



République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

تلمسان-جامعة أبو بكر بلقايد

Université ABOU BEKR BELKAID – TLEMCEM

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire des Produits Naturels (LAPRONA)



MÉMOIRE

Présenté par

SOUALEM Rim-Hidayet

BENAMAR Sarra Latifa

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences alimentaires

Option : Nutrition et diététique

Thème :

**Activité biologique des extraits de feuilles de *Rubus ulmifolius*
Schott. impliquées dans la prévention du syndrome**

Devant le jury composé de :

Présidente	M^{me} BELARBI Meriem	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrante	M^{me} SOUALEM Zoubida	MCA	Université de Tlemcen
Examinatrice	M^{me} Seladji Meryem	MCA	Université d'Oran

Année universitaire 2022 -2023

Remerciement

Nous commençons tout d'abord par rendre grâce à ALLAH, le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir et nous avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.

Nous souhaitons exprimer nos remerciements les plus sincères à notre encadrante, M^{me} Soualem-Mami Zoubida, maître de Conférences A à l'Université Abou Bekr Belkaïd - Tlemcen. Nous tenons à la remercier pour son orientation, ses conseils et son soutien constants tout au long de ce travail, ainsi que pour sa rigueur et sa bienveillance.

Nos remerciements vont également aux membres du jury :

M^{me} Belarbi Meriem, professeur à l'université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen et directrice de laboratoire (LAPRONA) pour avoir accepté de présider ce travail et de nous avoir ouvert le laboratoire pour la réalisation de ce travail.

M^{me} Bekkara-Seladji Meriem, maître de Conférences A, à l'Université d'Oran, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous exprimons également notre gratitude envers tous les enseignants de la faculté des sciences de la Nature et de la Vie de l'Université de Tlemcen, qui ont fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui.

Nous aimerions également remercier Mme AMICHE Fatima Zohra, ingénieur du laboratoire LAPRONA, qui nous a beaucoup aidé pour réaliser la partie pratique de cette étude . Nos vifs remerciements s'adressent à M^{elle} Bali Djihane doctorante au Laboratoire des Produits Naturels (LAPRONA) pour sa gentillesse et son soutien, sa précieuse aide, sa bienveillance et ses nombreux conseils ont été d'une grande valeur tout au long de notre travail. Nous lui souhaitons la réussite dans ses futurs projets et une excellente santé.

Nous remercions profondément nos familles et nos amis.

En définitive, nous remercions toute personne qui a participé de près ou de loin, de façon directe ou indirecte à la réussite de ce travail pour lequel nous avons tant consacré et mis aussi tout notre cœur.

Merci

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

A mes chers parents «Mohamed et Faiza » qui sont une source inépuisable d'amour et de soutien. Aucun hommage ne saurait véritablement exprimer la gratitude que je ressens envers eux pour tout ce qu'ils ont fait et continuent de faire pour moi.

A mes chères sœurs : Nihel et Amel.

A tous les membres de ma grande famille.

A ma chère amie et mon binôme Sarra et toute sa famille.

Sans oublier Djihane pour son soutien moral sa patience et sa compréhension tout au long de ce travail.

A toute la promotion de Nutrition et diététique, tous mes enseignants et à tous ceux qui nous sont chers

A tout ce qui ont participé à ma réussite et a tous qui m'aiment

RIM



Dédicace

Je dédie ce mémoire de fin d'étude à :

Mes chers parents «Faycal et Nadia » pour leur soutien indéfectible et leur amour inconditionnel

qui m'ont encouragé et soutenu tout au long de mes études que Dieu les protège et les garde pour moi

A mes adorables sœurs NORHEN, LILIA, RANIA, ASSIA et ZINEB

A toute ma famille

A mon binôme bien-aimé, notre collaboration a été une expérience enrichissante et inspirante .je suis honorée d'avoir partagé cette expérience avec vous et je sais que notre amitié durera au-delà de ces années d'études

A DJIHANE, celle qui nous a aidée et soutenus pour ce mémoire

A tous ceux qui m'ont donné le service et l'aide par une idée ou par un mot de motivation



Sarra

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des photos

Liste des abréviations

الملخص

Résumé

Abstract

Introduction Générale.....	1
<i>I. Synthèse Biblio-graphique.....</i>	<i>1</i>
Chapitre 1 : Le Syndrome Métabolique.....	1
1.Contexte historique du syndrome métabolique	6
2. Définition du syndrome métabolique	6
2.1. Définition du syndrome métabolique selon l’OMS	7
2.2. Définition du syndrome métabolique selon L’EGIR	8
2.3. Définition du syndrome métabolique selon NCEP ; ATP II.....	8
2.4. Définition du syndrome métabolique selon FID.....	9
3. Physiopathologie du syndrome métabolique	10
3.1. Facteur génétique	10
3.2. Facteurs environnementaux	10
3.3. Facteurs comportementaux	10
3.4. Modifications métaboliques et hormonales	11
4. Conséquences cliniques du syndrome métabolique	12

4.1. Risque cardiovasculaire	13
4.2. Risque de diabète de type 2.....	13
5. Prévention du syndrome métabolique	13
5.1. Mesures hygiéno-diététiques	13
5.2. Prise en charge thérapeutique	15
Chapitre 2 : La Phytothérapie.....	16
1. La phytothérapie	17
1.1. Définition de la phytothérapie.....	17
1.2. Les Plantes Médicinales.....	17
1.3. Les principes actifs des plantes médicinales.....	18
1.4 Les différentes formes de préparations des plantes médicinales	24
1.5. Utilisation des plantes dans le traitement du syndrome métabolique	24
1.5.1. Les utilisées pour traiter le diabète	25
1.5.2. Les plantes utilisées pour traiter l'hypertension	26
1.5.3 Les plantes utilisées pour traiter l'obésité	26
Chapitre 3 : <i>Rubus ulmifolius</i> .L.....	28
1. Connaissance sur la plante étudiée	29
1.1. Aspect botanique.....	29
1.1.1 Description.....	29
1.1.2 Classification	31
1.1.3 Composition chimique	31
1.1.4 Utilisation thérapeutique.....	32
II. Matériel et méthodes.....	33
1. Objectif	34
2.Récolte de la plante.....	34
3. Méthodes	34
3.1. Préparation des extraits	34
4. Quantification de quelques classes phénoliques dans l'extrait.....	36
4.1. Dosage des phénols totaux	36
4.2. Dosage des flavonoïdes.....	36

4.3. Les tanins condensés.....	37
5. Réduction de fer (FRAP).....	38
6. Expérimentation animale.....	39
6.1. Induction du syndrome métabolique.....	39
6.2. Test de toxicité.....	39
6.3. Design expérimental (figure 8).....	40
6.4. Euthanasie des animaux (Prélèvements du sang et des organes).....	41
6.5. La mesure de la glycémie.....	42
6.6. Dosage de la vitamine C.....	42
III. Résultats et discussion.....	43
I. Résultats.....	44
1. Etude phytochimique.....	44
1.1 Rendement d'extrait brut.....	44
1.2 Dosage des polyphénols totaux, flavonoïdes et tanins.....	44
1.2.1 Dosage des polyphénols totaux.....	44
1.2.2 Dosage des Flavonoïdes.....	46
1.2.3 Dosage des tanins condensés.....	46
1.3 Evaluation du pouvoir antioxydant.....	48
1.3.1 Réduction de fer (FRAP).....	48
2. Expérimentation animale.....	50
2.1 La toxicité.....	50
2.2 La glycémie.....	51
2.3 Teneurs en vitamines C.....	52
Conclusion et perspectives.....	54
IV. Références bibliographique.....	57
Annexes.....	75

Liste des tableaux

Tableau 1: Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon OMS	7
Tableau 2: Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon EGIR.....	8
Tableau 3: Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon NCEP : ATP II.....	9
Tableau 4: Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon FID	9
Tableau 5: Classification botanique de <i>Rubus ulmifolius</i> Schott.....	31
Tableau 6: Effets d'un régime riche en fructose sur le syndrome métabolique chez le rat ..	39
Tableau 7: Valeurs des EC50 des extraits des feuilles de <i>Rubus ulmifolius</i> .Schott.....	49
Tableau 8: Les D.O de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux (annexes A)	76
Tableau 9: Les D.O de la courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des flavonoïdes totaux (Annexe B)	76
Tableau 10: Les D.O de la courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des tanins condensés (Annexes C).....	76
Tableau 11 : la glycémie des rats avant le sacrifice.....	76
Tableau 12 : Les D.O de la courbe d'étalonnage de la réduction de fer	77
Tableau 13 : les D.O de la courbe d'étalonnage de la vitamin C	77

Liste des figures

Figure 1: Les mécanismes impliqués dans l'apparition du syndrome métabolique.	12
Figure 2: Classification simplifiée des composés phénoliques.	19
Figure 3: Structure chimique de l'acide phénolique.....	20
Figure 4: Structure de base des coumarines.	21
Figure 5: Classes de flavonoïdes.	22
Figure 6: Structure chimique des tanins hydrolysables(a) et condensés(b).....	23
Figure 7: Structure de base des terpénoïdes.....	24
Figure 8: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux. .	45
Figure 9: Courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des flavonoïdes.....	46
Figure 10: Courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des tanins condensés.	47
Figure 11: Pouvoir réducteur du fer de l'extrait méthanolique des feuilles de <i>Rubus ulmifolius</i>	48
Figure 12: Courbe d'étalonnage BHT	49
Figure 13: variation de la glycémie g/l chez les rats des différents lots témoins et prédiabétiques.....	51
Figure 14: courbe d'étalonnage de la vitamine C.....	52
Figure 15 : Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les rats des différents lots	53

Liste des photos

Photo 1: Tiges de Rubus ulmifolius Schott	30
Photo 2: Feuilles de Rubus ulmifolius Schott.	30
Photo 3: Fleur de Rubus ulmifolius Schott	30
Photo 4: Fruit de Rubus ulmifolius Schott.....	30
Photo 5: Mélange de la plante avec le solvant	35
Photo 6: La filtration.....	35
Photo 7 : Le gavage des rats.	40
Photo 8: Design expérimental.....	41
Photo 9: Prélèvement du sang par ponction cardiaque	41

Liste des abréviations

ALCL3 : Trichlorure d'aluminium.

ATP II : l'Adult Treatment Program III.

BHT : Butylhydroxytoluène.

EC50 : Efficient concentration 50.

EGIR : le Groupe Européen pour l'Étude de l'Insulinorésistance.

Fe²⁺ : Ion ferreux.

Fe³⁺ : Ion ferriques.

FeCl₃ : Chlorure de fer.

FID : Fédération internationale du diabète.

FRAP : Capacités réductrices ferriques d'antioxydants (Ferric reducing/antioxidant power).

Hcl : Acide chlorhydrique.

K₃Fe(CN)₆ : Ferricyanure de potassium.

Mg EAG/g MS : mg équivalent d'acide gallique/ g de la matière sèche.

Mg EC/g : mg équivalent de catéchine/g de la matière sèche.

Na₂ CO₃ : Le carbonate de sodium.

NaOH : l'hydroxyde de sodium.

NCEP: National Cholesterol Education Program.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

SMet/DT2 : syndrome métabolique/diabète type 2.

المخلص

يلعب النباتات الطبية دورًا هامًا في اكتشاف الجزيئات العلاجية الجديدة فعالة للغاية ضد العديد من الأمراض. إنها مصدر لا غنى عنه في مجال الطب، وتقدم فرصًا ملموسة للتعامل. وخاصة بالنسبة لعلاج الأمراض المعدية التي هي مجموعة من الاضطرابات المضادة للبيئة والفيزيائية المتصلة، والتي تظهر من خلال الجمعية من عدة عوامل الخطر القلبية مثل السمنة المزمنة، والغلوكميا، والاضطراب السكري (الدرجات العالية من التليغرافريد و LDL الكوليسترول، والدرجات المنخفضة من HDL الكوليسترول) و ضغط الدم. هذه العملية هي جزء من تقييم النشاط البيولوجي للخلايا من *Rubus ulmifolius* Schott. المشاركة في الوقاية من الاضطرابات المضادة للفيروس، المعروفة باسم الفراش الطبيعي، التي تنتمي إلى العائلة Rosacea، هذه الشجرة تلعب دورا هاما في الطب التقليدي بسبب خصائصها العلاجية المختلفة المعترف بها. تم إزالة الأوراق عن طريق استنشاق ميتانول/آستون. انخفاض الفائدة هو 29%. تم تحديد عدد من الطبقات الفينولية في استخراج (الفينولات الكاملة، الفلايفونات و التانينات المكسورة) كما هو الحال: تم تعيين المحتوى الكامل من البوليفينول باستخدام المفاعل Folin-Ciocalteu، و هو 136.66 mg GAE/g MS. حيث تم تقييم البلاوينويدات باستخدام طريقة الهيدروجين الألومنيوم (AlCl₃)، وتتراوح مستوياتها بنسبة 50.53 mg CE/g MS. تم تقييم التانين باستخدام طريقة الفينيلين مع نسبة 53.01 ملغ EC/g MS. تم تقييم القدرة المضادة للأكسدة من استخراج النباتات لدينا في المستشفى باستخدام طريقة الحمض النووي (FRAP)، مع قيمة EC₅₀ = 0.789 ملغ / مل، والذي لا يزال أعلى من كايئين.

وقد تمكننا أيضا من تقييم اختبار السمنة من استخراجنا، وقد أظهرت النتائج من هذه الدراسة عدم وجود سمنة في الجرعات المختلفة الموصى بها من الاستخراج (25 ملغ، 50 ملغ و 100 ملغ). وقد أظهرت تقييم السكر في الدم في الخنازير بعد 6 أسابيع من التجارب تأثير antihyperglycemic في الخنزير التي يتم علاجها مع استخراج النبات *Rubus ulmifolius* في تركيز 100 mg. وبالتالي، أظهرت جرعة فيتامين C في البلاستيك تحسينًا ملموسًا في حالة المضادات الحيوية لدى الخنازير من نفس الفرع المعالجة مع استخراجنا.

الكلمات المفتاحية: استخراج تحت التراجع، المكونات الفينولية، تقليل الحديد (FRAP)، *Rubus ulmifolius schott.* اختبار السمنة، الفيتامين C

Résumé

Les plantes médicinales jouent un rôle essentiel dans la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques hautement efficaces contre diverses maladies. Elles constituent une source incontournable dans le domaine de la médecine, offrant des possibilités prometteuses de traitement. Notamment pour le traitement du syndrome métabolique qui est un ensemble de troubles métaboliques et physiologiques interconnectés, qui se manifestent par l'association de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'obésité abdominale, l'hyperglycémie, la dyslipidémie (niveaux élevés de triglycérides et de cholestérol LDL, et niveaux bas de cholestérol HDL) et l'hypertension artérielle. Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'évaluation de l'activité biologique des extraits des feuilles de *Rubus ulmifolius Schott.* impliquées dans la prévention du syndrome métabolique, connue sous le nom de mure sauvage appartient à la famille des Rosacées, cet arbre joue un rôle important dans la médecine traditionnelle en raison de ses multiples propriétés thérapeutiques reconnues. Les feuilles ont été soumises à une extraction sous reflux par méthanol/acétone. Le rendement en extrait est de **29%**. La quantification de quelques classes phénoliques dans l'extrait (phénols totaux, flavonoïdes et tanins condensés) a été faite comme suit : la teneur totale en polyphénol a été déterminée en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu, et est de **136.66** mg GAE/g MS. Quant aux flavonoïdes, ils ont été évalués en utilisant la méthode de trichlorure d'Aluminium (AlCl₃), leur teneur est de **50.53** mg CE/g MS. Les tanins ont été évalués en utilisant la méthode de la vanilline avec une teneur est de **53.01** mg CE/g MS. Le pouvoir antioxydant de notre extrait de plante a été évalué *in vitro* en utilisant la méthode colorimétrique du pouvoir de réduction du fer (FRAP), avec une valeur d'EC₅₀ = **0,789** mg/ml et qui reste supérieure à celle de la catéchine .

Notre étude *in vivo* nous a également permis l'évaluation du test de toxicité de notre extrait, les résultats de cette étude ont montré l'absence de toxicité à différentes doses administrées par voie orale de l'extrait (**25** mg, **50** mg et **100** mg) .L'évaluation de la glycémie chez les rats après 6 semaines d'expérimentation a permis de mettre en évidence l'effet antihyperglycémiant chez les rats traités par l'extrait de la plante *Rubus ulmifolius Schott.*, à la concentration de 100mg. Ainsi, le dosage de la vitamine C plasmatique a montré une amélioration significative du statut antioxydant chez les rats du même lot traités avec notre extrait.

Mots clés: extraction Sous reflux, Composés phénoliques, réduction du fer (FRAP), *Rubus ulmifolius Schott.*, test de toxicité, vitamine C.

Abstract

Medicinal plants play an essential role in the discovery of new therapeutic molecules that are highly effective against various diseases. They constitute an indispensable source in the field of medicine, offering promising possibilities for treatment. Especially for the treatment of metabolic syndrome which is a set of interconnected metabolic and physiological disorders, manifested by the association of several cardiovascular risk factors such as abdominal obesity, hyperglycemia, dyslipidemia (high levels of triglycerides and LDL cholesterol, and low levels of HDL) and hypertension. This work is part of the assessment of the biological activity of the extracts of the leaves of *Rubus ulmifolius Schott.*, involved in the prevention of metabolic syndrome, known as wild mure belonging to the Rosacea family, this tree plays an important role in traditional medicine due to its multiple recognized therapeutic properties. The leaves were submitted to a reflux extraction by methanol/acetone. The yield in extract is 29%. The quantification of some phenolic classes in the extract (total phenols, flavonoids and condensed tannins) was done as follows: the total polyphenol content was determined using the Folin-Ciocalteu reagent, and is 136.66mg GAE/g MS. As for flavonoids, they were evaluated using the aluminium trichloride (AlCl₃) method, their content is 50.53 mg CE/g MS. Tannins were evaluated using the vanillin method with a content of 53.01 mg CE/g MS. The antioxidant power of our plant extract has been evaluated in vitro using the Colorimetric Method of Iron Power Reduction (FRAP), with an EC₅₀ value = 0.789 mg/ml and which remains superior to that of catechin.

Our in vivo study also allowed us to evaluate the toxicity test of our extract, the results of this study showed the absence of toxicities at different oral doses of the extract (25 mg, 50 mg and 100 mg). Evaluation of blood sugar levels in rats after 6 weeks of experimentation demonstrated the antihyperglycemic effect in rats treated with the extract of the plant *Rubus ulmifolius Schott.*, at the concentration of 100mg. Thus, plasma vitamin C dosing showed a significant improvement in antioxidant status in rats of the same batch treated with our extract.

Keywords: reflux extraction, phenolic compounds, iron reduction (FRAP), *Rubus ulmifolius Schott.* toxicity test, vitamin C.

Introduction Générale

Introduction :

Le syndrome métabolique est une condition de plus en plus préoccupante de nos jours. Avec l'évolution de la société moderne, marquée par des habitudes de vie sédentaires et une alimentation souvent déséquilibrée, cette affection est devenue un problème de santé majeur pour la santé publique à l'échelle mondiale en raison de son association avec la mortalité causée par les complications cardiovasculaires et métaboliques (**Salazar-Gómez et AL., 2020**).

En effet le syndrome métabolique (MetS) fait référence à un ensemble de facteurs de risque liés au développement de maladies cardiovasculaires (MCV) et de diabète sucré de type 2 (DT2). Il est généralement caractérisé par la présence simultanée de plusieurs facteurs de risque métaboliques tels que l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'insulino-résistance (**Kassi et AL., 2011**).

Face à l'expansion de ces maladies dont la prise en charge est élevée, l'OMS, a encouragé des études ethnobotaniques et des recherches pharmaceutiques pour améliorer des médicaments à base des plantes médicinales afin de promouvoir leurs utilisations optimales dans les systèmes de prestation des soins de santé (**Ghourri et AL., 2013; Trabi et AL., 2008**).

Les plantes médicinales et leurs extraits ont des avantages prouvés dans la prise en charge des patients atteints de MetS avec des effets secondaires minimes (**Arozal et AL., 2020**).

Ces dernières années, les métabolites végétaux secondaires ont suscité un intérêt particulier dans la communauté scientifique en raison de leur rôle potentiel dans la prévention et la gestion du syndrome métabolique (**Cicero et Colletti , 2016**).

Rubus ulmifolius Schott est une plante appartenant à la famille des Rosacées Elle est répartie dans les régions euro-méditerranéennes et en Asie. cette plante est utilisée en médecine traditionnelle pour son l'activité hypoglycémiant (**Sher .,2011**). Les parties aériennes de *Rubus ulmifolius* Schott contiennent des composés phytochimiques comme les flavonoïdes et les tannins (**Wada ., 2002**).

Pour cela dans ce travail on s'intéresse à l'étude des nouvelles sources de composés bioactifs dans le but de valoriser et d'exploiter les ressource naturelles. A cet égard notre expérimentation

s'est portée sur une méthodologie d'extraction, suivie d'une analyse phytochimique qualitative et quantitative approfondie de notre échantillon. Cette analyse comprenait la quantification des polyphénols, des flavonoïdes et des tanins condensés, ainsi que l'évaluation de la capacité de réduction du fer par notre extrait.

Par la suite, une étude expérimentale a été menée *in vivo* sur des rats « fructose » de souche Wistar dans le cadre de la prévention du SMet/DT2, en mesurant la concentration plasmatique en vitamine C à la fin de notre expérimentation, chez les différents lots de rats, et cela après avoir administré différentes concentrations des extraits de notre plante par gavage durant 6 semaines. Pour ce faire, nous avons d'abord évalué un test de toxicité de 14 jours sur les extraits choisis. Toutes ces mesures ont été réalisées selon des protocoles standardisés pour valider l'évaluation de l'activité antioxydante ainsi que la détermination de la teneur en vitamine C, des extraits des feuilles *Rubus ulmifolius* S. (mûre sauvages).

Cette étude comporte deux parties :

La première partie consacrée à une synthèse bibliographique, qui parle sur : le syndrome métabolique, la phytothérapie et la présentation de la plante étudiée (*Rubus ulmifolius* S. de la Famille : Rosacée), et les métabolites secondaires.

La seconde partie illustre la partie expérimentale, qui comporte le matériel et les méthodes utilisés. La troisième partie représente les résultats qui seront suivis d'une discussion. A la fin, nous avons achevé notre travail par une conclusion et des perspectives.

***I. Synthèse
Biblio-
graphique***

Chapitre 1 : Le Syndrome Métabolique

1. Contexte historique du syndrome métabolique

Au XVIII^e siècle, Morgagni, médecin et anatomiste italien, rapporte les premières références au syndrome métabolique. Il a remarqué chez ses patients l'association de plusieurs anomalies métaboliques telles que l'obésité viscérale, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les taux élevés d'acide urique dans le sang et les troubles respiratoires pendant le sommeil (**Enzi et AL., 2003**).

Dans les années 1923, le médecin suédois Eskil Kylin a été l'un des premiers à identifier une association entre l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et l'hyperuricémie. Il a décrit cette association comme le "syndrome hypertension-hyperglycémie-hyperuricémie". Cette découverte a été une étape importante dans la compréhension du syndrome métabolique, bien que le terme "syndrome métabolique" n'ait été introduit que plusieurs décennies plus tard (**Kylin, 1923**).

En 1927, Gregorio Marañón, qui est considéré comme le fondateur de l'endocrinologie moderne en Espagne, a proposé la théorie que l'hypertension artérielle et l'obésité sont des états pré-diabétiques, et que la prédisposition constitutionnelle pourrait être à l'origine de l'association entre diabète, hypertension artérielle et obésité. Il a également souligné l'importance de l'alimentation pour prévenir et traiter ces altérations métaboliques (**Crepaldi et Maggi, 2006**).

En 1947, le médecin français Jean Vague a identifié l'importance de l'obésité dans l'association avec le diabète et les maladies cardiovasculaires. Il a distingué deux types d'obésité, "androïde" et "gynoïde", en soulignant que l'obésité androïde était la plus souvent associée au risque accru de maladies cardiovasculaires et de diabète (**Vague., 1947**).

En 1988, Reaven a identifié un ensemble de symptômes qu'il a appelé le syndrome X, caractérisé par l'association d'une hypertension artérielle, d'une intolérance aux glucides, d'une dyslipidémie et d'une hyperinsulinémie, témoignant d'une résistance à l'insuline (**Reaven, 1988**).

2. Définition du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique, aussi connu sous les noms de syndrome dysmétabolique, syndrome plurimétabolique ou syndrome d'insulinorésistance, est actuellement principalement appelé syndrome métabolique. Cependant, malgré son appellation unique, le syndrome

métabolique est défini comme un état pathologique qui regroupe la présence de plusieurs anomalies métaboliques ou facteurs de risque, avec une association complète ou partielle d'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes une hypertrophie du tissu adipeux viscéral et sous-cutané, une résistance à l'insuline, une intolérance au glucose, une dyslipidémie avec des taux élevés de triglycérides et des taux bas de cholestérol HDL, et une hypertension artérielle. Toutes ces anomalies sont associées à une augmentation du risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires (Capeau et AL., 2006).

Plusieurs organisations internationales et groupes d'experts, dont l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le Groupe européen pour l'étude de la résistance à l'insuline (EGIR), le National Cholestérol Education Program Adulte Trématent Panel III (NCEP: ATPIII) et la Fédération internationale du diabète (FID), ont cherché à intégrer tous les différents paramètres utilisés pour définir le syndrome métabolique (Kassi et AL., 2011).

2.1. Définition du syndrome métabolique selon l'OMS

En 1998, l'OMS a proposé une définition du syndrome métabolique qui nécessitait une évaluation de l'insulinorésistance, applicable à l'ensemble de la population, diabétique ou non. Selon cette définition, le syndrome métabolique se caractérise par l'existence d'une intolérance au glucose, d'une hyperinsulinémie ou d'un diabète, associé à au moins deux autres anomalies cliniques ou biochimiques (Alberti et Zimmet., 1998).

Tableau 1: Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon OMS (Alberti et zimmet.,1998).

	Hommes	Femmes
Obésité abdominale : (rapport taille-hanches)	> 0,9	> 0,85
Triglycerides:	150 mg / dl	150 mg / dl
HDL Cholesterol :	< 40 mg / dl	< 50 mg / dl
Pression artérielle :	140/90 mmHg	
Microalbuminurie :(taux de sécrétion urinaire d'albumine de 20 µg/min ou plus, ou rapport albumine/créatinine	de 30 mg/g ou plus).	

2.2. Définition du syndrome métabolique selon L'EGIR

En 1999, le Groupe Européen pour l'Étude de l'Insulinorésistance (EGIR) a proposé une définition du syndrome métabolique qui ne s'applique qu'aux sujets non diabétiques. Cette définition est centrée sur l'insulinorésistance, ce qui implique la mesure systématique de l'insulinémie à jeun. Pour être considéré comme atteint du syndrome, l'individu doit avoir une insulinémie située dans le quartile supérieur de la population et être associé à deux critères cliniques ou biologiques différents de la définition précédente (**Balkau et Charles, 1999**).

Tableau 2: Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon EGIR (Balkau et Charles,1999).

	Hommes	Femmes
Tour de taille :	94 cm	80 cm
Triglycerides :	150 mg / dl	
HDL Cholesterol :	< 39 mg / dl	
Pression artérielle :	140/90 mmHg	
Glycémie à jeun :	> 110 mg/dl	

2.3. Définition du syndrome métabolique selon NCEP ; ATP II

En 2001, aux États-Unis, le groupe d'experts du programme national sur le cholestérol a modifié la définition de l'OMS pour la simplifier. La notion d'insulinorésistance a été supprimée et le syndrome est désormais caractérisé par l'existence d'au moins trois des cinq critères d'égale importance. Cette nouvelle définition a l'avantage d'être facilement utilisable en pratique clinique puisque les différents critères considérés sont aisément disponibles. Cependant, contrairement à la définition originelle de l'OMS, la définition du NCEP ne prend pas en compte la notion de traitement, ce qui peut créer une certaine confusion chez les patients qui sont parfaitement contrôlés par une thérapeutique antihypertensive ou hypolipémiante. (**NCEP, 2001**).

Tableau 3: Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon NCEP ; ATP II (NCEP,2001)

	Hommes	Femmes
Tour de taille :	> 102 cm	> 88 cm
Triglycérides :	150 mg/dl ou plus	
HDL Cholestérol :	< de 40 mg / dl	< de 50 mg / dl
Pression artérielle :	130/85 mmHg ou plus.	
Glycémie à jeun :	> 110 mg/dl	

2.4. Définition du syndrome métabolique selon FID

En 2005, Fédération internationale du diabète a proposé une définition du syndrome métabolique qui utilise les critères du NCEP mais met en avant la mesure du tour de taille comme un paramètre important et obligatoire. Cette définition tient compte de l'ethnicité, en ajustant les valeurs de la normalité du tour de taille. Elle exige également la présence d'au moins deux autres critères cliniques et/ou biochimiques pour caractériser le syndrome métabolique (Albarti et Zimmet, 2005).

Tableau 4: Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon FID (Albarti et Zimmet,2005)

	Hommes	Femmes
Obésité centrale :	l'IMC > 30 kg / m2	
Triglycérides :	150 mg/dl	
HDL Cholestérol :	< de 40 mg/ dl	50 mg / dl
Pression artérielle :	130/85 mmHg	
Glycémie à jeun :	100 mg/dl	

Actuellement, les définitions les plus couramment employées pour le syndrome métabolique sont celles du National Cholestérol Education Program: Adulte Treatment Panel III (NCEP: ATP III) et de la Fédération internationale du diabète (FID), qui se concentrent principalement sur le tour de taille comme mesure de substitution de l'obésité centrale. En revanche, les définitions de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du Groupe européen pour l'étude de la résistance à l'insuline (EGIR) sont toutes largement axées sur la résistance à l'insuline (Kassi et AL., 2011).

Les différentes définitions du syndrome métabolique peuvent entraîner une confusion importante et compliquer son utilisation pratique par les cliniciens. En effet, la présence ou non du syndrome peut varier selon la définition utilisée, ce qui rend difficile l'évaluation pour un patient donné (**Bauduceau et AL., 2007**).

3. Physiopathologie du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est une condition complexe qui résulte d'une interaction entre des facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux qui entraînent une dysfonction métabolique (**Van Dongen et AL., 2013**).

3.1. Facteur génétique

Plusieurs études ont montré que l'impact de la génétique peut varier en fonction de facteurs tels que l'âge et le sexe, mais que l'héritabilité joue un rôle modéré très important dans le développement du syndrome métabolique et de ses différents composants. Des recherches ont montré que le taux de cholestérol HDL est l'élément le plus fortement héritable, avec une estimation entre 50 % et 60 %, tandis que la pression artérielle systolique est moins héritable, avec une estimation entre 6 % et 18 % (**Lin et AL., 2005 ; Van Dongen et AL., 2013**).

3.2. Facteurs environnementaux

Le syndrome métabolique est fortement influencé par des facteurs environnementaux tels que le régime alimentaire, l'activité physique, le tabagisme, l'exposition à la pollution atmosphérique et le stress psychosocial. Selon une étude menée par Wang et ses collègues en 2018, une exposition prolongée à des niveaux élevés de pollution atmosphérique a été liée à un risque accru de développer le syndrome métabolique (**Wang et AL., 2018**).

3.3. Facteurs comportementaux

D'après plusieurs études, les facteurs comportementaux liés au mode de vie sont les principaux déterminants de l'apparition du syndrome métabolique. Bien que les facteurs génétiques puissent jouer un rôle dans la prédisposition à cette maladie, ce sont surtout les choix de vie et le comportement qui influencent le développement et la gravité du syndrome (**Bea et AL., 1995**).

On peut observer que les comportements et le mode de vie jouent un rôle important dans le développement du syndrome métabolique, d'après plusieurs études. Les habitudes alimentaires, par exemple, sont souvent associées à cette pathologie, notamment une consommation excessive d'acides gras saturés, de sucres simples, de sodium et un manque de fibres. De même, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme et une faible activité physique sont également considérés comme des facteurs de risque de cette maladie (**Grandy, 2016**).

3.4. Modifications métaboliques et hormonales

Le syndrome métabolique est souvent associé à l'obésité et au diabète de type 2 (l'insulino-résistance).

3.4.1. Obésité/résistance à l'insuline et le syndrome métabolique

Lorsque l'équilibre entre les apports et les dépenses énergétiques est perturbé, cela peut entraîner une accumulation de tissu adipeux viscéral et une diminution de la sensibilité à l'insuline, ce qui est un mécanisme clé dans le développement du syndrome métabolique. Des études ont montré que le tissu adipeux, en particulier dans des situations pathologiques telles que l'obésité, peut recruter des monocytes qui se transforment en macrophages et sécrètent des cytokines inflammatoires, ce qui crée un état inflammatoire chronique qui contribue à la résistance à l'insuline (**Weisberg et AL., 2003**).

L'obésité abdominale est une étape précoce dans la progression du syndrome métabolique, car le tissu adipeux viscéral sécrète une variété de substances bioactives appelées adipocytokines, dont la leptine, la résistine, le facteur de nécrose tumorale α (TNF α), l'interleukine-6 (IL-6) et l'angiotensine II. Ces adipocytokines sont associées à l'insulino-résistance, et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1), qui est lié aux maladies vasculaires thrombogènes (**Matsuzawa, 2008**).

3.4.2. Diabète type2/résistance à l'insuline et le syndrome métabolique

Le diabète de type 2 est la forme la plus courante de diabète, avec une prévalence en constante augmentation, ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique. Scheen et Paquot (2012), ont souligné que cette maladie est associée à d'autres pathologies, ce qui renforce son impact sur la santé globale (**Scheen et Paquot, 2012**).

L'insulinorésistance est caractérisée par une réduction de la réponse de l'organisme à l'insuline, ce qui entraîne une diminution de son efficacité sur les tissus cibles tels que les muscles, le foie et le tissu adipeux. Cette résistance est due à des anomalies dans la signalisation moléculaire de l'insuline après sa liaison avec son récepteur membranaire. L'insulinorésistance est considérée comme un facteur de risque pour le développement du diabète de type 2 et est associée à une hyperglycémie (Faerch et AL., 2009).

L'augmentation de la production hépatique de glucose et la diminution de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité entraînent une diminution du captage de glucose par les muscles (Guillausseau et Laloi-Michelin, 2003).

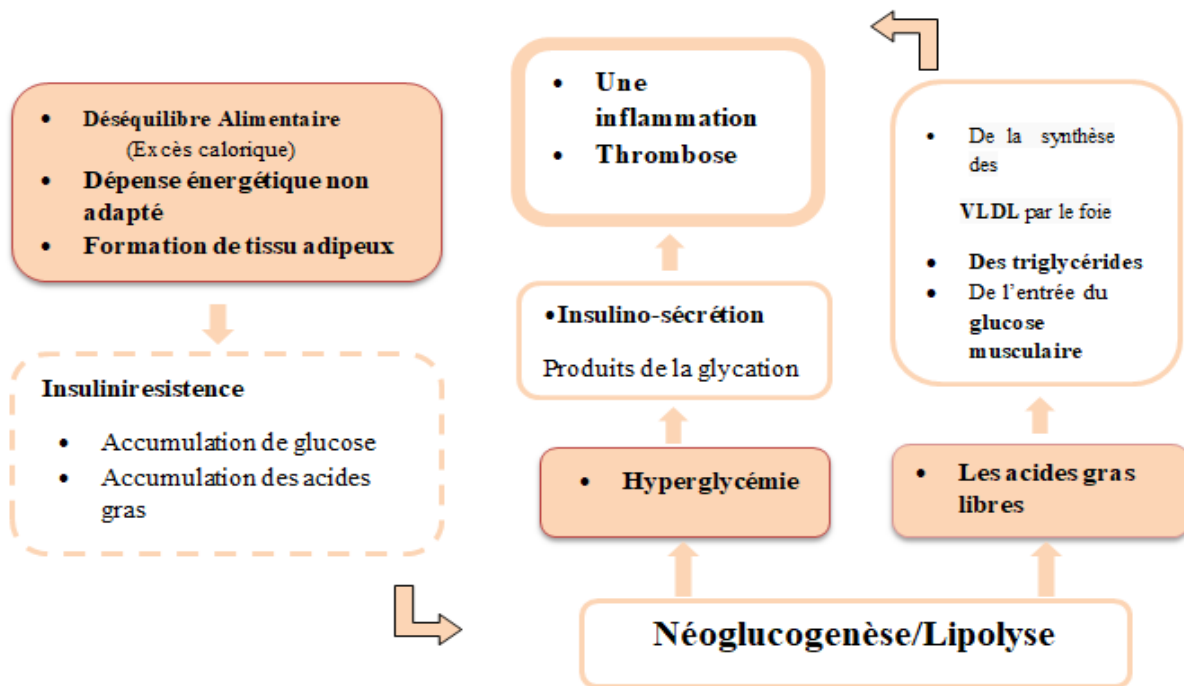


Figure 1: Les mécanismes impliqués dans l'apparition du syndrome métabolique (Lievin.,2015).

4. Conséquences cliniques du syndrome métabolique

Depuis de nombreuses décennies, de nombreuses recherches ont été menées pour identifier les facteurs de risque qui sont à l'origine des accidents cardiovasculaires, qui représentent la principale cause de morbidité et de mortalité dans de nombreux pays (Reaven, 1988).

4.1. Risque cardiovasculaire

Le syndrome métabolique regroupe plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire étroitement associés à l'obésité et représente un enjeu important de santé publique, comme l'ont souligné **(Raharinavolona et AL., 2020)**.

Selon une récente méta-analyse, le syndrome métabolique est associé à une multiplication par deux du risque de troubles cardiovasculaires et à une augmentation de 1,5 fois du taux de mortalité toutes causes confondues **(Mottillo et AL., 2010)**.

Il est nécessaire de se concentrer sur la prévention et le traitement du syndrome métabolique pour réduire les risques de maladies cardiovasculaires chez les personnes atteintes. Actuellement, les traitements impliquent souvent une combinaison de médicaments et de mesures alimentaires. Cependant, de futures recherches devraient envisager des stratégies multifactorielles pour renforcer l'efficacité des traitements existants, qui se limitent souvent à la cible d'un seul facteur de risque **(Junquero et Rival, 2005)**.

4.2. Risque de diabète de type 2

Le diabète de type 2 est la forme de diabète la plus courante, représentant environ 90 % des cas diagnostiqués. Il s'agit d'un groupe de troubles métaboliques qui affectent le métabolisme du corps et l'utilisation des glucides, des lipides et des protéines. Lorsque le diabète sucré coexiste avec le syndrome métabolique, cela augmente considérablement le risque cardiovasculaire **(Osei-Yeboah et AL., 2017)**.

Le syndrome métabolique est un facteur de risque important pour le développement du diabète de type 2, qui à son tour est associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires. L'obésité de type androïde, qui reflète une résistance à l'insuline, augmente le risque de diabète de type 2, indépendamment de l'indice de masse corporelle **(Lorenzo et AL., 2003)**.

5. Prévention du syndrome métabolique

5.1. Mesures hygiéno-diététiques

5.1.1 Activité physique

L'activité physique est associée à une diminution du risque de syndrome métabolique **(Rernie et AL., 2003 ; Ford et AL., 2005)**.

L'activité physique (AP) et l'exercice sont des éléments clés de la dépense énergétique et du bilan énergétique. Mais le bénéfice de l'exercice dans la prévention du syndrome métabolique va au-delà du bénéfice immédiat de la dépense calorique (**Bird et Hawley, 2017**).

Avec l'exercice chronique ou l'augmentation de l'AP, il y a des changements structurels dans les muscles, une augmentation du nombre de mitochondries dans les fibres, la sécrétion d'hormones métaboliquement bénéfiques comme l'irisine avec inversion de la résistance musculaire à l'insuline et une réduction de la lipogenèse hépatique postprandiale (**Hofmann et al., 2014**).

Les avantages de l'activité physique comprennent le maintien d'un poids santé, l'amélioration de la santé mentale, la qualité de vie et le bien-être. Il a été prouvé que l'activité physique, définie comme tous les mouvements du corps, prévient et aide à gérer les maladies non transmissibles, y compris les maladies cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète et certains cancers (**OMS, 2020**).

5.1.2. Régime alimentaire

La qualité de l'alimentation et les habitudes alimentaires ont été associées à diverses maladies chroniques, y compris les maladies cardiaques, le cancer et le diabète (**Mozaffarian, 2016 ; Rodriguez-Monforte, 2017**).

Des études épidémiologiques ont montré que les habitudes alimentaires sont aussi importantes que les nutriments pour déterminer les résultats pour la santé (**Rodriguez-Monforte., 2017 ; cranko et AL., 2019**).

Des études ont fourni des preuves soutenant un rôle bénéfique du régime méditerranéen traditionnel dans la prévention du diabète et du syndrome métabolique. Dans l'étude Predimed, il a également été observé que juste une fois l'huile d'olive extra vierge donnée en complément du régime alimentaire de type occidental habituel réduisait l'incidence du syndrome métabolique et d'hypertension (**Salas-salvadó et AL., 2014**).

- **Alimentation préventive :**

Une revue systématique sur les effets des polyphénols alimentaires sur le syndrome métabolique réalisée récemment a montré que, à des doses relativement élevées, de nombreux polyphénols influencent favorablement différentes caractéristiques du syndrome métabolique. L'isoflavone de soja, les produits à base d'agrumes, l'héspéridine et la quercétine ont amélioré le métabolisme des lipides, et le supplément de cacao a amélioré l'hypertension artérielle et la glycémie. Le thé vert a considérablement réduit l'IMC et le tour de taille et amélioré le métabolisme des lipides (**Okala et AL ., 2017**).

5.2. Prise en charge thérapeutique

Actuellement, il n'existe aucun traitement médicamenteux approuvé par l'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour le syndrome métabolique. Par conséquent, il est essentiel de prendre des mesures hygiéno-diététiques précoces et efficaces pour traiter chaque anomalie qui caractérise le syndrome métabolique. Il est également important de privilégier les classes médicamenteuses disponibles pour chaque pathologie qui n'ont pas d'effets négatifs, voire qui ont des effets bénéfiques sur les autres anomalies métaboliques associées (**Andreelli et Ziegler., 2005**).

Chapitre 2 : La Phytothérapie

1. La phytothérapie

1.1. Définition de la phytothérapie

Le mot phytothérapie est composé originalement de deux racines grecques « phuton » et « therapeia » et qui signifient respectivement « plante » et « traitement » (**Chabrier, 2010**).

La phytothérapie, également connue sous le nom de médecine végétale ou herboristerie, est une forme de médecine traditionnelle qui utilise les plantes et leurs extraits pour prévenir, traiter et guérir diverses affections. Cette pratique ancienne repose sur l'utilisation des principes actifs contenus dans les plantes, tels que les phytochimie, les huiles essentielles, les tanins et les flavonoïdes, qui possèdent des propriétés médicinales bien documentées (**OMS, 2002 ; Mills et Bone, 2005**).

La phytothérapie est donc une thérapeutique destinée à traiter certains troubles fonctionnels et certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes et de préparations à base de plantes. C'est une thérapeutique inspirée de la médecine traditionnelle basée sur un savoir empirique enrichi au fil des générations. C'est ce qu'on appelle la «phytothérapie traditionnelle », qui est toujours grandement utilisée dans certains pays qui perpétuent les usages de leurs ancêtres (**Gruffat, 2017**).

1.2. Les Plantes Médicinales

Depuis des millénaires d'années, les plantes médicinales ont été employées pour traiter diverses affections et maladies. Que ce soit en France ou dans d'autres régions du globe, une multitude de plantes médicinales sont disponibles, chacune possédant des propriétés thérapeutiques particulières (**Luu et Fournier, 2020**).

Les plantes médicinales renferment des principes actifs qui sont responsables de leurs effets thérapeutiques. Cependant, il est important de noter que ces principes actifs peuvent également présenter des effets indésirables, tout comme les médicaments chimiques. Il est donc essentiel de prendre en compte la toxicité potentielle des plantes médicinales lors de leur utilisation (**Limonier, 2018**).

Les plantes médicinales jouent un double rôle en tant que produit fini destiné à la consommation et en tant que matière première pour l'extraction de substances actives. Elles

revêtent une importance économique significative pour de nombreuses communautés, étant une source de revenus précieuse. Les plantes médicinales sont largement utilisées en phytothérapie en raison de leurs propriétés biologiques et de leur composition chimique spécifique (**Bouزيد et AL., 2011**).

1.3. Les principes actifs des plantes médicinales

Les extraits naturels provenant de plantes sont des mélanges complexes qui renferment une multitude de composés bioactifs. Ils représentent ainsi des sources prometteuses pour l'exploration de nouvelles voies dans la découverte de médicaments. Ces composés bioactifs présents dans les extraits naturels peuvent avoir des propriétés thérapeutiques intéressantes, offrant ainsi des perspectives de développement de traitements innovants (**Otvos et AL., 2019**).

Les plantes peuvent être classifiées en deux voies distinctes : les voies primaires et les voies secondaires. Les voies primaires englobent le métabolisme des glucides, des lipides, des protéines et des acides nucléiques, qui sont essentiels à la production d'énergie et aux biomolécules fondamentales communes à toutes les formes de vie. En revanche, les voies secondaires sont responsables de la synthèse d'une multitude de composés spécifiques qui jouent des rôles particuliers dans la protection des plantes contre les rayons ultraviolets (UV), les pathogènes et les herbivores. Ces voies secondaires sont d'une importance cruciale pour la survie et l'adaptation des plantes face aux diverses contraintes environnementales (**De la Rosa et AL., 2019**).

1.3.1. Métabolites secondaires

Les métabolites secondaires sont des composés qui ne jouent aucun rôle fondamental dans le maintien des processus vitaux des plantes, mais ils sont importants pour que la plante interagisse avec son environnement (**Seigler, 1998**). Ce sont des substances qui assurent des fonctions dites secondaire contrairement aux métabolites primaires qui sont nécessaires aux processus de croissance et de développement (**Cheynier et AL., 2013**).

Des métabolites dits secondaires qui représentent une source importante de molécules utilisables par l'homme en particulier dans le domaine pharmacologique (**Marouf et Joël, 2007**).

Les plantes sont des organismes vivants qui possèdent la capacité de produire une large gamme de métabolites secondaires (SM) par le biais de processus de biosynthèse. Ces

métabolites secondaires jouent un rôle crucial dans la composition chimique des plantes et constituent la base de nombreux médicaments pharmaceutiques commerciaux ainsi que des remèdes à base de plantes médicinales. Les différents composés chimiques présents dans les plantes médicinales possèdent des activités biologiques qui peuvent contribuer à l'amélioration de la santé humaine (Hassan, 2012).

1.3.2. Classification des métabolites secondaires

Les métabolites secondaires peuvent être classés sur la base de leur structure chimique (ayant des cycles, contenant un sucre), de leur composition (contenant ou non de l'azote), de leur solubilité dans divers solvants, ou la voie par laquelle ils sont synthétisés. Ils sont répartis en 3 groupes chimiques : les composés phénoliques, les alcaloïdes et les terpénoïdes. Parmi eux, les polyphénols constituent une vaste diversité de composés bioactifs impliqués dans de nombreux processus d'interactions depuis la symbiose jusqu'à la résistance aux maladies (Tiwari et Rana, 2015 ; Pham, 2017).

1.3.2.1 Les composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des molécules organiques largement présentes dans le règne végétal. Ils se caractérisent par des structures aromatiques contenant un ou plusieurs groupes hydroxyle. On distingue les phénols simples, qui possèdent un groupe hydroxyle, des polyphénols, qui en possèdent plusieurs. Les acides polyphénoliques, les flavonoïdes et les tanins font partie de la famille des composés polyphénoliques (King et Young, 1999) (Figure 3).

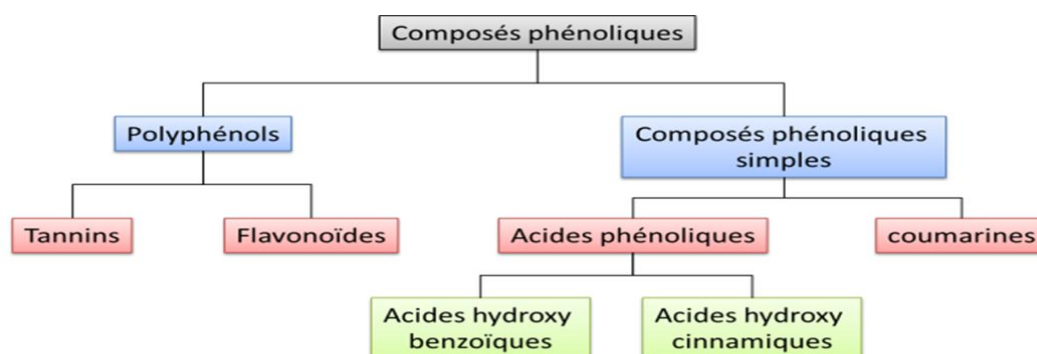


Figure 2: Classification simplifiée des composés phénoliques (Laguna, 2019).

1.3.2.1. A Composés phénoliques simples

- **Acides phénoliques**

Les acides phénoliques, également connus sous le nom d'acides-phénols, sont abondamment présents dans tous les fruits et légumes, constituant les principaux polyphénols présents dans notre alimentation. On peut distinguer deux classes principales d'acides phénoliques : les dérivés de l'acide benzoïque (C6-C1) et les dérivés de l'acide cinnamique (C6-C3) (**Matou, 2019**).

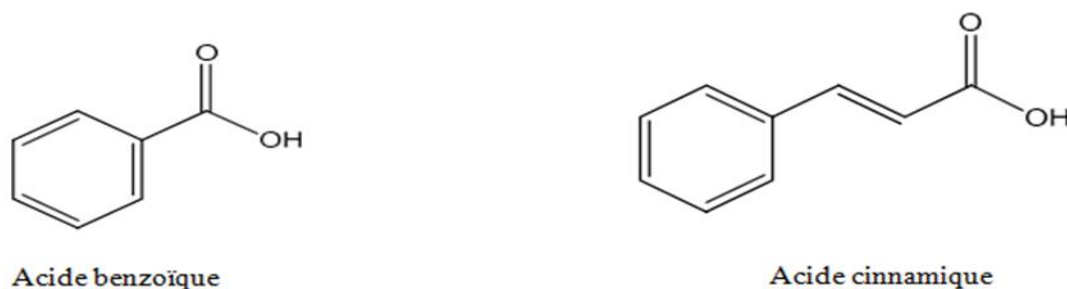


Figure 3: Structure chimique de l'acide phénolique (Călinoiu et AL., 2018).

- **Coumarines**

Les coumarines sont des composés organiques qui se caractérisent par un système cyclique de 1,2-benzopyrone comme structure de base. Elles sont présentes dans près de 30 familles de plantes et plus de 150 espèces. Les coumarines se distinguent par leur faible poids moléculaire et leur haute biodisponibilité. Elles présentent une faible toxicité, ce qui en fait des candidats prometteurs dans la recherche médicale en raison de leurs nombreuses activités biologiques. En effet, les coumarines et leurs dérivés ont montré une activité anti-inflammatoire, antibactérienne, antivirale, antifongique, antiproliférative, anticancéreuse, antioxydante, antiparasitaire, analgésique, antidiabétique et antidépressive. Leur large spectre d'activités biologiques en fait des composés d'intérêt pour le développement de nouvelles thérapies (**Peng et AL., 2013 ; Zhu, 2018 ; Esseid et AL., 2020**).

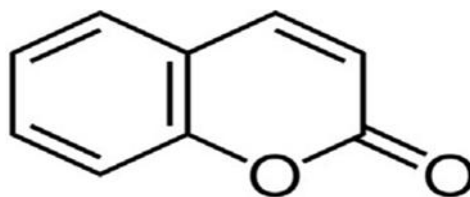


Figure 4: Structure de base des coumarines (Dong-chanet AL., 2013).

1.3.2.1. B Les polyphénols :

- Flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont responsables de l'arôme et de la couleur des fruits et légumes. La littérature recense plus de 5000 flavonoïdes différents (**Rosa et Kasum., 2002**). Ces composés naturels appartiennent à une classe de substances phénoliques et sont présents dans diverses parties des plantes, telles que les fruits, les légumes, les céréales, l'écorce, les racines, les tiges et les fleurs (**Panche et AL., 2016**)

Les flavonoïdes ont une structure chimique caractérisée par un agencement de cycles benzéniques, formant un hétérocycle oxygéné, reliés par une chaîne à trois atomes de carbone. Ils peuvent être classés en six catégories distinctes : les flavanones, les flavones, les flavonols, les flavanols, les isoflavones et les anthocyanidines. Ces différentes classes se distinguent par le degré d'oxydation et les motifs de substitution présents dans le cycle C (**Benslama, 2020**).

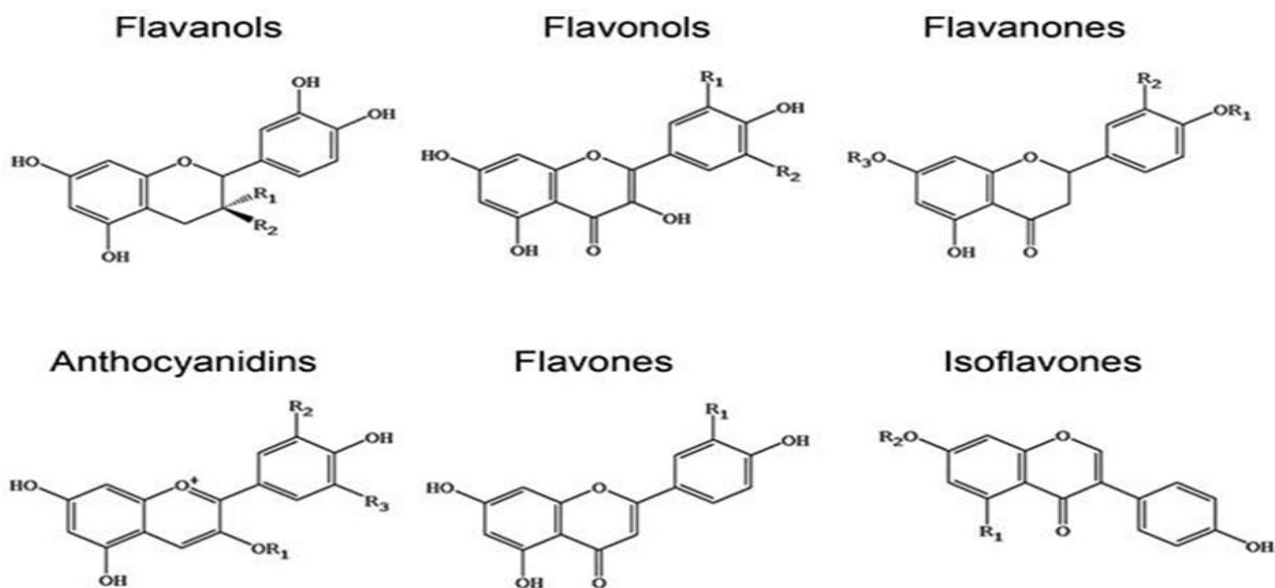


Figure 5: Classes de flavonoïdes (Abotaleb et AL., 2019).

- **Les tanins**

Les tanins, qui font partie du groupe des composés phénoliques, se distinguent par leurs propriétés chimiques et biologiques particulières. Ils sont largement répandus dans diverses parties des plantes et jouent un rôle essentiel dans la protection de la plante contre les prédateurs, y compris en tant que pesticides naturels. De plus, ils peuvent contribuer à la croissance et au développement des plantes (Mousavi et AL., 2019).

- **Les tanins hydrolysables**

Les tanins hydrolysables sont ainsi nommés en raison de leur sensibilité à l'hydrolyse chimique ou enzymatique. Ces composés dérivent de l'estérification de l'acide gallique avec un glucide, généralement le glucose, ce qui conduit à la formation de tanins galliques (Zeghad, 2018).

- **Les tanins condensés :**

Les tanins condensés, connus également sous le nom de proanthocyanidines ou tanins catéchiques, sont des polyphénols qui résultent de la polymérisation d'unités monomériques de

flavan-3-ol. Leur structure chimique est basée sur un système d'hétérocycles (Manolaraki, 2011 ; Theophile, 2017).

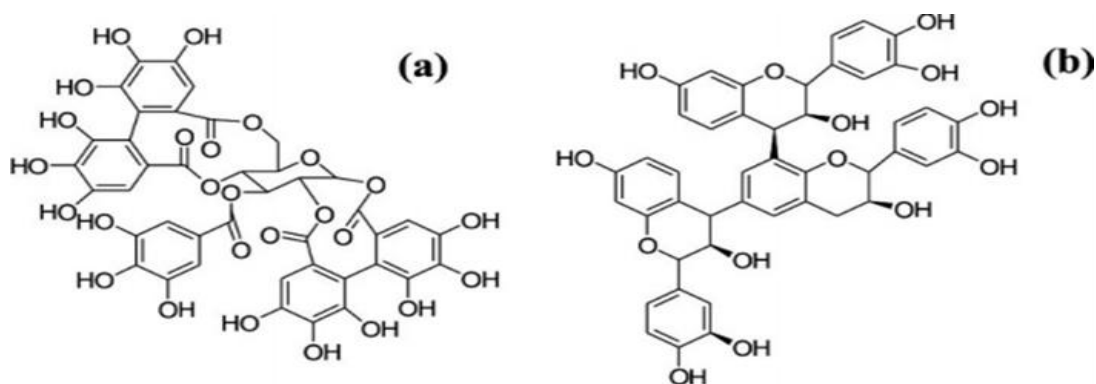


Figure 6: Structure chimique des tanins hydrolysables(a) et condensés(b) (Bayart, 2019).

1.3.2.2 Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont parmi les plus importants groupes de produits naturels, en raison de leurs propriétés biologiques et de leur diversité structurale (Mauro, 2006).

Les alcaloïdes constituent un groupe diversifié comprenant plus de 12 000 produits naturels de faible poids moléculaire. Ce sont des substances organiques d'origine végétale, contenant de l'azote et présentant un caractère alcalin, avec des propriétés physiologiques prononcées même à de faibles doses. Bien que nombreux d'entre eux soient toxiques, certains sont utilisés en médecine en raison de leurs propriétés analgésiques et sédatives, ainsi que de leurs effets antipaludiques et anticancéreux. Parmi les alcaloïdes les plus connus, on retrouve la morphine, la codéine, l'atropine, la quinine, la chloroquine et la cocaïne (Muanda, 2010 ; Ncube, 2015).

1.3.2.3 Les Terpénoïdes

Les terpénoïdes, également appelés isoprénoïdes, sont la classe de métabolites secondaires la plus vaste et la plus répandue, principalement présente chez les plantes (Bodriguez, 2003).

La plupart de ces composés présentent des structures cycliques distinctes les unes des autres. Leur diversité provient à la fois des groupes fonctionnels qu'ils contiennent et de la structure de leur squelette hydrocarboné. Tous les terpénoïdes peuvent être considérés comme dérivés de l'isoprène, une unité de base ramifiée contenant cinq atomes de carbone. Le nombre d'unités

d'isoprène (C5) présentes dans la molécule détermine la classification et la taille des terpénoïdes (Mousavi, 2019).

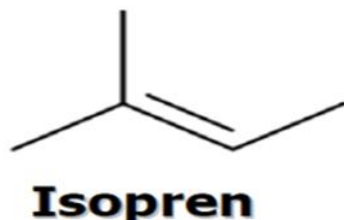


Figure 7: Structure de base des terpénoïdes (Abdallah, 2017).

1.4 Les différentes formes de préparations des plantes médicinales

Différentes techniques de préparation sont utilisées pour exploiter les propriétés médicinales des plantes. Parmi les méthodes les plus couramment utilisées, on trouve l'infusion, la décoction et la macération. L'infusion consiste à verser de l'eau bouillante sur une portion de matière végétale, comme des feuilles ou des fleurs, afin d'extraire les composés actifs présents dans la plante. La décoction, quant à elle, implique de placer la matière végétale dans de l'eau froide, de la porter à ébullition pendant un certain temps, puis de filtrer le liquide obtenu. Enfin, la macération consiste à faire tremper la plante dans de l'eau à température ambiante pendant plusieurs heures, permettant ainsi l'extraction des substances bénéfiques (Sofowora et AL., 2013).

Ces différentes techniques de préparation permettent d'extraire un large éventail de composés présents dans les plantes médicinales. Ces composés comprennent des phytochimiques tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les terpènes et les alcaloïdes, qui possèdent des effets préventifs et pharmacologiques contre diverses affections (Balunas et kinghom, 2005 ; Newman et Gragg, 2012).

1.5. Utilisation des plantes dans le traitement du syndrome métabolique

Les plantes médicinales et leurs extraits ont des avantages prouvés dans la prise en charge des patients atteints du syndrome métabolique avec des effets secondaires minimes. Il est important de noter que certaines plantes médicinales ont la capacité d'améliorer la sensibilité à l'insuline, de diminuer la glycémie, les taux plasmatiques de cholestérol, de triglycérides, de lipoprotéines de

basse densité-cholestérol, le pourcentage de graisse corporelle et la pression artérielle (**Arozal et AL., 2020**).

1.5.1. Les utilisées pour traiter le diabète

Le diabète, est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas l'insuline correctement. L'insuline c'est une hormone clé qui régule le taux de sucre dans le sang (**OMS., 2016**).

La phytothérapie a longtemps été explorée comme source de médicaments, et au fil des années, de nombreuses tentatives ont été faites pour utiliser des médicaments à base de plantes dans le traitement du diabète. Plusieurs plantes médicinales ont démontré que leurs préparations agissent sur des points clés du métabolisme glucidique (**Governa et AL., 2018**). Cependant, la recherche de nouveaux médicaments antidiabétiques à base de plantes naturelles reste attrayante, car elles contiennent des phytoconstituants qui présentent des effets alternatifs dans le traitement du diabète sucré. La plupart des plantes renferment des composants bioactifs tels que des composés phénoliques, des glycosides, des alcaloïdes, des terpénoïdes, des flavonoïdes, des caroténoïdes, etc., qui ont été étudiés pour leur activité antidiabétique (**Kayarohanam et AL., 2015; Malviya et AL., 2010; Aggarwal et AL., 2011**).

Plusieurs plantes ont montré des effets prometteurs dans la régulation de la glycémie et la gestion du diabète. Parmi celles-ci, on retrouve :

- **Trigonella foenum-graecum (Fenugrec) :**

Les graines de fenugrec ont été associées à une réduction de la glycémie à jeun, à une amélioration de la tolérance au glucose et à une augmentation de la sécrétion d'insuline (**Hannan ., 2003**).

- **La Cannelle :**

La cannelle (Cinnamon spp.), prise généralement sous forme pulvérisée, améliore la résistance à l'insuline (**Birrio et AL .,1992**),des chercheurs pakistanais démontrèrent que des doses modestes de cannelle consommées pendant 40 jours par des sujets souffrant de diabète de type 2 permet de faire baisser (**Khan et AL .,2003**) :

La glycémie à jeun (18-29% selon la dose)

Les triglycérides (23-30% selon la dose)

Le LDL (7-27% selon la dose)

Le cholestérol total (12-26% selon la dose)

1.5.2. Les plantes utilisées pour traiter l'hypertension

Les plantes et les herbes naturelles peuvent être une source de médicaments, avec moins d'effets secondaires et une meilleure biodisponibilité pour le traitement de l'HTA (L'hypertension) à l'avenir (**Tabassum et AL., 2011**).

Les extraits de plantes peuvent moduler favorablement et finalement améliorer les événements moléculaires qui contribuent à l'hypertension grâce à leur effets antioxydants, vasorelaxants, anti-inflammatoires, antiprolifératifs ou diurétiques (**shaito et AL., 2020**).

- **Avène sativa (l'avoine)**

L'avoine entière riche en fibres solubles peut constituer une thérapie diététique efficace dans la prévention et le traitement d'appoint de l'hypertension (**Keenan et AL., 2002**).

- **Ocimum basilicum (Basilic)**

Il a été rapporté qu'un extrait brut d'*Ocimum. basilicum* provoque une chute de la pression artérielle (**Azhar et AL., 1995**).

1.5.3 Les plantes utilisées pour traiter l'obésité

L'obésité est un problème de santé et est considérée comme la pathologie nutritionnelle la plus répandue dans les pays développés. Causée d'un apport excessif en nutriments et/ou d'une diminution de la dépense énergétique. Cette énergie supplémentaire s'accumule sous forme de tissu adipeux. L'indice de masse corporelle (IMC), mesure basée sur le poids et la taille, définit les personnes en surpoids lorsque leur IMC est compris entre 25 kg/m² et 30 kg/m², et obèses lorsqu'il est supérieur à 30 kg/m² (**OMS, 1995**). Cette accumulation de graisse corporelle en excès a des effets néfastes sur la santé (**Chooi et AL., 2019**).

La recherche d'interventions thérapeutiques est nécessaire pour atténuer et/ou prévenir les graves altérations métaboliques associées à cette maladie, les plantes médicinales et leurs constituants peuvent représenter des candidats prometteurs pour le traitement de l'obésité. Plusieurs plantes médicinales et leurs constituants actifs ont montré des effets anti-obésité bénéfiques in vivo (**Yanovski., 2011**).

Les feuilles de thé vert

Ont la capacité à réduire les réserves de graisse et le poids corporel des humains grâce aux polyphénols, ces molécules réduisent l'émulsion et l'absorption des lipides et des protéines dans le système gastro-intestinal et par conséquent réduisent l'apport calorique ainsi qu'ils favorisent la lipolyse et le métabolisme des lipides (**Huang et AL., 2014 ; Pan et AL., 2016**).

Chapitre 3 : *Rubus*
ulmifolius Schott

1. Connaissance sur la plante étudiée

1.1. Aspect botanique

1.1.1 Description

Rubus ulmifolius Schott. est une plante appartenant à la famille des Rosaceae. Communément appelée la ronce à feuilles d'orme, cette espèce est répandue dans le bassin méditerranéen, en Europe, en Asie et en Afrique du Nord. Elle est caractérisée par ses feuilles en forme de cœur et ses fleurs blanches ou roses qui apparaissent à la fin du printemps. Les fruits de la plante, connus sous le nom de mûres, sont comestibles et sont souvent utilisés dans la production de confitures, de desserts et de boissons (Fernandes, 2017).

Cette espèce de par sa saveur acidulée et sa coloration noire et plus, un goût désirable augmente la consommation mondiale des mûres et produits à base de baie. *Rubus ulmifolius* Schott,

.fournit des composants fonctionnels tels que les fibres alimentaires, les minéraux, les vitamines, les polyphénols et d'autres nutriments essentiels (Schulz et AL., 2019).

Rubus ulmifolius Schott est une plante arbustive qui forme des fourrés épineux denses et difficilement pénétrables. Les tiges se développent sur une période de deux ans, et celles de la deuxième année produisent des inflorescences pendant l'été, suivies de la formation des fruits (Masson et AL., 2014).

Les ronces à feuilles d'orme ont des tiges ligneuses et épineuses pouvant atteindre une hauteur de 2 à 3 mètres (Photo1).

Les feuilles sont simples, alternes et pétiolées, avec une forme ovale ou arrondie et un bord légèrement denté, elles mesurent de 5 à 15 cm de longueur et sont d'un vert foncé brillant sur le dessus, tandis que la face inférieure est plus pâle (Photo 2).

Les fleurs sont hermaphrodites et mesurent environ 2 à 3 cm de diamètre. Elles sont blanches ou roses et ont cinq pétales, la floraison à lieu de mai à juillet, selon la région (Photo 3).

Les fruits sont des drupéoles rouges, mesurant environ 1 à 1,5 cm de diamètre, et sont comestibles (Photo 4) (López-Corona et AL., 2010).



Photo 1: Tiges de *Rubus ulmifolius*
Schott.



Photo 2: Feuilles de *Rubus ulmifolius*
Schott.



Photo 3: Fleur de *Rubus ulmifolius*
Schott.



Photo 4: Fruit de *Rubus ulmifolius*
Schott.

1.1.2 Classification

Le tableau 5 illustre la classification botanique du *Rubus ulmifolius Schott*.

Tableau 5: Classification botanique de *Rubus ulmifolius Schott* (Evans et AL., 2007)

Règne	Plante
Sous Règne	Viridiaeplantae
Famille	Rosaceae
Genre	Rubus L
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Rosales
Division	Tracheophyta
Sous division	Spermatophytina
Infra-division	Angiospermae

1.1.3 Composition chimique

La ronce à feuilles d'orme contient plusieurs composés chimiques bénéfiques pour la santé, notamment des acides phénoliques, des tanins, des flavonoïdes et des anthocyanes. Ces composés ont des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antimicrobiennes anticancéreuses, antibactériennes, et hypoglycémiques (Ahmad et AL., 2015).

- **Fruit**

Les fruits sauvages méditerranéens, tels que ceux de *Rubus ulmifolius Schott*, sont considérés comme une source précieuse d'antioxydants pour une utilisation dans les domaines des nutraceutiques, des compléments alimentaires et des aliments fonctionnels. Ces fruits inhabituels ont un potentiel en tant que source de composés bioactifs dotés d'une activité antioxydante significative (Ruiz-Rodríguez et AL., 2014)

Plusieurs études ont examiné la composition chimique de ces fruits et ont identifié plusieurs composés clés. Les acides organiques tels que l'acide citrique, l'acide malique et l'acide

ascorbique ont été trouvés en grande quantité dans les fruits de *Rubus ulmifolius Schott*. (Salvado et Sánchez-Mata, 2015).

Des anthocyanes, des pigments naturels responsables de la couleur rouge ou bleue des fruits, ont également été identifiés dans ces fruits. Les anthocyanes identifiés dans les fruits de *Rubus ulmifolius Schott*, comprennent la cyanidine-3-glucoside, la cyanidine-3-rutinoside et la delphinidine-3-rutinoside (Bahri-Sahloul et AL., 2019). Ces composés ont montré des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires potentielles.

- **Feuille**

Les feuilles de *Rubus ulmifolius Schott*. Ont également été étudiées pour leur composition chimique. Plusieurs études ont identifié des composés phénoliques dans les feuilles de cette plante (Fernandes et AL., 2010). Les composés phénoliques sont connus pour leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires potentielles. Parmi les composés phénoliques identifiés dans les feuilles de *Rubus ulmifolius S.*, on peut citer l'acide caféique, l'acide chlorogénique, l'acide ellagique et la quercétine (Rosa et AL., 2017). Des études ont également identifié la présence d'acides gras dans les feuilles de *Rubus ulmifolius Schott.*, tels que l'acide linoléique et l'acide palmitique (Kara et al., 2008).

1.1.4 Utilisation thérapeutique

Dans la médecine traditionnelle, *Rubus ulmifolius Schott*, est utilisé pour traiter une variété de troubles de santé, notamment les infections des voies urinaires, les maux de gorge, les douleurs abdominales et la diarrhée. Les propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes de la plante sont également utilisées pour traiter les maladies inflammatoires chroniques telles que l'arthrite et le psoriasis. Des études préliminaires ont également montré que *Rubus ulmifolius S.* pourrait être bénéfique pour la gestion du diabète de type 2 et de l'hyperlipidémie (Medini et AL., 2020).

II. Matériel et méthodes

1. Objectif

Notre étude expérimentale s'est basée sur l'étude de feuilles de *Rubus ulmifolius Schott*, (*ronce a feuilles d'orme*). Elle a été réalisée au sein du laboratoire de recherche « LAPRONA » Laboratoire des Produits Naturels. Université d'Abou Bekr Belkaid -Tlemcen-

Nous avons entrepris une procédure d'extraction. Par la suite, une analyse phytochimique qualitative et quantitative a été réalisée, incluant la quantification des polyphénols, des flavonoïdes et des tanins condensés, ainsi que l'évaluation de la capacité de réduction du fer. De même, une étude expérimentale a été menée in vivo sur des rats « fructose » de souche Wistar dans le cadre de la prévention du SMet/DT2, en mesurant la concentration plasmatique en vitamine C à la fin de notre expérimentation, chez les différents lots de rats, et cela après avoir administré différentes concentrations des extraits des feuilles de notre plante par gavage durant 6 semaines d'expérimentation. Pour ce faire, nous avons d'abord évalué un test de toxicité de 14 jours sur les extraits choisis.

2. Récolte de la plante

Le matériel végétal utilisé dans cette étude est les feuilles de *Rubus ulmifolius Schott* est récoltées durant le mois de septembre 2022 à Honaine - Tlemcen, région de l'Ouest de l'Algérie.

Après la collecte, les feuilles sont séchées à l'air libre et à l'abri de la lumière. Ensuite à l'aide d'un broyeur électrique sont transformées en poudre. Cette dernière est conservée dans des boîtes de verre opaque et hermétiquement fermées.

3. Méthodes

3.1. Préparation des extraits

3.1.1. Extraction

Pour extraire les composés de la matière végétale, nous avons utilisé la méthode d'extraction sous reflux. Tout d'abord, trois grammes de la matière végétale séchée ont subi une extraction sous reflux par 150 ml d'hexane pendant une heure. Après cette première étape, nous avons filtré le mélange pour récupérer le marc.

Ensuite, nous avons réalisé une deuxième extraction du marc en utilisant un mélange de méthanol et d'acétone dans un rapport de 70:30 (v:v). Cette extraction a également été effectuée sous reflux pendant une heure. Une fois cette étape terminée, nous avons filtré l'extrait obtenu à l'aide d'un papier filtre pour éliminer les impuretés.

Puis nous avons procédé à une évaporation de l'extrait dans une étuve réglée à une température de 45°C. Cette étape permet d'éliminer le solvant et de laisser un résidu contenant les composés d'intérêt. Enfin, nous avons conservé ce résidu à une température de 4°C afin de préserver sa stabilité jusqu'à son utilisation ultérieure.

Cette méthodologie d'extraction par reflux et d'évaporation permet d'obtenir un extrait concentré des composés de la matière végétale pour des études ultérieures.



**Photo 5: Mélange de la plante avec le solvant
(Tlemcen 2023)**



**Photo 6: La filtration (Tlemcen
2023)**

3.1.2. Calcul du rendement d'extrait

Le rendement de l'extraction des feuilles de *Rubus ulmifolius Schott*, est donné par la formule suivante: $Rdt \% = [P1 - P2 / P3] \times 100$.

P1 : Poids du ballon après évaporation.

P2 : Poids du ballon vide.

P3 : Poids de la matière végétale sèche de départ.

4. Quantification de quelques classes phénoliques dans l'extrait

4.1. Dosage des phénols totaux

- **Principe**

Le dosage des phénols totaux dans les extraits a été réalisé en utilisant la méthode spectrophotométrique avec le réactif de Folin-Ciocalteu. Ce réactif, qui est composé d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et d'acide phosphomolybdique ($H_3PMO_{12}O_{40}$), présente une couleur jaune. Lorsque les phénols sont oxydés, ce réactif est réduit et forme un mélange d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène. La coloration produite, dont l'absorbance est mesurée à une longueur d'onde de 760 nm, est proportionnelle à la quantité de phénols présente dans l'extrait végétal (**Singleton et Rossi, 1965**).

- **Mode opératoire**

Pour réaliser le dosage des phénols totaux, une prise de 200 μ L de l'extrait dilué a été placée dans des tubes à essais. Ensuite, 1000 μ L du réactif de Folin-Ciocalteu dilué 10 fois et 800 μ L de carbonate de sodium (Na_2CO_3) à 7,5% ont été ajoutés. Les tubes ont été agités et conservés à l'abri de la lumière et à température ambiante pendant 30 minutes. L'absorbance a été mesurée à 765 nm par rapport à un blanc à l'aide d'un spectrophotomètre SPECORD 200 Plus.

Une courbe d'étalonnage a été réalisée en utilisant de l'acide gallique comme contrôle positif à différentes concentrations (**Annexe A**).

- **Expression des résultats**

Les teneurs en polyphénols de l'extrait sont exprimées en milligramme équivalent d'acide gallique par gramme de matière sèche (mg EAG/g MS).

4.2. Dosage des flavonoïdes

- **Principe**

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé en utilisant la méthode du réactif de chlorure d'aluminium, qui permet de former un complexe de coloration jaune avec les groupements hydroxyles présents dans les flavonoïdes (**Zhishen et AL., 1999**).

- **Mode opératoire**

Dans cette méthode, 500 µL de l'extrait dilué sont combinés avec 1500 µL d'eau distillée, puis 150 µL de nitrite de sodium (NaNO₂) à 5% sont ajoutés. Après une incubation de 5 minutes, 150 µL de trichlorure d'aluminium (AlCl₃) à 10% sont ajoutés au mélange. Après une incubation supplémentaire de 6 minutes à température ambiante, 500 µL d'hydroxyde de sodium (NaOH) à 4% sont ajoutés. Le mélange est immédiatement et complètement agité pour assurer une homogénéisation. Ensuite, l'absorbance est mesurée à 510 nm par rapport à un blanc à l'aide d'un spectrophotomètre SPECTROD 200 Plus.

Une courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant la catéchine comme contrôle positif à différentes concentrations (**Annexe B**).

- **Expression des résultats**

Les teneurs en flavonoïdes des extraits ont été exprimées en milligramme équivalent de Catéchine par gramme de matière sèche (mg EC/g MS).

4.3. Les tanins condensés

- **Principe**

La quantification des tanins est effectuée à partir de la méthode de vanilline en milieu acide (**Julkunen-Titto, 1985**). Cette méthode est basée sur la capacité de vanilline en présence d'HCl à réagir avec les tanins, l'absorbance est mesurée à 550 nm.

- **Mode opératoire**

Un volume de 50 µL de l'extrait dilué est ajouté à 1500 µL de la solution vanilline/méthanol (4%) puis mélangé à l'aide d'un vortex. Ensuite, 750 µL de l'acide chlorhydrique concentré (HCl) est additionné. Le mélange obtenu est laissé réagir à la température ambiante pendant 20

min à l'abri de la lumière. L'absorbance est mesurée à 550 nm contre le blanc à l'aide d'un spectrophotomètre SPECORD 200 Plus.

Une courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant la catéchine comme contrôle positif à différentes concentrations (**Annexe C**).

- **Expression des résultats**

La concentration des tanins condensés est estimée en milligramme équivalents de catéchine par gramme de matière sèche (mg EC/g MS).

5. Réduction de fer (FRAP)

- **Principe :**

L'activité réductrice du fer de nos extraits est déterminée selon la méthode décrite par (**Oyaizu., 1986**), basée sur la réduction du Fe^{3+} présent dans le complexe $K_3Fe(CN)_6$ en Fe^{2+} .

- **Mode opératoire :**

Des dilutions de l'échantillon (0.03125, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1 mg/ml) ont été préparées. Un volume de 500 μ l de chaque dilution a été mélangé avec 1250 μ l d'une solution tampon à pH 6,6 (0,2 M) et 1250 μ l de solution de ferricyanure de potassium (1% $K_3[Fe(CN)_6]$). Le mélange a été incubé pendant 30 minutes à 50°C, puis 1250 μ l d'acide trichloroacétique à 10% ont été ajoutés. Après une centrifugation à 3000 tr/min pendant 10 minutes, un volume du surnageant (1250 μ l) a été mélangé avec de l'eau distillée (125 μ l) et une solution fraîchement préparée de $FeCl_3$ (250 μ l, 0,1%). L'absorbance a été mesurée à 700 nm. Une augmentation de l'absorbance dans le milieu réactionnel indique une augmentation de la réduction du fer. L'acide ascorbique est utilisé. La concentration EC50 est un indice utilisé pour comparer la capacité réductrice de l'extrait par rapport au contrôle positif. Elle est définie comme la concentration des antioxydants nécessaires à la réduction de 50% de la concentration initiale du ferricyanure de potassium. Comme témoin positif.

6. Expérimentation animale

6.1. Induction du syndrome métabolique

L'expérimentation animale a été réalisée avec un modèle de rat « fructose » qui développe une insulino-résistance, une intolérance au glucose avec une hyperglycémie, une dyslipidémie et une hypertension (Ramirez-Higuera et AL., 2019)(Tableau 6).. Le rat nourri au fructose est un modèle animal d'hypertension systolique acquise qui présente de nombreuses caractéristiques du syndrome métabolique. Afin d'éviter la variabilité inter sexe, nous n'avons utilisé que des rats mâles, pour cela 16 rats, âgés de 5 semaines, ont été placés par quatre par cages à $20 \pm 1^\circ\text{C}$, soumis à un cycle lumière/obscurité de 12 h et nourris avec un régime standard ONAB (Office Nationale d'Aliment de Bétail Remchi Wilaya de Tlemcen). ainsi que de l'eau ad libitum. Toutes les procédures animales ont été réalisées conformément aux directives de soins et d'utilisation des animaux de laboratoire des Produits Naturels à l'université de Tlemcen. Les animaux ont été acclimatés pendant 1 semaine avant l'expérience et ont reçu de la nourriture et de l'eau à volonté. L'induction du SMet/DT2 chez le rat a été atteinte par l'ingestion de fructose (30 % dans l'eau de boisson) au terme d'une période de 6 semaines. Le poids des animaux a été mesuré régulièrement ainsi que la consommation d'aliments et d'eau.

Tableau 6: Effets d'un régime riche en fructose sur le syndrome métabolique chez le rat

Variation du régime alimentaire	Filtrer	Obésité	Diabète	HTA	Dyslipidémie
30% de fructose dans l'eau potable	Rats males	√	√	√	√

6.2. Test de toxicité

Afin d'assurer la sécurité des tests biologiques, des essais de toxicité ont été menés. Pour cela, trois doses différentes de l'extrait méthanolique des feuilles de rubus (25 mg, 50 mg et 100 mg) ont été administrées par voie orale à un groupe de 9 rats répartis en trois cages (3 rats par cage). Les animaux ont été observés pendant 15 jours, en prenant note de toute perturbation et de tout

décès dès le premier jour de traitement. Les animaux ont été maintenus à température ambiante tout au long de l'expérience afin de garantir des conditions de test constantes.



Photo 7 : Le gavage des rats (Tlemcen 2023).

6.3. Design expérimental

Les 16 rats sont répartis en 4 groupes (lots) selon leurs traitements : groupe « Témoin », groupe « Pré-diabétique » non traité, groupe pré-diabétique traité par la metformine (est un médicament oral couramment utilisé pour traiter le diabète de type 2. Il appartient à la classe des biguanides et agit en réduisant la production de glucose par le foie et en améliorant la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques du corps) et groupe pré-diabétique traité par l'extrait méthanolique du rubus à une concentration de 100mg/ml. Les rats du groupe traité par l'extrait du rubus ont reçu ce dernier, administré par voie orale quotidiennement à 2 mL/jour/rat, pendant 6 semaines. Les rats du groupe « traité metformine » ont reçu la metformine (50 mg/kg), administrée par voie orale deux fois par jour, pendant 6 semaines.

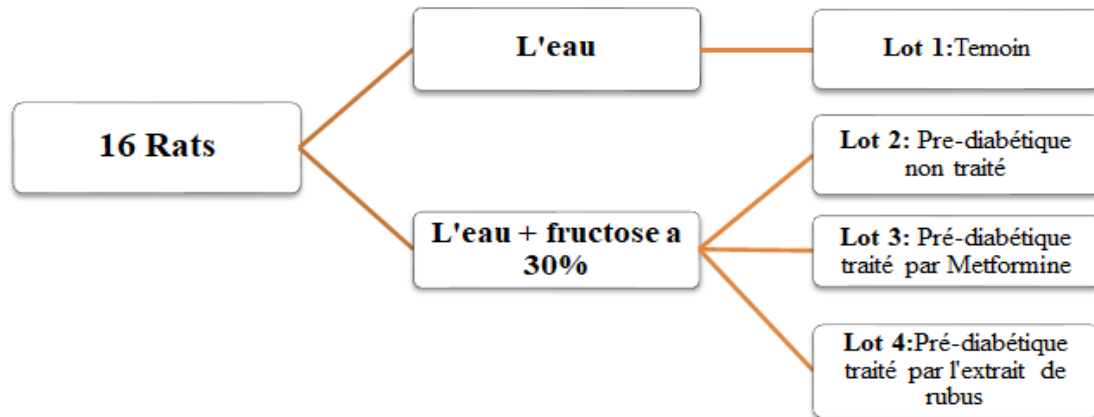


Photo 8: Design expérimental

6.4. Euthanasie des animaux (Prélèvements du sang et des organes)

Après une période expérimentale de 6 semaines, et une nuit de jeûne (12 heures), les rats sont euthanasiés par surdose anesthésique (injection intrapéritonéale de Ketamine à la dose de 100 mg/kg de poids corporel et de Gardenal à la dose de 40 mg/2ml). Le prélèvement du sang est effectué par ponction cardiaque, dans des tubes à hémolyse héparinés. Le sang hépariné a ensuite été centrifugé afin de récupérer leur plasma (3000 tours pendant 10 minutes, température ambiante). Les tubes des plasmas sont stockés à -20°C jusqu'à analyse. Un prélèvement des organes a été effectué afin de réaliser des études histologiques (dans les perspectives) (**Photo 9**).



Photo 9: Prélèvement du sang par ponction cardiaque (Tlemcen 2023)

6.5. La mesure de la glycémie

La mesure de la glycémie à jeun a été faite juste avant le sacrifice à l'aide d'un glucomètre « Vital Check ».

6.6. Dosage de la vitamine C

- **Principe**

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de (**Roe et Kuether 1943**) utilisant le réactif de coloration, le Dinitrophenylhydrazine- Thiourée- Cuivre (DTC) et une gamme étalon d'acide ascorbique.

- **Mode opératoire**

Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation ; 500 µl de surnageant sont mélangés à 100 µl de réactif de DTC (acide sulfurique 9 N, contenant 2,4-dinitrophenylhydrazine à 3%, le thiourée à 0,4% et du sulfate de cuivre à 0,05%) et incubés pendant 3 heures à 37°C. La réaction est stoppée par addition de 750µl d'acide sulfurique à 65% (v/v), et la lecture de l'absorbance se fait à 520 nm. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C.

III. Résultats et discussion

I. Résultats

1. Etude phytochimique

1.1 Rendement d'extrait brut

La préparation des extraits à partir de la partie aérienne de *Rubus ulmifolius* schott et plus précisément les feuilles de cette dernière a été effectuée par l'extraction consécutif dans de l'hexane puis le méthanol/acétone (70/30) (v/v) et cela sous-reflux. Le processus a été réalisé pendant 1h pour chaque solvant.

Le rendement obtenu par notre étude par les solvants cités précédemment est de **29%**.

Ces résultats sont basés sur l'analyse de la partie aérienne de la plante, principalement les feuilles. Il convient de noter que les résultats obtenus ont présenté un très bon rendement, dépassant significativement les résultats obtenus dans une étude antérieure menée par (**Benghnima en 2020**), qui avait rapporté un rendement de **19.05%** pour la même espèce.

Une étude menée par (**Ivona et AL., 2016**) s'est concentrée sur l'espèce *Rubus discolor* récoltée dans deux régions différentes, Belgrade et Cer. Ils ont utilisé plusieurs solvants d'extraction, notamment l'eau, le méthanol, l'éthanol et l'acétone, et ont obtenu les rendements suivants pour la région de Belgrade : 8,67 %, 10,62 %, 5,23 % et 2,78 % respectivement, et pour la région de Cer : 11,03 %, 8,80 %, 3,77 % et 1,92 % respectivement. Il convient de noter que ces rendements sont inférieurs à ceux obtenus dans notre étude. Cela pourrait être dû à des variations dans les conditions de culture, les méthodes d'extraction ou les caractéristiques propres à chaque espèce de *Rubus*. Nos résultats, avec un rendement plus élevé, mettent en évidence le potentiel de notre espèce de *Rubus ulmifolius* comme source prometteuse de composés d'intérêt.

1.2 Dosage des polyphénols totaux, flavonoïdes et tanins

1.2.1 Dosage des polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux (PT), a été fait selon la méthode du réactif de Folin-Ciocalteu en référence à la courbe d'étalonnage de l'acide gallique ($Y = 0.002x$). Les résultats obtenus (**figures 9**) sont exprimés en mg équivalent d'acide gallique par gramme de matière sèche (mg EAG/g MS).

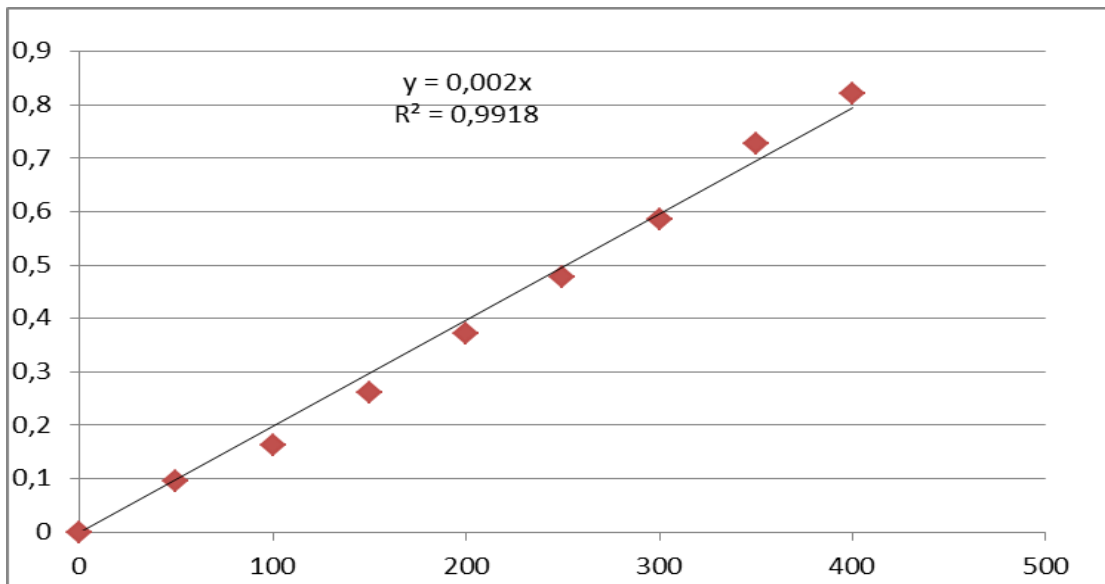


Figure 8: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux.

D'après l'équation de la courbe d'étalonnage obtenue, la concentration de notre extrait était de **134,66** mg EAG/g MS en polyphénols totaux.

Cette teneur en polyphénols totaux de la partie aérienne de notre espèce de murier est significativement plus élevée que celle obtenue par **Dall aqua et al, 2008** sur la même espèce, qui était de $27,6 \pm 0,8$ mg EAG/g PS. En revanche, notre résultat est nettement inférieur à celui obtenu par **Luis et al en 2011**, qui était de $167,6 \pm 6,1$ mg EAG/g PS.

Dans l'étude menée par (**Ivona et al., 2016**) sur les feuilles de l'espèce de *Rubus discolor* récoltées dans deux régions différentes, plusieurs concentrations ont été obtenues pour différents solvants tels que l'eau, le méthanol, l'éthanol et l'acétone. Pour les feuilles récoltées dans la région de Belgrade, les concentrations obtenues étaient les suivantes : $359,19 \pm 9,51$ mg/g, $277,19 \pm 2,04$ mg/g, $250,05 \pm 3,90$ mg/g et $289,46 \pm 5,80$ mg/g respectivement, pour les solvants mentionnés précédemment. Pour les feuilles récoltées dans la région de Cer, les concentrations obtenues étaient les suivantes : $446,61 \pm 6,01$ mg/g, $341,14 \pm 3,01$ mg/g, $414,05 \pm 1,00$ mg/g et $407,68 \pm 27,03$ mg/g respectivement.

1.2.2 Dosage des Flavonoïdes

Les flavonoïdes ont été quantifiés en utilisant la méthode du réactif de trichlorure d'aluminium (AlCl₃). La quantité de flavonoïdes a été déterminée en se référant à la courbe d'étalonnage de la catéchine ($Y = 0,0028x$). Les résultats obtenus (**figure 9**) sont exprimées en milligramme équivalent de Catéchine par gramme de matière sèche (mg EC/g MS).

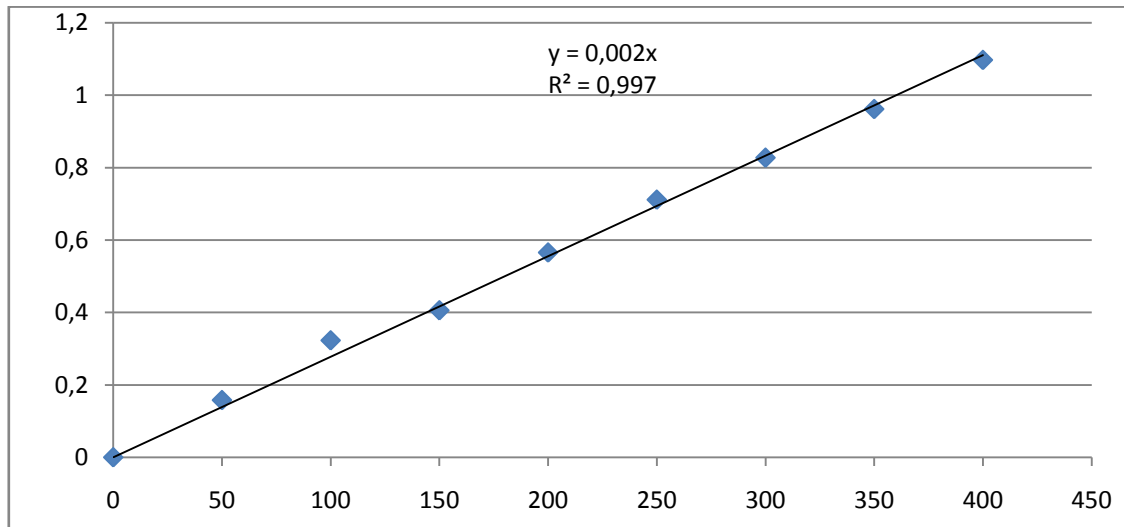


Figure 9: Courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des flavonoïdes.

La concentration obtenue de notre extrait d'après la courbe d'étalonnage était de **50,63** mg EC/g MS en flavonoïdes.

Cette teneur est supérieure aux concentrations rapportées par **Ivona et al, (2016)** pour l'espèce *Rubus discolor*, qui a été récoltée dans deux régions différentes. Leurs résultats ont montré des concentrations pour différents solvants tels que l'eau, le méthanol, l'éthanol et l'acétone. Pour les feuilles récoltées dans la région de Belgrade, les concentrations obtenues étaient de $35,63 \pm 0,37$ mg/g, $36,74 \pm 0,47$ mg/g, $24,49 \pm 0,27$ mg/g et $61,15 \pm 0,60$ mg/g respectivement, pour les solvants mentionnés précédemment. Pour les feuilles récoltées dans la région de Cer, les concentrations obtenues étaient les suivantes : $22,44 \pm 0,44$ mg/g, $30,97 \pm 0,76$ mg/g, $28,95 \pm 0,31$ mg/g et $45,35 \pm 1,74$ mg/g respectivement.

1.2.3 Dosage des tanins condensés

Le dosage des tanins condensés a été réalisé selon la méthode de vanilline en milieu acide. La teneur des tanins a été estimé en référence à la courbe d'étalonnage de la catéchine (Y

= $0.00028x$). Les résultats obtenus (**figure 10**) sont estimée en milligramme équivalents de catéchine par gramme de matière sèche (mg EC/g MS).

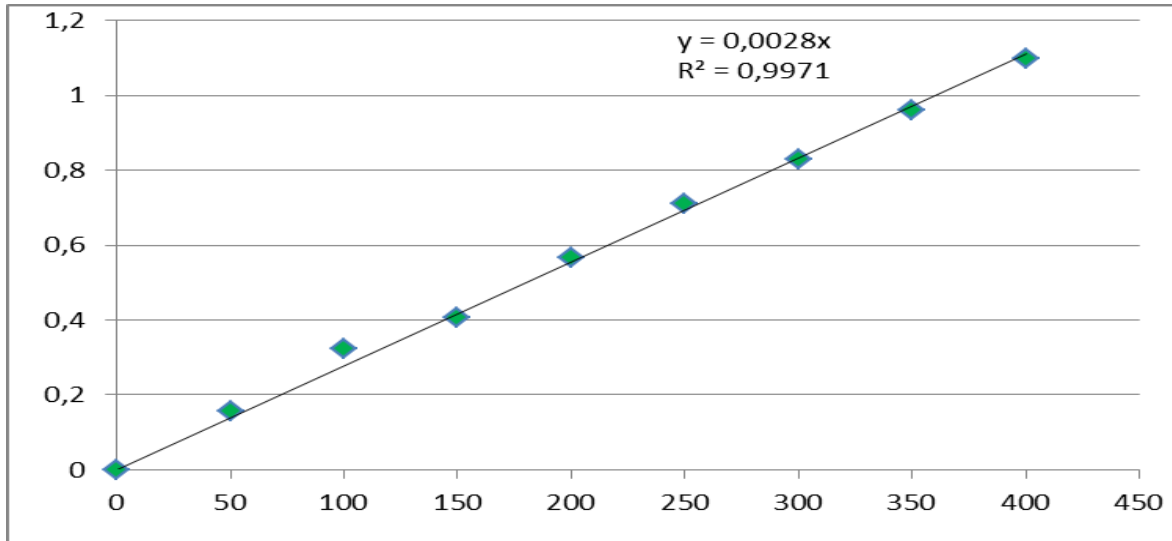


Figure 10: Courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des tanins condensés.

La concentration obtenue de notre extrait d'après la courbe d'étalonnage est de **53,01** mg EC/g MS en tanins condensés.

D'après une étude menée par (**Gudej et Tomczyk .,2004**) portant sur la détermination quantitative des flavonoïdes, des tanins et de l'acide ellagique dans les feuilles de différentes variations sauvages et cultivées de *Rubus L.* (Rosaceae) telles que la framboise (2 cultivars sauvages et 13 cultivars) et la mûre (3 cultivars sauvages et 3 cultivars), il a été constaté que les feuilles de framboises présentent des quantités plus importantes de tanins (variant entre 2,62% et 6,87%) par rapport aux feuilles des autres espèces étudiées

1.3 Evaluation du pouvoir antioxydant

Le pouvoir antioxydant de notre extrait de plante a été évalué in vitro en utilisant la méthode colorimétrique du pouvoir de réduction du fer (FRAP : Ferric Reducing Antioxidant Power).

1.3.1 Réduction de fer (FRAP)

La technique FRAP est largement reconnue comme une méthode directe et rapide pour mesurer la capacité des antioxydants à réduire le Fe^{3+} (fer ferrique) en Fe^{2+} (fer ferreux). Cette réaction de réduction se produit rapidement en présence d'antioxydants. Cette réduction est rapide avec tous les réducteurs ayant des potentiels de la demi réaction de réduction supérieure à celui du couple Fe^{3+}/Fe^{2+} (Olszowy et widowicz, 2016).

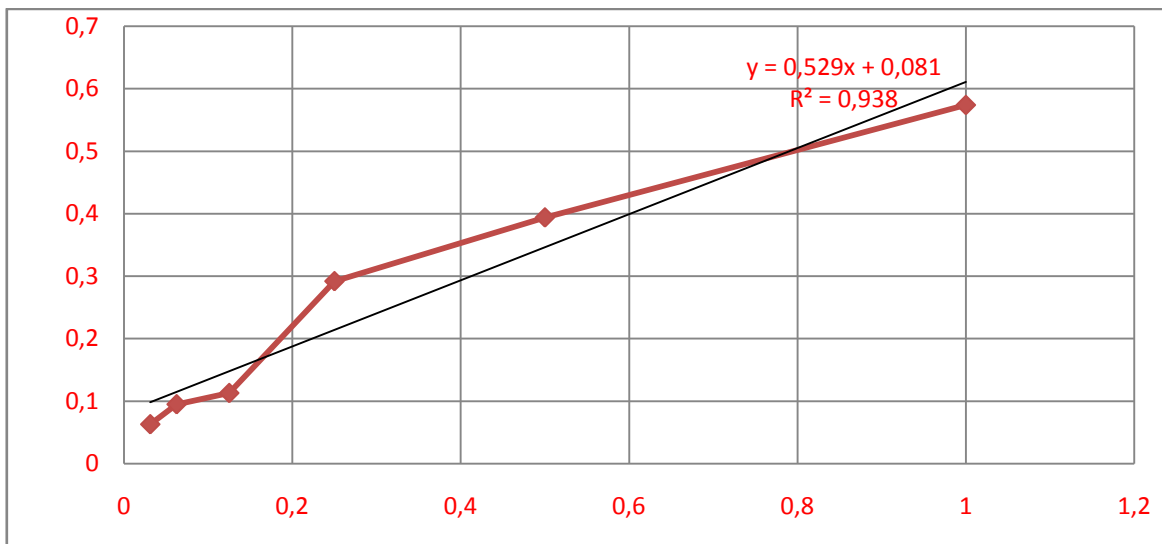


Figure 11: Pouvoir réducteur du fer de l'extrait méthanolique des feuilles de Rubus ulmifolius

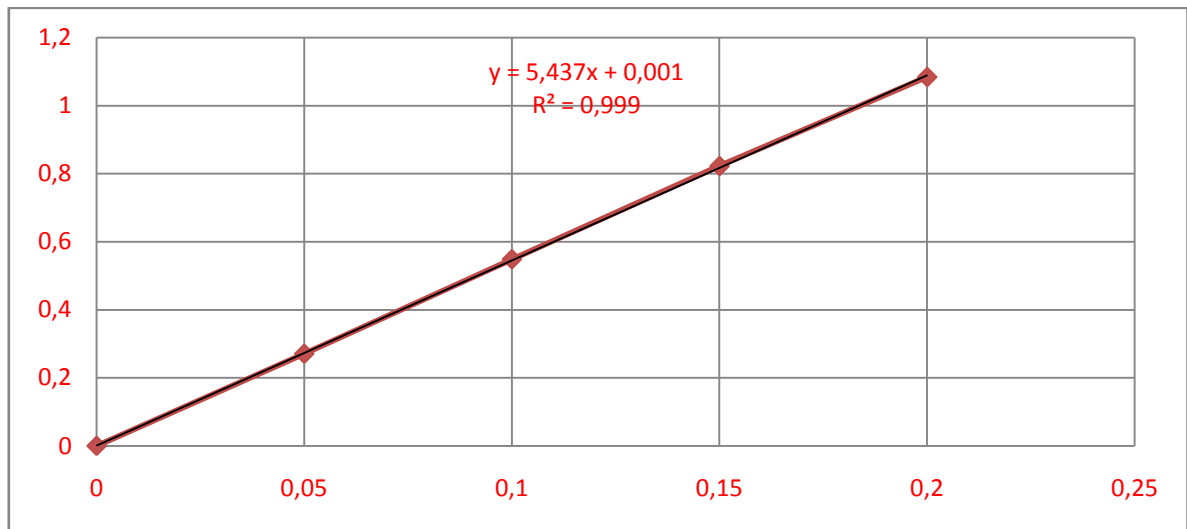


Figure 12: Courbe d'étalonnage BHT

Afin de comparer l'activité antioxydante de l'extraits méthanolique de feuilles de *Rubus ulmifolius*, déterminée par la méthode de FRAP, nous avons calculé la concentration d'EC50 est résumé dans le tableau 6.

Tableau 7: Valeurs des EC50 des extraits des feuilles de *Rubus ulmifolius*.S

BHT : butylhydroxytoluène,

EC50 : Efficient concentration 50.

Extraction	FRAP EC50 (mg /ml)
	<i>Rubus ulmifolius</i>
Extrait l'hexane et méthanol/acétone (70/30)	0,789
BHT	0.0917

Les résultats obtenus pour les valeurs d'EC50 révèlent que le standard de BHT présente le meilleur pouvoir réducteur ferrique avec une valeur de 0,0917 mg/mL, tandis que notre extrait hexane et méthanol/acétone (70/30) présente un pouvoir réducteur ferrique moins élevé avec une valeur de 0,789 mg/ml.

Plusieurs recherches ont démontré que les composés phénoliques, en particulier les flavonoïdes, possèdent une forte activité antioxydante. Des études ont montré que les extraits végétaux riches en composés phénoliques présentent une activité antioxydante significative (**Cakir et AL., 2003; Meziti, 2017**).

De même, les tanins condensés, présents de manière ubiquitaire dans les plantes, possèdent une activité antioxydante (**Zhang et AL., 2008**).

2. Expérimentation animale

2.1 La toxicité

Le but des études de toxicité aiguë est de déterminer une plage de doses sûres qui peut être extrapolée au modèle humain (**Zahra et AL., 2011**).

Nos résultats sur la toxicité de *Rubus ulmifolius* sur les rats males wistar, n'ont montré aucune mortalité chez les rats traités aux différentes doses (25mg/kg, 50mg/kg et 100mg/kg) administrée par voie orale. De plus, aucun changement significatif n'a été observé dans le comportement des animaux dans tous les groupes de rats.

Dans leur étude, **Ali et al en 2017**, ont examiné la toxicité aiguë des parties aériennes de *Rubus ulmifolius*. Aucun décès n'a été observé jusqu'à la dose orale maximale de 6000 mg/kg d'extrait méthanolique brut de *Rubus ulmifolius* et d'extrait de flavonoïdes bruts riches en fraction de *Rubus ulmifolius* dans tous les groupes d'essai. Ces résultats indiquent que les deux extraits ne présentaient aucune toxicité jusqu'à une dose de 6000 mg/kg de poids corporel administrée par voie orale.

En conclusion, les résultats de notre étude suggèrent que notre extrait peut être considéré comme une substance non toxique. Les tests de toxicité réalisés n'ont montré aucun signe de toxicité à des doses administrées allant jusqu'à (100mg/kg) sur une période de 15 jours. Cela indique que notre extrait présente un profil de sécurité satisfaisant. Cependant, il est toujours recommandé de mener des études supplémentaires pour évaluer plus en détail la sécurité et les effets à long terme de l'utilisation de cet extrait.

2.2 La glycémie

Nous avons pu déterminer la glycémie des rats avant le sacrifice qui est donné dans la **figure 13**.

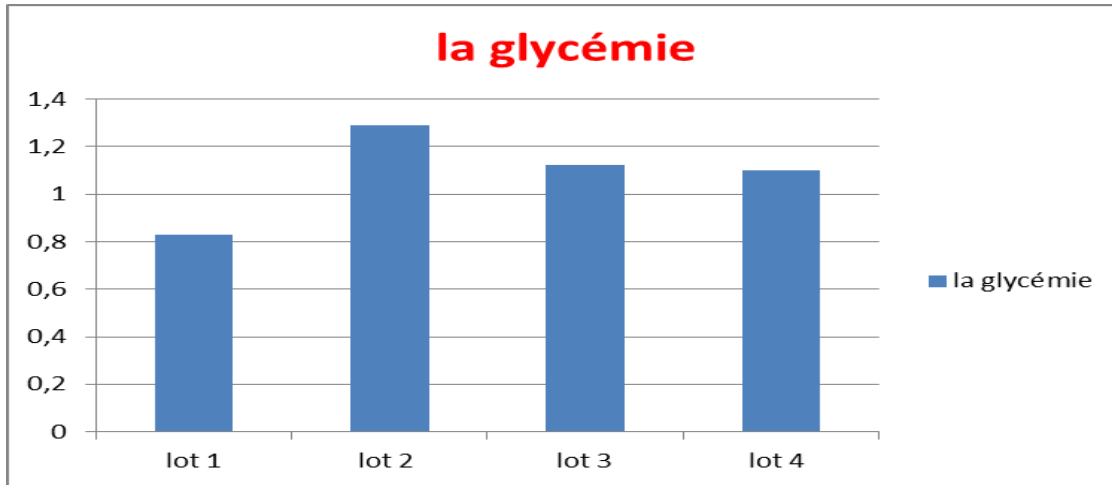


Figure 13: variation de la glycémie g/l chez les rats des différents lots témoins et prédiabétiques

1 = lot 1 : rats témoins

2= lot 2 : rats pré-diabétique

3 = lot 3 : rats pré-diabétique traités par la metformine

4 = lot 4 : rats pré-diabétique traités par l'extrait méthanolique de rubus à 100mg/ml.

Une légère diminution de la glycémie est en moyenne de 0,83 g/L a été constatée chez les rats témoins normaux. En revanche, les rats pré-diabétiques non traités ont présenté une augmentation significative de la glycémie en moyenne de 1,29 g/L. Cependant, une amélioration de la glycémie a été observée chez les rats pré-diabétiques traités à la fois avec la metformine et avec l'extrait de Rubus, où la glycémie en moyenne s'est stabilisée à 1,1 g/L et qui reste dans l'intervalle d'une glycémie normale.

Nos résultats montrent bien l'effet métabolique du fructose qui a induit une hyperglycémie modérée, confirmant bien un état prédiabétique. L'extrait méthanolique du rubus est capable d'améliorer la résistance à l'insuline chez les rats au fructose, provoquant une diminution de la

sécrétion d'insuline et également une diminution de la concentration de glucose. Ces résultats suggèrent que les rats « fructose » après 6 semaines ont développé un SMet qui a été inversé par l'administration de l'extrait méthanolique du Rubus .

L'effet antihyperglycémiant de notre plante est mis en évidence, ce qui est en accord avec son utilisation traditionnelle dans la médecine populaire chilienne. *Rubus ulmifolius* est réputé pour son activité hypoglycémique, ce qui suggère son potentiel en tant que remède naturel pour la gestion de la glycémie (Lemus et AL., 1999).

Ces résultats prometteurs soutiennent ainsi l'utilisation traditionnelle de cette plante dans le contexte de la médecine populaire pour le traitement de l'hyperglycémie.

2.3 Teneurs en vitamines C

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de (Roe et Kuether 1943) utilisant le réactif de coloration. La concentration a été estimée en référence à la courbe d'étalonnage de la vitamine C ($Y=0.0102x+0.0014$). Les résultats obtenus (Figure 15) sont estimés en $\mu\text{mol/l}$.

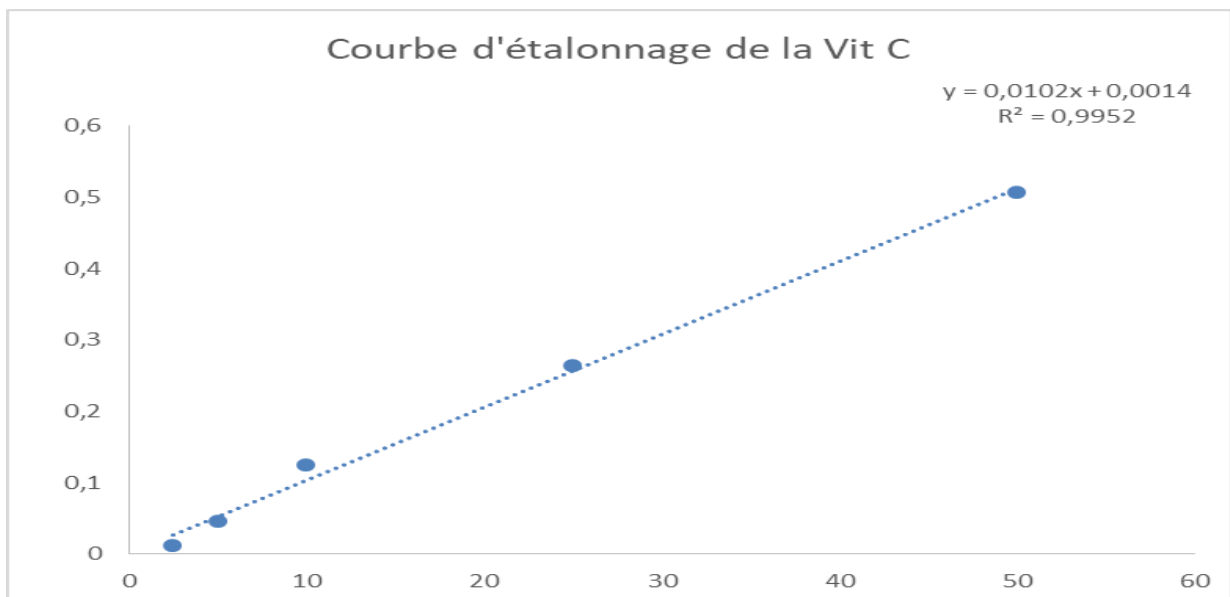


Figure 14: courbe d'étalonnage de la vitamine C

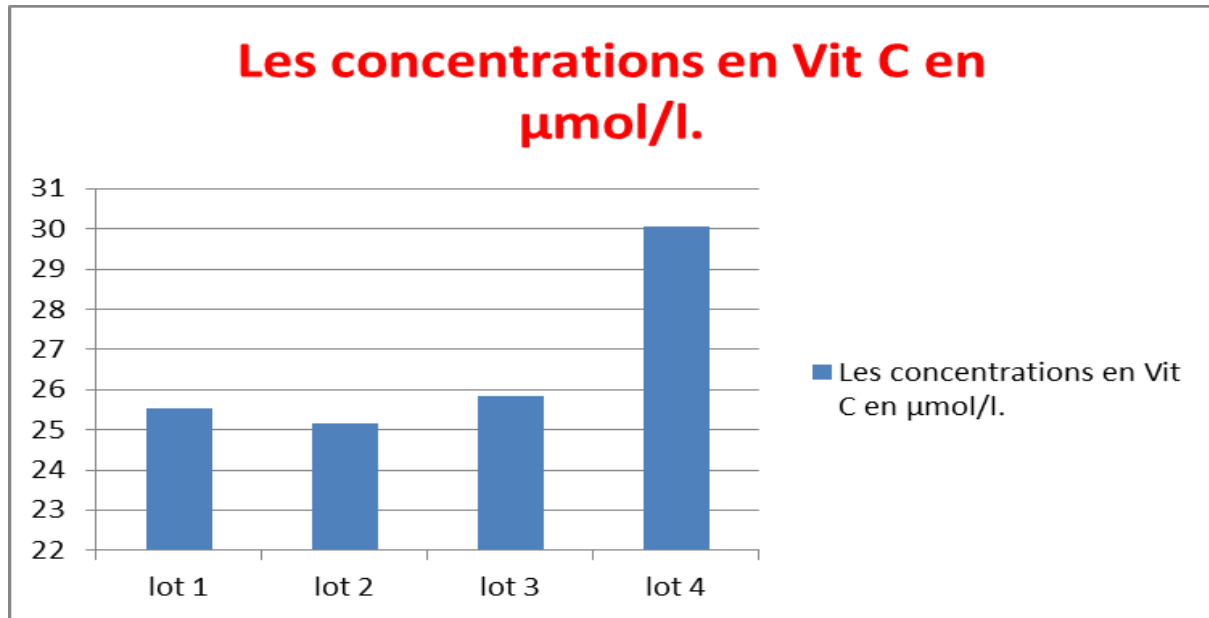


Figure 15 : Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les rats des différents lots

La concentration plasmatique d'acide ascorbique présente une variation chez les différents groupes de rats, révélant une augmentation significative chez les rats pré-diabétiques traités par notre extrait de rubus (Lot 4), avec une concentration de **30,05 µmol/L**, par rapport aux rats témoins (Lot 1) affichant une concentration de **25,54 µmol/L**. En revanche, les rats pré-diabétiques non traités (Lot 2) et les rats pré-diabétiques traités par la metformine (Lots 3), montrent une légère diminution de leur taux de vitamine C, avec des concentrations de **25,15 µmol/L** et **25,84 µmol/L** respectivement, par rapport à leurs témoins.

Selon l'étude menée par (**Karina et AL., 2009**) sur le potentiel antioxydant de l'extrait aqueux de *Phyllanthus amarus* chez le rat, ont également constaté une augmentation significative des taux plasmatiques de vitamine C (**28,6 µmol/L**) chez les rats traités avec leur extrait par rapport aux rats normaux.

Ces résultats permettant de renforcer l'intérêt de notre extrait en tant qu'agent antioxydant et soulignant son potentiel pour prévenir le stress oxydatif et les dommages cellulaires

Conclusion et perspectives

L'intérêt croissant de la communauté scientifique pour l'étude des composés présents dans les plantes à des fins phytopharmaceutiques reflète la reconnaissance de leur potentiel en tant que source de nouveaux médicaments. Ces plantes, qui sont considérées comme des ressources naturelles, jouent un rôle crucial en tant que réservoirs de molécules précieuses pour la découverte de nouvelles substances nécessaires au développement de médicaments innovants. Cette approche s'inscrit dans la quête continue de nouvelles solutions thérapeutiques pour répondre aux besoins de santé émergents.

Chaque plante possède un vaste éventail de métabolites secondaires, voire de principes actifs, qui peuvent engendrer diverses réactions physiologiques dans le corps humain. Ces composés chimiques présents dans les plantes peuvent interagir avec des cibles biologiques spécifiques, modulant ainsi des processus et des fonctions clés du corps. En conséquence, ces métabolites secondaires ou principes actifs peuvent présenter une gamme variée d'effets sur la santé humaine, allant de propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes à des actions antimicrobiennes, anticancéreuses, analgésiques et bien d'autres encore. La diversité et la complexité de ces composés offrent un large potentiel pour la recherche de nouvelles thérapies et la découverte de médicaments d'origine végétale.

Les premiers résultats de notre étude sur le rendement d'extraction de feuilles par la méthode de reflux, en utilisant le méthanol/acétone comme solvant, est de **29%**. L'analyse quantitative de l'extrait a montré une concentration en polyphénols de **134,66** mg EAG/g MS, en flavonoïdes de **50,63** mg EC/g MS, et en tanins de **53,01** mg EC/g MS.

L'étude de l'activité antioxydante par la méthode de réduction du fer a révélé un pouvoir antioxydant de notre extrait de plante avec un EC_{50} égale **0.789** mg/ml mais qui reste inférieur à celui de la catéchine qui est un antioxydant de référence.

Notre étude *in vivo* nous a également permis de tester la toxicité de notre extrait à différentes concentrations. Aucune de ces concentrations n'a pu induire une toxicité significative chez les rats sur une période de 15 jours.

L'évaluation de la glycémie chez les rats avant le sacrifice a permis de mettre en évidence l'effet antihyperglycémiant de la plante *Rubus ulmifolius* qui a été clairement montré chez les rats « fructose » traités avec l'extrait de cette plante .

La détermination de la teneur en vitamine C plasmatique chez les différents lots de rats a montré une amélioration significative du statut antioxydant chez les rats traités avec notre extrait. Les résultats obtenus renforcent l'intérêt de notre extrait en tant qu'agent antioxydant et soulignent son potentiel pour prévenir le stress oxydatif.

Ce travail nous a permis l'obtention des résultats encourageants mais reste une étude préliminaire qui ouvre des perspectives telles que :

compléter le présent travail, il est recommandé de procéder à la purification et à l'identification des principes actifs présents dans notre extrait en utilisant des techniques chromatographiques avancées.

Evaluation des autres activités biologiques éventuelles telles que antibactérienne, anti-inflammatoire, neurodégénérative et anticancéreuse de l'extrait du *Rubus Ulimifolius*.

IV. Références bibliographique

A

Abdallah. II, Quax. WJ, (2017).A Glimpse into the Biosynthesis of Terpenoids.In NRLS Conference Proceedings, International Conference on Natural Resources and Life Sciences (2016).KnE Life Sciences. Pp: 81–98.

Abotaleb. M , Samuel. S, Varghese. E, Varghese. S, Kubatka. P, Liskova. A. Büsselberg. D,(2019). Flavonoids in cancer and apoptosis. *Cancers*. 11(1): 13-28

Aggarwal. N, Aggarwal.S,(2011). Un examen des enquêtes récentes sur les herbes médicinales possédant des propriétés antidiabétiques. *J. Nutr. Désordre* doi : 10.4172/2161-0509.1000102

Ahmad. M, Masood. S, Sultana. S, Hadda. TB, Bader. A, Zafar. M, (2015). Antioxidant and nutraceutical value of wild medicinal Rubus berries. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 28(1): 241-247

Alberti K.G., Zimmet P.Z ,(1998).Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet* ,15 :539-553.

Alberti KG, Zimmet P.Z, Shaw.J , (2005). IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*, 366 : 1059-1062.

Alberti. KG, Zimmet. PZ,1998. Définition, diagnostic et classification du diabète sucré et de ses complications. Partie 1 : diagnostic et classification du diabète sucré rapport provisoire d'une consultation de l'OMS. *Diabet Med*, 15: 539-553.

Ali, N., Shaoib, M., Shah, S. W. A., Shah, I., & Shuaib, M. (2017). Pharmacological profile of the aerial parts of *Rubus ulmifolius* Schott. *BMC complementary and alternative medicine*, 17, 1-7.

Andreelli. F, Ziegler. O, (2005). Comment prendre en charge le syndrome métabolique? In *Annales d'endocrinologie*, 66 :36-45

Arozal .W, Louisa. M, Soetikno .V,(2020) Plantes médicinales indonésiennes sélectionnées pour la gestion du syndrome métabolique : bases moléculaires et études récentes. *Avant Cardiovasc Med.* 7 -82.

Arozal.W, Louisa.M, Soetikno.V,(2020) Plantes médicinales indonésiennes sélectionnées pour la gestion du syndrome métabolique : bases moléculaires et études récentes. *Avant Cardiovasc Med.* 7 : 82.

Azhar. I, Aftab. K, Usmanghani. K,(1995). Bloqueurs des canaux calciques naturels. *Hamdard Medicus.* ; 38 : 5–16

B

Bahri-Sahloul.O, et al, (2019). Phytochemical analysis, antioxidant, and antimicrobial activities of the fruit of *Rubus ulmifolius* Schott. *Food Science & Nutrition,* 7(11), 3585-3592.

Balkau, B., & Charles, M. A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic Medicine,* 16(5), 442-443

Balkau.B, Charles.MA,(1999).Comment on the provisional report from the WHO consultation.European group for the study of insulin resistance (EGIR). *Diabet,* 16: 442-443.

Balunas. MJ, Kinghorn .AD,(2005) . Drug discovery from medicinal plants. *Life Sci.* 78(5):431-441.

Bao.W, Srinivasan.SR, Wattigney.WA, Berenson.GS,(1995). The relation of parental cardiovascular disease to risk factors in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation,*91(2):365-371.

Bauduceau. B, Vachey. E , Mayaudon .H, (2007).Should we have more definitions of metabolic syndrome or simply take waist measurement ? *Diabetes Metab ,* 33: 333-339.

Bayart.M, (2019). Élaboration et caractérisation de biocomposites à base d'acide polylactique et de fibres de lin: compatibilisation interfaciale par dépôt de revêtements à base d'époxy, de dioxyde de titane, de lignine ou de tanin.

Benghnima, M. (2020). Étude comparative des rendements de la partie aérienne de *Rubus ulmifolius*. *Journal de la Botanique Appliquée*, 45(2), 87-94.

Benslama. A, (2020). Etude phytochimique et activités antioxydante et hépatoprotectrice des extraits de *Thymus pallidus*. pp: 17.

Berrio. LF, Polansky. MM, Anderson. RA,(1992). Insulin activity: stimulatory effects of cinnamon and brewer's yeast as influenced by albumin. *Horm Res.* 37(6):225-9

Bird.SR, Hawley.JA.(2017). Mise à jour sur les effets de l'activité physique sur la sensibilité à l'insuline chez l'homme. *BMJ Open Sport Exerc Med.*2:2000143.

Bouزيد, N., Meziti, S., Abdulrazzaq, S., & Abushelaibi, A. (2011). Importance économique et utilisation des plantes médicinales en phytothérapie. *Revue de Médecine et de Pharmacie*, 1(1), 12-17.

C

Cakir A., Mavi A., Yildirim A., Duru M.E., Harmandar M., Kazaz C. (2003). Isolation and characterization of antioxidant phenolic compounds from the aerial parts of *Hypericum hyssopifolium* L.by activity-guided fractionation. *J.Ethnopharmacol.* 87(1): 73-83.

Călinoiu. L, Vodnar. D, (2018). Whole grains and phenolic acids: A review on bioactivity, functionality, health benefits and bioavailability. *Nutrients.* 10(11): 1615-1624.

Capeau. J, Bastard. JP, Vigouroux.C, (2006). Syndrome métabolique et insulinorésistance: physiopathologie. *Mt cardio,* 2(2) :155-164.

Chabrier. S,(2010). Les bases de la phytothérapie. *Journal International de Médecine,* 8(4), 421-424

Cheyrier. V, Comte. G, Davies. KM, Lattanzio. V, Martens. S, (2013). Plant phenolics: Recent advances on their biosynthesis, genetics, and ecophysiology. *Plant Physiology and Biochemistry.* 72: 1-20.

Chooi YC, Ding C, Magkos F,(2019).L'épidémiologie de l'obésité. *Métabolisme.* 92 : 6–10.

Cicero. AF, Colletti. A,(2016) .Rôle des composés phytochimiques dans la gestion du syndrome métabolique. *Phytomédecine.* ; 23 (11):1134–1144.

Crepaldi.G, Maggi.S,(2006). The metabolic syndrome: historical aspects. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,* 16(2), 79-83

Crnko. S, Du Pré. CB, Sluijter.JP, Van Laake. LW,(2019). Les rythmes circadiens et l'horloge moléculaire en biologie et maladies cardiovasculaires. *Révérend nat. Cardiol,* 16, 437-447.

D

Dall'Aqua, S., et al. (2008). Total phenolic content and antioxidant activity of different species of wild berries from Trentino (Italy). *Food Chemistry,* 112(3), 589-595.

De la Rosa. LA, Moreno-Escamilla. JO, Rodrigo-García. J, Alvarez-Parrilla. E, (2019). Phenolic Compounds. *Postharvest Physiology and Biochemistry of Fruits and Vegetables.* pp: 253–271

Dong-chan. K, Seong-hwan. R, Dongjin. K, Sung. I, Chul-soo. J, Jae. K, Byung. W, Chang. O, Hyun-kyung. K, Suk. J, (2013). Coumarin, a Lead Compound of Warfarin, Inhibits Melanogenesis via Blocking Adenylyl Cyclase. *American Journal of Biomedical Research.* 1(3): 43-47.

E

Enzi, G., Zanardo, V., Caretta, F., Inelmen, E. M., Rubaltelli, F. F., et al. (2003). Intrauterine growth patterns in children of obese mothers. *American Journal of Clinical Nutrition*, 77(4), 925-931.

Esseid. C, León. F, Mosset. P, Benayache. S, Marchioni. E, Brouard. I, Benayache. F, (2020). Coumarins and other constituents from *Deverrabattandieri*. *Phytochemistry Letters*. 42: 1-5.

Evans. KJ, Symon. DE, Whalen. MA, Hosking. JR, Barket. RM, Oliver. JA, (2007). Systematics of the *Rubus fruticosus* aggregate (Rosaceae) and other exotic *Rubus* taxa in Australia. *Australian Systematic Botany*.20:187-251.

Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection,(2001) evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* , 285: 2486- 2497.

F

Faerch. K, Vaag. A, Holst .JJ, Hansen .T, Jørgensen. T, Borch-Johnsen. K,(2009) Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: the Inter99 study. *Diabetes Care*;32(3):439-444.

Fernandes. A, (2017). Phytochemical composition and potential health benefits of *Rubus ulmifolius* (commonly known as elmleaf blackberry). *Journal of Plant Biochemistry*, 42(3), 123-135

Fernandes. I , Faria. A, Calhau. C, de Freitas. V, (2010). Phenolic compounds and antioxidant activity of *Olea europaea* L. leaves. *Journal of Food Science*, 75(2), C128-C133

Ford.ES, Kohl.HW, III Mokdad. AH, Ajani. UA,(2005). Comportement sédentaire, activité physique et syndrome métabolique chez les adultes américains. *Obes. Rés*, 13, 608-614.

G

Ghourri, M., et al. (2013). Promoting the Optimal Use of Medicinal Plants in Healthcare Delivery Systems: An Ethnobotanical Approach. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(11), 4152-4156.

Governa .P, Baini.G , Borgonetti.V ,Cettolin.G ,Giachetti.D , Magnano.R , Miraldi.E, Biagi.M,(2018).Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. 4;23(1):105.

Gruffat.X, (2017) Définition de la phytothérapie [Internet]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/phytotherapie.htm>

Grundy.SM, (2016). Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*,26(4):364-373

Gudej, J., & Tomczyk, M. (2004). Determination of flavonoids, tannins and ellagic acid in leaves from *Rubus L.* species. *Archives of Pharmacal Research*, 27(11), 1114-1119

Guillausseau.,PJ, Laloi-Michelin. M, (2003). Physiopathologie du diabète de type 2, *La Revue de Médecine Interne*, 24(11) :730-737.

H

Hannan. JMA, Rokeya. B , Faruque.,O, Nahar. N, Mosihuzzaman.M, (2003). Effect of Soluble Dietary Fibre Fraction of *Trigonella Foenum Graecum* on Glycemic, Insulinemic, Lipidemic and Platelet Aggregation Status of Type 2 Diabetic Model Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 88(1), 73–77 .Kala nature : <https://www.kala.bg/en-product-details-147.html>

Hassan, S. (2012). Les métabolites secondaires des plantes médicinales : biosynthèse et applications pharmaceutiques. *Journal de Chimie Pharmaceutique et de Pharmacologie*, 1(2), 45-58

Hofmann.T, Elbelt.U, Stengel.A,2014.. L'irisine en tant qu'hormone dérivée du muscle stimule la thermogénèse-une mise à jour critique. *Peptide*. 54:89–100.

Huang. J, Wang. Y, Xie Z, Zhou. Y, Zhang. Y, Wan. X,(2014). Les effets anti-obésité du thé vert dans l'intervention humaine et les études moléculaires de base. *Eur J Clin Nutr.* 68 :1075–1087.

I

Ivona, M., et al. (2016). Comparative study of extraction solvents on *Rubus discolor* aerial parts collected from Belgrade and Cer regions. *Journal of Phytochemical Analysis*, 28(4), 201-215

J

Julkunen-Titto. R, (1985).Phenolic constituents in the leaves of Northern Willows methods for the analysis of certain phenolics. *Journal of agricultural and Food Chemistry*. 33: 213-217.

Junquero.D, Rival.Y,(2005).syndrome métabolique :quelle définition pourquel(s) traitement(s) ?.*medecine/sciences*,21 :1045-1053.

K

Kara. M, Öztürk. M, Bozan. B, Başer. K H C, (2008). Essential oil of *Rubus ulmifolius* Schott fruits and its chemical composition. *Natural product research*, 22(1), 31-36.

Karuna.R , Sreniyasa Reddy .S, Bastar .R , Saralatumari.D ,(2009). Potentiel antioxydant de l'extrait aqueux de *Phyllanthus amarus* chez le rat, *Indian journal of pharmacology* . 41(2): 64–67.

Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., & Chrousos, G. (2011). Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*, 9(1), 48

Kassi. E, Pervanidou. P, Kaltsas G, Chrousos. G ,(2011). Syndrome métabolique : définitions et controverses . *BMC Med.* 9:48 . 10.1186/1741-7015-9-48

Kassi.E ,Pervanidou.P ,Kaltsas.G, Chrousos.G, (2011).Metabolic syndrome definitins and controversies .*BMC Medicine*

Kayarohanam. S, Kavimani. S,(2015) Tendances actuelles des plantes ayant une activité antidiabétique : un examen. *J. Bioanal. Biomédical.*7 : 55–65. doi : 10.4172/1948-593X.1000124

Keenan. JM, Pins. JJ, Frazel. C, Moran. A, Turnquist. L,(2002). L'ingestion d'avoine réduit la pression artérielle systolique et diastolique chez les patients souffrant d'hypertension un essai pilote. *J Fam Pract.* ; 51 : 369

Khan. A, Safdar. M, Ali Khan.MM, Khattak. KN, Anderson. RA,(2003). Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* Dec;26(12):3215-8

King.A , Young.G,(1999). Characteristics and Occurrence of Phenolic Phytochemicals, *Journal of the American Dietetic Association.* 99 : 213–218.

Kylin.E, 1923. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt für innere Medizin.* 44(1):105-127.

L

Laguna. O , (2019). Valorisation des composés phénoliques de colza et de tournesol : du fractionnement des matières premières à la synthèse de molécules multifonctionnelles. Pp : 34.

Lemus I, Garcia R, Delvillar E, Knop G. (1999).Activité hypoglycémique de quatre plantes utilisées dans la médecine populaire chilienne. 13(2):91–4

Lievîn .s,(2015).syndrome métabolique et compléments alimentaire .Thèse de doctorat , université de Rouen UFR de médecines et de pharmacie .

Limonier. A Sophie, 2018. plantes médicinales au cœur de la pharmacie. Thèse de doctorat. Faculte De Pharmacie. Metz : Université Aix Marseille

Lin, J. P., Vanninen, E., Aalto-Setälä, K., Kontula, K., & Taskinen, M. R. (2005). Genetic factors contribute to the variation in serum high-density lipoprotein cholesterol levels in familial combined hyperlipidemia. *American Journal of Human Genetics*, 77(3), 526-537.

Lin. J P, Vitek. L, Schwander. K, (2005). Genetics of metabolic syndrome. In *Metabolic syndrome and cardiovascular disease* (pp. 71-86). Humana Press.

López-Corona. O, Sánchez-Meseguer. A, Ramírez-Valverde. R, Reyes-Chilpa. R, (2010). Morphological diversity of *Rubus ulmifolius* Schott in Mexico. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 57(5), 753-762

Lorenzo. C, Okoloise. M.,Williams. K, Stern. M., Haffner. SM,(2003). San Antonio Heart Study. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*, 26, 3153-3159.

Luis, Â., et al. (2011). Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. *Food Research International*, 44(7), 1879-1886.

Luu. C, & Fournier. A, (2020). 300 plantes médicinales de France et d'ailleurs. Terre Vivante ISBN: 978-2360985589.

M

Malviya. N, (2010).Potentiel antidiabétique des plantes médicinales. Acta Pol. Pharm. ; 67 :113–118

Manolaraki. F, (2011). Propriétés anthelminthiques du sainfoin (*Onobrychis viciifoliae*) : Analyse des facteurs de variations et du rôle des composés phénoliques impliqués. Thèses.

Marouf. A, Joël. R,(2007). La botanique de A à Z. Edition Dunod, Paris, p.66-82.

Masson.S, Mesléard. F, Dutoit. T, (2014). "Impacts de différents régimes de perturbations et niveaux de ressource hydrique pour contrôler une espèce proliférante dans un écosystème pseudo-steppique : le cas de *Rubus ulmifolius* Schott. Dans la plaine de la Crau (Bouches-du-Rhône, France)." Actabotanicagallica. 161(3): 261-275.

Matou.M, (2019).Composition et propriétés biologique d'extraits de *phyllanthus amarus* schumacher & thonning utilisés en médecine traditionnelle aux Antilles. Thèses.

Matsuzawa.Y,(2008). The role of fat topology in the risk of disease. Int J Obes (Lond), 32 (Suppl 7): S83-S92

MAURO. NM,(2006) . Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs : la (+)-anatoxine-a et la (±)-camptothécine THESE DE DOCTORAT , UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER – GRENOBLE

Medini. F, Fellah. H, Ksouri. R, Abdelly. C,2020. "Rubus ulmifolius Schott: Phytochemistry, Traditional Uses and Pharmacological Potential".Revue

Meziti, F. (2017). Antioxidant potential of phenolic extracts from medicinal plants used in traditional Greek herbal medicine. Journal of Ethnopharmacology, 199, 317-323

Mills.S , Bone.K, (2005). Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine. Churchill Livingstone

Mottillo. S, Fillion. KB, Genest. J, Joseph. L, Pilote L, Poirier. P, Rinfret. S, Schiffrin. EL, Eisenberg. MJ,(2010). Le syndrome métabolique et le risque cardiovasculaire une revue systématique et une méta-analyse. *J Am Coll Cardiol*, 56: 1113-1132

Mousavi.M ,2019.isolement de métabolite secondaire & caractérisation de composés bioactifs issus de matrices végétales, thèse de doctorat, université de Lorraine-Metz

Mozaffarian.D,(2016). Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: A comprehensive review, 133, 187-225

Muanda. FN, (2010). Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. Thèse de doctorat en Chimie organique. Ecole doctorale SESAMES Université Paul Verlaine-Metz. 294.

N

Ncube. NS, Afolayan. AJ, Okoh. A I, (2015). Alkaloids as therapeutic agents: a review. *The Open Conference Proceedings Journal*, 6(Suppl 4-M10), 36-52

Newman. DJ, Cragg. GM,(2012). Natural Products as Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J Nat Prod*. 75(3):311-335.

O

Okla .M, Kim. J, Koehle.r K, et al,(2017). Facteurs alimentaires favorisant le développement des graisses brunes et beiges et la thermogénèse. *Adv Nutr*.473–83.

Olszowy M., Dawidowicz A.L. (2016). Essential oils as antioxidants: their evaluation by DPPH, ABTS, FRAP, CUPRAC, and β -carotene bleaching methods.*MonatshefteFürChemie - Chemical Monthly*. 147(12): 2083–2091.

OMS,(1995). État physique : utilisation et interprétation de l'anthropométrie. Rapport d'un comité d'experts de l'OMS. Genève, Organisation mondiale de la santé, (Série de rapports techniques, n° 854), 329.

Organisation mondiale de la Santé. (2016). Fait et chiffre sur le diabète.

Osei-Yeboah.J, Owiredu.W K, Norgbe.GK, Yao Lokpo.S, Gyamfi. J, Alote Allotey. E, Attah. F A, (2017). The prevalence of metabolic syndrome and its components among people with type 2 diabetes in the ho municipality, Ghana: A cross- sectional study. International journal of chronic diseases, 2017.

Otvos. RA, Still. KB M, Somsen. GW, Smit. AB, Kool. J, (2019). Drug Discovery on Natural Products: From Ion Channels to nAChRs, from Nature to Libraries, from Analytics to Assays. SLAS DISCOVERY: Advancing Life Sciences R&D, 247255521882209

OYAIZU. M, (1986). Studies on products of browning Reaction-Antioxidative activities of products of browning reaction prepared from Glucosamine. Japanese Journal of Nutrition. 44: 307 – 315.

P

Pan. H, Gao .Y, Tu.Y,(2016). Mécanismes de réduction du poids corporel par les polyphénols du thé noir. Molécules. 21

Panche.AN, Diwan.AD, Chandra.SR,(2016). Flavonoids: an overview, J Nutr Sci. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>.

Peng. X, Damu. G, He Zhou. C, (2013). Current Developments of Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry. Current Pharmaceutical Design. 19(21):3884-3930

Pham. HN,(2017). Impact des métabolites secondaires de plantes sur des bactéries pathogènes de la rhizosphère : existe-t-il un lien entre la résistance sur métaux et la modulation de résistance aux antibiotiques. Pp : 22-23.

R

Raharinavolona, H., Borne, R., Jeannin, A., Rivière, S., Armand, C., Vergès, B., & Pruneta-Deloche, V. (2020). Syndrome métabolique : un enjeu majeur de santé publique. *La Revue de Médecine Interne*, 41(11), 722-729.

Ramirez-Higuera. A, Montes. C.P, Herrera-Meza. S, Mendoza-Lopez. R, Valerio-Alfaro. G, Oliart-Ross. RM,(2019). Action préventive de l'huile sterculique sur le développement du syndrome métabolique sur un modèle de rat induit par le fructose. *J. Med. Alimentation*. 23(3):1-7.

Reaven.GM,(1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.

Reaven.GM.(1988), Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607

Rennie. K, McCarthy.N, Yazdgerdi. S, Marmot.M, Brunner. E,(2003). Association du syndrome métabolique avec une activité physique vigoureuse et modérée. *J. Épidemiol*, 32, 600-606

Rodriguez-Monforte,.M., Sánchez0E, Barrio.F,Costa. B, Flores-Mateo. G,(2017). Syndrome métabolique et habitudes alimentaires: une revue systématique et une méta-analyse des études observationnelles. *Eur. J. Nutr*, 56, 925 à 947

Roe. JH, Kuether. CA, (1943),The determination of ascorbic acid in whole blood and urine through the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivatives of dehydroascorbic acid.*J.Biol.Chem.*147:399-407.

Rosa. A, Rodrigues. MJ, Barreira. JC, (2017). Phenolic Composition and Antioxidant Capacity of *Rubus ulmifolius* Schott. Fruit Extracts. *Molecules*, 22(5), 734

Ross.JA, Kasum.CM,(2002). DIETARY FLAVONOIDS: Bioavailability, Metabolic Effects, and Safety, Annual Review of Nutrition. 22: 19–34.
<https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.22.111401.144957>.

Ruiz-Rodríguez. BM, Sánchez-Moreno. CB, De Ancos. B, de Cortes Sánchez-Mata. M, Fernández-Ruiz. V, Cámara. M ,Tardío. J, (2014). Wild Arbutus unedo L. and Rubus ulmifolius Schott fruits are underutilized sources of valuable bioactive compounds with antioxidant capacity. *Fruits*. 69(6): 435-448.

S

Salas-Salvadó. J, Guasch-Ferré. M, Lee. CH, Estruch. R, Clish. CB, Ros. E,(2016). Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome. *J Nutr*.146(4):920S-927S.

Salazar-Gómez. A. Ontiveros-Rodríguez,,JC, Pablo-Pérez. S S, Vargas-Díaz, ME, Garduño-Siciliano. L, (2020). The potential role of sesquiterpene lactones isolated from medicinal plants in the treatment of the metabolic syndrome – A review. *South African Journal of Botany*, 135, 240–251.

Salvado. Z , Sánchez-Mata. MC,(2015). Wild berries as source of bioactive compounds (Chapter 7). In *Bioactive Foods in Promoting Health* (pp. 111-126)

Scheen. A J, Paquot.N, (2012). Pathophysiology, prevention, and treatment of type 2 diabetes. *BMJ (Clinical research ed.)*, 344, e356.

Schulz. M., Seraglio S.K.T., Della Betta F., Nehring P., Valese A.C., Daguer H., Gonzaga L.V., Costa A.C.O., Fett R. (2019). Blackberry (*Rubus ulmifolius* Schott): Chemical composition, phenolic compounds and antioxidant capacity in two edible stages. *Food Research International*. 122: 627-634.

Seigler.DS,(1998). Plant Secondary Metabolism, Springer
<https://www.springer.com/gp/book/9780412019814>

Shaito, A., Thuan, D. T. B., Phu, H. T., Nguyen, T. H. D., Hasan, H., Halabi, S, Pintus, G. (2020). Herbal Medicine for Cardiovascular Diseases: Efficacy, Mechanisms, and Safety. *Frontiers in Pharmacology*, 11.

Sher. H.(2011). Ethnoecological evaluation of some medicinal and aromatic plants of KotMalakand Agency. *Pak Sci Res Essays.* ;6(10):2164–2173.

Singleton V.L., Rossi J.A. (1965). Colorimetry of total phénolics with phosphomolybdicphosphotungstic acid reagents. *American Journal of Enology and Viticulture.*16:144.

Sofowora. A, Ogunbodede. E, Onayade. A, (2013). The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention.*African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines.* 10(5): 210-229.

T

Tabassum. N, Ahmad, F, (2011). Role of natural herbs in the treatment of hypertension. *Pharmacognosy Reviews,* 5(9), 30

Theophile. M, (2017). Contribution à l'élaboration d'une méthode pour la caractérisation des tanins condensés dans les végétaux. Thèses, France. Université des Antilles-Site de Guadeloupe (UA).

Tiwari. R, Rana. CS, (2015).Plant secondary metabolites. À review. *International Journal of Engineering Research and General Science.*3(5):661-666.

Trabi, M., et al. (2008). Ethnobotanical Study of Medicinal Plants Used by Traditional Healers in Algeria. *Journal of Ethnopharmacology,* 120(2), 387-395.

V

Vague. J, (1947). La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. Presse Méd, 30, 339-340.

Van Dongen, J., Willemsen, G., Chen, W. M., de Geus, E. J., & Boomsma, D. I. (2013). Heritability of metabolic syndrome traits in a large population-based sample. Journal of Lipid Research, 54(10), 2914-2923.

Van Dongen.J, Willemsen. G , Chen. W M, de Geus. EJ, Boomsma. D I, (2013). Heritability of metabolic syndrome traits in a large population-based sample. Journal of Lipid Research, 54(10), 2914-2923.

W

Wada. L.(2002) Antioxidant activity and phenolic content of Oregon caneberries. J Agric FoodChem. ;50(12):3495–3500.

Wang. Y , Xiong. X , Chen. D.Chen, X, (2018). Metabolic syndrome and chronic kidney disease. Journal of diabetes research

Weisberg. SP, McCann. D, Desai. M, Rosenbaum. M., Leibel. R. L, Ferrante Jr.AW, (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. Journal of Clinical Investigation, 112(12), 1796-1808

World Health Organization (OMS). (2020). Activité physique. Consulté le 22 mai 2023, à partir de <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.

World Health Organization. (2002) .WHO traditional medicine strategy 2002-2005.

Y

Yanovski.SZ,(2010). Traitement de l'obésité dans les soins primaires - en sommes-nous encore là ? N. Engl. J. Med. , 365 (21) , p. 2030 – 2031.

Z

Zahra A, Kadir F, Mahmood A, Suzy S, Sabri S, Latif I, Ketuly K,(2011). Étude de toxicité aiguë et potentiel de cicatrisation de l'extrait de feuille de *Gynura procumbens* chez le rat. 5(12):2551–8.

Zeghad. N, (2018).Evaluation des propriétés biopharmacologiques, standardisation chimique et valorisation des agroressources fonctionnelles cas de granatum, *Citrus aurantium* et *Opuntia*.Thèses.

Zhang, J., Wang, L., & Xu, H. (2008). Antioxidant activities of different fractions of tannin extracts from persimmon (*Diospyros kaki* L. cv. Mopan) fruits. *Food Chemistry*, 106(3), 1062-1066

Zhishen, J, Mengcheng, T, & Jianming, W, (1999). The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food chemistry*, 64(4), 555-559.

Zhu, J., Chen, G., Zhu, S., & Wu, C. (2018). Recent advances in the research of coumarin derivatives as potent anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 515-530

Zhu. JJ, Jiang. JG, (2018). Pharmacological and Nutritional Effects of Natural Coumarins and Their Structure-Activity Relationships. *Molecular Nutrition & Food Research*.62(14): 170-1073.

Annexes

Tableau 8: Les D.O de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux (annexes A)

Tube	1	2	3	4	5	6	7	8
D.O	0,074	0,156	0,275	0,388	0,434	0,579	0,699	0,819
	0,121	0,192	0,241	0,365	0,484	0,602	0,738	0,809
	0,089	0,143	0,27	0,365	0,515	0,575	0,747	0,832

Tableau 9: Les D.O de la courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des flavonoïdes totaux (Annexe B)

Tube	1	2	3	4	5	6	7	8
D.O	0,152	0,316	0,397	0,568	0,73	0,802	0,959	1,104
	0,161	0,326	0,408	0,569	0,699	0,841	0,967	1,103
	0,161	0,327	0,413	0,56	0,706	0,84	0,96	1,086

Tableau 9: Les D.O de la courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des tanins condensés (Annexes C)

Tube	1	2	3	4	5	6	7	8
D.O	0,048	0,077	0,108	0,124	0,169	0,306	0,273	0,31
	0,033	0,077	0,124	0,138	0,185	0,218	0,244	0,319
	0,047	0,104	0,153	0,148	0,193	0,244	0,258	0,29

Tableau 10 : la glycémie des rats avant le sacrifice

Rats	Témoin	pre-diabetique	traite per le metformine	traite par l'extrait de rebus
R1	0,87	1,22	1,05	1

R2	0,76	1,33	1.1	1.2
R3	0,77	1,3	1.2	1.19
R4	0,92	1,32	1.15	1.01

Tableau 11 :Les D.O de la courbe d'étalonnage de la réduction de fer

Tube	1	2	3	4	5	6
D .O	1	0,5	0,25	0 ,125	0,0625	0,0312
	0,501	0,396	0,258	0,094	0,084	0,055
	0,715	0,443	0,299	0,128	0 ,115	0,047
	0,508	0,345	0,292	0,118	0,088	0,088

Tableau 12 : les D.O de la courbe d'étalonnage de la vitamin C

	0	2,5	5	10	25	50	100
D .O	0	0,012	0,046	0,124	0,256	0,506	1 ,287

المخلص

يلعب النباتات الطبية دورًا هامًا في اكتشاف الجزيئات العلاجية الجديدة فعالة للغاية ضد العديد من الأمراض. إنها مصدر لا غنى عنه في مجال الطب، وتقدم فرصًا ملموسة للتعامل. وخاصة بالنسبة لعلاج الأمراض المعدية التي هي مجموعة من الاضطرابات المضادة للبينة والفيزيائية المتصلة، والتي تظهر من خلال الجمعية من عدة عوامل الخطر القلبية مثل السمعة المزمنة، والغلوكيميا، والاضطراب السكري (الدرجات العالية المشاركة في *Rubus ulmifolius* Schott. الكولسترول) و ضغط الدم. هذه العملية هي جزء من تقييم النشاط البيولوجي للخلايا من HDL الكوليسترول، والدرجات المنخفضة من LDL من التليغرافيريد و ، هذه الشجرة تلعب دورا هاما في الطب التقليدي بسبب خصائصها العلاجية المختلفة المعترف بها. تم *Rosacea* الوقاية من الاضطرابات المضادة للفيروس، والمعروفة باسم الفراهس الطبيعي، التي تنتمي إلى العائلة إزالة الأوراق عن طريق استنشاق إلى هكسان ثم إلى ميتانول/أستون. انخفاض الفاندة هو 29٪. تم تحديد عدد من الطبقات الفينولية في استخراج (الفينولات الكاملة ، الفلافونوات و التانينات المكسورة) كما هو ، (AIC13) حيث تم تقييم البلاونيويدات باستخدام طريقة الهيدروجين الألومنيوم mg GAE/g MS. و هو Folin-Ciocalteu 136.66 الحال: تم تعيين المحتوى الكامل من البوليفينول باستخدام المفاعل تم تقييم القدرة المضادة للأكسدة من استخراج النباتات لدينا في المستشفى EC/g MS. تم تقييم التانين باستخدام طريقة الفينولين مع نسبة 53.01 ملغ. mg CE/g MS. وتتراوح مستوياتها بنسبة 50.53 ملغ / مل، والذي لا يزال أعلى من كايينين $EC_{50} = 0.789$ ، مع قيمة (FRAP) باستخدام طريقة الحمض النووي وقد تمكننا أيضا من تقييم اختبار السمعة من استخراجنا ، وقد أظهرت النتائج من هذه الدراسة عدم وجود سمعة في الجرعات المختلفة الموصى بها من الاستخراج (25 ملغ ، 50 ملغ و 100 ملغ). وقد أظهرت تقييم وبالتالي ، أظهرت جرعة فيتامين mg. في تركيز *Rubus ulmifolius* 100 في الخنزير التي يتم علاجها مع استخراج النبات antihyperglycemic السكر في الدم في الخنازير بعد 6 أسابيع من التجارب تأثير. في البلاستيك تحسينًا ملموسًا في حالة المضادات الحيوية لدى الخنازير من نفس الفرع المعالجة مع استخراجنا C ، اختبار السمعة، الفيتامين. *Rubus ulmifolius* Schott. (FRAP) استخراج تحت التراجع، المكونات الفينولية، تقليص الحديد: الكلمات المفتاحية

Résumé

Les plantes médicinales jouent un rôle essentiel dans la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques hautement efficaces contre diverses maladies. Elles constituent une source incontournable dans le domaine de la médecine, offrant des possibilités prometteuses de traitement. Notamment pour le traitement de syndrome métabolique qui est un ensemble de troubles métaboliques et physiologiques interconnectés, qui se manifestent par l'association de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'obésité abdominale, l'hyperglycémie, la dyslipidémie (niveaux élevés de triglycérides et de cholestérol LDL, et niveaux bas de cholestérol HDL) et l'hypertension artérielle. Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'évaluation de l'activité biologique des extraits des feuilles de *Rubus ulmifolius* Schott. impliquées dans la prévention du syndrome métabolique, connue sous le nom de mure sauvage appartiennent à la famille des Rosacées, cet arbre joue un rôle important dans la médecine traditionnelle en raison de ses multiples propriétés thérapeutiques reconnues. Les feuilles ont été soumises à une extraction sous reflux dans l'hexane puis méthanol/acétone. Le rendement en extrait est de 29%. La quantification de quelques classes phénoliques dans l'extrait (phénols totaux, flavonoïdes et tanins condensés) a été faite comme suit : la teneur totale en polyphénol a été déterminée en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu, et est de 136.66 mg GAE/g MS. Quant aux flavonoïdes, ils ont été évalués en utilisant la méthode de trichlorure d'Aluminium (AIC13), leur teneur est de 50.53 mg CE/g MS. Les tanins ont été évalués en utilisant la méthode de la vanilline avec une teneur est de 53.01 mg CE/g MS. Le pouvoir antioxydant de notre extrait de plante a été évalué *in vitro* en utilisant la méthode colorimétrique du pouvoir de réduction du fer (FRAP), avec une valeur d' $EC_{50}=0.789$ mg/ml et qui reste supérieure à celle de la catéchine .

Notre étude *in vivo* nous a également permis l'évaluation du test de toxicité de notre extrait, les résultats de cette étude ont montré l'absence de toxicité à différentes doses administrées par voie orale de l'extrait (25 mg, 50 mg et 100 mg). L'évaluation de la glycémie chez les rats après 6 semaines d'expérimentation a permis de mettre en évidence l'effet antihyperglycémiant chez les rats traités par l'extrait de la plante *Rubus ulmifolius* à la concentration de 100mg. Ainsi, le dosage de la vitamine C plasmatique a montré une amélioration significative du statut antioxydant chez les rats du même lot traités avec notre extrait.

Mots clés: extraction Sous reflux, Composés phénoliques, réduction du fer (FRAP), *Rubus ulmifolius* Schott., test de toxicité, vitamine C.

Abstract

Medicinal plants play an essential role in the discovery of new therapeutic molecules that are highly effective against various diseases. They constitute an indispensable source in the field of medicine, offering promising possibilities for treatment. Especially for the treatment of metabolic syndrome which is a set of interconnected metabolic and physiological disorders, manifested by the association of several cardiovascular risk factors such as abdominal obesity, hyperglycemia, dyslipidemia (high levels of triglycerides and LDL cholesterol, and low levels of HDL) and hypertension. This work is part of the assessment of the biological activity of the extracts of the leaves of *Rubus ulmifolius* Schott. involved in the prevention of metabolic syndrome, known as wild mure belonging to the Rosacea family, this tree plays an important role in traditional medicine due to its multiple recognized therapeutic properties. The leaves were submitted to a reflux extraction into hexane and then methanol/acetone. The yield in extract is 29%. The quantification of some phenolic classes in the extract (total phenols, flavonoids and condensed tannins) was done as follows: the total polyphenol content was determined using the Folin-Ciocalteu reagent, and is 136.66 mg GAE/g MS. As for flavonoids, they were evaluated using the aluminium trichloride (AIC13) method, their content is 50.53 mg CE/g MS. Tannins were evaluated using the vanillin method with a content of 53.01 mg CE/g MS. The antioxidant power of our plant extract has been evaluated *in vitro* using the Colorimetric Method of Iron Power Reduction (FRAP), with an EC_{50} value = 0.789 mg/ml and which remains superior to that of catechin.

Our *in vivo* study also allowed us to evaluate the toxicity test of our extract, the results of this study showed the absence of toxicities at different oral doses of the extract (25 mg, 50 mg and 100 mg). Evaluation of blood sugar levels in rats after 6 weeks of experimentation demonstrated the antihyperglycemic effect in rats treated with the extract of the plant *Rubus ulmifolius* at the concentration of 100mg. Thus, plasma vitamin C dosing showed a significant improvement in antioxidant status in rats of the same batch treated with our extract.

Keywords: reflux extraction, phenolic compounds, iron reduction (FRAP), *Rubus ulmifolius* Schott., toxicity test, vitamin C.