333 : P :736-743 .
- [20]: **Maiza K., hammiche R.A., 1993.** Brac de la perrière, traditional saharian pharmacopoeia. Medicinal and Aromatic plants.
- [21]: **Meng X.L., Riordan N.H., casciari J., zhu Y., Zhong J., Gonzlez M.J., 2002.** Riordan.Effects of a high molecularmass convolvulus arvensis extracts on tumor growth and angiogenesis .PR Health science Journal 21, 320.
- [22]: **Atta H., Mouneir S., 2004.** Antidiarrhoeal activity of some Egyptian medicinal plant extracts .Journal of ethnopharmacology 92 , 303-309.
- [23]: **Moustafa A. M.Y., Khodair A.I., Hammouda F.M., Hussein A., 2007.** Phytochemical and toxicological studies of Zygophyllum album L. Journal Pharmacol. Toxicol. 2(3): 220 - 237. Egypt.
- [24]: **Ginsburg G., Toderich K.N., Mardonov B.K., Mahmudov M.M., 2003.** Rangelands of the arid and semi-arid zones in Uzbekistan. CIRAD. 2003.
- [25]: **Park S.U., Facchini P.J., 2000.** Agrobacterium rhizogenes mediated transformation of Opium poppy, Papaver somniferum L., and California Poppy, Eschscholzia californica Cham., root cultures. Journal of experimental Botany. 51, 347 :1005-1016.
- [26]: **Khalidi A., Meddah B., Moussaoui A., Benmehdi H., Gouri S., 2012.** Phytochemical Screening and in Vitro Antifungal Effect of some Plants Extracts ofAsphodelus Tenutfolius Cavan and Zygophyllum Album L. on Fungi Development European Journal of Scientific Research ISSN 1450-216X Vol.80 No.3, 2012, pp.31 1-321.
- [27]: **Meng X.L., Riordan N.H., Casciari J.J., Zhu Y., Zhong J., Gonzalez M. J., Miranda-Massari J. R., Riordan H.D., 2002.** Effects of a high molecular mass Convolvulus arvensis extract on tumor growth and angiogenesis. PR Health Science Journal, 21: 323–328.

Références Bibliographiques

- [28]: **Boughalleb F., Denden M., Neffati M., 2012.** Photosynthetic and Antioxidant Responses of the Xero-Halophyte *Zygophyllum album* (L.) to Salt Stress. *Research Journal of Biological Sciences* Volume 7 |278-284 pp.
- [29]: **Megdiche-Ksouri W., Medini F., Mkadmini K., Legault J., Magné C., Abdelly C., Ksouri R.,2013.** LC–ESI–TOF–MS identification of bioactive secondary metabolites involved in the antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of the edible halophyte *Zygophyllum album* Desf. *Food Chemistry* 139 (2013) 1073–1080 SciVerse Science Direct.
- [30]: **Mnafgui K., Kchaou M., Allouche N., Abdelfattah El Feki A., 2014.** Essential oil of *Zygophyllum album* inhibits key-digestive enzymes related to diabetes and hypertension and attenuates symptoms of diarrhea in alloxan-induced diabetic rats. *Laboratory of Animal Ecophysiology, Faculty of Sciences of Sfax, University of Sfax, Tunisia.*
- [31]: **Ould el hadj M., Didi H., Hadj-mahammed M., Zabeirou H., 2003.** Place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région de Ouargla (Sahara Septentrional Est). *Courrier du Savoir – N°03, Janvier 2003, pp. 47-51 Université Mohamed Khider – Biskra, Algérie.*
- [32]: **Feriani A., Ncir M., Saoudi M., El Feki A., Allagui M.S., 2014.** Impact cytotoxique d'une administration chronique de la bifenthrine chez le rat pubère. Effets protecteurs du *Zygophyllum album*. *Association Tunisienne de Physiologie et Bio- surveillance de l'Environnement 3ème Congrès International de l'ATP-BE (2014) 15- 18 décembre 2014. Sousse. Tunisie.*
- [33]: **Judd S., Campbell CS., Kellogg E.A et Stevens P., 2002.** *Botanique systématique: une perspective phylogénétique.* Ed 1 : DEBOECK. 84-366p.
- [34] : **lutage U., Kluge M., Bauer G., 2002.** *Botanique 3^{ème} Ed : Technique et documentation.* Lavoisier Paris. P : 211.
- [35]: **Litvak, E., Monson, R.K., 1998.** Patterns of induced and constitutive monoterpène production in conifer needles in relation to insect herbivory. *Oecologia.* (114): 531-540.

Références Bibliographiques

- [36]: **Mayer A., 2004.** Resistance to herbivores and fungal pathogens: Variations on a common theme, a review comparing the effect of secondary metabolites, induced and constitutive, on herbivores and fungal pathogens. *Israel Journal Of Plant Sciences*, (52): 279-292.
- [37]: **Hartmann T., 2007.** From waste products to ecochemicals, fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*,(68) :p2831–2846.
- [38]: **Vallet A., 1996.** Contribution à l'étude de la biosynthèse des alcaloïdes tropaniques chez le *Datura innoxia* Mill, transformation par *Agrobacterium tumefaciens*, *Agrobacterium rhizogenes* et culture de chevelus lacunaires, mémoire D.E.A. Université de Picardie Jules Vienne, 1 – 32.
- [39]: **Nultsch W., 1969.** *Botanique Générale*, éd. Louis Pasteur, 319-320.
- [40]: **Belguidoum M., Dendougui H., Kendour Z., 2015.** In vitro antioxidant properties and phenolic contents of *Zygophyllum album* L. from Algeria. *J Chem Pharm Res*, vol. 7, p. 510-514.
- [41]: **Belguidoum M., 2012.** Une approche phytochimique pour différencier deux espèces de genre *Zygophyllum*. Mémoire Master Académique. Université Kasdi Merbah Ouargla. 55p.
- [42]: **Naczki M and Shahidi F., 2003.** *Phenolics in food and nutraceuticals*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- [43]: **D'archivio M., Cfilesi R., Gargiulo C., Giovannini., et Masella R., 2007.** Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist Super Sanita*, Ed : Horace, Perse et Juvénal, vol: 43, n° : 4. 348-61 p.
- [44]: **Stalikas C.D., 2007.** Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *J. Sep. Sci.* 2007, 30, 3268–3295.
- [45]: **Thayumanavan B and Sadasivam S., 2003.** *Molecular Host Plant Resistance to Pest* CRC Press LLC.
- [46]: **Raoui, H., Zellagui, I., 2014.** Contribution à une étude phytochimique et biologique des flavonoïdes des plantes de la famille des Lamiacées. Mémoire de Master, métabolisme

Références Bibliographiques

secondaire et molécules bioactives, Département de biologie et écologie végétale, Université de Constantine 1, Algérie, p64.

[47]: **Boutera O., Hamidatou H., Medellel I., Oucif S., 2015.** Contribution à l'étude de l'effet des plantes médicinales sur la santé humaine; Mémoire de licence Académique. Université Echid Hamma Lakhdar d'Oued. 63p.

[48]: **Middleton J R., Chithan K., 1993.** The impact of plant flavonoids on mammalian biology implications for immunity, inflammation and cancer. In: Harborne J.B., editor. The Flavonoids: advances in research since 1986. London, UK: Chapman and Hall.

[49] : **Bruneton J., 1999.** Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, 3^{ème} Éd.. Paris: Editions médicales internationales, éditions Tec & Doc Lavoisier, 1120p.

[50] : **Bruneton.J.** plantes toxiques, végétaux dangereux pour l'homme et les animaux, Edition Maloine S.A., Paris, (1983), 245 p.

[51]: **Seyoum A., Asres K., EL-Fiky F K., 2006.** Structure-radical scavenging activity relationships of flavonoids. Phytochemistry. 67: P: 2058-2070.

[52]: **Saffidine K., 2015.** Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de *Carthamus caeruleus* L. et de *Plantago major* L. Thèse de doctorat, Microbiologie, Département de biologie, Université Ferhat Abbas Sétif 1, Algérie, p132.

[53]: **Edenharder R., Grunhage, D., 2003.** Free radical scavenging abilities of flavonoids as mechanism of protection against mutagenicity induced by tert-butyl hydroperoxide or cumene hydroperoxide in salmonella typhimurium TA102. Mutat. Res, 540: 1-18.

[54]: **Heller W., Forkmann G., 1993.** Biosynthesis of flavonoids. In: The Flavonoids: Advances in research since 1986. Chapman and Hall. London: 499-535.

[55]: **Havesteen, B.H., 2002.** The biochemistry and medical significance of the flavonoids. Pharmacol. Therapeut, 96: 67-202.

[56]: "Wikipedia, encyclopedie libre en ligne" '<http://fr.wikipedia.org/wiki/aurones%C3%AFde>'

Références Bibliographiques

[57] : **Athamena S., 2009** Etude quantitative des flavonoïdes, des graines *Cuminum Cyminum* et les feuilles *Rosmarinus officinalis* et l'évaluation de l'activité biologique. Mémoire de magister en Biologie. Université EL-Hadj Lkhdar. Batna. P : 21-26.

[58]: **De Rijke E., Out P., Niessen W., M.A., Ariese F., Gooijer, C., Brinkman, U.A.T., 2006.** Analytical separation and detection methods for flavonoids. *J Chromatography A.*,(1112):31636.

[59]: **Boyd N.F., McGuire., 1991.** The role of lipid peroxidation in breast cancer risk. *Free Radic. Biol.Med*, vol : 10. 185-190 p.

[60]: **Torres R., Faini., Modak B., Labbe C., Guerrero J., 2006.** Antioxidant activity of coumarins and flavonols from the resinous exudate of *halplopappus multifolius*. *Phytochemistry*. 67: 984-987.

[61]: **Meziti A., 2007.** Activité antioxydant des extraits des grains de *Nigella sativa* L Etude in vitro et in vivo. Mémoire de magister Université de batna. P 30-35-49-67.

[62]: **De Kesel M, P. Hautier, B. Tinant, C. Vander Borgh., 2006.** VIS TA MINE, Didactique spéciale en science naturelles.

[63]: **Ardestani A., Yazdanparast R., 2007.** Antioxidant and free radical scavenging potential of *achilleasantolina* extracts. *Food Chem*. 104 : 21-29.

[64]: **Favier A., 2003.** Le stress oxydant intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension. Des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique*. P108-11.

[65]: **Arouma O I., 1999.** Free radicals, antioxidants and international nutrition. *Asia Pasific J Clin Nutr*. 8: 53-63.

[66]: **Delattre J., Beaudoux et J.L., D. Bonnefont., Rousselot., 2005.** Radicaux libres et stress oxydant. Aspect biologique et pathologiques. P87.108.

[67]: **Hellal Z., 2011.** Contribution à l'étude des propriétés antioxydantes de certaines huiles essentielles. Application sur la sardine (*Sardina pilchardus*). Mémoires de Magister. Université Moiloud Mammeri De Tizi-Ouzou.

Références Bibliographiques

[68]: **Friedrich C. Luft., 2012.** Does diabetes really cause bone disease. Published online; 90:1233–1235.

[69]: **Danaei, G., Finucane, M. M., Lu, Y., Singh, G. M., Cowan, M. J., Paciorek, C. J., Stevens, G. A., 2011.** National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *The Lancet*, 378(9785), 31-40.

[70]: **Zaoui, S., Biémont, C. & Meguenni, K., 2007.** Approche épidémiologique du diabète en milieu urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest Algérien). *Cahiers D'études Et De Recherches Francophones/Santé*, 17(1), 15-21.

[71] : American Diabetes Association (ADA). *Diabetes Care*: 2008 (31).

[72]: **R. Goldenberg et al.** Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique ; Canadian diabetes association ; *Can J Diabetes* : 2013 (37) ; 369-372.

[73]: **Anonyme., 2010.** Schéma représentative de l'action de l'insuline dans le cas de diabète type 1 et 2

[74] : **Khelif H., 2012.** LA PREVENTION ET L'EDUCATION DES COMPLICATIONS DU DIABETE SUCRE .Mémoire professionnel en infirmier de santé publique .Ecole paramédical de M'Sila.22-23.

[75]: **Lee SJ.** Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA*: 2011; 305:1350-1.

[76]: **Monnier L., Colette C.** Diabétologie.In : Thérapeutique des désordres glycémiques. Elsevier Masson SAS: Paris : 2014.

[77]: **Brooker C., et Wils II., 2001.** Le Corps Humain : Etude, Structure Et Fonction.2eme Edition. De Bock De L'université. P : 170/562.

Références Bibliographiques

- [78]: **Bouhouche, I., 2014.** Étude comparative de l'alloxane et de la streptozotocine dans le diabète expérimental chez les rats blanc. Étude histologique de pancréas endocrine et la variation des paramètres sanguins, Mémoire de Magister, Département de biologie animale, Université de Constantine1, Constantine, p109.
- [79]: **Holman R, Farmer AJ, Davies MJ, et al.** Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 361:1736-1747.
- [80]: **Guillevin L.** Livre de l'interne : Médecine interne. Paris. Flammarion Médecine – Sciences. 2007.
- [81]: **Vacheron S,** la phyto-aromathérapie à l'officine. Paris ; 2010.
- [82]: **Niel M., 2016.** Traitement de l'acné par la photothérapie et l'aromathérapie. Thèse de Doctorat en pharmacie, Université de Bordeaux, 113p.
- [83]: **Schlienger, J.L., 2014.** Diabète et phytothérapie: les faits. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 8(1), 101-106.
- [84]: **Benkhnigue O et al.** Catalogue des plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète dans la région d'Al Haouz- Rhamana (Maroc). *Journal of animal plants science*, 2014 ; Vol 23 issue 1 : 3539-3568 .
- [85]: **M. Tulunay et al.** Herbal medicine use among patients with chronic diseases. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology* : 2015 ; 4 (3) 217-220.
- [86]: **Eidi A.** Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum* L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* 13 (2006) 624–629.
- [87]: **Ybert E et al.** Encyclopédie des plantes médicinales .Londres : Larousse ; 2001.
- [88]: **Abdul S., F. Hussain et al.** Determination in vitro of antidiabetic effects of *Zingiber officinale* Roscoe. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* ; 2012 (48) ;601-607 .
- [89]: **Meliani N.** Hypoglycaemic effect of *Berberis vulgaris* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* : 2011; 1(6): 468-471.

Références Bibliographiques

[90]: **Telli A., et al.** An ethnopharmacological survey of plants used in traditional diabetes treatment in south-eastern Algeria (Ouargla province). *Journal of Arid Environments* 127 (2016) 82-92.

[91]: **Fournier V.P.** Dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France. Paris : Omnibus 2010.

[92]: **Feknous, S., Saidi,F., Mohamed Said,R., 2014.** Extraction, caractérisation et identification de quelques métabolites secondaires actifs de la mélisse (*Melissa officinalis L.*) *Nature & Technology* 11 :7-13

[93]: **Mohammedi Z., 2005.** Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et flavonoïdes de quelques plantes de la région de Tlemcen. Thèse de Magistère. Université Abou Bakr Belkaïd, Tlemcen.

[94]: **Kebièche M., Lakroun Z., Mraïhi Z et Soulimani R., 2011.** Effet antidiabétogène et cytoprotecteur de l'extrait butanolique de *Ranunculus repens L.* Et de la quercétine sur un modèle expérimental de diabète alloxanique. *Phytothérapie*. 9: 274-282.

[95]: **Rihane K et Benlaharche R., 2013.** Activité antibactérienne des polyphénols et flavonoïdes d'extraits à partir deux plantes médicinales : *artémisia herba alba* et *ocimum basilicum* sur *escherichia coli* et *staphylococcus aureus*. Mémoire de master. Université mentouri constantine.