



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

UNIVERSITÉ de TLEMCEEN

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

Département de Biologie

Laboratoire des Produits Naturels(LAPRONA)



## MÉMOIRE

Présenté par

**Rahal Assala et Aissani Rania**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

*En Science alimentaire*

Option : Nutrition et Diététique

**Thème :**

**Evaluation de quelques paramètres de stress oxydant chez les rats atteints au syndrome métabolique et traités par l'extrait phénolique des feuilles de *Rubus ulmifolius* Schott**

Soutenu le 12/06/2024, Devant de jury composés de :

*Présidente* : Mme ELHASSAR Radjaa MCB Université de Tlemcen

*Encadrante* : Mme SOUALEM Zoubida MCA Université de Tlemcen

*Examinatrice* : Mme BENGHALEM Ibtissem MCB Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2023/2024

# **REMERCIEMENTS**

*On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donnée la santé et la  
volanté d'entamer et déterminer ce mémoire.*

*Tout d'abord ce travail, ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu  
avoir sans l'aide et l'encadrement de Mme **SOUALEM Zoubida**, on  
la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel et sa  
patience, sa rigueur, et sa disponibilité durant notre préparation de ce  
mémoire.*

*Notre remerciement s'adresse à Mlle **BALI Djihan** pour son aide  
pratique et son soutien moral et ses encouragements.*

Nos remerciements vont également aux membres du jury :

*Mme **EL HASSAR Radjaa** et Mme **BENGHALEM Ibtissem***

*Nos remerciements s'adressent aussi à tous nos professeurs pour leur  
générosité et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré  
leur charge académiques et professionnelles.*

**MERCI**

# DÉDICACE

*Je dédie ce mémoire à mes chers parents qui ont été toujours à mes côtés et m'ont toujours soutenu tout au long de ces longues années d'étude. En signe de reconnaissance, qu'ils trouvent ici, l'expression de ma profonde gratitude pour tout ce qu'ils ont consenti d'efforts et de moyens pour me voir réussir dans mes études*

*À mon tendre époux, Compagnon de route infallible, ta présence réconfortante et ton soutien indéfectible ont été une source intarissable de motivation et de réconfort. Merci d'avoir partagé mes joies et mes peines, mes doutes et mes certitudes. Ta patience et ta compréhension ont adouci les moments les plus ardues. Cette réussite, je la dois aussi à ton amour inconditionnel.*

*Que ce modeste travail soit le témoignage de ma profonde gratitude et de mon amour éternel pour vous.*

**Rania**

# DÉDICACE

*Aux êtres chers qui ont éclairé mon chemin de leur amour inébranlable et de leur soutien sans faille, je dédie ce mémoire à mes parents, mes frères et sœurs, et à ma tante Houaria, je suis infiniment reconnaissant. Mais une dédicace spéciale va à ma meilleure amie Ferdaousse, dont la présence joyeuse et le soutien inégalé ont été mes plus grands atouts. À Ferdaousse, qui a partagé mes rires, séché mes larmes, et marché à mes côtés, je suis profondément reconnaissant.*

*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 à tous qui m'aiment*

**Assala**

# RÉSUMÉ

Le syndrome métabolique est une condition complexe caractérisée par l'obésité, l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'hypertension, et il est associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires et de diabète. Dans le cadre de la valorisation des plantes médicinales et de l'exploration de leurs effets bénéfiques sur la santé, cette étude se concentre sur l'évaluation des paramètres de stress oxydant chez les rats atteints du syndrome métabolique traités par l'extrait phénoliques des feuilles de *Rubus ulmifolius* Schott, appartenant à la famille des Rosacées. Cette plante, également connue sous le nom de ronce commune, joue un rôle important dans la médecine traditionnelle en raison de ses multiples propriétés thérapeutiques reconnues. Les feuilles ont été soumises à une extraction des composés phénoliques sous reflux dans l'hexane puis méthanol/acétone. Le rendement en extrait est de **35.25%**. Par la suite, nous avons induits le syndrome métabolique via un régime riche en fructose (30%) à des rats *Wistar* male, puis traités avec l'extrait de feuilles de *Rubus ulmifolius* Schott sur une période de 6 semaines. Les paramètres de stress oxydant/antioxydant ont été mesurés, incluant les niveaux érythrocytaires de malondialdéhyde (MDA) qui sont de : Témoin :  $3199 \pm 509 \mu\text{mol/L}$ , prédiabétique non traité :  $9471 \pm 2125 \mu\text{mol/L}$ , prédiabétique traité avec méformine :  $3574 \pm 910 \mu\text{mol/L}$ , prédiabétique traité avec l'extrait de *Rubus ulmifolius* Schott :  $4311 \pm 1586 \mu\text{mol/L}$ . Ainsi que la détermination plasmatique de la capacité antioxydante totale (ORAC) avec des valeurs de : Témoin :  $5.064 \pm 0.134 \text{UA}$ , prédiabétique non traité :  $1.985 \pm 0.952 \text{UA}$ , prédiabétique traité avec méformine :  $5.246 \pm 0.646 \text{UA}$ , prédiabétique traité avec l'extrait de *Rubus ulmifolius* Schott :  $6.053 \pm 0.586 \text{UA}$ . Les résultats obtenus mettent en lumière le potentiel thérapeutique de *Rubus ulmifolius* dans la gestion du syndrome métabolique, notamment en atténuant les paramètres du stress oxydatif chez les rats atteints.

**Mots clés :** Syndrome métabolique, stress oxydant, sous reflux, *Rubus ulmifolius* Schott, MDA, ORAC.

# الملخص

المتلازمة الأيضية هي حالة معقدة تتميز بالسمنة وارتفاع مستويات السكر في الدم واضطرابات الدهون وارتفاع ضغط الدم، وهي مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والسكري. في إطار تقدير النباتات الطبية واستكشاف تأثيراتها الإيجابية على الصحة، تركز هذه الدراسة على تقييم معايير الضغط لدى الجرذان المصابة بالمتلازمة الأيضية والتي تم علاجها بمستخلص نبات الزعر البري *Rubus ulmifolius* Schott. يعتبر هذا النبات، الذي ينتمي إلى عائلة الوردية، معروفاً أيضاً باسم الأراك أو الأراك الشائع، دوراً مهماً في الطب التقليدي بسبب خصائصه العلاجية المتعددة المعترف بها. تم تعريض الأوراق لاستخلاص المركبات الفينولية تحت التقطير في الهكسان ثم الميثانول/الأسيتون. كانت نسبة العائد من المستخلص 35.25%. بعد ذلك، تم إحداث المتلازمة الأيضية من خلال نظام غذائي غني بالفركتوز (30%) لدى ذكور الجرذان الويستار، ثم تم علاجها بمستخلص أوراق *Rubus ulmifolius* Schott. لمدة 6 أسابيع. تم قياس معايير الضغط الأوكسدة/المضادة للأوكسدة، بما في ذلك مستويات المالونديالدهيد (MDA) في الكريات الحمراء: المجموعة الضابطة:  $509 \pm 3199 \mu\text{mol/L}$ ، المرضى قبل تلقي العلاج:  $2125 \pm 9471 \mu\text{mol/L}$ ، المرضى المعالجون بالميتفورمين:  $910 \pm 3574 \mu\text{mol/L}$ ، المرضى المعالجون بمستخلص *Rubus ulmifolius* Schott.:  $4311 \pm 1586 \mu\text{mol/L}$  بالإضافة إلى تحديد السعة المضادة للأكسدة (ORAC) في البلازما، بالقيم التالية: المجموعة الضابطة:  $0.134 \pm 5.064$  وحدة دولية، المرضى قبل تلقي العلاج:  $0.952 \pm 1.985$  UA وحدة دولية، المرضى المعالجون بالميتفورمين:  $0.646 \pm 5.246$  UA وحدة دولية، المرضى المعالجون بمستخلص *Rubus ulmifolius* Schott.:  $6.053 \pm 0.586$  UA وحدة دولية. تسلط النتائج الضوء على الفعالية العلاجية المحتملة لـ *Rubus ulmifolius* في إدارة المتلازمة الأيضية، خاصةً من خلال تخفيف معايير الضغط الأوكسدة لدى الجرذان المصابة.

**الكلمات المفتاحية:** متلازمة التمثيل الغذائي، الإجهاد التأكسدي، استخلاص سوكسليت، روبوسأولميفوليوس شوت، MDA، ORAC

# Abstract

The metabolic syndrome is a complex condition characterized by obesity, hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension, and it is associated with an increased risk of cardiovascular diseases and diabetes. In the context of valorizing medicinal plants and exploring their beneficial effects on health, this study focuses on evaluating stress parameters in rats with metabolic syndrome treated with the extract of *Rubus ulmifolius* Schott. Belonging to the Rosaceae family, this plant, also known as common blackberry, plays an important role in traditional medicine due to its recognized therapeutic properties. The leaves were subjected to extraction of phenolic compounds under reflux in hexane and then methanol/acetone. The extraction yield was 35.25%. Subsequently, metabolic syndrome was induced through a fructose-rich diet (30%) in male Wistar rats, then treated with the extract of *Rubus ulmifolius* Schott leaves for a period of 6 weeks. Oxidative stress/antioxidant parameters were measured, including erythrocyte levels of malondialdehyde (MDA), which were as follows: Control group:  $3199 \pm 509 \mu\text{mol/L}$ , untreated prediabetic group:  $9471 \pm 2125 \mu\text{mol/L}$ , prediabetic group treated with metformin:  $3574 \pm 910 \mu\text{mol/L}$ , prediabetic group treated with *Rubus ulmifolius* Schott extract:  $4311 \pm 1586 \mu\text{mol/L}$ . Plasma total antioxidant capacity (ORAC) was also determined, with the following values: Control group:  $5.064 \pm 0.134$  UA, untreated prediabetic group:  $1.985 \pm 0.952$  UA, prediabetic group treated with metformin:  $5.246 \pm 0.646$  UA, prediabetic group treated with *Rubus ulmifolius* Schott extract:  $6.053 \pm 0.586$  UA. The results highlight the therapeutic potential of *Rubus ulmifolius* in managing metabolic syndrome, particularly by attenuating oxidative stress parameters in affected rats.

**Key words :**Metabolic syndrome, oxidative stress, Soxhlet extraction, *Rubus ulmifolius* Schott, MDA, ORAC

# Table de matière :

Remerciements.....	A
Dédicace.....	B
Dédicace.....	C
Résumé.....	D
الملخص.....	E
Abstract.....	F
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des photos	
Liste des abréviations	
Introduction générale.....	1
I.Synthèse bibliographique.....	3
Chapitre 1 : le syndrome métabolique.....	4
1.Historique du Syndrome métabolique : .....	5
2.Définition du syndrome métabolique .....	5
3.Définition des principaux symptômes métaboliques.....	6
3.1.Le diabète : .....	6
•Diabète type 1.....	6
•Diabète type 2.....	7
3.2. L'Obésité.....	8
3.3. La Résistance à l'insuline : .....	8
3.4. La Dyslipidémie : .....	10
•Modification du LDL-cholestérol.....	10
•Modification du HDL-cholestérol.....	10
3.5. L'hypertension artérielle : .....	11
Chapitre 2 :Stress oxydant.....	12
1.Définition :.....	16
2. Origine du stress oxydatif.....	17
2.1. Les radicaux libres.....	18
2.2. Principales espèces réactives de l'oxygène.....	17
2.3. Effets du stress oxydant sur l'organisme .....	17

2.4. Principales affections liées au stress oxydant.....	18
3. Définition des antioxydants .....	18
3.1. Les antioxydants enzymatiques.....	18
3.2. Les antioxydants non enzymatiques.....	18
II. La relation entre stress oxydant et l'obésité : .....	18
Chapitre 03 : Rubus ulmifolius schott .....	20
1.Généralité sur la plante :.....	21
1.1.La famille des Rosacées : .....	21
1.2. Le genre Rubus :.....	21
1.3.Présentation et origine : .....	22
2..Description et classification botanique :.....	23
3.Utilisation thérapeutique : .....	23
4. Composition de Rubus ulmifolius schott.....	24
5.Propriété biologique de Rubus ulmifolius schott.....	24
II. Matériel et méthodes : .....	25
1.Objectif : .....	26
2.Récolte de plante : .....	26
3.Matériel :.....	26
3.1. Préparation des extraits :.....	26
3.1.1 Extraction : .....	26
3.1.2. Calcul de rendement :.....	27
4. Expérimentation animale :.....	27
4.1 Animaux : .....	27
4.2. Induction du syndrome métabolique : .....	27
4.3. Désigne expérimental : .....	28
4.4. Préparation du lysat.....	28
5. Analyse biochimique : .....	29
5.1. Détermination de quelques paramètres du statut oxydant/antioxydant .....	29
5.2. Détermination de la capacité antioxydante totale, ORAC.....	29
III. Résultats et discussion :.....	30
1. Résultats : .....	31
1.1. Calcul de rendement brut :.....	31

1.2. Détermination des paramètres du statut oxydant/antioxydant.....	31
2.1 Détermination plasmatique de la capacité antioxydante totale (ORAC) .....	31
2.2. Détermination érythrocytaire des taux de Malonaldéhyde (MDA).....	32
2. Discussion .....	32
Conclusion .....	35
IV. Références bibliographiques.....	37

# Liste des tableaux

**Tableau 1** :Évaluation plasmatique de la capacité antioxydante totale (ORAC)

**Tableau 2** :Evaluation érythrocytaire des taux de Malonaldéhyde (MDA)

# Liste des figures

**Figure 1** : Schéma général de la possible mise en place du DT2

**Figure 2** : Classification de l'obésité

**Figure 3** : stress oxydatif

**Figure 4** : Design expérimental

**Figure 5** : Les étapes de préparation du lysat

**Figure 6** : Concentration plasmatique de la Capacité Antioxydante Totale (ORAC)

**Figure 7** : Concentrations Érythrocytaires de Malondialdéhyde (MDA)

# Liste des photos

**Photo 01** :Tiges de *Rubus ulmifolius*

**Photo 02** : Feuilles de *Rubus ulmifolius*

**Photo 03** :Fleur de *Rubus ulmifolius*

**Photo 04** : Fruit de *Rubus ulmifolius*

# Liste des abréviations

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

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

**FID** : Fédération internationale du diabète.

**DT2** : Diabète de type 2

**HDL** : Lipoprotéines de haute densité.

**LDL** : Lipoprotéines de petite densité.

**MDA** : Malondialdéhyde sodium dodecyl sulfate.

**TBA** : Acide thiobarbituric acétique

**RNS** : Espèce réactive azotée.

**ROS** : Espèce réactive oxygénée.

**IMC** : indice de masse corporelle

**MHO** : obèses métaboliquement sains

**AGL** : Acide gras libre

**DAG** : Diacylglycérol

**PKC**:Protein kinase C

**IRS**: Insulin Receptor Substrate

**TNF  $\alpha$** :TumorNecrosis Factor  $\alpha$ .

**SOD** : superoxyde dismutase

**Orac** :Oxygen Radical Absorbance Capacity

**TCA** : Acide trichloroacétique.

# I. SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

# ***INTRODUCTION GÉNÉRALE***

**Introduction :**

Le syndrome métabolique est une condition de plus en plus préoccupante aujourd'hui. L'évolution de la société moderne, caractérisée par des habitudes de vie sédentaires et une alimentation souvent déséquilibrée, a fait de cette affection un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. En effet, le syndrome métabolique est étroitement lié à une augmentation de la mortalité due aux complications cardiovasculaires et métaboliques **(Salazar-Gómez et al., 2020)**.

Le syndrome métabolique (MetS) désigne un ensemble de facteurs de risque associés au développement des maladies cardiovasculaires (MCV) et du diabète sucré de type 2 (DT2). Il se caractérise généralement par la présence simultanée de plusieurs anomalies métaboliques telles que l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'insulinorésistance **(Kassi et al., 2011)**.

Le stress oxydatif se caractérise par un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants **(Koechilin-Ramonatxo, 2006)**. Les radicaux libres sont des molécules instables possédant un ou plusieurs électrons non appariés, ce qui les rend extrêmement réactives **(Betterigje, 2000 ; Scott et al., 2020)**.

Le stress oxydatif survient lorsqu'il y a un excès d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (RNS) par rapport aux systèmes de défense antioxydants **(Erika et al., 2018)**. Les sources de ces radicaux libres incluent les rayonnements électromagnétiques, tels que les rayons gamma, et la réduction de l'O<sub>2</sub> **(Betterigje, 2000)**.

Les plantes médicinales et leurs extraits ont démontré des avantages dans le traitement des patients atteints du syndrome métabolique, tout en présentant des effets secondaires minimes **(Arozal et al., 2020)**. Récemment, les métabolites secondaires des plantes ont attiré une attention particulière au sein de la communauté scientifique en raison de leur potentiel dans la prévention et la gestion du syndrome métabolique **(Cicero et Colletti, 2016)**.

*Rubus ulmifolius* Schott, une plante de la famille des Rosacées, est présente dans les régions euro-méditerranéennes et en Asie. En médecine traditionnelle, elle est utilisée pour ses propriétés hypoglycémiantes **(Sher., 2011)**.

Cette étude se divise en trois parties :

La première partie présente une revue bibliographique, abordant les concepts généraux du syndrome métabolique et du stress oxydatif, ainsi qu'une introduction à la plante étudiée (*Rubus ulmifoliusschott*, Famille des *Rosace*).

La seconde partie détaille la méthodologie expérimentale, mettant en lumière le matériel et les méthodes utilisés pour évaluer les deux techniques des paramètres de stress oxydant associés à cette pathologie chez les rats atteints de syndrome métabolique (induit avec le régime à base de fructose) et traités avec l'extrait phénolique de feuilles de *Rubus ulmifoliusschott*.

La dernière partie englobe les résultats et leur discussion. Nous concluons notre étude par une conclusion et une exploration des perspectives futures.

Donc le but de notre travail c'est l'évaluation de quelques paramètres de stress oxydant chez les rats atteints au syndrome métabolique et traités par l'extrait phénolique des feuilles de *Rubus ulmifoliusschott*.

***I. SYNTHÈSE  
BIBLIOGRAPHIQUE***

# **CHAPITRE 1 : LE SYNDROME MÉTABOLIQUE**

## 1. Historique de Syndrome métabolique

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, le médecin et anatomiste italien Morgagni a été parmi les premiers à mentionner le syndrome métabolique. En observant ses patients, il a noté une combinaison d'anomalies métaboliques telles que l'obésité viscérale, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, des niveaux élevés d'acide urique dans le sang et des troubles respiratoires pendant le sommeil **(Enzi et al., 2003)**.

Dans les années 1923, le médecin suédois Eskil Kylin a identifié une association entre l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et l'hyperuricémie, qu'il a décrite comme le "syndrome hypertension-hyperglycémie-hyperuricémie". Bien que le terme "syndrome métabolique" n'ait été introduit que plusieurs décennies plus tard, cette découverte a été une étape importante dans sa compréhension **(Kylin, 1923)**.

En 1927, Gregorio Marañón, considéré comme le fondateur de l'endocrinologie moderne en Espagne, a avancé la théorie selon laquelle l'hypertension artérielle et l'obésité sont des états prédiabétiques, suggérant que la prédisposition constitutionnelle pourrait être responsable de l'association entre diabète, hypertension artérielle et obésité. Il a également souligné l'importance de l'alimentation dans la prévention et le traitement de ces troubles métaboliques **(Crepaldi et Maggi, 2006)**.

## 2. Définition du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique, également connu sous divers noms tels que syndrome dysmétabolique ou syndrome d'insulinorésistance, est désormais principalement désigné sous l'appellation de syndrome métabolique. Malgré sa dénomination unique, il est défini comme un état pathologique caractérisé par la présence de multiples anomalies métaboliques ou facteurs de risque. Ces anomalies comprennent l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral et sous-cutané, la résistance à l'insuline, l'intolérance au glucose, la dyslipidémie avec des taux élevés de triglycérides et des taux bas de cholestérol HDL, ainsi que l'hypertension artérielle. Toutes ces anomalies sont associées à un risque accru de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires **(Capeau et al., 2006)**.

Plusieurs organisations internationales et groupes d'experts, tels que l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le Groupe européen pour l'étude de la résistance à l'insuline (EGIR), le Programme National d'Éducation sur le Cholestérol chez l'Adulte - Panel III (NCEP : ATP III) et la Fédération Internationale du Diabète (FID), ont cherché à unifier les différents paramètres utilisés pour définir le syndrome métabolique (**Kassi et al., 2011**).

### **3. Définition des principaux symptômes du syndrome métabolique**

#### **3.1. Le diabète :**

Le diabète sucré est un syndrome caractérisé par une hyperglycémie chronique, résultant de divers dysfonctionnements physiopathologiques tels que des défauts dans la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas, une sécrétion anormale d'hormones hyperglycémiantes telles que le glucagon et les glucocorticoïdes, ainsi qu'une diminution de l'effet des hormones intestinales (les incrétines) et de la sensibilité à l'insuline au niveau des tissus cibles comme le foie, le tissu adipeux et le muscle (**Gilo et al., 2016**). Les symptômes de l'hyperglycémie chronique comprennent la fatigue, la polyurie, la polydipsie, la perte de poids, parfois la polyphagie, la vision trouble et une susceptibilité accrue aux infections (**Braillard et al., 2017**). Une hyperglycémie sévère est associée à des dommages à long terme sur différents organes du corps, notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (**American Diabetes Association, 2013**).

- **Diabète type 1**

L'une des maladies chroniques les plus préoccupantes chez les enfants et les adolescents est le diabète de type 1 (**Pelicanand et al., 2012**). Cette forme de diabète représente environ 10 % de tous les cas de diabète dans le monde et se caractérise par un dysfonctionnement de la sécrétion d'insuline, entraînant une carence importante en cette hormone hypoglycémiant (insuline) (**Harreiter et Roden, 2019**). Cette déficience en insuline, appelée insulinopénie, est causée par la destruction de plus de 80 % des cellules bêta productrices d'insuline, généralement due à une réaction auto-immune (**figure 01**). Les personnes atteintes de cette maladie dépendent alors de l'insuline exogène pour la vie (**Tenenbaum et al., 2018**).

- **Diabète type 2**

Le diabète de type 2 (DT2) est généralement décrit comme une condition caractérisée par une hyperglycémie persistante à jeun, conduisant à une résistance à l'insuline et à une diminution subséquente de la synthèse et de la libération d'insuline. Après l'installation du DT2, le métabolisme énergétique, en particulier le métabolisme des glucides, subit des changements significatifs. Au niveau hépatique, on observe une synthèse anormale de glycogène, principalement en raison d'une baisse de l'activité de la glycogène synthase et d'une altération de la captation du glucose par le foie, ainsi qu'une augmentation de l'activité de la voie de la néoglucogenèse(Riviere.,2015).

La diminution de la production de glycogène et l'augmentation de la production de glucose contribuent à l'hyperglycémie observée chez les patients diabétiques. Cette hyperglycémie entraîne une résistance à l'insuline, aussi bien chez les humains que chez les animaux. En réponse, il y a une augmentation de la sécrétion et de la synthèse d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas, jusqu'à ce qu'elles s'épuisent. Le DT2 se caractérise alors par une diminution de la masse des cellules  $\beta$ , une réduction de leur activité électrique et une baisse de la sécrétion d'insuline(Riviere., 2015).



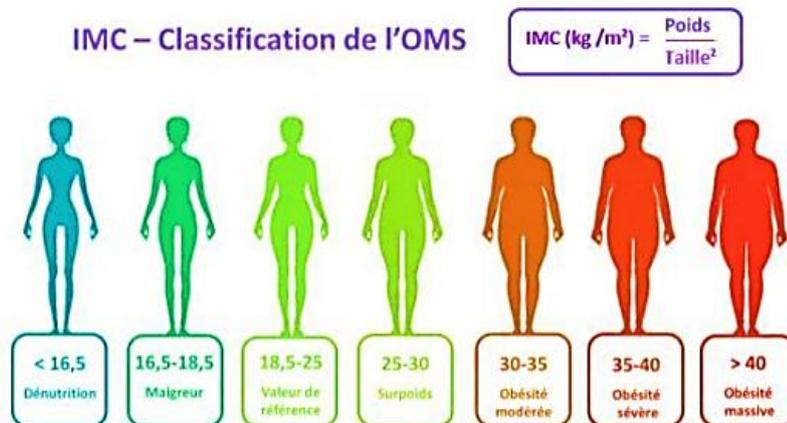
**Figure 01** :Schéma général de la possible mise en place du DT2(Saltiel, 2001).

### 3.2. Obésité

L'obésité est l'un des problèmes de santé publique les plus préoccupants à l'échelle mondiale. Les personnes obèses sans autres troubles métaboliques, à l'exception du surpoids, ont un risque moindre de développer des maladies cardiovasculaires et affichent un taux de mortalité inférieur par rapport à ceux présentant des complications. Elle résulte d'un déséquilibre entre l'apport calorique et la dépense énergétique, favorisant l'expansion du tissu adipeux blanc (Marcelin et al., 2019).

L'obésité est également caractérisée par un excès ou une répartition anormale de la graisse corporelle, ce qui a des répercussions négatives sur la santé. Le degré d'obésité est évalué en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC).

Selon cette théorie, on identifie l'obèse métaboliquement sain (MHO) par opposition à l'obèse non sain. Les perturbations métaboliques liées à l'obésité sont connues pour être associées au stress oxydatif, au diabète de type 2, aux maladies cardiovasculaires, à l'inflammation et au cancer (Jakubiak et al., 2021).



**Figure 02:** Classification de l'obésité (Organisation Mondiale de la Santé, 2020)

### 3.3.La résistance à l'insuline :

L'insuline est une hormone hypoglycémisante produite sous forme de pro-insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans dans le pancréas. L'insuline mature se compose de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A (21 acides aminés) et la chaîne B (30 acides aminés), reliées par deux ponts disulfures. Sa sécrétion est principalement régulée par la concentration de glucose dans le plasma. Elle intervient dans divers mécanismes métaboliques,

principalement en contrôlant la capture et l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques via des transporteurs passifs de glucose.

Cet effet hypoglycémiant est facilité par la capacité de l'insuline à inhiber la néoglucogenèse et la glycogénolyse, tout en stimulant la glycogénèse hépatique. Ces actions sont contrées par des hormones hyperglycémiantes, telles que le glucagon, produit par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans du pancréas, qui s'opposent à l'insuline. De plus, l'insuline exerce un effet antilipolytique au niveau des adipocytes (**Manganiello et al., 1991**). Lorsque l'action de l'insuline est défaillante, il en résulte un hyperinsulinisme à jeun pour maintenir l'euglycémie. La résistance à l'insuline est en partie attribuable à des facteurs génétiques innés(**Bogardus et al., 1989**).

Et à des facteurs acquis associés au mode de vie occidental, tels que le manque d'activité physique et la sédentarité. En effet, il est bien connu que l'activité physique améliore la sensibilité à l'insuline(**Perseghin et al., 1996**).

L'obésité favorise la résistance à l'insuline. Les acides gras libres (AGL) sont libérés en grande quantité dans la circulation sanguine à partir du tissu adipeux hypertrophié et insulino-résistant, et leur élimination est réduite(**Bjorntorp et al., 1969**). Ce qui entraîne une augmentation des taux d'AGL circulants chez les personnes obèses. Ces AGL élevés contribuent à la résistance à l'insuline dans les muscles squelettiques (**Boden et al., 1994**). Tandis que leur diminution l'améliore (**Santomauro et al., 1999**).

Les acides gras libres (AGL) favorisent la résistance à l'insuline dans le foie en inhibant l'action anti-glycogénolytique de l'insuline, ce qui augmente la production de glucose par le foie(**Boden et al., 2002**). Ils favorisent l'accumulation de lipides à l'intérieur des cellules, ce qui est lié à la résistance à l'insuline dans les muscles squelettiques et au dysfonctionnement des cellules bêta(**Schaffer, 2003**).

En effet, les AGL pénètrent facilement dans la cellule et leur accumulation entraîne une augmentation de leur ré-estérification en triglycérides ainsi qu'une hausse de la production de diacylglycérols (DAG). Ces DAG activent la protéine kinase C (PKC), ce qui réduit la phosphorylation des InsulinReceptorSubstrate (IRS-1/2) et diminue ainsi la capture de glucose(**Boden, 2008**). Enfin, les AGL réduisent la transcription des gènes codant pour GLUT4 et diminuent la stabilité de leur ARNm(**Armoni et al., 2005 ; Long and Pekala, 1996**). Cependant, il est important de noter que l'augmentation des AGL provoque

paradoxalement une sécrétion compensatoire d'insuline et une diminution de sa clairance pour maintenir l'euglycémie. Seules les personnes dont cette compensation est insuffisante deviennent hyperglycémiques, ce qui explique pourquoi seulement 50% des obèses insulino-résistants développent un diabète de type 2 (**Boden, 2005**).

### **3.4.La dyslipidémie :**

- **Modification du LDL-cholestérol :**

Bien que les taux plasmatiques de LDL semblent être normaux chez les patients atteints de SEP, les particules de lipoprotéines de basse densité de ces patients présentent des anomalies qualitatives qui peuvent jouer un rôle crucial dans le développement de l'athérosclérose et augmenter le risque d'événements coronariens. En effet, chez ces patients, les petites particules de LDL riches en triglycérides prédominent. Ces particules s'accumulent préférentiellement dans les macrophages, favorisant la formation de cellules spumeuses. Elles possèdent une capacité oxydative accrue et une plus grande affinité pour les protéoglycanes de l'intima, facilitant ainsi leur rétention sur la paroi artérielle. De plus, elles réduisent la vasodilatation endothéliale induite par l'acétylcholine (**Vergès, 2007**).

- **Modification du HDL-cholestérol :**

La diminution des taux plasmatiques de HDL-cholestérol dans le cadre de la SEP semble être fortement associée à l'hypertriglycéridémie et à l'obésité. Cette diminution est liée à une augmentation du catabolisme du HDL, partiellement due à une activité accrue de la lipase hépatique, l'enzyme responsable du catabolisme du HDL. L'augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides observée dans la SEP favorise le transfert des triglycérides vers les HDL via la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), ce qui enrichit ces particules en triglycérides, les rendant ainsi d'excellents substrats pour les enzymes hépatiques et augmentant leur catabolisme. En outre, la réduction des taux plasmatiques d'adiponectine peut également accélérer directement le catabolisme des HDL. Une corrélation très forte a été observée entre le catabolisme de l'Apo A-1 des HDL et les taux plasmatiques d'adiponectine, indépendamment de l'adiposité abdominale, de la sensibilité à l'insuline, de l'âge, du sexe et des taux plasmatiques de lipides. Selon une étude, la diminution du taux de HDL-cholestérol peut être expliquée par une réduction de 43 % des taux plasmatiques d'adiponectine et un enrichissement de 19 % du HDL-cholestérol en triglycérides (**Goya Wannamethee et al., 2005 ; Olofsson et al., 2000 ; Hart et al., 2005**).

### **3.5.L'hypertension artérielle :**

Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour relier la résistance à l'insuline et l'hypertension, mais leur importance clinique reste sujette à débat. L'insuline exerce des effets vasodilatateurs et influence la réabsorption du sodium au niveau des reins. On a avancé l'hypothèse que dans le contexte de la résistance à l'insuline, l'effet vasodilatateur est compromis tandis que l'effet rénal est préservé. Les adipocytes produisent de l'angiotensinogène et ont la capacité de le convertir en angiotensine II. Cette production est accrue chez les patients obèses et est stimulée par le  $TNF\alpha$ , ce qui peut contribuer à l'élévation de la pression artérielle. De plus, les acides gras libres peuvent induire une vasoconstriction(Pausova, 2006 ; Cameron et al., 2004).

En outre, l'insuline stimule l'activité du système nerveux sympathique, et cette réponse est maintenue chez les patients présentant une résistance à l'insuline. Cependant, l'impact de la résistance à l'insuline sur l'hypertension dans le cadre du syndrome métabolique demeure limité(Fan , 2008).

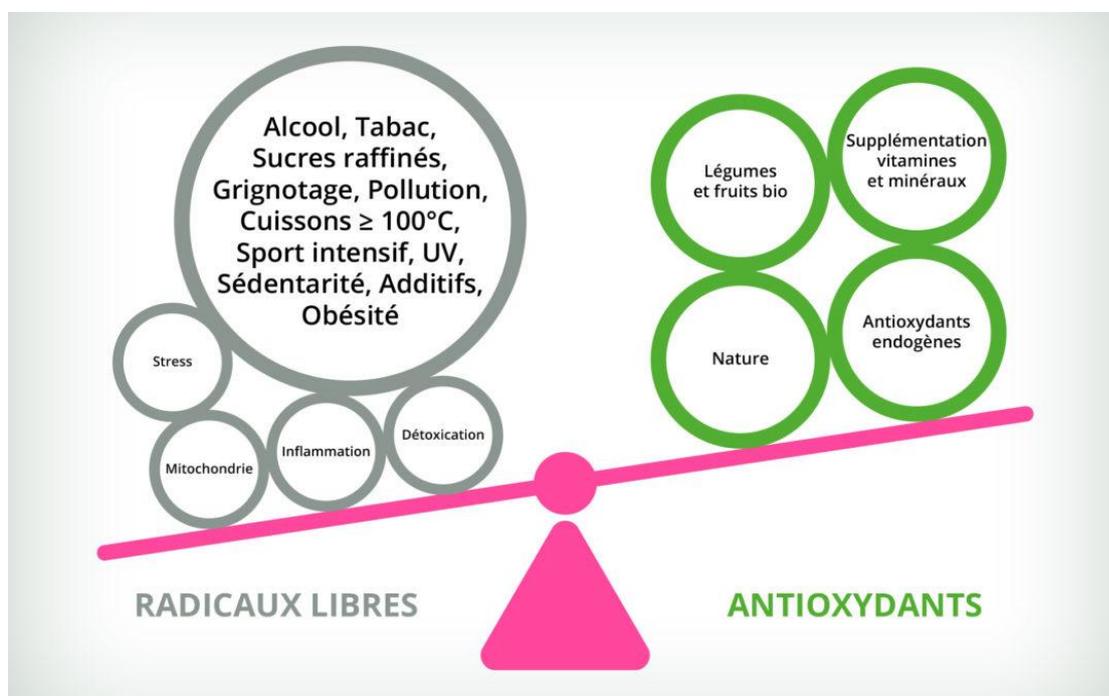
# **CHAPITRE 2 : STRESS OXYDANT**

## I. Stress oxydatif :

### 1. Définition :

Le stress oxydatif est une conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres (RL) et les capacités antioxydantes cellulaires (**Schlienger, 2018**). La mesure de l'activité des enzymes liées au stress oxydatif est complexe en raison de la présence d'oxygène dans l'environnement (**Baudin, 2020**). Effectivement, le stress oxydatif représente toutes les agressions subies par les composants cellulaires de la part des substances réactives dérivées de l'oxygène (figure 03).

Le stress oxydatif englobe les dommages causés aux cellules de notre corps par des molécules oxydatives. Ces altérations cellulaires précoces contribuent au vieillissement prématuré et pourraient être liées à diverses maladies (**Berdoulat, 2020**).



**Figure 03** : stress oxydatif (Berdoulat,2020)

## **2. Origine du stress oxydatif :**

### **2.1. Les radicaux libres :**

Les radicaux libres sont des atomes ou groupes d'atomes avec un électron non apparié sur leur orbitale externe, les rendant très réactifs et capables de s'associer avec des électrons d'autres composés, induisant ainsi leur oxydation, ce qui les qualifie d'oxydants (**Duračková et al., 2008; Oubane, 2017**).

Les radicaux libres sont générés au sein de la cellule, via des mécanismes multiples et variés (**Hokayem et al., 2012**).

On classe les composés oxydants issus de la réduction de l'oxygène respiratoire en deux catégories :

- Les radicaux libres primaires dérivent directement de l'oxygène par une réaction de réduction.
- Les radicaux libres secondaires résultent de l'interaction des radicaux libres primaires avec des composés biochimiques cellulaires.

Ces deux types de radicaux libres sont regroupés sous le terme d'espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS en anglais) (**Mongens, 2013**).

### **2.2. Principales espèces réactives de l'oxygène ERO :**

Les espèces réactives de l'oxygène peuvent se présenter sous forme radicalaire (comme les radicaux libres d'oxygène) ou non radicalaire (incluant certains dérivés oxygénés réactifs ne possédant pas d'électron célibataire) (**Guillouty, 2016**).

### **2.3. Effets du stress oxydant sur l'organisme**

À des concentrations élevées, toutes les espèces réactives de l'oxygène sont très nuisibles pour les organismes. Elles peuvent entraîner la peroxydation des lipides, l'oxydation des protéines, des dommages aux acides nucléiques, l'inhibition des enzymes, l'activation de la voie de mort cellulaire programmée (l'apoptose) et finalement, la mort cellulaire (**Madkour, 2020**).

### **2.4.Principales affections liées au stress oxydant**

Le stress oxydatif joue un rôle dans de nombreuses maladies, soit en tant que déclencheur, soit en contribuant aux complications de leur évolution (**Bennamara, 2017**).

### **3. Définition des antioxydants**

Les antioxydants sont des substances capables de protéger les systèmes biologiques en réduisant ou en inhibant l'oxydation naturelle ou induite (**Leverve, 2009**).

#### **3.1.Les antioxydants enzymatiques :**

Les antioxydants endogènes comprennent trois enzymes : la SOD, la GPX et la catalase. Ces enzymes agissent de manière complémentaire pour neutraliser la cascade des radicaux libres, en commençant par le superoxyde, et finalement en produisant de l'eau et de l'oxygène moléculaire(**Bouguerne et al., 2019**).

#### **3.2.Les antioxydants non enzymatiques :**

Les antioxydants d'origine exogène ont la capacité de produire des substances biologiquement actives qui neutralisent ou réduisent les dommages causés par les radicaux libres. Ils sont introduits dans l'organisme par l'alimentation ou par des compléments alimentaires, tels que les vitamines (vitamine C, vitamine E), les caroténoïdes et les polyphénols (**Tappy, 2020**).

## **II. Relation stress oxydatif et syndrome métabolique**

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre dans la balance pro-oxydants/antioxydants en faveur des premiers. Plusieurs causes peuvent en être à l'origine : une surproduction de radicaux libres d'origine endogène, une exposition environnementale à des agents pro-oxydants, ou encore un déficit en antioxydants au niveau de l'alimentation. Son implication dans de multiples pathologies, et notamment les désordres métaboliques, a été rapportée dans la littérature scientifique. C'est donc face à ce récent engouement pour le stress oxydant, que des sociétés proposent désormais au grand public d'effectuer un bilan oxydatif complet. Par

ailleurs, la prévalence du syndrome métabolique (association d'hypertension artérielle, d'hyperglycémie à jeun, d'une dyslipidémie, et d'une obésité) est élevée dans les pays industrialisés, ce qui s'explique notamment par notre nouveau mode de vie (sédentarité, augmentation des apports caloriques, perte de la qualité nutritive des aliments, baisse des apports en antioxydants...). Les risques associés à ce syndrome sont nombreux (cancers, cardiovasculaire) : des politiques de santé publique comme le Plan National Nutrition Santé ont donc été mises en place. Le pharmacien d'officine, de part sa proximité avec sa patientèle, a un véritable rôle de conseil et de prévention à jouer. Un des objectifs de cette thèse est d'apporter une aide à ce professionnel de santé dans sa pratique professionnelle, par le biais notamment de fiches conseils sur l'alimentation méditerranéenne, les antioxydants, et la dispensation de compléments alimentaires contenant des antioxydants(**Tsiairas, 2018**).

**CHAPITRE 03 : *RUBUS***  
***ULMIFOLIUS* SCHOTT**

## 1. Généralité sur la plante :

### 1.1. La famille des Rosacée :

La famille des Rosacées est cruciale sur le plan économique dans les régions tempérées, comptant plus de 100 genres et environ 3000 espèces. Les fruits des Rosacées renferment des composés phytochimiques tels que les flavonoïdes et les composés phénoliques, qui sont des sources importantes de nutrition humaine. Ces composés pourraient jouer un rôle crucial dans la promotion de la santé et offrir des avantages potentiels dans la prévention des maladies.(Akhtar, 2017).



**Photo 01 :** Tiges de *Rubus ulmifolius*

**Photo 02 :** Feuilles de *Rubus ulmifolius*

### 1.2.Le genre Rubus :

Le genre Rubus englobe les mûres, les framboises et leurs hybrides, et est communément désigné sous le nom de ronces. Il se divise en trois sous-genres distincts.

Le premier sous-genre, appelé *Idaeobatus*, comprend les framboises caractérisées par leurs fruits rouges, couverts de nombreux poils courts.

Le deuxième sous-genre, nommé *Cylactis*, se compose de petits Rubus produisant des fruits rouge vif avec peu de drupéoles (petites boules formant le fruit), tous lisses. Enfin, le

troisième sous-genre, connu sous le nom de *Rubus*, engendre ce que nous appelons communément les mûres (Folta et Gardiner, 2009; Hummer, 2010).



**Photo 03** : fleur de *Rubus ulmifolius* **Photo 04** : Fruit de *Rubus ulmifolius*

### 1.3. Présentation et origine :

*Rubus ulmifolius*, une plante de la famille des Rosacées, est communément appelé mûrier sauvage ou mûrier à feuilles d'orme. C'est un arbuste persistant largement répandu à la fois dans les environnements sauvages et cultivés, présent en Europe, en Asie, en Afrique du Nord, ainsi qu'en Amérique du Nord. Il prospère dans diverses régions du globe, incluant des pays d'Amérique du Sud tels que le Brésil (Martins et al., 2014).

À la différence de la plupart des espèces européennes, *Rubus ulmifolius* est sexuée, ce qui entraîne une importante variabilité morphologique (Ferrez, 2019).

Les mûres produites par cette espèce sont comestibles et se présentent sous forme d'agrégats globuleux. Elles ont une saveur acidulée et prennent une coloration noire à maturité. (D'Agostino et al., 2015).

La flore européenne de *Rubus* est principalement composée de polyploïdes. En tant que plus grand genre de la famille des Rosacées, *Rubus* englobe plusieurs espèces de baies (Schulz, 2019).

## 2. Description et classification botanique :

*Rubus ulmifolius* est un arbuste sarmenteux qui forme des fourrés épineux impénétrables. Les tiges se développent sur une période de deux ans. Ce n'est qu'au cours de la deuxième année que les tiges produisent des inflorescences pendant l'été produisant ensuite le fruit composé de segments charnus comportant tous une graine (Massonet al., 2014). Cette plante est extrêmement variable, souvent avec une stature fortement arquée et robuste, capable de former des buissons denses et étendus.

\***Feuilles** la plupart à 5 folioles (très rarement à 4 ou 3 folioles) pédalées ou digitées (Ferrez, 2015).

\***Fleurs** généralement roses et parfois d'un rose profond, ainsi que les styles, qui sont rougeâtres au moins à leur base, sont des caractéristiques diagnostiques distinctives (Ferrez, 2019). Les sépales sont réfléchis, de couleur gris-blanc avec une courte toment site, et dépourvus d'aiguillons. Les pétales sont généralement d'un rose-rouge violacé, parfois rose pâle ou blancs, mais cela reste rare. (Ferrez, 2015).

## 3. Utilisation thérapeutique :

Dans les médecines traditionnelles italiennes, *Rubus ulmifolius* a été employé pour traiter diverses affections telles que les ulcères, les abcès, les furoncles, les yeux rouges, les troubles vaginaux, les inflammations intestinales, la diarrhée et les hémorroïdes. De plus, cette plante est utilisée pour ses propriétés hypoglycémiques et antipyrétique (Ali et al., 2017).

Les feuilles de ronce sont reconnues pour leur forte astringence et peuvent être utilisées pour traiter les aphtes et renforcer les gencives. Leur décoction est efficace pour arrêter la diarrhée et apaiser les hémorroïdes. En infusion ou en gargarisme, elles sont employées pour soulager la toux, les maux de gorge et les affections buccales. Elles sont également recommandées en infusion pour les leucorrhées, le diabète, les hémorragies et les problèmes de lithiase. En application externe, elles sont utilisées pour traiter les aphtes, les gingivites, les pharyngites et les plaies (Souilah, 2018).

#### 4. Composition de *Rubus ulmifoliusschott*

*Rubus ulmifolius* est réputé pour contenir des acides phénoliques et des flavonoïdes. Parmi ses principaux composés figurent l'acide caféique, l'acide férulique, la quercétine-3-O-glucuronide, le kaempférol-3-O- $\beta$ -D-glucuronide, l'acide gallique et le tilliéroïse(Panizzi et al., 2002),et l'acide ellagique(Martini et al.,2009).

De plus, *Rubus ulmifolius* renferme des acides organiques, de l'acide ascorbique, des huiles volatiles et des tanins(Wada et Ou, 2002).

Les feuilles de *R. ulmifolius* présentent le kaempférol 3-O-rutinoside et la naringénine comme principaux composés phénoliques(Tabarki et al., 2017).

#### 5. Propriété biologique de *Rubus ulmifolius schott*:

Les fruits sauvages de la région méditerranéenne sont reconnus pour leur richesse en antioxydants, ce qui en fait une ressource attrayante pour les nutraceutiques, les compléments alimentaires et les aliments fonctionnels. Parmi ces fruits, ceux de *Rubus ulmifolius* Schott se distinguent par leur potentiel élevé en composés bioactifs aux propriétés antioxydantes(Ruiz-Rodríguez et al., 2014).

Les fruits de mûre sont source importante de composés phénoliques, les tanins et les flavonoïdes

Les anthocyanes et les ellagitanins, Ces composés photochimiques naturels présentent un large

Gamme d'effets comprenant des activités biologiques notamment antioxydantes, anticancérigènes, anti-inflammatoires, antibactériennes, antimicrobiennes, hypoglycémiques(Ahmad et al.,2015 ;Reidel et al., 2016).

## **II. MATÉRIEL ET MÉTHODES :**

## **1. Objectif :**

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

Une procédure d'extraction a été réalisée afin d'obtenir un extrait concentré à partir de matière végétale. Ensuite, une étude expérimentale impliquant des animaux a été menée.

À l'issue de cette étude animale, les rats ont été sacrifiés. Des prélèvements sanguins ont alors permis de mesurer les concentrations plasmatiques et érythrocytaires des marqueurs suivants :

- ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) : évaluation de la capacité antioxydante totale.
- MDA (Malondialdéhyde) : marqueur du stress oxydatif.

Ces analyses sur les échantillons sanguins des rats ont été effectuées afin d'évaluer l'impact de la condition expérimentale testée sur le statut antioxydant et le niveau de stress oxydatif chez ces animaux.

## **2. Récolte de la plante :**

Les feuilles de *Rubus ulmifoliusschott* ont été récoltées de la région de Tlemcen en juin 2022. Elles ont été broyées, maintenues dans des bocaux en verre hermétiquement fermés à température ambiante pour les analyses ultérieures.

## **3. Matériel :**

### **3.1. Préparation des extraits :**

#### **3.1.1. Extraction :**

L'extraction des composés de la matière végétale a été réalisée par la méthode d'extraction sous reflux. Dans un premier temps, 3 grammes de matière végétale séchée ont subi une extraction à l'hexane (150 ml) pendant 1 heure sous reflux.

Le mélange obtenu a ensuite été filtré pour récupérer le marc résiduel. Une seconde extraction du marc a été effectuée en utilisant un mélange méthanol/acétone (70:30 v/v)

également sous reflux durant 1 heure. L'extrait résultant a été filtré sur papier filtre pour éliminer les impuretés.

L'étape suivante a consisté à évaporer l'extrait dans un rotavapor à 45°C, permettant d'éliminer le solvant et de récupérer un résidu concentré en composés d'intérêt. Ce résidu a finalement été conservé à 4°C pour préserver sa stabilité en vue d'analyses ultérieures.

Cette méthodologie par extraction sous reflux successive, suivie d'une évaporation sous vide, permet d'obtenir un extrait végétal concentré et enrichi en composés pour des études approfondies.

### **3.1.2. Calcul de rendement :**

Le rendement de l'extraction des feuilles de *Rubus ulmifolius* Schott est donné par la formule suivante:

$$\text{Rdt \%} = \left[ \frac{P1 - P2}{P3} \right] \times 100.$$

P1 : Poids du ballon après évaporation.

P2 : Poids du ballon vide.

P3 : Poids de la matière végétale sèche de départ.

## **4. Expérimentation animale :**

### **4.1. Animaux :**

Les études ont été réalisées sur des rats mâles de souche Wistar pesant  $150 \pm 10$  g. L'utilisation de rats mâles a permis d'éviter la variabilité liée au sexe.

Les animaux ont été placés par groupe de 4 dans des cages, avec une température contrôlée à  $21 \pm 1^\circ\text{C}$  et une humidité relative de 55%.

### **4.2. Induction du syndrome métabolique :**

Un modèle de rat nourri avec un régime enrichi en fructose (30% dans l'eau de boisson pendant 6 semaines) a été utilisé pour induire un syndrome métabolique, selon la méthode de **Ramirez-Higuera et al. (2019)**. Ce régime induit une insulino-résistance, une intolérance au glucose avec hyperglycémie, une dyslipidémie et une hypertension, caractéristiques du syndrome métabolique.

Un lot de 16 rats *Wistarmâles* a été placé par groupe de 4 dans des cages à  $21 \pm 1^\circ\text{C}$ , avec un cycle lumière/obscurité de 12 h. Ils ont reçu un régime standard et de l'eau ad libitum. Toutes les procédures animales ont été réalisées conformément aux directives. Après une semaine d'acclimatation avec alimentation et accès à l'eau libre, l'induction a été réalisée. Le poids des animaux, la consommation alimentaire et hydrique ont été mesurés régulièrement.

#### 4.3..Désigne expérimental :

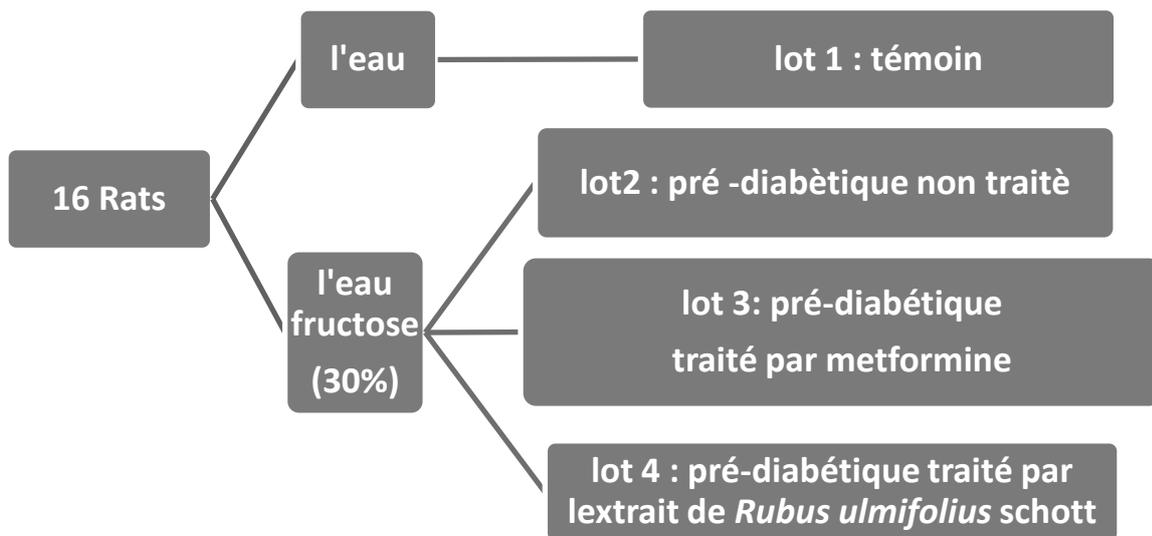
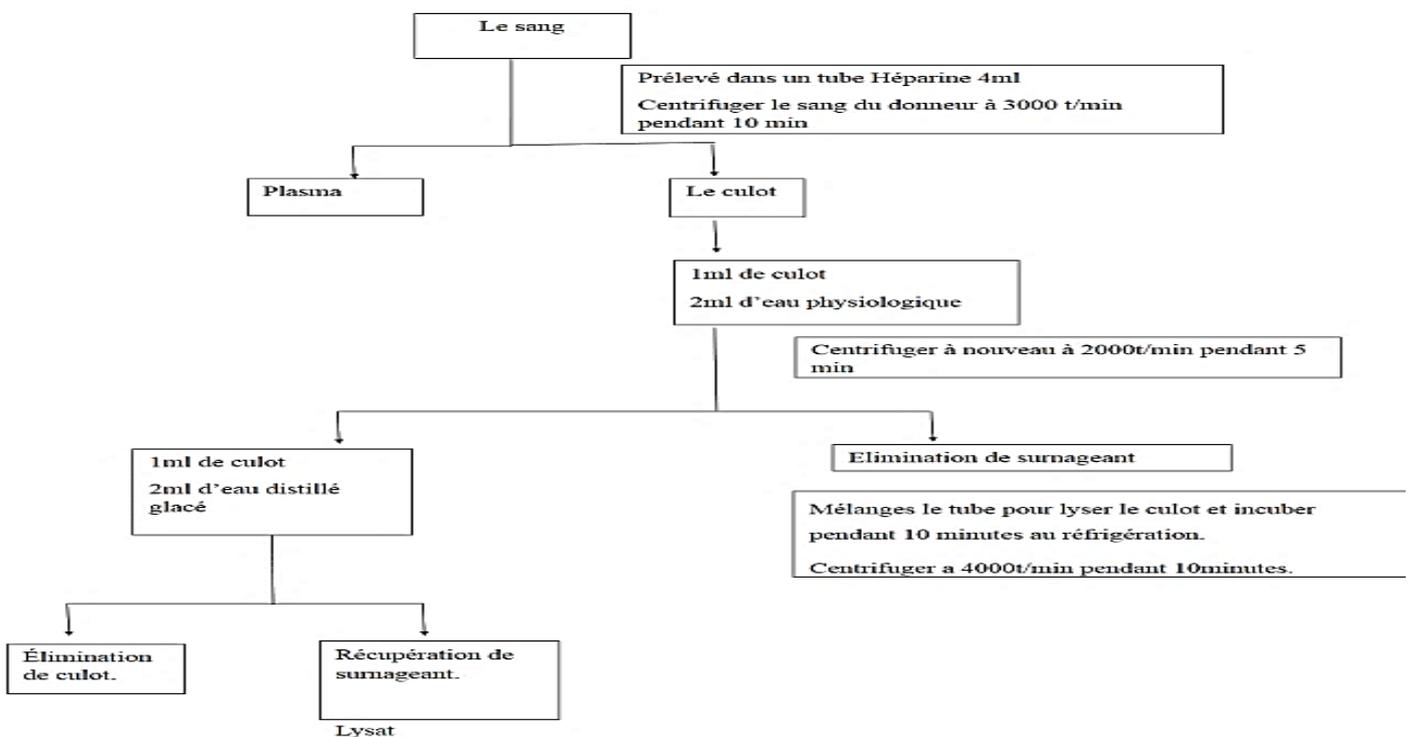


Figure 4 : Design expérimental

#### 4.4.Préparation du lysat



### Figure 5 : Les étapes de préparation du lysat.

#### 5. Analyse biochimique :

##### 5.1. Détermination de quelques paramètres du statut oxydant/antioxydant

- **Détermination de la capacité antioxydante totale(ORAC) :**

Le pouvoir antioxydant total du plasma, c'est à dire sa capacité à absorber les radicaux oxygénés libres (ORAC) est déterminé par une méthode basée sur le suivi en fonction du temps de l'hémolyse des globules rouges induite par un générateur de radicaux libres. Il s'agit de soumettre une suspension d'hématies à une agression radicalaire dans des conditions strictement contrôlées et standardisées. Tous les systèmes enzymatiques et chimiques de l'échantillon se mobilisent pour protéger l'intégrité des cellules jusqu'à leur lyse. Ainsi, l'hémolyse se fait graduellement en fonction du temps. La mesure de l'augmentation de l'absorbance à 450 nm permet de suivre la cinétique de l'hémolyse toutes les 5 minutes. L'addition d'une quantité déterminée d'un antioxydant, vitamine E (trolox) ou vitamine C (acide ascorbique) permet de neutraliser une quantité de radicaux libres dans le milieu d'incubation et permet donc la protection des globules rouges contre l'attaque des radicaux libres et l'hémolyse. La courbe cinétique de la lyse de globules rouges est donc déviée et un décalage de la courbe est observé en fonction du temps. Le plasma contient plusieurs systèmes de défenses antioxydantes et permet aussi la protection des globules rouges contre l'attaque radicalaire. En présence du plasma, un décalage de la courbe de la cinétique d'hémolyse des globules rouges est aussi observé. Le pouvoir antioxydant total du plasma représente donc la capacité du plasma à neutraliser les radicaux libres générés in vitro (ORAC) et donc à freiner l'hémolyse des globules rouges attaqués, donc indirectement ralentir l'augmentation de la densité optique à 450 nm. Afin de permettre une quantification de ce pouvoir antioxydant total, l'utilisation des antioxydants purifiés (trolox, vitamine C) à concentration connue permet l'étalonnage. Ainsi, une unité ORAC correspond à la surface de protection donnée par 2  $\mu$ M Trolox ou 2  $\mu$ M vitamine C (concentration finale) (**Blache et Prost, 1992**).

L'ORAC de chaque échantillon est calculé en mesurant la surface nette de protection sous la courbe cinétique de l'hémolyse. Ainsi:

$$\text{ORAC} = S_{\text{blanc}} - S_{\text{échantillon}} / S_{\text{blanc}} - S_{\text{Antiox.}}$$

Où S : aire sous la courbe cinétique de l'hémolyse.

Antiox: trolox (1 uM) ou vitamine C (2uM).

En utilisant les densités optiques obtenues par lecture à 450 nm en fonction du temps, l'ORAC de chaque échantillon est calculé de la façon suivante :

$$\text{ORAC échantillon} = \frac{\text{Moyenne (DO blanc - DO échantillon) } t_i}{\text{Moyenne (DO blanc - DO étalon) } t_i}$$

Avec:

(DO)  $t_i$  = densité optique lue à 450 nm à différents temps.

- **Dosage de Malondialdéhyde (MDA) :**

Le Malondialdéhyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en deux molécules de TBA et une molécule de MDAL'absorption intense de ce chromogène se fait à 532 nm. La concentration en MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA.

( $E=1,56 \cdot 10^5 \text{ l.l.cm}^{-1}$  à 532 nm)

Le dosage du Malondialdéhyde érythrocytaire se fait selon la méthode utilisée pour le MDA plasmatique. Dans ce cas, à la place du plasma, le lysat est utilisé pour le dosage du MDA en présence de l'acide thiobarbiturique (TBA) (Nourooz-Zadeh et al, 1996)..

# **III. RÉSULTATS ET DISCUSSION :**

**1. Résultats :**

**1.1. Calcul de rendement brut :**

La préparation des extraits à partir de la partie aérienne de *Rubus ulmifoliusschott* et plus précisément les feuilles de cette dernière a été effectuée par l'extraction consécutive 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.

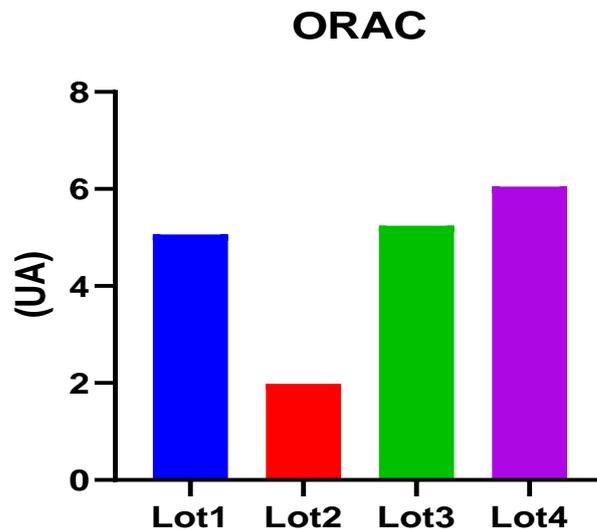
Le rendement obtenu par notre étude par les solvants cités précédemment est de **35.25%**.

**1.2. Détermination des paramètres du statut oxydant/antioxydant :**

**2.1. Détermination plasmatique de la capacité antioxydante totale (ORAC) :**

**Tableau 01 :** Évaluation plasmatique de la capacité antioxydante totale (ORAC)

	<b>Témoin</b>	<b>Pré diabétique</b>	<b>Prédiabétique traité avec méformine</b>	<b>Prédiabétique traité avec extrait de <i>Rubus ulmifoliusschott</i></b>
<b>ORAC(UA)</b>	<b>5.064±0.134</b>	<b>1,985±0.952</b>	<b>5,246±0.646*</b>	<b>6,053±0.586*</b>

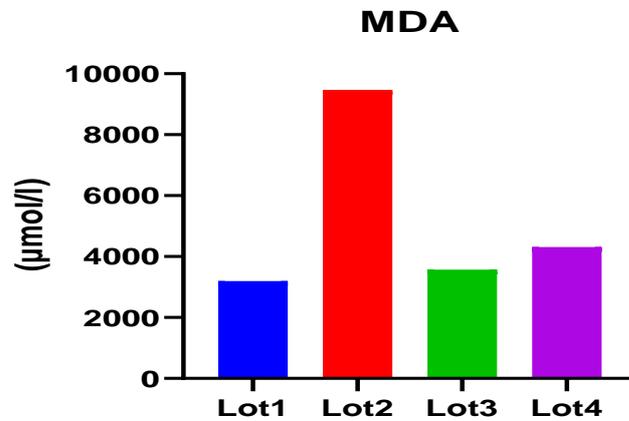


**Figure 6 :** concentration plasmatique de la Capacité Antioxydante Totale (ORAC)

**2.2. Détermination érythrocytaire des taux de Malonaldéhyde (MDA) :**

**Tableau 02 :** Evaluation érythrocytaire des taux de Malonaldéhyde (MDA)

	<b>Lot1 : Témoin</b>	<b>Lot2 : Pré- diabétique</b>	<b>Lot3 : Pré- diabétique traité avec metformine</b>	<b>Lot4 : Pré-diabétique traité avec extrait de <i>Rubus ulmifolius</i>schott</b>
<b>MDA (µmol/l)</b>	<b>3199±509</b>	<b>9471±2125</b>	<b>3574±910*</b>	<b>4311±1586*</b>



**Figure 7 :** Concentrations Érythrocytaires de Malondialdéhyde (MDA).

**2. Discussion :**

Le syndrome métabolique représente un défi majeur pour la santé publique en raison du risque accru de développer des pathologies graves telles que les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2. Cette condition complexe se caractérise par un ensemble de facteurs de risque métaboliques interconnectés, notamment l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'hyperglycémie et l'insulinorésistance. L'un des mécanismes clés impliqués dans la physiopathologie du syndrome métabolique est le stress oxydatif, résultant d'un déséquilibre entre la production d'espèces pro-oxydantes et les défenses antioxydantes de l'organisme.

Dans le cadre de cette étude, nous avons évalué certains paramètres du stress oxydatif chez des rats atteints du syndrome métabolique, après les avoir traités avec un extrait phénolique des feuilles de *Rubus ulmifolius* Schott, une plante de la famille des Rosacées. Préalablement, nous avons procédé à l'extraction des composés phénoliques à partir de la partie aérienne de

cette plante, en utilisant différents solvants organiques. Dans un premier temps, l'hexane, un solvant apolaire couramment employé pour l'extraction des graines oléagineuses, a été mis en œuvre. Ensuite, nous avons utilisé un mélange de méthanol et d'acétone, deux solvants polaires permettant une extraction efficace des composés phénoliques. Les résultats ont révélé un excellent rendement d'extraction de 35,25% pour la partie aérienne de la plante avec le mélange méthanol/acétone.

Nos résultats montrent que les extraits bruts obtenus à partir de *Rubus ulmifolius* présentaient des rendements élevés. Ces résultats sont nettement supérieurs à ceux trouvés par **Marhoun et Boulbtina** en 2017 sur le même genre de plante *Rubus fruticosus*, qui ont obtenus des rendements de 33,65% pour l'extrait hydro-acétonique et 27,15% pour l'extrait hydro-acéto-méthanolique. De même nos résultats restent supérieurs à ceux trouvés par **Asnaashari et al.** en 2014 sur *Rubus ulmifolius* Schott.

Ces résultats témoignent de l'efficacité de notre protocole d'extraction, permettant d'obtenir des rendements élevés en composés phénoliques à partir de *Rubus ulmifolius* Schott. Ces composés bioactifs sont connus pour leurs propriétés antioxydantes, offrant ainsi un potentiel intéressant dans la gestion du stress oxydatif associé au syndrome métabolique.

En effet, notre étude a mis en évidence les effets bénéfiques de l'extrait de *Rubus ulmifolius* Schott sur les paramètres du stress oxydatif chez les rats atteints du syndrome métabolique. Nous avons observé une augmentation significative de la capacité antioxydante totale (ORAC) et une réduction notable des niveaux de malondialdéhyde (MDA), un marqueur clé du stress oxydatif, chez les animaux traités avec l'extrait.

Ces résultats suggèrent que les composés bioactifs présents dans l'extrait de *Rubus ulmifolius* Schott, probablement des polyphénols, exercent des effets antioxydants en améliorant les défenses de l'organisme et en limitant la peroxydation lipidique, un processus clé du stress oxydatif. Cet effet protecteur contre le stress oxydatif représente un mécanisme potentiel par lequel l'extrait pourrait atténuer les complications liées au syndrome métabolique.

La deuxième partie de notre étude expérimentale s'est concentrée sur le dosage plasmatique et érythrocytaire de certains paramètres liés au stress oxydant et aux défenses antioxydantes. Les résultats obtenus mettent en évidence des variations significatives entre les différents groupes de rats.

Tout d'abord, en ce qui concerne la capacité antioxydante totale (ORAC), nous avons observé des différences notables. Le groupe témoin sain présentait une capacité antioxydante de  $5,064 \pm 0.134$  UA, tandis que le groupe pré-diabétique non traité affichait une capacité considérablement réduite, à  $1,985 \pm 0.952$  UA, reflétant un déficit des défenses antioxydantes. Le groupe pré-diabétique traité avec la metformine, un médicament de référence, a montré une légère amélioration de la capacité antioxydante, atteignant  $5,246 \pm 0.646$  UA. Cependant, c'est le groupe traité avec l'extrait de *Rubus ulmifoliusschott.* qui a présenté la valeur la plus élevée, avec une capacité antioxydante remarquable de  $6,053 \pm 0.586$  UA. Cette augmentation significative de la capacité antioxydante suggère un effet protecteur puissant de l'extrait contre le stress oxydatif lié au syndrome métabolique, dépassant même l'effet de la metformine qui est un médicament de synthèse .

Parallèlement, nous avons évalué les niveaux érythrocytaires de malondialdéhyde (MDA), un marqueur clé du stress oxydatif. Le groupe témoin sain présentait un niveau basal de  $3199 \pm 509 \mu\text{mol/L}$ , tandis que le groupe pré-diabétique non traité affichait une augmentation notable à  $9471 \pm 2125 \mu\text{mol/L}$ , témoignant d'un stress oxydatif accru. Le traitement avec la metformine a permis de réduire significativement ce marqueur à  $3574 \pm 910 \mu\text{mol/L}$ . De manière intéressante, le groupe traité avec l'extrait phénolique de *Rubus ulmifoliusschott.* a également montré une réduction notable des niveaux de MDA, atteignant  $4311 \pm 1586 \mu\text{mol/L}$ .

Ces résultats démontrent clairement les effets bénéfiques de l'extrait de *Rubus ulmifoliusschott.* sur les paramètres du stress oxydatif chez les rats atteints du syndrome métabolique. L'amélioration simultanée de la capacité antioxydante totale et la diminution des niveaux de MDA suggèrent que les composés bioactifs présents dans cet extrait, probablement des polyphénols, exercent des effets antioxydants puissants. Cet effet protecteur contre le stress oxydatif représente un mécanisme potentiel par lequel l'extrait pourrait atténuer les complications liées au syndrome métabolique, de manière comparable, voire supérieure, à la metformine.

Notre étude met ainsi en lumière le potentiel thérapeutique prometteur de l'extrait de *Rubus ulmifoliusschoot.* dans la gestion du stress oxydatif et la prévention des dommages cellulaires associés au syndrome métabolique. Ces résultats renforcent l'intérêt de poursuivre les

recherches sur cet extrait en tant qu'agent antioxydant naturel pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques contre cette condition complexe.

**CONCLUSION**

Les plantes médicinales, utilisées depuis des millénaires par de nombreuses cultures à travers le monde, renferment fréquemment des composés bioactifs aux vertus thérapeutiques. Alors que la recherche dans le domaine phytopharmaceutique continue de progresser, les plantes demeurent au cœur des investigations en tant que sources inestimables de nouveaux traitements. Dans cette étude, l'attention se porte spécifiquement sur le *Rubus ulmifolius* Schott, également connu sous le nom de mûres, et ses effets sur les rats présentant le syndrome métabolique.

Notre étude a mis en évidence les effets bénéfiques de l'extrait phénolique des feuilles de *Rubus ulmifolius* Schott sur quelques paramètres du stress oxydatif chez les rats atteints du syndrome métabolique. Plus précisément, nous avons observé une augmentation significative de la capacité antioxydante totale (ORAC) avec des valeurs de  $6.053 \pm 0.586$  pour le groupe traité avec l'extrait de *Rubus*, contre  $1.985 \pm 0.952$  pour le groupe prédiabétique non traité. De même, les niveaux érythrocytaires de malondialdéhyde (MDA), un marqueur de stress oxydatif, étaient significativement réduits chez les rats traités avec l'extrait de *Rubus ulmifolius* Schott ( $4567 \mu\text{mol/L}$ ), par rapport aux rats prédiabétiques non traités ( $9471 \mu\text{mol/L}$ ).

Ces résultats prometteurs ouvrent plusieurs perspectives intéressantes :

- Approfondir les investigations sur le mode d'action des composés bioactifs de *Rubus ulmifolius* et leur synergie potentielle pour combattre le stress oxydatif lié au syndrome métabolique.
- Optimiser les protocoles d'extraction et de formulation de l'extrait afin d'améliorer son efficacité et sa biodisponibilité.
- Évaluer les effets de l'extrait de mûre sur d'autres paramètres pertinents du syndrome métabolique comme les profils lipidiques, glycémiques et inflammatoires.
- Explorer les bénéfices potentiels de l'extrait de *Rubus ulmifolius* dans la prévention et le traitement d'autres pathologies associées au stress oxydatif, comme certaines maladies neurodégénératives ou cancers.

En somme, cette étude souligne le potentiel thérapeutique prometteur de la mûre dans la lutte contre le syndrome métabolique et ses complications, tout en ouvrant de nouvelles perspectives de recherche valorisant les ressources naturelles.

## **IV Références bibliographique**

## **A**

- **Ahmad, M., Masood, S., Sultana, S., Hadda, T. B., Bader, A., & Zafar, M. (2015).**Antioxidant and nutraceutical value of wild medicinal Rubus berries. \*Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 28\*(1), 241-247.
- **Akhtar, K., Shah, S. W. A., Shah, A. A., Shoaib, M., Haleem, S. K., & Sultana, N. (2017).**Pharmacological effect of Rubus ulmifolius Schott as antihyperglycemic and antihyperlipidemic on streptozotocin (STZ)-induced albinomice. \*Applied Biological Chemistry, 60\*(4), 411-418.
- **Ali, N., Shoaib, 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), 59.
- **American Diabetes Association. (2013).** Diagnostic et classification du diabète sucré. \*Soins du diabète, 36\*(Suppl 1), S67.
- **Armoni, M., Harel, C., Bar-Yoseph, F., Milo, S., & Karnieli, E. (2005).** Free fatty acids repress the GLUT4 gene expression in cardiac muscle via novel response elements. \*Journal of Biological Chemistry, 280\*(36), 34786-34795.
- **Arozal, W., Louisa, M., & Soetikno, V. (2020).** Plantes médicinales indonésiennes sélectionnées pour la gestion du syndrome métabolique: bases moléculaires et études récentes. \*Avant Cardiovascular Medicine, 7\*, 82.

## **B**

- **Baudin, B. (2020).** Stress oxydant et protection antioxydante. \*Sciences, 522\*, 22-30.
- **Bennamara, F. Z. (2017).** Stress oxydant et pathologies humaines. (Doctoral dissertation, Université Mohammed).

- **Berdoulat, E. (2020).** Emergency C-section maternal satisfaction and emotionregulation. \*Journal of Reproductive and Infant Psychology, 38\*(4), 421-435.
- **Betteridge, J. D. (2000).**Whatisoxidativestress \*Metabolism, 49\*(2), 3-8.
- **Bjorntorp, P., Bergman, H., &Varnauskas, E. (1969).** Plasma free fattyacid turnover rate in obesity. \*Acta Medica Scandinavica, 185\*(1), 351-356.
- **Boden, G. (2005).** Free fattyacids and insulinsecretion in humans. \*CurrentDiabetes Reports, 5\*(3), 167-170.
- **Boden, G. (2008).**Obesity and free fattyacids. \*Endocrinology and MetabolismClinics of North America, 37\*(3), 635-646, viii-ix.
- **Boden, G., Chen, X., Ruiz, J., White, J. V., & Rossetti, L. (1994).**Mechanisms of fattyacid-induced inhibition of glucose uptake. \*Journal of Clinical Investigation, 93\*(6), 2438-2446.
- **Boden, G., Cheung, P., Stein, T. P., Kresge, K., &Mozzoli, M. (2002).** FFA cause hepaticinsulinresistance by inhibitinginsulin suppression of glycogenolysis. \*American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 283\*(1), E12-19.
- **Bogardus, C., Lillioja, S., Nyomba, B. L., Zurlo, F., Swinburn, B., Esposito-Del Puente, A., Knowler, W. C., Ravussin, E., Mott, D. M., & Bennett, P. H. (1989).** Distribution of in vivo insulin action in PimaIndians as mixture of three normal distributions. \*Diabetes, 38\*(12), 1423-1432.
- **Bouguerne, B., &Boukhallout, F. (2019).** Évaluation de l'activité antioxydante de 1 ; 4-Dihidropyridines portant une fonction amide. (Master'sthesis, Université Mohamed Sadik Ben Yahia – Jijel).

- **Brillard, O., & dos Santos Bragança, A. (2017).** Prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. Hôpitaux Universitaires Genève. Département de médecine communautaire, de Premier recours et des urgences, 1-15.

## **C**

- **Capeau, J., Bastard, J. P., & Vigouroux, C. (2006).** Syndrome métabolique et insulino-résistance : physiopathologie. \*Médecine Thérapeutique Cardio, 2\*(2), 155-164.
- **Cicero, A. F., & 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.

## **D**

- **D'Agostino, M. F., Sanz, J., Sanz, M. L., Giuffrè, A. M., Sicari, V., & Soria, A. C. (2015).** Optimization of a Solid-Phase Microextraction method for the Gas Chromatography–Mass Spectrometry analysis of blackberry (*Rubus ulmifolius* Schott) fruit volatiles. \*Food Chemistry, 178\*, 10-17.
- **Duračková, Z., & Gvozdjaková, A. (2008).** Oxidants, antioxidants and oxidative stress. In \*Mitochondrial Medicine\* (pp. 19-54).

## **E**

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

- **Erika, R., Vladimir, R., Mossel, D. M., Tatyana, S., Martin, C. H., & Kzhyshkowska, J. (2018).** Espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans l'activation et la fonction des macrophages dans le diabète. \*IMBIO, 51770\*.

## F

- **Fan, A. Z., Russell, M., Naimi, T., Li, Y., Liao, Y., & Jiles, R. (2005).** Patterns of alcohol consumption and the metabolic syndrome. \*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 90\*(10), 6227-6234.
- **Ferrez, Y., & Bornand, C. (2019).** Nouvelles observations de taxons de Rubus (sous-genre Rubus) dans le canton de Vaud. \*Bulletin du Cercle Vaudois de Botanique, 48\*, 125-140.
- **Ferrez, Y., & Royer, J. M. (2015).** Identification de dix espèces communes de Rubus du nord-est de la France. \*Les Nouvelles Archives de la Flore Jurassienne et du Nord-Est de la France, 13\*, 121-142.
- **Folta, K. M., & Gardiner, S. E. (2009).** Genetics and genomics of Rosaceae. New York: Springer, 6, 411-506.

## G

- **Gilor, C., Niessen, S. J. M., Furrow, E., & DiBartola, S. P. (2016).** Qu'est-ce qu'il y a dans un nom ? Classification du diabète sucré en médecine vétérinaire et pourquoi c'est important. \*Journal of Veterinary Internal Medicine, 30\*(4), 927-940.
- **Goya Wannamethee, S., Lowe, G. D. O., Gerald Shaper, A., & et al. (2005).** The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. \*Atherosclerosis, 181\*(1), 101-108.
- **Guillouty, A. (2016).** Plantes médicinales et antioxydants. (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).

## H

- **Harreiter, J., & Roden, M. (2019).** Diabète sucré-Définition, classification, diagnostic, dépistage et prévention (Mise à jour 2019). \*Wiener Klinische Wochenschrift, 131\*(1-2), 6-15.
- **Hokayem, M., Bisbal, C., Lambert, K., & Avignon, A. (2012).** Quelle place pour les antioxydants dans la prévention du diabète de type 2. \*Médecine des Maladies Métaboliques, 6\*(4),

## K

- **Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., & Chrousos, G. (2011).** Metabolic syndrome : Definitions and controversies. \*BMC Medicine, 9\*(1), 48.
- **Koehler-Ramona, C. (2006).** Oxygen, oxidative stress and antioxidant supplementation.
- **Kylin, E. (1923).** Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. \*Zentralblatt für innere Medizin, 44\*(1), 105-127.

## L

- **Leverve, X. (2009).** Stress Oxydant et antioxydants ? \*Nutrition, diététique, antioxydants, 44\*, 219-224.
- **Long, S. D., & Pekala, P. H. (1996).** Regulation of GLUT4 gene expression by Arachidonic acid. Evidence for multiple pathways, one of which requires oxidation to Prostaglandin E2. \*Journal of Biological Chemistry, 271\*, 1138-1144.

## M

- **Madkour, L. H. (2020).** Oxidative stress and oxidative damage-induced cell death.
- **Magali, M. (2013).** ORIGINE ET CONSÉQUENCES DU STRESS OXYDANT. \*Thèses\*.
- **Marcelin, G., Ana Leticia M., Silveira, L., Bhering, L. M., Ferreira, A. v. M., & Clément, K. (2019).** Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis. \*The Journal of Clinical Investigation, 129\*(10).
- **Martins, A., Barros, L., Carvalho, A. M., Santos-Buelga, C., Fernandes, I. P., Filomena Barreiro, F., & Ferreira, I. C. F. R. (2014).** Phenolic extracts of *Rubus ulmifolius* Schott Flowers: Characterization, microencapsulation and incorporation into yogurts as nutraceutical sources. \*Food and Function, 5\*(6), 1091-1100.
- **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-steppe: Le cas de *Rubus ulmifolius* Schott dans la plaine de la Crau (Bouches-du-Rhône, France). \*Acta Botanica Gallica, 161\*(3), 261-275.
- **Mongens, M. (2013).** Origine et conséquences du stress oxydant. \*Thèses\*. ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT. Pp : 11-14.

## P

- **Panizzi, L., Caponi, C., Catalano, S., Cioni, P., & Morelli, I. (2002).** In vitro antimicrobial activity of extracts and isolated constituents of *Rubus ulmifolius*. \*Journal of Ethnopharmacology, 79\*(2), 165–168.

- **Pausova, Z. (2006).**From big fat cells to high blood pressure : A pathway to obesity-associated hypertension. \*Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 15\*, 173-178.
- **Pelicand, J., Maes, M., Charlier, D., &Aujoulat, I. (2012).** Adolescence et diabète.
- **Perseghin, G., Price, T. B., Petersen, K. F., Roden, M., Cline, G. W., Gerow, K., Puente, A., Knowler, W. C., Ravussin, E., Mott, D. M., & Bennett, P. H. (1989).** ReactiveOxygenSpecies (ROS), Nanoparticles, and EndoplasmicReticulum (ER) Stress-InducedCellDeathMechanisms. Pp : 175-197.

## R

- **Rothman, D. L., &Shulman, G. I. (1996).**Increased glucose transport phosphorylation and muscle glycogensynthesisafterexercise training in insulin-resistantsubjects. \*New England Journal of Medicine, 335\*, 1357-1362.
- **Ruiz-Rodríguez, B. M., Sánchez-Moreno, C. B., De Ancos, B., de Cortes Sánchez-Mata, M., Fernández-Ruiz, V., Cámara, M., &Tardío, J. (2014).** Wild Arbutusunedo L. and Rubus ulmifolius Schott fruits are underutilized sources of valuable bioactive compounds withantioxidantcapacity. \*Fruits, 69\*(6), 435-448.
- **Riviere, S. (2015).** Conséquences d'un régime diabétogène enrichi en fructose sur la muqueuse olfactive : Aspects anatomiques, fonctionnels et comportementaux. \*Université de Bourgogne\*.

## S

- **Salazar-Gómez, A., Ontiveros-Rodríguez, J. C., Pablo-Pérez, S. S., Vargas-Díaz, M. E., &Garduño-Siciliano, L. (2020).** The potentialrole of sesquiterpene lactones isolatedfrommedicinal plants in the treatment of the metabolic syndrome – A review. \*South African Journal of Botany, 135\*, 240–251.

- **Saltiel, A. R. (2001).** New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of Type 2 diabetes. *\*Cell, 104\**, 517-529.
- **Santomauro, A. T., Boden, G., Silva, M. E., Rocha, D. M., Santos, R. F., Ursich, M. J., Strassmann, P. G., & Wajchenberg, B. L. (1999).** Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *\*Diabetes, 48\**, 1836-1841.
- **Schlienger, J. (2018).** Stress oxydant et alimentation. *\*Médecine des maladies métaboliques\**, 115-126.
- **Scott, P. K., Deminice, R., Ozdemir, M., Yoshihara, T., Bomkamp, M. P., & Hyatt, H. (2020).** Exercise-induced oxidative stress : Friend or foe ? *\*Journal of Sport and Health Science, 9\**, 415-425.
- **Sher, H., Alyemeni, M. N., & Basahi, M. (2011).** Ethnobotanical and antibacterial potential of *Salvadora persica* L. : A well-known medicinal plant in Arab and Unani traditional medicine. *\*African Journal of Biotechnology, 10\*(16)*, 3083-3088.
- **Souilah, N., & Madjroubi, K. (2018).** Étude de la composition chimique et des propriétés thérapeutiques traditionnelles et modernes des huiles essentielles et des composés phénoliques de quelques espèces du Nord-est algérien. *\*Thèse de doctorat : Chimie organique. Université des Frères Mentouri, Constantine 1\**, 95.

## T

- **Tabarki, S., Aouadhi, C., Mechergui, K., Hammi, K. M., Ksouri, R., Raies, A., & Toumi, L. (2017).** Comparison of phytochemical composition and biological activities of *Rubus ulmifolius* extracts originating from four regions of Tunisia. *\*Chemistry & Biodiversity, 14\*(1)*, e1600168.

- **Tappy, L. (2020).** Fructose, sucre et maladies métaboliques. \*Cahier de nutrition et de diététique, 55\*, 233-239.
- **Tsiairas, N. (2018).** Lien entre stress oxydant et syndrome métabolique : Aide à la dispensation par le pharmacien d'officine de compléments alimentaires contenant des antioxydants (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

## **W**

- **Wada, L., & Ou, B. (2002).** Antioxidant activity and phenolic content of Oregon caneberrries. \*Journal of Agricultural and Food Chemistry, 50\*(12), 3495–3500.

## المخلص

المتلازمة الأيضية هي حالة معقدة تتميز بالسمنة وارتفاع مستويات السكر في الدم واضطرابات الدهون وارتفاع ضغط الدم، وهي مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والسكري. في إطار تقدير النباتات الطبية واستكشاف تأثيراتها الإيجابية على الصحة، تركز هذه الدراسة على تقييم معايير الضغط لدى الجرذان المصابة بالمتلازمة الأيضية والتي تم علاجها بمستخلص نبات الزعر البري *Rubus ulmifolius* Schott. يعتبر هذا النبات، الذي ينتمي إلى عائلة الوردية، معروفاً أيضاً باسم الأراك أو الأراك الشائع، دوراً مهماً في الطب التقليدي بسبب خصائصه العلاجية المتعددة المعترف بها. تم تعريض الأوراق لاستخلاص المركبات الفينولية تحت التقطير في الهكسان ثم الميثانول/الأسيتون. كانت نسبة العائد من المستخلص 35.25%. بعد ذلك، تم إحداث المتلازمة الأيضية من خلال نظام غذائي غني بالفركتوز (30%) لدى ذكور الجرذان الويستار، ثم تم علاجها بمستخلص أوراق *Rubus ulmifolius* Schott. لمدة 6 أسابيع. تم قياس معايير الضغط الأوكسدة/المضادة للأوكسدة، بما في ذلك مستويات المالونديالدهيد (MDA) في الكريات الحمراء: المجموعة الضابطة: 3199±509 µmol/L، المرضى قبل تلقي العلاج: 9471±2125 µmol/L، المرضى المعالجون بالميتفورمين: 3574±910 µmol/L، المرضى المعالجون بمستخلص *Rubus ulmifolius* Schott.: 4311±1586 µmol/L. بالإضافة إلى تحديد السعة المضادة للأكسدة (ORAC) في البلازما، بالقيم التالية: المجموعة الضابطة: 0.134±5.064 وحدة دولية، المرضى قبل تلقي العلاج: 1.985±0.952 وحدة دولية، المرضى المعالجون بالميتفورمين: 5.246±0.646 وحدة دولية، المرضى المعالجون بمستخلص *Rubus ulmifolius* Schott.: 6.053±0.586 وحدة دولية. تسلط النتائج الضوء على الفعالية العلاجية المحتملة لـ *Rubus ulmifolius* في إدارة المتلازمة الأيضية، خاصةً من خلال تخفيف معايير الضغط الأوكسدة لدى الجرذان المصابة.

**الكلمات المفتاحية:** متلازمة التمثيل الغذائي، الإجهاد التأكسدي، استخلاص سوكسليت، روبوسولميفوليوس شوت، MDA، ORAC

## Résumer

Le syndrome métabolique est une condition complexe caractérisée par l'obésité, l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'hypertension, et il est associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires et de diabète. Dans le cadre de la valorisation des plantes médicinales et de l'exploration de leurs effets bénéfiques sur la santé, cette étude se concentre sur l'évaluation des paramètres de stress oxydant chez les rats atteints du syndrome métabolique traités par l'extrait phénoliques des feuilles de *Rubus ulmifolius* Schott, appartenant à la famille des Rosacées. Cette plante, également connue sous le nom de ronce commune, joue un rôle important dans la médecine traditionnelle en raison de ses multiples propriétés thérapeutiques reconnues. Les feuilles ont été soumises à une extraction des composés phénoliques sous reflux dans l'hexane puis méthanol/acétone. Le rendement en extrait est de 35.25%. Par la suite, nous avons induits le syndrome métabolique via un régime riche en fructose (30%) à des rats *Wistar* male, puis traités avec l'extrait de feuilles de *Rubus ulmifolius* Schott sur une période 6 semaines. Les paramètres de stress oxydant/antioxydant ont été mesurés, incluant les niveaux érythrocytaire de malondialdéhyde (MDA) qui sont de : Témoin : 3199 ± 509 µmol/L, prédiabétique non traité : 9471 ± 2125 µmol/L, prédiabétique traité avec métformine : 3574±910µmol/L, prédiabétique traité avec l'extrait de *Rubus ulmifolius* Schott. : 4311 ± 1586 µmol/L. Ainsi que la détermination plasmatique de la capacité antioxydante totale (ORAC) avec des valeurs de : Témoin : 5.064 ± 0.134UA, prédiabétique non traité : 1.985 ± 0.952UA, prédiabétique traité avec métformine : 5.246 ± 0.646UA, prédiabétique traité avec l'extrait de *Rubus ulmifolius* Schott. : 6.053 ± 0.586UA. Les résultats obtenus mettent en lumière le potentiel thérapeutique de *Rubus ulmifolius* dans la gestion du syndrome métabolique, notamment en atténuant les paramètres du stress oxydatif chez les rats atteints.

**Mots clés :** Syndrome métabolique, stress oxydant, sous reflux, *Rubus ulmifolius* Schott, MDA, ORAC.

## Abstract

The metabolic syndrome is a complex condition characterized by obesity, hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension, and it is associated with an increased risk of cardiovascular diseases and diabetes. In the context of valorizing medicinal plants and exploring their beneficial effects on health, this study focuses on evaluating stress parameters in rats with metabolic syndrome treated with the extract of *Rubus ulmifolius* Schott. Belonging to the Rosaceae family, this plant, also known as common blackberry, plays an important role in traditional medicine due to its recognized therapeutic properties. The leaves were subjected to extraction of phenolic compounds under reflux in hexane and then methanol/acetone. The extraction yield was 35.25%. Subsequently, metabolic syndrome was induced through a fructose-rich diet (30%) in male *Wistar* rats, then treated with the extract of *Rubus ulmifolius* Schott leaves for a period of 6 weeks. Oxidative stress/antioxidant parameters were measured, including erythrocyte levels of malondialdehyde (MDA), which were as follows: Control group: 3199±509 µmol/L, untreated prediabetic group: 9471±2125 µmol/L, prediabetic group treated with metformin: 3574±910 µmol/L, prediabetic group treated with *Rubus ulmifolius* Schott extract: 4311±1586 µmol/L. Plasma total antioxidant capacity (ORAC) was also determined, with the following values: Control group: 5.064±0.134 UA, untreated prediabetic group: 1.985±0.952 UA, prediabetic group treated with metformin: 5.246±0.646 UA, prediabetic group treated with *Rubus ulmifolius* Schott

extract:  $6.053 \pm 0.586$  UA. The results highlight the therapeutic potential of *Rubus ulmifolius* in managing metabolic syndrome, particularly by attenuating oxidative stress parameters in affected rats.

Key words : Metabolic syndrome, oxidative stress, Soxhlet extraction, *Rubus ulmifolius* Schott, MDA, ORAC