



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE FRERES MENTOURI. CONSTANTINE 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de biochimie et biologie cellulaire et moléculaire  
Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de master

Filière : sciences biologiques

Spécialité : biochimie de la nutrition

Thème :

**Etude *in vivo* de l'effet des extraits de la  
plante « *Paronychia argentea L* » sur le  
syndrome métabolique induit par fructose**

Présenté et soutenu par :  
***FRIKHA Rihab & SEFARI Rania***

Le : 25/10 /2020

Membres du jury :

Présidente : Dr. MOSBAH Asma

Maitre de conférence classe A UFM

Examinatrice : Dr. DJAALAB Imen

Maitre de conférence classe B UFM

Rapporteure : Dr. MADI Aicha

Maitre de conférence classe B UFM

Année universitaire

2019/2020



## Remerciements

*Ce travail à été réalisé au sein du Laboratoire pharmaco-toxicologie dans l'institut des Sciences Vétérinaires.*

*Université les Freres Mentouri, Constantine 1. Constantine, Algérie dans le cadre d'une thèse de Master 2, sous la direction de **Mme Madi***

*Tout d'abord, nous remercions Allah le tout puissant, de nous avoir donné la patience, la force et la volonté durant ces longues années d'études.*

*Nous tenons à remercier notre encadreur **Dr. MADI Aicha**, Maître conférences classe B pour avoir dirigé ce travail et accepté de nous Encadrer et ses orientations durant toute la période du travail.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner et évaluer notre travail et de l'enrichir par leurs propositions, la présidente de jury Madame **MOSBAH Asma**, maitre de conférences (A) à l'Université Frères Mentouri Constantine1, et **Dr. DJAALAB Imene**, maitre de conférences classe B, à l'Université Frères Mentouri Constantine 1.*

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

## Dédicace

*Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,*

### **A MA CHERE MERE « LILIA »**

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être.*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance jusqu'à ce jour la*

### **A MON PERE « YACINE »**

*Merci d'être dans ma vie.*

### **A LA MEMOIRE DE MON FRERE « ISLEM »**

*A mon frère, décédé trop tôt, qui ma toujours poussé et motivé dans ma vie..... il était parti et nous a laissé que des beaux souvenirs.*

### **A MA CHERE SŒUR « RANIA »**

*Pour tout les souvenirs inoubliables que nous avons vécu ensemble durant ces derniere années , pour tout ses soutiens moral et ses conseils.*

**RHAB**

## Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à*

*Dieu tout puissant merci d'être toujours auprès de moi.*

*A mes très chers parents, les remerciant d'avoir été présents tout au long et d'être la force qui m'as permise d'effectuer ce travail.*

*A mes frères, sœurs, ma copine sœur et binôme en même temps et mon fiancé, leur appui était de très grande utilité pour moi.*

*RANA*

## Liste des abréviations

**%** : Pourcentage

**ALAT** : Alanine amino transférase

**ASAT** : Aspartate amino transférase

**ATP** : Adénosine triphosphate

**AU** : Acide urique

**CAT** : Catalase

**CD** : Diènes conjugués

**CT** : Cholestérol total

**g** : Gramme

**G-6-Pase** : Glucose-6- phosphatase

**G-6-PDH** : Glucose-6- phosphate déshydrogenase

**GK** : Glucokinase

**GSH** : Glutathion réduit

**GSH-Px** : Glutathion peroxydase

**GSH-Red** : Glutathion réductase

**GSSH** : Glutathion oxydé

**HDL** : Lipoprotéines de haute densité

**IDL** : Lipoprotéines de densité intermédiaire

**IL-6** : Interleukine 6

**JNK** : c-jun N- terminal kinases

**Kg** : Kilogramme

**LDL** : Lipoprotéines de faible densité

**LH** : Hydroperoxydes lipidiques

**L** : Litre

**MDA** : Malondialdérides

**mg** : Milligramme

**NF- $\kappa$ B** : Facteur nucléaire kappa B

**NO** : Monoxyde d'azote

**PAL** : Phosphatase alcaline

**ROS** : Espèces réactives oxygénées

**SOD** : Superoxyde dismutase

**TBARS** : Substance réactive de l'acide thiobarbiturique

**TG** : Triglycérides

**TGO** : Transaminase glutamo-oxaloacétique

**TGP** : Glutamate pyruvate transaminase

**TNF $\alpha$**  : Tumor necrosis factor-alpha

**VLDL** : Lipoprotéine de faible densité

Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : travaux antérieurs sur la plante.....	7
<b>Tableau 02</b> : principales classes des composés phénoliques.....	9
<b>Tableau 03</b> : structure des squelettes des polyphénols.....	14
<b>Tableau 04</b> : structure des différentes classes des flavonoides.....	17
<b>Tableau 05</b> : propriétés biologiques des quelques polyphénols dans l'organisme.....	21
<b>Tableau 06</b> : évolution du poids corporel des animaux.....	36
<b>Tableau 07</b> : poids des organes des rats exprimés en g du lot 1 (150mg/kg).....	37
<b>Tableau 08</b> : poids des organes des rats exprimés en g du lot (300mg/kg).....	38
<b>Tableau 09</b> : variation de l'activité enzymatique de TGO.....	39
<b>Tableau 10</b> : variation de l'activité enzymatique de TGP.....	41
<b>Tableau 11</b> : variation de l'activité enzymatique du PAL.....	42
<b>Tableau 12</b> : évaluation des valeurs de la glycémie chez les rats.....	44
<b>Tableau 13</b> : variation des valeurs de la créatinine chez les rats .....	45
<b>Tableau 14</b> : teneur plasmatique en triglycéride.....	46
<b>Tableau 15</b> : teneur plasmatique en cholestérol total .....	48
<b>Tableau 16</b> : teneur plasmatique en HDL.....	49
<b>Tableau 17</b> : teneur plasmatique en LDL.....	51

*Liste des figures*

<b>Figure 01 :</b> <i>Paronychia argentea L</i> .....	3
<b>Figure 02 :</b> La partie aérienne de <i>paronychia argentea L</i> .....	4
<b>Figure 03 :</b> Structure chimique des composés phénoliques.....	8
<b>Figure 04 :</b> Voie de l'acide shikimique .....	11
<b>Figure 05 :</b> Metabolisme des phenylpropanides conduisant aux principaux groupe des Composés phénoliques .....	13
<b>Figure 06 :</b> Quelques exemples des acides hydroxybenzoïques.....	15
<b>Figure 07 :</b> Quelques exemples des acides hydroxycinnamiques.....	16
<b>Figure 08 :</b> Structure de base des flavonoides.....	16
<b>Figure 09 :</b> Exemple des tanins hydrolysables.....	18
<b>Figure 10 :</b> Exemple des tanins condensés.....	19
<b>Figure 11 :</b> Metabolisme du fructose.....	23
<b>Figure 12 :</b> Mécanismes chroniques intervenant dans le développement de l'hypertension artérielle induite par un régime enrichi au fructose .....	25
<b>Figure 13 :</b> Matériel végétal ( <i>Paronychia.argentea L</i> ).....	31
<b>Figure 14 :</b> Incubation des rats dans les cages.....	32
<b>Figure 15 :</b> Préparation de la solution fructose.....	33
<b>Figure 16 :</b> Traitement par gavage .....	34
<b>Figure 17:</b> Mésure de la glycémie.....	34
<b>Figure 18 :</b> Prélèvement oculaire du sang.....	34
<b>Figure 19 :</b> Dissection des rats .....	35
<b>Figure 20 :</b> Récupération et pesés .....	35
<b>Figure 21 :</b> Conservation des organes .....	35

<b>Figure 22</b> : Evaluation du poids corporel .....	36
<b>Figure 23</b> : Variation des valeurs de TGO.....	39
<b>Figure 24</b> : Evaluation des valeurs de TGP .....	41
<b>Figure 25</b> : Evaluation des valeurs de PAL .....	42
<b>Figure 26</b> : Variation des valeurs de la glycémie .....	44
<b>Figure 27</b> : Variation des valeurs de la créatinine.....	45
<b>Figure 28</b> : Concentration plasmatique de triglycéride .....	46
<b>Figure 29</b> : Concentration plasmatique de cholestérol total .....	48
<b>Figure 30</b> : Concentartion plasmatique de LDL .....	49
<b>Figure 31</b> : Concentration plasmatique de HDL .....	51

# Sommaire

# Sommaire

REMERCIEMENT	
DEDICACE	
LISTE DES ABREVIATIONS	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DS FIGURES	
INTRODUCTION GENERALE	

## *Synthèse bibliographique*

### **CHAPITRE I : Description botanique de la plante**

1. Description botanique .....	3
2. Classification et caractère botanique .....	4
3. Dénomination de <i>Paronychia argentea.L</i> .....	5
4. Répartition géographique et origine .....	5
5. Composition chimique.....	5
6. Vertus thérapeutiques de <i>Paronychia argentea L</i> .....	6
6.1. Usage traditionnel.....	6
6.2. Usage pharmacologique.....	6
7. Travaux antérieurs sur la plante.....	7

### **CHAPITRE II : METABOLITES SECONDAIRES**

I. Les polyphénols .....	8
I.1.Définition.....	9
I.2.Biosynthèse des polyphénols .....	9
I.2.1.Voie de l'acide shikimiques .....	9
I.2.2. Voie de l'acétate/malonate.....	11
I.3. Classification des polyphénols.....	13
I.3.1 Acide phénolique C6-C1 .....	14
I.3.1.1. Acide hydroxybenzoïque C6-C1.....	14
I.3.1.2. Acide hydroxycinnamique C6-C3.....	14
I.3.2. Les flavonoïdes C6-C3-C6.....	15
I.3.2.1. Définition.....	15
I.3.2.2. Classification des flavonoïdes.....	15
I.3.2.3. Biosynthèse des flavonoïdes.....	16
I.3.3. Tanins.....	17

I.3.3.1. Tanins hydrolysables.....	17
I.3.3.2. Tanins condensés .....	18
II. Rôle et intérêt des composés phénoliques .....	18
II.1. Chez les végétaux.....	18
II.2. Chez les humains .....	19

### **CHAPITRE III : METABOLISME DU FRUCTOSE**

I. Syndrome métabolique et effet du fructose .....	21
I.1. Régime riche en fructose.....	21
I.2. Métabolisme du fructose.....	22
I.3. Le fructose et composants du syndrome métabolique .....	24
I.3.1. Le fructose et l'hypertension artérielle .....	24
I.3.2. Effets de la consommation du fructose développement de l'insulino-résistance.....	25
I.3.3. Consommation du fructose et dyslipidémie.....	26
I.3.4. Le fructose et le stress oxydant.....	27
I.4. Inflammation induite par le fructose .....	28
II. Autres fonctions.....	29
II.1. Acide urique .....	29
II.2. Créatinine.....	29

### ***La partie pratique***

#### **CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES**

I. Matériel.....	31
I.1. Matériel végétal.....	31
I.2. Modèle animal.....	31
II. Méthode.....	32
II.1. Extraction des composés phénoliques.....	32
II.2. Préparation de la solution fructose.....	33
II.3. Traitement des rats par gavage.....	33
II.4. Prélèvement de sang .....	34
II.5. Sacrifice, dissection et prélèvement des organes .....	35

#### **CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION**

I. Effet des feuilles de <i>paronychia argentea</i> L sur le syndrome métabolique induit par le fructose.....	36
I.1. Evaluation du poids corporel des rats.....	36
I.2. Evaluation du poids des organes vitaux des rats.....	37
II. Evaluation des paramètres biochimiques.....	38

<b>II.1.</b> Evaluation du bilan hépatique .....	38
<b>II.2.</b> Phosphatase alcaline.....	38
<b>II.3.</b> Evaluation de la glycémie.....	43
<b>II.4.</b> Evaluation du bilan rénal.....	44
<b>II.5.</b> Evaluation du bilan lipidique.....	45
<b>CHAPITRE III :</b> Conclusion et perspective.....	54
<b>RESUME</b>	
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	

Introduction

Générale

## **Introduction**

Le syndrome métabolique (SMet) est une constellation de facteurs de risques associant, à la fois, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète de type 2, l'obésité et les cancers (**Tsai et al., 2018**). Ces composantes posent un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. La prévalence de ce syndrome, en Afrique, pourrait atteindre 50 %, selon le contexte de la population (**Fezeu et al., 2007 ; Oguoma et al., 2015**). La tendance est similaire à celle obtenue dans les pays développés.

Une attention particulière a donc été portée sur l'utilisation des plantes alimentaires spontanées, cultivées ou exotiques dans les ménages, pour évaluer leur bénéfice santé.

Les plantes ont toujours été utiles par l'homme dans divers domaines de la vie et constituent un des patrimoines les plus importants pour les populations des pays en développement. Dans un environnement économique peu favorable, caractérisé par le coût élevé des médicaments (**Hammiche et al., 2013**), l'utilisation de plantes alimentaires à bénéfice santé serait une alternative pour la prévention de maladies métaboliques et autres troubles cardiovasculaires (**Ramalingum et Mahomoodally, 2014**).

*Paronychia argentea* L, appartenant à la famille des *Caryophyllaceae*, elle est généralement connue par le nom (thé arabe, fetat elahjar) (**Sait et al., 2015**). L'analyse phytochimique de la partie aérienne de *Paronychia aargentea* L a révélé la présence de plusieurs composés, ces composés ont non seulement un grand rôle fonctionnel dans les plantes, mais également un rôle très important en pharmacologie (**Sait et al 2015**). Notamment comme antioxydant vu sa richesse en flavonoïdes (**Gonçalves et al., 2013**). Elle est utilisée pour traiter le diabète, les maladies cardiaques et les calculs rénaux (**Hamdan, 2004 ; Afifi et al., 2005; Carmona et al., 2005**). Cette herbe possède une activité antimicrobienne (**Al-Bakri et al., 2007**) anti hypertensive (**Carrío et vallés, 2012**).

L'objectif de notre étude consiste à étudier *in vivo* l'effet de la partie aérienne de *paronychia argentea* L dans le syndrome métabolique induit par un régime riche en fructose sur des rats *Wistar* afin d'évaluer son effet sur les paramètres biochimiques notamment le cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides, acide urique, créatinine, glycémies, TGO, TGP, et PAL.

Notre travail est divisé en deux grandes parties :

- La première partie concerne la recherche bibliographique qui comporte trois chapitre : l'étude botanique de la plante *paronychia argentea* L, les métabolites secondaires et finalement les effets métaboliques néfastes de fructose.

- La deuxième partie concerne, la partie expérimentale qui comporte un chapitre de matériel et méthodes utilisés lors de notre travail et un chapitre qui présente les différents résultats obtenus avec leurs discussions et finalement une conclusion générale qui résume l'ensemble du travail réalisé.

# Synthèse bibliographique

Chapitre 1 :  
Description botanique de  
la plante

## 1. Description botanique

*Paronychia argentea* L, appartenant à la famille des *Caryophyllaceae*, est une plante vivace largement distribuée en Algérie, elle est généralement connue par le nom (thé arabe, fetate lahjar) (Sait et al., 2015). Est une plante vivace de 30–50 cm de haut et largement distribué dans la région méditerranéenne. Les feuilles, jusqu'à 2 mm de long et 5 mm de large, ne sont pas poilus, linéaires lancéolés et parfois ovales à pointes aiguës. Capitules latéraux et terminaux, denses, entremêlé de feuilles. La floraison a lieu de Janvier à Avril (Belarbi et al., 2014).



**Figure1:** *Paronychia argentea* L (Anonyme 1)

Les lobes du calice sont de forme oblongue avec des marges membraneuses à capuchon et se terminant par une arête aiguës à la pointe (Afifi et al., 2005). Ses fleurs sont blanches entourées de bractées argentées à 5 sépales verts qui se terminent par une pointe, elles n'ont pas de pétales et possèdent 5 étamines. Elles sont disposées en bouquets tout le long de la plante (Lamarck et al., 1805, Beloued., 2001).



Figure 2 : la partie aérienne de *paronychia argentea* L (Anonyme 2)

## 2. Classification et caractère botanique

La classification botanique de *Paronychia* (Figure 2) rapporté par (Carmona et al., 2005; Al-Bakri et Affi, 2007; Bouanani et al., 2010; Bottger et al., 2011) est la suivante :

**Règne :** *Plante*

**Division :** *Magnoliophyta*

**Embranchement:** *Phanerogames*

**Sous-embranchement :** *Angiospermes*

**Classe :** *Eudicotyledons*

**Ordre:** *Caryophyllales*

**Famille :** *Caryophyllaceae*

**Genre :** *Paronychia*

**Espèces :** *Paronychia argentea.L*

### 3. Dénomination de *Paronychia argentea*.L

Elle a été décrite en 1805 par **Jean-Baptiste Pierre Antoine de Monet de Lamarck (Adjaj., 2016)**. D'après **Mohammedi (2013)** la plante est appelée :

**En français:** Paronyque argenté, Thé Algérien, Thé arabe, Herbe-aupanaris.

**En anglais:** Silvery, Whittle-Wart, Mountain-knot-grass, Algerian Tea.

**En arabe:** Fersch n'dah, B'sat el moulouk, Thai el arabe (**Mohammedi, 2013**) ftate lahjare.

### 4. Répartition géographique et origine

*Paronychia argentea* L vient du mot grec para, « près » et onux, « ongle » car certaines espèces peuvent guérir les inflammations autour des ongles-panaris-. *Argentea herbe* avec des bractées argentées (**Beloued, 1998**).

Cette plante est une espèce répondeue dans l'Amérique, l'Europe, l'Asie et le Nord de l'Afrique (**Ocana et al., 1997**). *Paronychia argentea* L, est largement distribué dans l'est de l'Algérie, est utilisé en médecine populaire pour le traitement de plusieurs troubles (**Zama et al., 2007**), elle est rencontrée dans les pâturages, les lieux arides, les plaines et les montagnes (**Beloue, 2001**).

### 5. Composition chimique

L'analyse phytochimique de la partie aérienne de *Paronychia argentea* L a révélé la présence de plusieurs composés, ces composés ont non seulement un grand rôle fonctionnel dans les plantes, mais également un rôle très important en pharmacologie (**Sait et al., 2015**). La phytochimie qualitative a révélé que les extraits de chloroforme de *Paronychia argentea*, semblent présentant des glucides, des stérols, des tanins, des saponines, des flavonoïdes et des huiles essentielles, ce qui pourrait indiquer un caractère lipophile, par contre ils ne présentant aucuns alcaloïdes ou cyanogènes (**Oussama Abou Elmouhsin, 2010**).

Des composants chimiques des flavonoïdes identifiés, appartenant aux flavones et aux flavonols sur une base des données UV / DAD, MS et MSn. Onze composés phénoliques ont été détectés dans cette étude sur des extraits de *P. argentea* et certaines d'entre elles ont déjà été décrites dans la littérature, telle que la quercétine -3-O- (glucosyl) galactoside, quercétine3-O - [(2 - acétyle) glucosyl] galactoside, quercétine-3-O-galactoside, isorhamnetin-3-O-glucoside et jaceosidin-7-O-glucoside (**Sait et al., 2015**).

## 6 .Vertus thérapeutiques de *Paronychia argentea*

### 6.1. Usage traditionnel

Chaque culture a des antécédents d'utilisation des plantes médicinales pour guérir les maux, toutes les études sur *Paronychia argentea* montrent que la partie aérienne est la partie utilisée en médecine traditionnelle (Abu irmaileh et al., 2003; Zama et al., 2007 ; Cario et Vallès, 2012).

En Algérie, *Paronychia argentea* est utilisée pour traiter plusieurs troubles telles que les infections respiratoires, les douleurs abdominales et les maladies rénales tels que les calculs rénaux et l'infection des voies urinaires (Abu irmaileh et al., 2003; Bouanani et al., 2010), et elle est aussi utilisée comme agent anti stress (Zama et al., 2007). En Jordanie ainsi qu'en Palestine, elle est utilisée pour traiter le diabète, les maladies cardiaques et les calculs rénaux (Hamdan, 2004 ; Afifi et al., 2005; Carmona et al., 2005). Au Portugal, *Paronychia argentea* est utilisée comme un analgésique, en ulcère de l'estomac, l'anorexie et la flatulence (Ferreira et al., 2006). Les espagnoles l'utilisent pour traiter les troubles digestifs, l'eczéma et comme agent fébrifuge (Pardo-De-Santayana et al., 2005). Cette herbe possède une activité antimicrobienne (Al-Bakri et al., 2007), anti hypertensive (Cario et Vallès, 2012) et antioxydante (Gonçalves et al., 2013).

### 6.2. Usage pharmacologique

Une étude pharmacologique réalisée sur des rats *Wistar* traités par l'oxalate de sodium a révélé que l'administration de l'extrait butanolique de la partie aérienne de *Paronychia argentea* a réduit considérablement la taille des calculs rénaux (Bouanania et al., 2010).

La toxicité aigue n'a révélé aucun symptôme toxique ou décès lors du traitement des rats *Wistar* pendant 14 jours avec l'extrait aqueux et butanolique de *Paronychia argentea*. La DL50 est supérieure à 2000 mg / kg de poids corporel et 40 mg / kg de poids corporel, respectivement. La toxicité subaigüe n'a révélé aucune altération biochimique, hématologique et morphologique (Bouanani et al., 2010).

## 7. Les travaux antérieurs sur la plante

Tableau 1 : travaux antérieurs sur la plante

Activité thérapeutique	Action	Références
<b>Contre la toxicité</b> causée par le pesticide organophosphoré le chloropyrifos éthyl (CE).	Peut prévenir ou ralentir les dommages oxydatifs induits par l'Chlorpyrifos ethyl (EC) chez le rat. (Inverser les effets du CE sur les niveaux de lipids peroxydations (LPO) et de glutathion (GSH) et sur l'activité des SOD)	<b>(Zama et al., 2007)</b>
<b>Activité antiuroliithiatique</b>	Réduit et a empêché la croissance des calculs urinaires, soutenant les informations populaires concernant cette activité	<b>(Bouanani et al., 2010)</b>
<b>Activité antioxydant et antimicrobienne</b>	Activité forte contre la majorité des souches de <i>Candida</i> et les bactéries à Gram positif. Et une activité moyenne contre les micro-organismes	<b>(Brahim et al., 2015)</b>
<b>Effet antilithiase</b>	Un fort effet de dissolution sur les calculs de type organique et moins important sur les calculs de type de struvite et minéral	<b>(Madani et al., 2016)</b>

# Chapitre 2 :

## Métabolites secondaires

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes, ils sont divisés principalement en trois grandes familles: Les polyphénols, les terpènes, les alcaloïdes (**Lutge et al., 2002**).

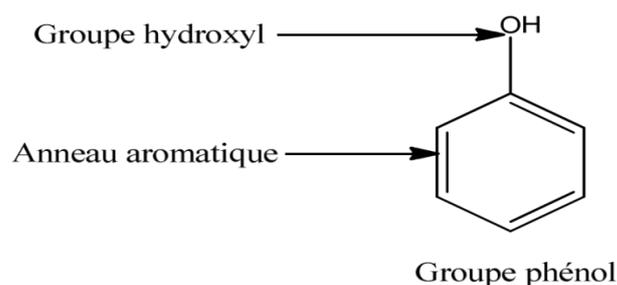
## I. Polyphénols

### I.1. Définition

Les polyphénols sont des produits du métabolisme secondaire des végétaux, caractérisés par la présence d'au moins d'un noyau benzénique au quel est directement lié au moins un groupement hydroxyle libre, ou engagé dans une autre fonction tels que : éther, ester, hétéroside...etc (**Lugasi et al., 2003**).

En effet les composés phénoliques, constituent le groupe le plus nombreux et le plus largement distribué dans le royaume des végétaux, avec plus de 8000 structures phénoliques connus (**Lugasi et al., 2003**).

Les principales classes de composants phénoliques sont: les acides phénoliques (acide caféique, acide hydroxycinnamique, acide chlorogénique), les flavonoïdes qui représentent plus de la moitié des polyphénols, les tanins, et les coumarines (**King et Young, 1999 ; Tapiero et al., 2002**). Les polyphénols sont présents dans toutes les parties des végétaux supérieurs : racine, tiges, feuilles, fleurs, fruits (**Boizot et Charpentier, 2006**).



**Figure 3 :** Structure chimique des composés phénoliques (Quideau *et al.*, 2011).

Tableau 2: principales classes des composés phénoliques (Boubekri ., 2014).

Squelette carboné	Classe	Exemple	Origine (exemple)
C6	Phénols simple	Catéchol	
C6-C3	Acides hydroxybenzoïques	p-Hydroxybenzoïques	Epices, fraise
C6-C3	Acides hydroxycinnamique	Acide caféique, acide Férulique Scopolétine, esculétine	Pomme de terre, Pomme Citrus
	Coumarines		
C6-C2-C6	Silènes	Resvératrol	Vigne
C6-C3-C6	Flavonoïdes		
	•Flavonols	Kamphérol, quercétine	Fruits, légumes, fleurs
	•Anthocyanes	Cyanidine, pélargonidine	Fleurs, fruits rouges
	•Flavanols	Catéchine, épicatechine	Pomme, raisin
	•Flavanones	Naringénine	Citrus
	•Isoflavonols	Daidzéine	Soja
(C6-C3)2	Lignanes	Pinorésinol	Pin
(C6-C3)n	Lignines		Bois, noyau de fruits
(C15)n	Tanins		Raisin rouge, kaki

## I.2. Biosynthèse des polyphénols

Les composés phénoliques sont issus par deux grandes voies métaboliques : **la voie de l'acide shikimique et la voie de l'acétate/malonate.**

### I.2.1. Voie de l'acide shikimique

La voie de l'acide shikimique (**figure 4**) est la voie la plus importante pour la biosynthèse des composés aromatiques dans les plantes et les micro-organismes, y compris les acides aminés aromatiques : la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane. Ce sont des métabolites primaires qui servent de précurseurs pour de nombreux produits naturels (secondaire) tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques, les coumarines, les alcaloïdes... (**Ghasemzadeh et al.,2011**).

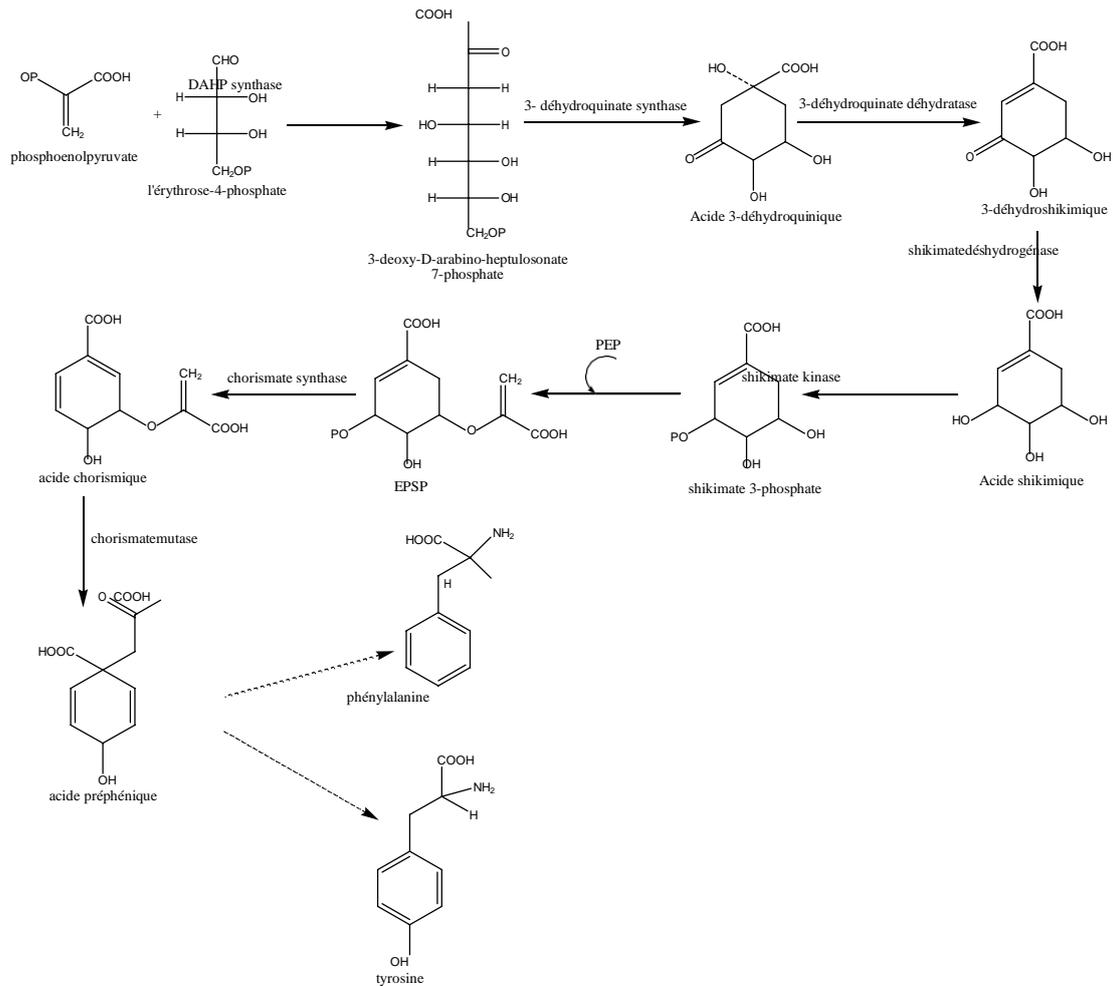


Figure4: voie shikimique (Ghasemzadeh et al., 2011).

Les deux substrats phosphoenolpyruvate et l'érythrose-4-phosphate sont des précurseurs qui dérivent respectivement de la glycolyse et de la voie des pentoses phosphate. Ils sont condensés pour former le 3-deoxy-D-arabino-heptulosonate 7-phosphate (DAHP). Cette réaction est catalysée par l'enzyme DAHP synthase (2-dehydro-3-deoxy arabinoheptulosonate-7-phosphate synthase). La série des réactions enzymatiques conduit respectivement à la formation de : l'acide 3-déhydroquinique par l'enzyme 3- déhydroquinatase; l'acide 3-déhydroshikimique par l'enzyme 3-déhydroquinatase déhydratase et finalement l'acide shikimique par l'enzyme shikimate déshydrogénase. L'acide shikimique est encore converti en shikimate 3-phosphate par l'enzyme shikimate kinase, et plus tard en 5-enolpyruvylshikimate 3-phosphate (EPSP) par l'enzyme 5-enolpyruvylshikimate 3-phosphate synthase, EPSP est alors converti en acide chorismique par la chorismate synthase. L'acide chorismique est à un point de branchement pour la biosynthèse des acides aminés aromatiques : le tryptophane, la

phénylalanine et la tyrosine. La phénylalanine et la tyrosine sont des précurseurs d'une importante classe des composés phénoliques ; les phénylpropanoïdes, aussi bien que plusieurs d'autres classes des composés phénoliques. Ceci exige la conversion de l'acide chorismique en acide préphénique, catalysée par la chorismate mutase et en acide aroginique catalysé par le préphénate aminotransférase. L'enzyme aroginate déshydratase convertit l'acide aroginique en phénylalanine, tandis que l'enzyme aroginate déshydrogénase génère la tyrosine (**Wilfred et al., 2006**).

La désamination de la phénylalanine grâce à l'action de la Phénylalanine Ammoniac Lyase (PAL) conduit à l'acide t-cinnamique, le premier phénylpropane formé. La PAL est l'enzyme constituant le point de branchement entre le métabolisme primaire du shikimate et le métabolisme secondaire des phénylpropanoïdes. L'acide t-cinnamique est ensuite transformé en acide coumarique puis en 4-coumaroyl-coenzyme A, respectivement par l'action des enzymes cinnamate-4-hydroxylase (C4H) et CoA-ligase (4CL). Cette étape conduit directement à la voie du phénylpropanoïde conduisant à la synthèse des différents composés phénoliques (**figure5**) (**Cordell, 2004**). Une grande diversité caractérise ces phénylpropanoïdes spécifiques du règne végétal.

Le squelette carboné subit, de manière régiospécifique, des réactions d'hydroxylation, de méthylation, de glycosylation, d'acylation, de prénylation ou encore de sulfatation. Ces réactions biochimiques sont catalysées par des enzymes spécialisées appartenant à des familles multigéniques telles que les monooxygénases, les méthyltransférases, les glucosyltransférases ou encore les acyltransférases. Cette variabilité structurale reflète la multitude des activités et des fonctions biologiques de ces composés. Ceci implique une régulation fine des étapes enzymatiques intervenant dans cette voie métabolique, que ce soit au cours du développement de la plante ou en réponse à divers stimulus environnementaux. (**Hoffmann, 2003**).

### **I.2.2. Voie de l'acétate / malonate**

La glycolyse et la  $\beta$ -oxydation aboutissent à la formation de l'acétyl CoA donnant le malonate. C'est à travers cette voie que s'effectue la cyclisation des chaînes polycétoniques, obtenues par condensation répétée d'unités « Acétate » qui se fait par carboxylation de l'acétyl-CoA. Cette réaction est catalysée par l'enzyme acétyl-CoA carboxylase (**Akroum, 2010**).

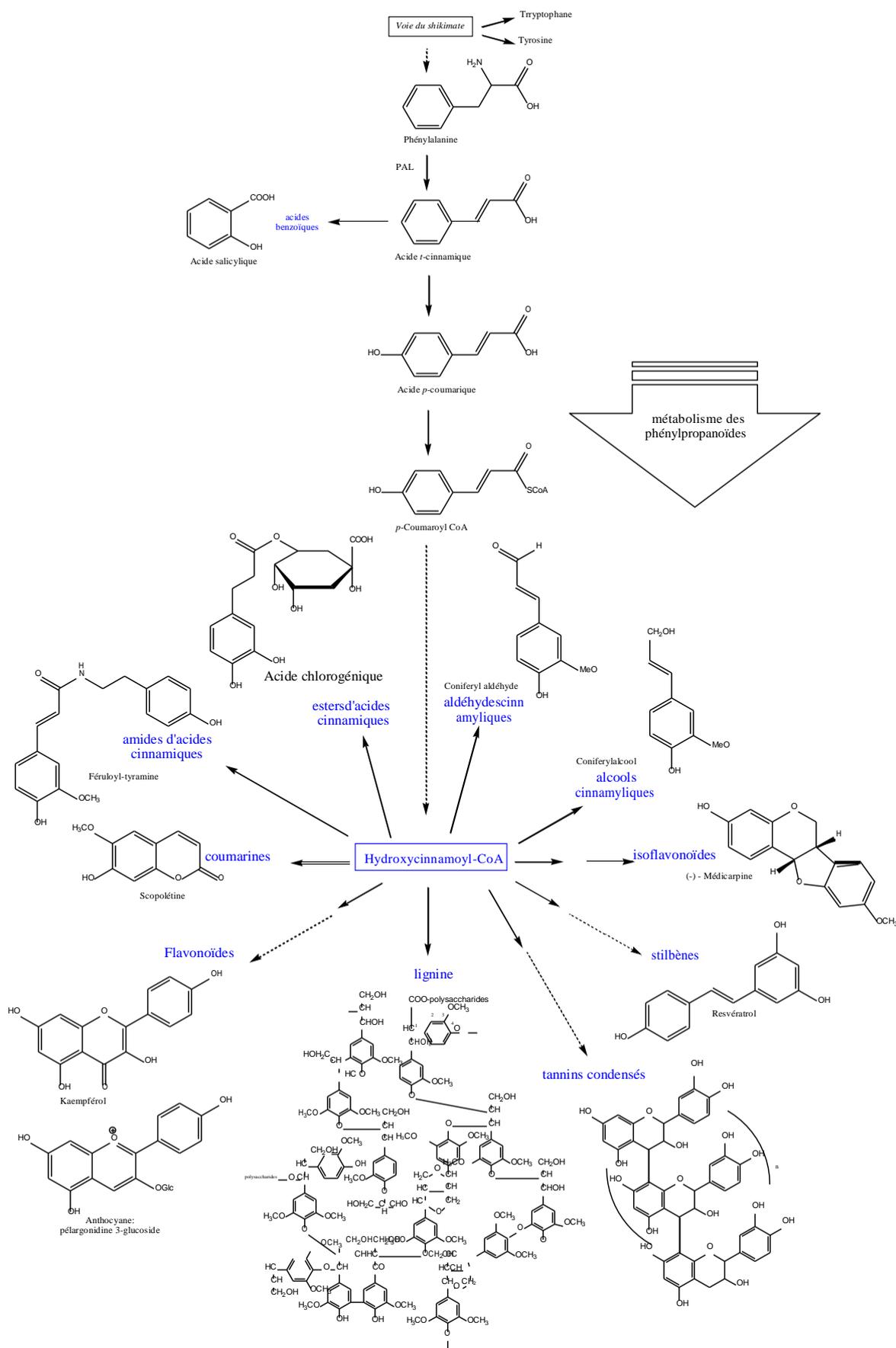
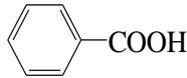
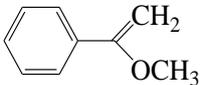
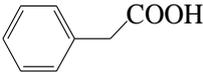
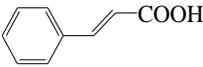
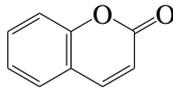
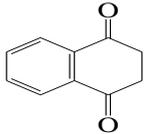
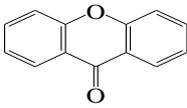
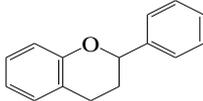
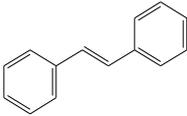


Figure 5: Métabolisme des phénylpropanoïdes conduisant aux principaux groupes de composés phénoliques (Cordell, 2004).

### I.3. Classification des polyphénols

Les polyphénols forment un très vaste ensemble de substances chimiques, ils peuvent être classifiés selon le nombre et l'arrangement de leurs atomes de carbones (**Tableau 3**). Ces molécules sont généralement trouvés conjugués aux sucres et les acides organiques.

**Tableau 3: Structure des squelettes des polyphénols (Crozier et al., 2006).**

Nombre de carbones	Squelette	Classification	Exemple	Structure de Base
7	C6-C1	Acides phénols	Acide gallique	
8	C6-C2	Acétophénonnes	Gallacetophénone	
8	C6-C2	Acide phénylacétique	Acide <i>p</i> -Hydroxyphénylacétique	
9	C6-C3	Acides hydroxycinamiques	Acide <i>p</i> -coumarique	
9	C6-C3	Coumarines	Esculitine	
10	C6-C4	Naphthoquinones	Juglone	
13	C6-C1-C6	Xanthones	Mangiferine	
14	C6-C2-C6	Stilbènes	Resveratrol	
15	C6-C3-C6	Flavonoïdes	Naringénine	

### I.3.1. Acides phénoliques (C6-C1 ou C6-C3)

Les acides phénoliques font partie des formes les plus simples des composés phénoliques et se séparent en deux grands groupes distincts qui sont les acides hydroxybenzoïques et les acides hydroxycinnamiques (Hoffmann, 2003).

#### I.3.1.1. Acides hydroxybenzoïques C6-C1

Les acides hydroxybenzoïques sont dérivés de l'acide benzoïque et ont une formule de base de type C6-C1 (figure 6). Ils sont particulièrement représentés chez les Gymnospermes et les Angiospermes d'où ils sont souvent libérés après hydrolyse alcaline du matériel végétal. Les acides hydroxybenzoïques existent fréquemment sous formes d'esters ou de glycosides, (Macheix et al., 2005). Les principaux acides hydroxybenzoïques retrouvés dans les végétaux sont les acides phydroxybenzoïque, protocatéchique, vanillique, gallique et syringique (Chanforan, 2010).

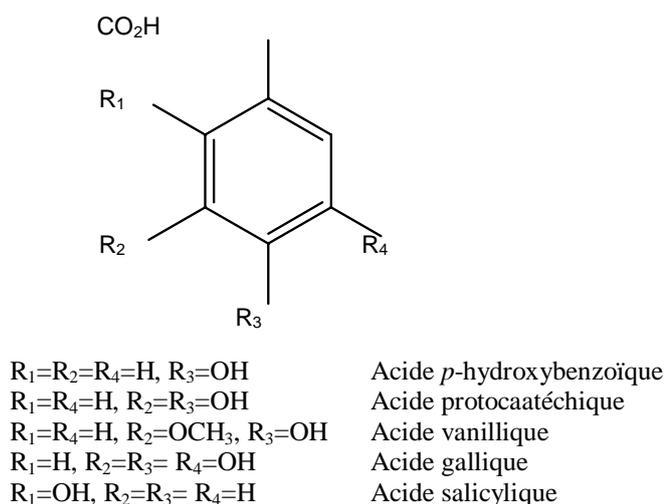
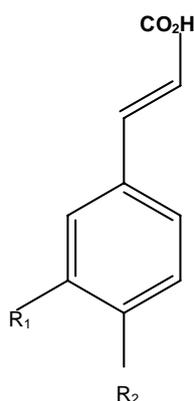


Figure 6: Quelques exemples des acides hydroxybenzoïques (Macheix et al., 2005).

#### I.3.1.2. Acides hydroxycinnamiques C6-C3

Les acides hydroxycinnamiques représentent une classe très importante dont la structure de base C6-C3 dérive de celle de l'acide cinnamique (figure 7). Le degré d'hydroxylation du cycle benzénique et son éventuelle modification par des réactions secondaires sont un des éléments importants de la réactivité chimique de ces molécules.

De plus, l'existence d'une double liaison dans la chaîne latérale conduit à deux séries isomères (cis ou Z et trans ou E) dont les propriétés biologiques peuvent être différentes.



$R_1=R_2=H$	Acide cinnamique (non phénolique)
$R_1=H, R_2=OH$	Acide <i>p</i> -coumarique
$R_1=R_2=OH$	Acide caféique
$R_1=OCH_3, R_2=OH$	Acide férulique

Figure 7: Quelques exemples des acides hydroxycinnamiques (Macheix et al., 2005).

### I.3.2. flavonoïdes C6-C3-C6

#### I.3.2.1. Définition

Les flavonoïdes constituent un groupe de plus de 6000 composés naturels qui sont quasiment universels chez les plantes vasculaires. Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange, et rouge de différents organes végétaux (Ghedira, 2005). Tous les flavonoïdes possèdent la même structure de base (C6-C3-C6), ils contiennent quinze atomes de carbone dans leur structure de base: deux cycles aromatiques A et B à six atomes de carbone (figure 8) liés avec une unité de trois atomes de carbone qui peut ou non être une partie d'un troisième cycle C (Tapas.,et al., 2008).

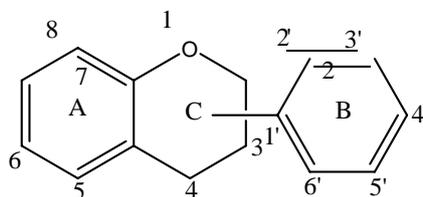
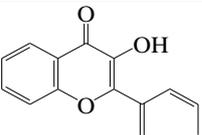
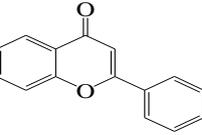
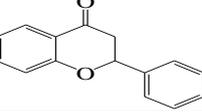
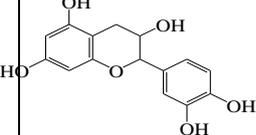
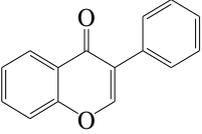
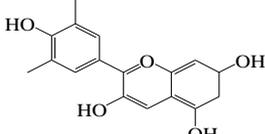


Figure 8: Structure de base des flavonoïdes (Ghedira, 2005).

### 1.3.2.2. Classification des flavonoïdes

Plus de 4000 flavonoïdes ont été identifiés dans les plantes, et la liste ne cesse de croître. C'est à cause de l'apparition de nombreux modèles de substitution; les substituants primaires (groupe hydroxyle) peuvent eux-mêmes être substitués (glycosylés ou acylés) donnant parfois des structures très complexes (D'Archivio et al., 2007). Les principales classes des flavonoïdes sont : les flavonols les flavones, les flavanones, les flavanols, les isoflavones et les anthocyanes (Sadasivam et al., 2003), ils varient dans leurs caractéristiques structurales par la diversité fonctionnelle autour de l'oxygénation de l'hétérocycle.

Tableau 04 : Structures des différentes classes des flavonoïdes (Oroian et Escrich 2015).

Classes	Structures	Molécules	alimentaires majeures
Flavonols		Quercétines, Kaempférol Myricétine	Oignon Epinards Brocolis, tomates Thé, vin rouge
Flavones		Apigénine lutéoline	Céréales Plantes aromatiques Tisanes
Flavanones		Hespérétine Naringénine Eriodictyol	Agrumes
Isoflavones		Daidzéine Génistéine	Soja Légumineuses
Flavanols		Monomères : Catéchines gallocatéchines Polymères : proanthocyanidines	Caca Thé Pomme Fruits
Anthocyanes		Cyanidine Pélagonidine Malvidine lphinidine	Baies Fruits rouge Vin rouge

### 1.3.2.3. Biosynthèse des flavonoïdes

Tous les flavonoïdes possèdent un même squelette de base à quinze atomes de carbone, constitué de deux unités aromatiques, deux cycles en C6 (A et B), reliés par une chaîne en C3

(Crozier., 2006).

### I.3.3. Tanins

Les tanins sont des substances polyphénoliques de structures variées, ayant en commun la propriété de tanner la peau, c'est-à-dire de rendre imputrescible. Ces substances ont en effet la propriété de se combiner aux protéines, ce qui explique leur pouvoir tannant.

Très répandu dans le règne végétal ils peuvent exister dans divers organes, mais on note une accumulation plus particulièrement dans les tissus âgés ou d'origine pathologique. Ils sont localisés dans les vacuoles, quelques fois combinés aux protéines et aux alcaloïdes. On distingue: les tanins hydrolysables et les tanins condensés (Roux., et al., 2007).

Les tanins sont largement répandus dans les organismes végétaux et plus particulièrement dans les fruits, les graines de céréales et diverses boissons. Dans l'alimentation humaine, les sources les plus importantes de tannins sont le vin et le thé (Pénicaud, 2009).

#### I.3.3.1. Tanins hydrolysables

Les tanins hydrolysables (figure 09) ou acides tanniques sont des polymères de l'acide gallique ou de son produit de condensation ; l'acide éllagique. Ils ont un poids moléculaire plus faible et précipitent beaucoup moins les protéines que les tanins condensés. Ils peuvent diminuer la dégradation des parois dans le rumen et être hydrolysés dans l'intestin en libérant des produits toxiques pour le foie et le rein (Jarrige, 1995). Ils sont divisés en éllagitannins et gallotannins, Les gallotannins libèrent par hydrolyse acide, hydrolyse basique, à l'eau chaude ou par action enzymatique de l'acide gallique (Collin et al., 2011).

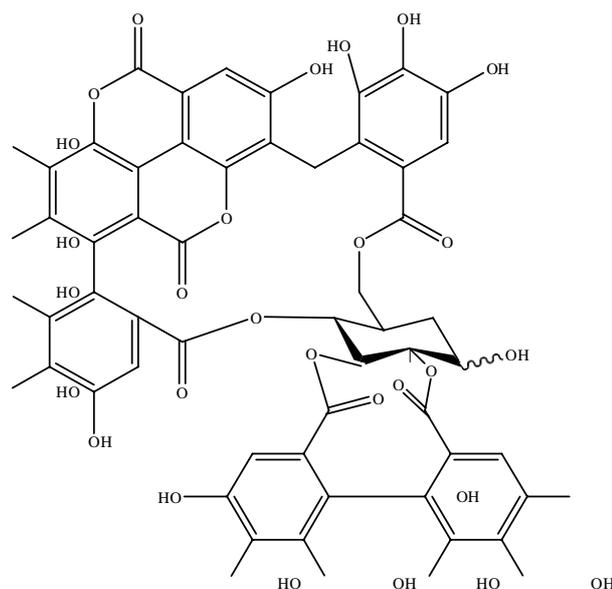
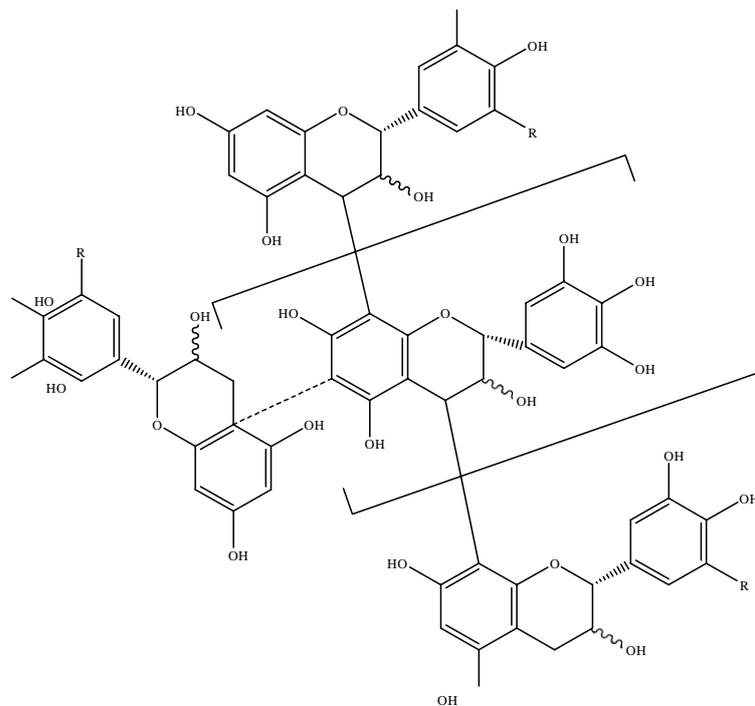


Figure 09: Exemple des tanins hydrolysables (Jarrige, 1995).

### I.3.3.2. Tanins condensés

Appelés aussi proanthocyanidines ou procyanidines. Les tanins condensés (**figure 10**) sont des polyphénols de masse molaire élevée. Ils résultent de la polymérisation auto-oxydative ou enzymatique des unités de flavan-3,4-diol liées majoritairement par les liaisons C4-C8.

Parfois (C4-C6) des unités adjacentes, et se nomment ainsi proanthocyanidines de type B. Lorsque la condensation se produit entre les unités adjacentes par la liaison C4-C8 et par une liaison d'éther additionnelle entre C2 et C7, les proanthocyanidines sont dits de types A (**Wollgast., et al 2000 ; Dykes., et al 2006**).



**Figure 10:** Exemple des tanins condensés (**Wollgast., et al 2000**).

## II. Rôle et intérêt des composés phénoliques

### II.1. Chez les végétaux

Les composés phénoliques peuvent intervenir dans certains aspects de la physiologie de la plante (lignification, régulation de la croissance, interactions moléculaires avec certains microorganismes symbiotiques ou parasites.....), dans les interactions des plantes avec leur

environnement biologique et physique (relations avec les bactéries, les champignons, les insectes, résistance aux UV); soit directement dans la nature soit lors de la conservation après récolte de certains végétaux; dans les critères de qualité (couleur, astringence, amertume, qualités nutritionnelles...), qui orientent les choix de l'homme dans sa consommation des organes végétaux (fruits, légumes, tubercules...), et des produits qui en dérivent par la transformation; dans les variations de certaines caractéristiques des végétaux lors des traitements technologiques (préparation des jus de fruits, des boissons fermentées...).

## II.2. Chez les humains

Le rôle des composés phénoliques est largement montré dans la protection contre certaines maladies en raison de leur interaction possible avec de nombreuses enzymes et de leurs propriétés antioxydantes (**Fleuriet et al., 2005**). Spécifiquement, on attribue aux flavonoïdes des propriétés variées: veinotonique, antitumorale, anti-radicalaire, anti-inflammatoire, analgésique, antiallergique, antispasmodique, antibactérienne, hépatoprotectrice, estrogénique/ ou anti-estrogénique. Ils sont également connus pour moduler l'activité de plusieurs enzymes ou de récepteurs cellulaires. Les flavonoïdes favorisent la relaxation vasculaire et empêchent l'agglutinement des plaquettes sanguines. Par conséquent, ils réduisent la coagulation du sang et le rendent plus fluide. Ils limitent l'oxydation des lipides sanguins et contribuent à la lutte contre les plaques d'athérome. Ils sont aussi anxiolytiques et protègent nos artères contre l'athérosclérose et réduit la thrombose (caillots dans les artères). Les exemples de quelques composés phénoliques et de leurs activités biologiques sont récapitulés dans le tableau.

Tableau 5: Propriétés biologiques des quelques polyphénols dans l'organisme

Polyphénols	Activités biologiques	Auteurs
Acides phénols (cinnamique et benzoïques)	Antibactériennes, anti-ulcéreuses, antiparasitaires antifongiques, antioxydantes	(Sannomiya., et al., 2005)
Coumarines	Protectrices vasculaires, antiinflammatoires, anti parasitaires analgésiques et anti œdémateuses	(Ito., et al.,2005) (Smyth., et al.,2009)
Flavonoïdes	Antitumorales, antiparasitaires, vaso, dilatoires, antibactériennes, anti carcinogènes, anti-inflammatoires, analgésiques, hypotenseurs, antivirales, diurétiques, ostéogène, antioxydantes, anti-atherogéniques, antithrombotique, anti-allergique	(Wollgast.,2000) (Hitara.,et al., 2009) (Tripoli., et al., 2007) (Shon., et al.,2004)
Anthocyanes	Protectrices capillaro-veineux, anti oxydant	(Bruneton., 1993)
Proanthocyanidines	Effets stabilisants sur le collagène, antioxydantes, antitumorales, antifongiques et anti-inflammatoires	(Masquelier., 1979)
Tannins galliques et catéchiques	Antioxydantes	(Okamura., et al., 1993)
Lignanes	Anti-inflammatoires, analgésiques	(Kim.,et al 2009)
Saponines	Antitumorale, anticancérigène,...	(Nebeling., 2002)
Phytostérols	Agent de protection contre l'hormone dépendant du cancer de colons	(Nebeling., 2002)

Chapitre 3 :  
Métabolisme du  
fructose

## I. Syndrome métabolique et effet du fructose

Précédemment appelé syndrome d'insulino résistance ou le syndrome X, a pour principales composantes des anomalies métaboliques avec l'association complète ou partielle d'une hypertrophie du tissu adipeux abdominal, viscéral et sous cutané et d'une résistance à l'insuline, des troubles de tolérance au glucose, une dyslipidémie liée à des taux élevés en triglycérides (TG) sériques, et des taux faibles en cholestérol, HDL et d'une élévation de la pression artérielle (**Robbez et al., 2008**).

### I.1. Régime riche en fructose

Alors qu'il n'a jamais pu être clairement défini qui, des glucides ou des lipides, étaient en cause dans l'épidémie mondiale de l'obésité et du syndrome métabolique, c'est seulement très récemment que le parallélisme entre la consommation de fructose, de la forte prévalence de l'obésité et du diabète a été décrit (**Tappy et al., 2010**). En effet le rôle du fructose alimentaire a suscité beaucoup d'inquiétude concernant son étroite relation avec le développement des maladies métaboliques (**Misra et al., 2009**).

Des études récentes suggèrent qu'un excès de consommation de fructose constaté surtout chez les africains ainsi que chez les américains peut expliquer leur grande prédisposition à développer des maladies cardiovasculaires (**Johnson et al., 2007**).

Le fructose est très abondant dans notre alimentation, essentiellement sous forme de «fructose libre» et de constituant du saccharose. Jusqu'à une époque récente, l'apport alimentaire en fructose libre provenait surtout des fruits et du miel, alors que le fructose industriel provenait exclusivement du saccharose dont depuis le début du *XIX<sup>ème</sup>* siècle, la production industrielle à partir de la betterave et de la canne à sucre a fortement augmenté.

De plus depuis quelques années, grâce aux progrès de l'enzymologie, l'industrie a produit du fructose à partir de sirops de maïs ou d'amidon de céréales par isomérisation enzymatique du glucose en fructose (**Wolf, 2008**). Ce qui a conduit à utiliser en abondance le fructose comme produit de substitution du saccharose.

La consommation de fructose a augmenté considérablement au fil des années suite à l'augmentation de consommation des boissons sucrées riches en fructose et d'autres aliments contenant du fructose comme les confiseries, les céréales, les condiments préparés et les desserts sucrés.

## I.2. Métabolisme du fructose

Le fructose, autrement appelée sucre du fruit est un monosaccharide simple que l'on trouve dans la plupart des aliments et composant du saccharose avec la formule chimique  $C_6H_{12}O_6$  identique à celle du glucose.

La principale raison pour laquelle le fructose est utilisé commercialement dans les aliments et les boissons sucrées hormis son faible coût est sa haute douceur car le fructose est plus doux de tous les hydrates de carbone naturels.

Après son ingestion au niveau intestinal, le fructose est transporté de la lumière intestinale vers l'entérocyte par un transport facilité faisant intervenir des transporteurs spécifiques, GLUT5. Ce transport ne requiert pas l'hydrolyse de l'ATP et est indépendant de l'absorption du sodium.

Une fois à l'intérieur de l'entérocyte, le fructose diffuse à travers les vaisseaux sanguins par un transport médié par les transporteurs GLUT2 (Corpe, 1999; Douard, 2008). En effet, le fructose libre absorbé directement par l'intestin est transporté vers les cellules hépatiques par les GLUT 2 où il est métabolisé. Cela est dû au fait que: le fructose semble être partiellement métabolisé dans les entérocytes, où il est converti en lactate.

La majeure partie de fructose absorbé et repris par les hépatocytes, emprunte une voie métabolique particulière, où il est rapidement transformé en fructose 1-Phosphate par l'action de la fructokinase (Heinz, 1968), avec consommation d'ATP qui permettent au fructose de rejoindre les voies de la glycolyse et de la néoglucogenèse. Par ailleurs, le fructose 1-P est converti à son tour en dihydroxyacétone phosphate et en glyceraldéhyde par l'action de l'aldolase B. Le glyceraldéhyde est ensuite phosphorylé en glyceraldéhyde 3-P qui est dégradé dans les réactions de la glycolyse par production de pyruvate puis d'acetyl-coA pour enfin être oxydé en  $CO_2$  et en  $H_2O$  au niveau hépatique avec fourniture d'ATP ou convertit en glucose et en lactate et qui sont par la suite libérés dans la circulation sanguine (Bjorkman et al., 1989).

La fructokinase et l'aldolase B ne sont pas inhibées par l'ADP et le citrate et sont indépendantes de l'état énergétique cellulaire. Pour cela, le fructose diffère du glucose, du fait que l'ADP et le citrate exercent un effet de rétro-inhibition sur le contrôle de la glycolyse. En conséquence de cette absence de rétro-inhibition, pratiquement tous le fructose ingéré avec un repas (que ce soit sous sa forme pure, non liée, ou liée au glucose ou au saccharose) est rapidement converti au niveau du foie en trioses-Phosphate indépendamment de l'action de

l'insuline (Mayes, 1993).

Le fructose ne stimule pas la sécrétion d'insuline par les ilots pancréatiques contrairement au glucose probablement par absence des récepteurs GLUT5 au niveau des cellules  $\beta$  des ilots pancréatiques (Brayet *al.*, 2004; Bantle *et al.*, 2000). Une petite quantité de trioses phosphates peut aussi former de l'acetyl-CoA qui est également converti en acides gras libres qui seront réestérifiés en triglycérides (TG) dans les cellules hépatiques dans le processus de la lipogénèse (Parks, 2008), qui semble être étroitement associé aux effets délétères d'un régime enrichi en fructose induisant ainsi l'augmentation des concentrations plasmatiques en triglycérides et en VLDL avec développement de la stéatose hépatique, de l'intolérance au glucose, de la résistance à l'insuline, et le développement de l'hypertension artérielle (Le KA., 2006; Havel., 2005).

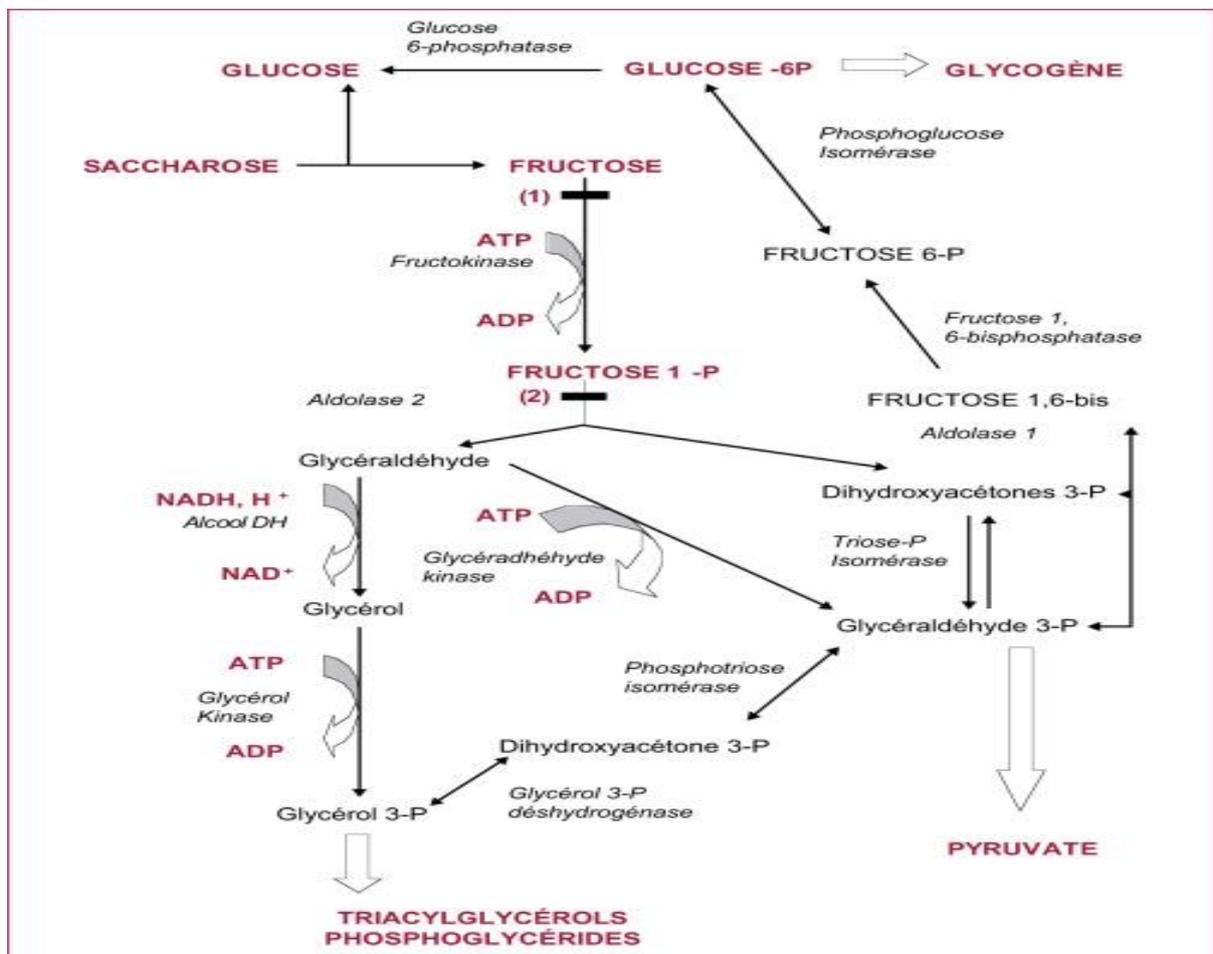


Figure 11 : Métabolisme du fructose (Basciano *et al.*, 2005).

### I.3. Le fructose et composantes du syndrome métabolique

Alors qu'il bénéficie curieusement d'une image de neutralité auprès de certains consommateurs, le fructose comporte des effets métaboliques qui seraient plus néfastes en

terme de lipogénèse et d'insulinorésistance que le glucose, ce qui est bien décrit avec les modèles expérimentaux de régimes enrichis en fructose chez l'animal (**Benado et al., 2004; Girard et al., 2005; Li et al., 2008; Bocarsly et al., 2010**). La spécificité du fructose à engendrer des désordres métaboliques caractéristiques du syndrome métabolique, est mise en évidence dans les modèles expérimentaux, le plus souvent chez le rat (**Halimi et al., 2010; Moreno & Hong 2012**).

### I.3.1. Le fructose et hypertension artérielle

L'association entre la consommation du fructose et l'augmentation de la pression artérielle n'est pas bien établie car les études expérimentales ont rapporté des résultats controversés (**D'Angelo et al., 2005; Tran et al., 2009**). Cependant, des études cliniques et épidémiologiques menées chez les adolescents et les adultes ont rapporté l'existence d'un lien entre la consommation excessive de fructose et l'hypertension artérielle (**Nguyen et al., 2009; Chenet et al., 2010**). Dans une récente étude clinique, l'administration de 200 g de fructose à des hommes sains induit une augmentation significative de la pression artérielle systolique et diastolique (**Perez-Matut et al., 2010**). Le rôle du fructose dans le contrôle de la pression artérielle fait l'objet de plusieurs débats. Les controverses résultent des différences relevées par les méthodes plethysmographique et télémétrique utilisées pour l'appréciation des chiffres tensionnels au cours des études expérimentales (**D'Angelo et al., 2005; Sanchez-Lozada et al., 2007; Robbez Masson et al., 2008**).

L'étude menée par **D'Angelo et son équipe en 2005**, reflète bien ces discordances.

Dans cette étude des rats *Sprague-Dawley* ont été soumis au régime enrichi au fructose à 66% pendant 8 semaines dans les quelles la pression artérielle était mesurée par des implants télémétriques. Par comparaison, la pression artérielle systolique était estimée par méthode plethysmographique (au niveau de la veine caudale) à la huitième semaine de l'expérimentation. Les rats contrôles recevaient un régime standard. Les résultats n'indiquaient aucun changement de la pression artérielle suivant la méthode télémétrique. Parallèlement, la pression artérielle systolique était significativement élevée à la huitième semaine de l'expérimentation par méthode plethysmographique (veine caudale) chez les rats soumis au régime enrichi au fructose.

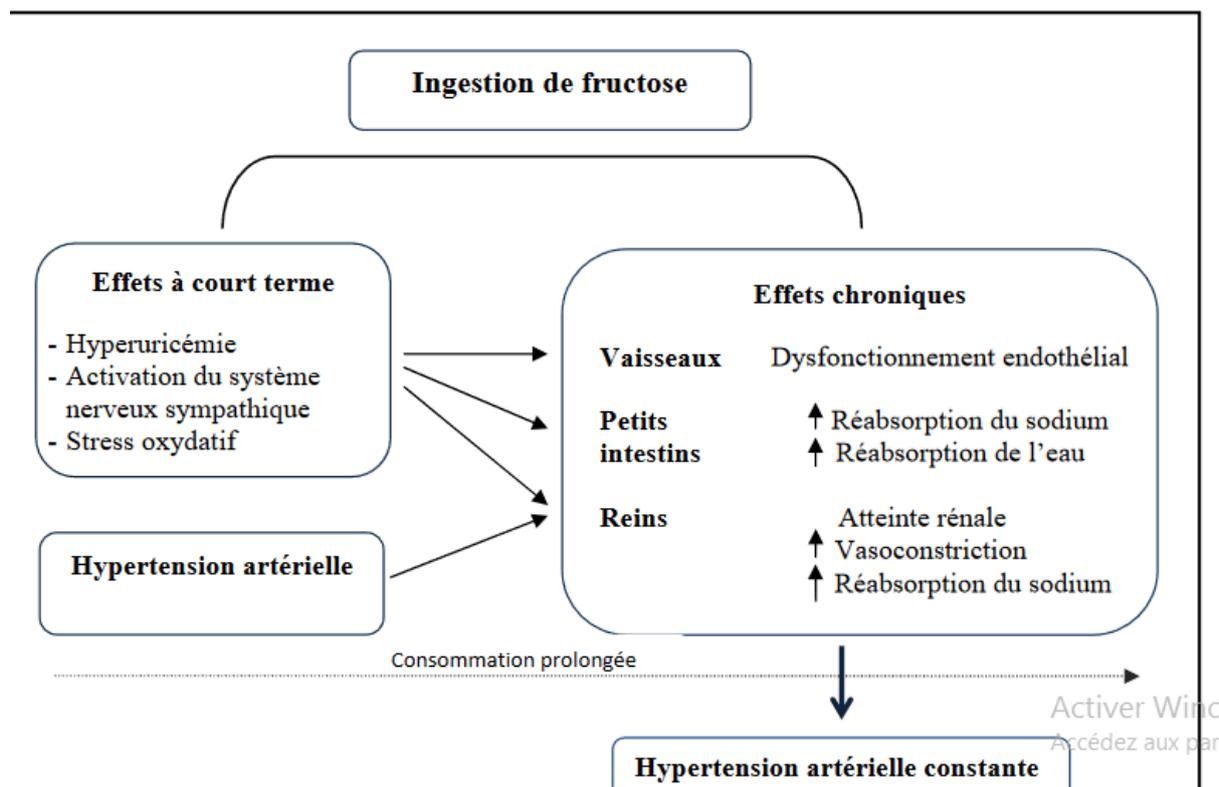


Figure 12 : Mécanismes chroniques intervenant dans le développement de l’hypertension artérielle induite par un régime enrichi au fructose

### I.3.2. Effets de la consommation du fructose et développement de L’insulino-résistance

Chez l'homme, le fructose induit l'obésité, le diabète et la dyslipidémie et une diminution de la sensibilité à l'insuline dans le foie et dans le muscle aboutissant au développement du syndrome métabolique (Bizeau, 2005; Tappy et al., 2010). En plus, lorsqu'il est ingéré en grandes quantités dans le cadre d'un régime hypercalorique, il peut provoquer l'insulino-résistance hépatique, l'augmentation totale de la masse de graisse viscérale et l'accumulation de graisses ectopiques dans le foie et le muscle.

Ces effets peuvent contribuer, à long terme, au développement du syndrome métabolique (Miller & Adeli., 2008). Le fructose engendre l’obésité via différents mécanismes.

Havel et son équipe en 2005, ont conduit une étude dans la quelle il a été démontré que le fructose n’induisait pas la satiété contrairement à un repas contenant du glucose.

Le mécanisme en question est lié au fait de l’incapacité du fructose à stimuler l’insuline et la leptine (Bray et al, 2004; Moran,2009), et l’inhibition de la ghréline, l’ensemble des facteurs affectant le centre de la satiété au niveau du système nerveux central.

Brown et ses collaborateurs en 2008, ont argumenté que le goût sucré du fructose rend l’aliment plus palatable, c’est pour cette raison que l’industrie alimentaire s’est polarisée sur

cet effet remarquable en ajoutant du sirop enrichi en fructose aux aliments non sucrés pour améliorer le goût et stimuler d'avantage la consommation alimentaire. Par ailleurs, les souris soumises à l'eau enrichie en fructose développent un gain de poids beaucoup plus important que les souris recevant la même quantité de calories par consommation d'amidon, ce qui suggère que le fructose altère le métabolisme basal (**Jurgen et al., 2005**).

Plusieurs études ont rapporté les effets délétères de la consommation du fructose sur l'homéostasie du glucose et de la sensibilité à l'insuline. La consommation de fructose induit l'augmentation de la glycémie (**Liu et al., 2006**), et conduit à l'installation d'une insulino-résistance chez des sujets sains (**Faeh et al., 2005**). Le fructose contrairement au glucose ne stimule pas la sécrétion d'insuline par les îlots pancréatiques probablement par l'absence des transporteurs GLUT 5 au niveau des cellules  $\beta$  pancréatiques (**Bray et al., 2004**).

L'insulino-résistance hépatique est marquée par la suppression de la production endogène de glucose (**Pagliassotti et al., 1996; Podolin et al., 1998**). Dans le muscle squelettique des rats, le régime enrichi en fructose diminue la phosphorylation du récepteur IRS-S spécifique à l'insuline (**Eiffert et al., 1991**).

### I.3.3. Consommation de fructose et dyslipidémie

Les effets indésirables de fructose sur le métabolisme du glucose sont étroitement liés à des altérations du métabolisme lipidique.

Chez le rat, la teneur en matières grasses intra hépatiques et des triglycérides des lipoprotéines de basse densité (VLDL) du sang sont augmentés après 6 semaines de régime riche en fructose, tandis que la teneur en graisses intramusculaires augmente environ 3 mois après (**Thresher et al., 2000**).

Chez l'homme, les effets péjoratifs de fructose sont moins bien documentés. Il est amplement prouvé que l'augmentation de la teneur en fructose de l'alimentation augmente les concentrations en triglycérides plasmatiques, à travers plusieurs mécanismes, parmi les quels une stimulation de la lipogenèse hépatique avec accumulation de TG (**Faeh., 2005**) et une diminution de la clairance des TG-VLDL (**Chong., 2007**). Suite à l'augmentation de la sécrétion des TG des VLDL (**Taghibiglou., 2000**). Evoluant ainsi vers l'installation d'une insulino-résistance hépatique sur la base de ces observations, il est à supposer que la stimulation de la lipogenèse hépatique induite par le fructose conduit à des dépôts de graisses intra-hépatiques, augmentation de la sécrétion des TG des VLDL et de l'insulino-résistance hépatique, ce qui peut également conduire à la formation secondaire de dépôts de graisses viscérales et par la suite l'augmentation des TG-VLDL plasmatiques (**Teff et al., 2009**).

**Taghibiglou et son équipe en 2000** ont suggéré que la consommation prolongée de fructose induit une augmentation de la production des lipoprotéines, une diminution de la dégradation intracellulaire de l'apolipoprotéine B et une augmentation de l'expression des protéines de transfert des TG au niveau des microsomes hépatiques chez des hamsters. L'inhibition de l'oxydation des lipides induite par un régime riche en fructose peut favoriser la formation de la graisse ectopique (dépôt dans le muscle), lipotoxicité musculaire et la résistance à l'insuline.

#### **I.3.4. Le fructose et stress oxydant**

Le stress oxydant contribue à la mise en place de la résistance de l'insuline. Ce lien entre la résistance à l'insuline et le stress oxydant, induit par le régime riche en fructose, est confirmé par différentes études utilisant la metformine, un antidiabétique (**Srividhya et Anuradha, 2002**).

En effet, des rats soumis à un régime riche en fructose et traités à la metformine ont simultanément montré une amélioration de leur sensibilité à l'insuline et de leurs défenses antioxydantes. De plus, si la metformine n'a pas un pouvoir anti-radicalaire (ROS Scavenger), elle inhibe partiellement le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, permettant ainsi de diminuer la production de ROS (**Batandier et al., 2006**).

Les études entre prises par **Faure et son équipe en 1997** ont montré que l'apport en vitamine E améliorait les systèmes de défense antioxydant et la sensibilité à l'insuline chez les rats soumis à un régime riche en fructose, suggérant ainsi une hypothèse radicalaire dans l'insulino-résistance induite par le fructose. Par ailleurs, (**Horton et al., 1997**), observent une absence de résistance de l'insuline chez les rats femelles, même après 8 semaines de régime riche en saccharose (68 %), car les rats femelles seraient mieux protégés des effets pro oxydants d'un tel régime que les rats mâles, probablement en raison de leur statut hormonal (**Busseroll Es et al., 2002**). Les œstrogènes ayant un effet antioxydant dû à leur similarité de structure avec la vitamine E (**Mendelsohn et Karas, 1999**).

Les régimes riches en fructose seraient pro-oxydants, qu'il s'agisse d'effets directs ou de potentialisation d'un stress oxydant ou inflammatoire préexistant, par exemple à la suite d'une carence en magnésium (**Busserolles, 2003**). Dès la première semaine d'un régime riche en saccharose ou en fructose, plusieurs auteurs rapportent une aggravation du stress oxydant, évaluée par une diminution du taux plasmatique en glutathion réduit (GSH) et des enzymes antioxydantes (superoxydedismutase SOD, glutathion peroxydase GPX et catalase CAT) ainsi qu'une augmentation de la peroxydation lipidique (**Armutcu et al., 2005**).

Après seulement deux semaines de régime riche en fructose (60 %), la quantité des espèces

réactive d'oxygène produite est augmentée au niveau du cœur (Delbosc *et al.*, 2005). Mais ce résultat n'est pas retrouvé avec un régime "saccharose" à 65% (Busserolles *et al.*, 2002). Cette divergence de résultats pourrait s'expliquer par la mise en place de conditions expérimentales différentes. En effet, ces deux équipes n'utilisent pas la même souche de rat : Sprague Dawley versus Wistar, ni le même type de régime: fructose (60 %) Versus saccharose (65 %).

#### I.4. Inflammation induite par le fructose

Le fructose induit à la production accrue de la cytokine pro-inflammatoire TNF $\alpha$ , et de l'activation de la JNK (c-jun NH (2) –terminal kinase) qui sont des facteurs clés de la voie de l'inflammation (Madani, 2012). Chez les rats qui sont nourris le fructose les concentrations de TNF $\alpha$  et IL-6 sont augmentés (Pai *et al.*, 2019).

L'inflammation de bas grade est reconnue comme une caractéristique commune des anomalies métaboliques observées dans l'obésité. Le TNF $\alpha$  est augmenté dans l'obésité et a été largement caractérisé pour son rôle dans la résistance à l'insuline. Après une alimentation en fructose chez la souris et le hamster ont observées des concentrations plasmatiques accrues de TNF $\alpha$ .

L'activation des voies inflammatoire par l'alimentation en fructose peut avoir une influence directe sur la sécrétion hépatique et intestinale des lipoprotéines, telles que la voie NF- $\kappa$ B sont augmentées avec l'alimentation en fructose et contribuent à la surproduction hépatique de TG (Dekker, 2010). L'activation du facteur nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B) et les systèmes JNK-1, induisant à la fois une résistance à l'insuline et une stéatose hépatique (Rutledge et Adeli, 2007). Le fructose favorise la synthèse d'acide gras saturés tels que le palmitate qui sont capable d'actives les récepteurs TLR4 dans le foie, l'activation de la voie TLR4/ oxyde nitrique synthase inductible (iNOS)/ NF- $\kappa$ B induite un stress oxydatif dans les hépatocytes via la production de cytokines pro-inflammatoires telle que le TNF $\alpha$  par les cellules de Kupffer (Jegatheesan et De Bandt., 2017).

## II. Autres fonctions

### II.1. Acide urique

L'acide urique est le produit final inerte du métabolisme des purines chez l'homme, sa concentration plasmatique dépend d'un équilibre entre sa synthèse et son élimination qui sont régulées par des facteurs génétiques et diététiques. L'acide urique provient des purines alimentaires, du catabolisme des acides nucléiques cellulaires et de la purinosynthèse de novo qui s'effectue principalement dans le cytoplasme des cellules hépatiques. Deux tiers de l'acide urique sont éliminés par voie rénale et le tiers restant par voie digestive (**Hang Korng., 2011**). Un excès de sa synthèse ou un défaut de son élimination urinaire conduit à l'hyper uricémie, qui est liée à l'apparition de plusieurs pathologies telles que le diabète, l'hypertension et la goutte (**Laouar, 2017**).

### II.2. Créatinine

La créatinine est une molécule azotée produite par l'organisme par l'intermédiaire du catabolisme de la créatine qui est un composé protéique contenu dans le tissu musculaire où elle permet le stockage d'ATP sous forme de créatine phosphate ou phosphagène par une réaction catalysée par la créatine Kinase (CK). La créatinine est une molécule physiologiquement inerte. Cela signifie qu'elle n'est ni métabolisée, ni utilisée d'une quelconque manière par l'organisme. Son dosage est employé dans l'évaluation de la fonction rénale et plus particulièrement dans l'estimation du débit de filtration glomérulaire. Cette estimation s'obtient, en pratique, par le calcul de la clearance de la créatinine. La concentration de la créatinine dans le sérum peut se varier selon un certain nombre de facteurs incluant le régime alimentaire, la masse musculaire et le sexe (**Boubchir, 2002**). Elle est exclusivement éliminée par les reins, ce qui en fait un très bon marqueur de la fonction rénale (**Siby, 2008**). Une élévation de sa concentration dans le sang est une indication de dysfonctionnement rénal ; des données sur sa concentration sanguine et urinaire peuvent être utilisées pour estimer le taux de filtration glomérulaire (**Marchall et Bangert., 2004**).

---

Partie pratique

---

# Chapitre 1 :

## Matériel et méthodes

Ce travail a été réalisé au niveau du laboratoire de pharmaco-toxicologie dans l'institut des Sciences Vétérinaires. *Université les Freres Mentouri* Constantine 1. Constantine, Algérie.

Dans le but d'étudier *in vivo* l'effet de la partie aérienne de *paronychia argentea* L dans le syndrome métabolique induit par un régime riche en fructose sur des rats *Wistar* afin d'évaluer son effet sur les paramètres biochimiques.

## I. Matériel

### I.1. Matériel végétal

Le matériel végétal choisi pour la réalisation de l'étude expérimentale est : la partie aérienne (tiges, feuilles et fleurs) de la plante *Paronychia argentea* L (Bsat elmoulouk)

L'échantillon a été récolté austade de floraison (Mai-Juin 2019) de la région montagneuse *Ouled Rahmoune* (Constantine) et séché à l'air pendant 10-15 jours à température ambiante, Ensuite il a été conservé dans un endroit sec jusqu'au moment d'utilisation (Février 2020).

Après le séchage et la conservation, un broyage a été réalisé. Le broyat obtenu par la suite a été utilisé pour la préparation des extraits.



Figure 13 : Matériel végétal (*P.argentea* L)

### I.2. Modèle animal

Des rats *Wistar* femelles adultes fournies par l'animalerie de *l'Université Mentouri Constantine 1*, ont été utilisées dans cette expérimentation. Leurs poids corporel moyen est de 180 à 280g.

Les cages métaboliques abritant les souris ont été placées dans des conditions favorables d'élevage à un cycle de lumière/ obscurité de 12 h, une température constante à environ de

25°C. L'accès à la nourriture et à l'eau était ad libitum. L'éthique générale d'utilisation

Des animaux de laboratoire a été respectée (ECRA/AIBUM).



Figure 14 : Incubation des rats dans les cages

## II. Méthodes

### II.1. Extraction des composés phénoliques

Il existe plusieurs méthodes d'extraction des polyphénols. La méthode choisie dans cette étude c'est l'extraction hydro alcoolique et qui est faite selon le protocole de **Madi (2018)**.

La plante choisie (*paronychia argentina*) séchée et broyée est mit dans un bécher qui contient la solution hydro-alcoolique préparée à 70% de éthanol et 30% d'eau distillée.

Le mélange était mis dans l'ultrason pendant deux heures à 30°C et suivi par une macération à température ambiante pendant 24h.

Après trois reprises, l'extrait est filtré et évaporé dans l'évaporateur rotatif à température entre 40 et 50° C pour récupérer le solvant.

Après l'évaporation, une élimination des graisses et de la chlorophylle était réalisée à l'aide

d'une ampoule à décanter en utilisant l'éther de pétrole.

La phase aqueuse est séparée et récupérée dans des boîtes de pétrie et séchée ensuite dans l'étuve à 40°C et stockée dans le réfrigérateur à - 4°C

## II.2. Préparation de la solution fructose

La préparation se fait de manière quotidienne selon l'évaluation du poids corporel des rats où ce dernier était noté chaque deux jours pendant les 15 jours d'expérimentation.

La quantité de fructose pesée pour chaque rat est dissoute dans 2ml d'eau distillée.

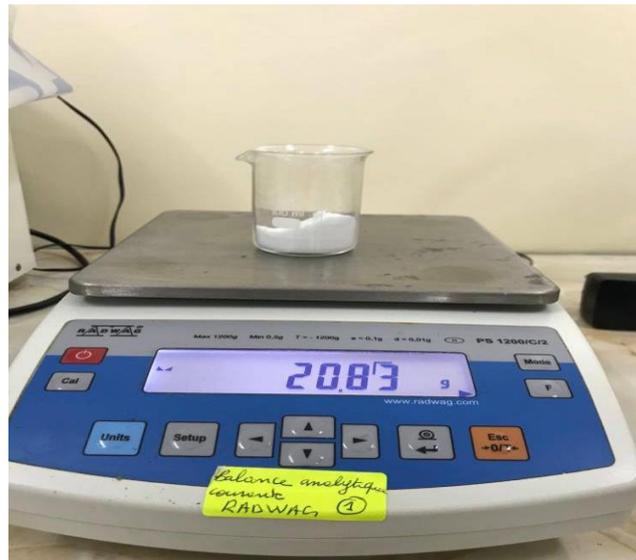


Figure 15 : Préparation de la solution fructose

## II.3. Traitement des rats par gavage

**Groupe 1 (témoin négatif) :** ce groupe est composé de 6 rats qui ont reçu par gavage gastrique 2 ml d'eau distillée pendant 15 jours.

**Groupe 2 (témoin positif) :** ce groupe est composé de 6 rats qui ont reçu un régime riche en fructose à la dose de 0.34g/ 100g de poids corporel par jour dissous dans 2 ml d'eau distillée administrée par sonde gastrique.

**Groupe 3 :** ce groupe est composé de 6 rats qui ont reçu une alimentation riche en fructose à la dose 0.34g / 100g de poids corporel par jour et de l'extrait de *Paronychia argentea.L* à la dose de 300 mg/kg de poids corporel pendant 15 jours.

**Groupe 4 :** le dernier groupe est composé de 6 rats qui ont reçu une alimentation riche en fructose à la dose 0.34g / 100g de poids corporel par jour plus l'extrait de la plante à la dose de

150 mg/kg de poids corporel.

Le traitement est réalisé dans 15 jours durant lequel la glycémie est mesurée une fois par semaine à l'aide d'un glycomètre au niveau de la partie finale de la queue des rats.



Figure 16 : Traitement par gavage



figure 17 : Mésure de glycémie

#### II.4. Prélèvement de sang

A la fin de la période du traitement, les rats sont mis à jeun pendant une nuit.

A l'aide des capillaires, le sang des rats était prélevé (**figure18**) et récupéré dans des tubes héparines, puis centrifugé à 3000 T/min pendant 15 min.

Le sérum produit était récupéré par seringue de 5ml dans des tubes secs et congelé à  $-20^{\circ}\text{C}$  jusqu'au jour d'analyse biochimique, qui sont faite au niveau d'un laboratoire privé à Khroub, constantine.



Figure 18 : Prélèvement oculaire du sang

## II.5. Sacrifice, dissection et prélèvement des organes

Les rats sont anesthésiés avec le chloroforme par inhalation à l'aide d'un coton placé au niveau du nez.

Le sacrifice est réalisé par des lames et seulement deux rats de chaque lot ont subi de dissection et récupération des organes (reins, foie, cœur) (**figure 20**).

Ces organes ont été débarrassés de l'excès de graisse, pesés et conservé dans une solution de formaldéhyde à 10% pour des études anatomopathologique (**figureur 21**).



Figure 19 : Dissection des rats

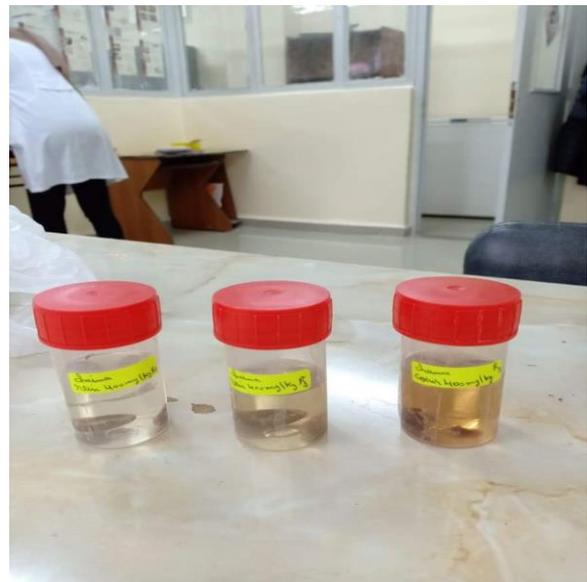


Figure 21: Conservation des organes



Figure 20 : Récupération et pese des organes

# Chapitre 2 :

## Resultats et discussion

## I. Effet des feuilles de *Paronychia argentea* L sur le syndrome métabolique induit par le fructose

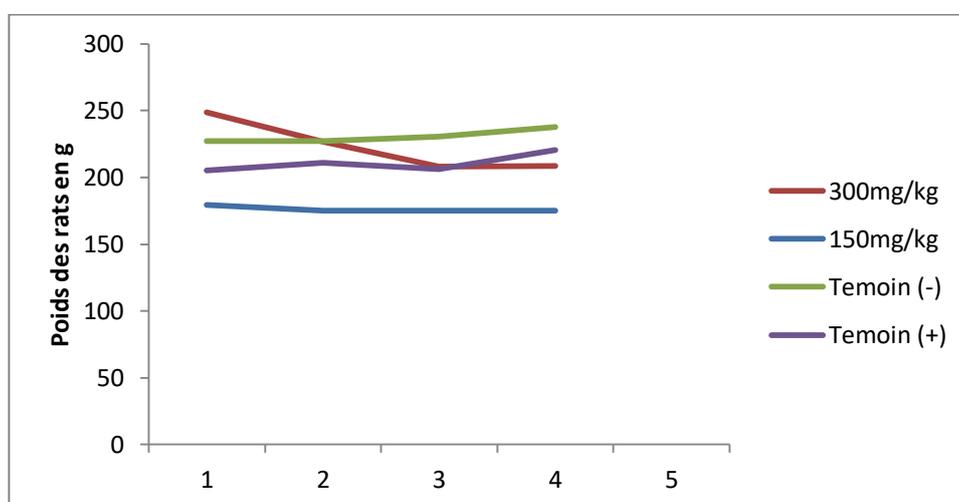
L'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Paronychia argentea* L était testé pour ses activités thérapeutiques *in vivo* sur des rats qui ont subi un régime alimentaire riche en fructose à la dose de 0.34g / 100 g de poids corporel par jour. L'administration de l'extrait était par voie orale (gavage), avec les dose 150mg/kg et 300 mg/ kg.

### I.1. Evaluation du poids corporel des animaux

Pendant la période d'expérience, le poids corporel était enregistré et calculé en moyenne  $\pm$  écartype. Les résultats de l'évolution du poids sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 06 : Evolution du poids corporel des animaux en g (\*).**

LOT (L)	JOURS (J)			
	J 1	J3	J 5	J 12
L Témoin négatif	227 $\pm$ 16,04	227 $\pm$ 16,04	230,67 $\pm$ 9,45	237,66 $\pm$ 12,50
L Témoin positif	205,03 $\pm$ 11,82	210,85 $\pm$ 10,87	206,33 $\pm$ 11,06	220,33 $\pm$ 18,74
L 1 (150mg/kg)	179.5 $\pm$ 4.43	175 $\pm$ 4.76	175 $\pm$ 4.16	175 $\pm$ 4.16
L2 (300mg/kg)	248.5 $\pm$ 8.06	226.5 $\pm$ 7.15	208 $\pm$ 5.16	208 $\pm$ 11.66



**Figure 22 : Evolution du poids corporel**

Les résultats illustrés dans la figure montrent que le poids corporel des rats du groupe témoin positif a augmenté par rapport au groupe témoin négatif qui a présenté une évolution de poids corporel plus au moins stable avec gain du poids de 10g seulement.

le fructose a induit une augmentation de poids corporel des rats, ce qui était cohérent avec les études de (Mamikutty et al., 2014) et (Muhammad et al., 2019) qui ont rapporté que le poids corporel augmente après l'administration d'une solution de 20% de fructose sur des rats *Wistar* adultes pendant huit ou dix semaines.

Par contre les lots traités (150 mg/kg et 300mg/kg) ont enregistré une diminution dans le poids corporel ce qui n'est pas conforme avec les études de Bouanani et son équipe en 2010 qui ont trouvé une augmentation du poids au niveau des lots traités par *P.argentea L.*

### I.2. Evaluation le poids des organes

Après la période de surveillance, les rats ont été sacrifiés pour isoler les différents organes (foies, reins et cœurs) des deux rats de chaque lot (lot 150mg/kg, lot 300mg/kg, contrôl positif et contrôl négatif).

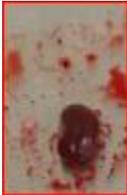
Les différents organes étaient pesés et conservés dans des solutions de formol (10% formol, 90% eau distillée) afin de faire des études anatomopathologiques ultérieures.

Les résultats obtenus concernant le poids des organes en gramme de chaque rat sont illustrés dans les tableaux suivants :

**Tableau 07 : Poids des organes des rats exprimés en grammes du lot 1 (150 mg/kg).**

Organes rats	Foie	Rein	Cœur
<b>Rat 1 Lot1 150mg/Kg</b>	 8.66g	 0.74g 0.69g	 1.05g
<b>Rat 2 Lot1 150mg/kg</b>	 8.58g	 0.68g 0.67g	 0.96g

Tableau 08 : Poids des organes des rats exprimés en grammes du lot 2 (300 mg/kg).

Organes Rats	Foie	Rein	Cœur
Rat 1 Lot 2 (300mg/kg)	 6.02g	 0.64g  0.57g	 0.76g
Rat 2 Lot 2 (300mg/kg)	 5.79g	 0.52g  0.50g	 0.66g

D'après les résultats qui sont représentés dans les tableaux ci-dessus, on a observé que le poids des organes des rats du lot 1 et lot 2 qui sont traités par l'extrait de la partie aérienne de *P.argenteaL* sont presque similaires à ceux des organes du témoin positif (nourris par le fructose) et du témoin négatif (rats qui ont reçus un gavage gastrique d'eau distillée pendant 15 jours). Ces organes ne posent aucune anomalie morphologique

## II.Evaluation des paramètres biochimiques

Les résultats de l'influence de régime riche en fructose et de l'extrait des feuilles de *Paronychia argentea L* sur le profil hépatique (TGO, TGO et PAL) des rats témoins et traités sont détaillés ci-dessous.

### II.1. Evaluation du bilan hépatique

#### Aspartate amino transférase (TGO) ou (ASAT)

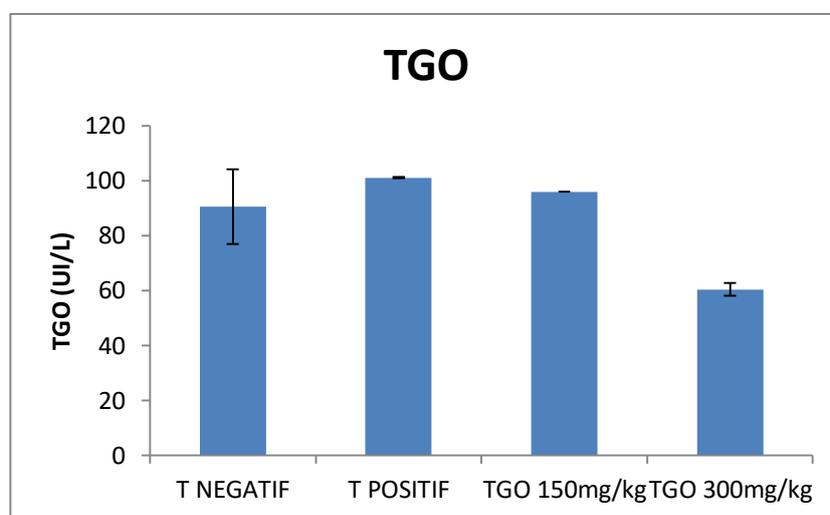
L'activité (ASAT) est connue comme une enzyme marqueur cytosolique reflète l'hépatocellulaire nécrose lors de sa libération dans le sang après le dommage de la membrane

cellulaire (Latha et al., 1998).

Les résultats obtenus concernant les variations de l'enzyme hépatique TGO chez les rats sont illustrés dans la figure 23 et le tableau 09.

**Tableau 09: Variation de l'activité enzymatique de TGO.**

Lots	Témoin -	Témoin +	Lot 1 150 mg/kg	Lot 2 300 mg/kg
<b>TGO (UI/L)</b>	90.60± 13.58	101.95±0.24	96± 0.00	60.4±2.26



**Figure 23 : Variation des valeurs de TGO**

D'après l'analyse de l'enzyme hépatique « TGO » transaminase glutamo-oxaloacétique appelé aussi « ASAT » aspartate amino transférase, nous avons constaté une diminution plus importante de TGO d'ordre de  $96 \pm 0.00$  UI/L et  $60.4 \pm 2.26$  UI/L respectivement dans le sérum des rats du lot 1 et lot 2 (rats traités avec l'extrait de la partie aérienne de *P.argentea* L à la dose de 150 et 300 mg/kg respectivement). D'autre part on a constaté aussi que la dose de 300 mg/kg a montré plus d'efficacité et une meilleure inhibition.

Concernant à ceux des rats du témoin positif (+) qui sont soumis à un régime riche en fructose d'ordre de  $101.95 \pm 0.24$  UI/L

Paradoxalement, il a été constaté que le TGO des rats du témoin négatif (-) d'ordre de  $90.60 \pm 13.58$  UI/L (qui ont reçus de l'eau distillée le long de la période d'expérimentation). nous concluons que le traitement par le régime riche en fructose a exercé un effet nocif sur les rats du

témoin positif, en augmentant leurs taux de TGO et le traitement par l'extrait de la partie aérienne de *P.argentea* L a amélioré l'impact causé par le fructose.

Ces résultats sont en accord avec l'étude de **Jessica et son équipe en 2017** qui ont trouvé l'activités de l'ASAT du foie de rats nourris à haute teneur en fructose 30% et 60% a diminué de manière significative, avec des augmentations correspondantes du sérum. ASAT est un bio marqueur utile de lésion hépatique. L'activité d'ASAT (mitochondrial) dans le foie d'animaux traités à haute teneur en fructose, avec des augmentations dans le sérum, confirme que l'intégrité de la membrane plasmique a compromis, rendant le milieu extracellulaire accessible par des composants cellulaires (**Jessica, et all 2017**).

Les études de **Wenfeng et ses collaborateurs en 2018** ont trouvé que le taux sérique d'ASAT chez les souris nourries avec haute teneur en fructose a fortement augmenté de 48% ce qui est en accord aussi avec nos résultats.

L'étude de **Bouanani et son équipe en 2010** a constaté une réduction du niveau d'ASAT avec l'extait aqueux de la partie aérienne de *P.argentea* L. Cela indique la stabilisation de la membrane plasmique ainsi la réparation des lésions tissulaires hépatiques. Ce qui conforme avec nos résultat.

### **L'Alanine amino transférase (TGP) ou (ALAT)**

L'ALAT est une enzyme hépatique, purement cytosolique. Cet dernière est considéré comme un indicateur très sensible d'hépatotoxicité (**Al Aamary et al., 2002**). L'ALAT augmente dans le sang lorsque la perméabilité cellulaire hépatique est modifié ou en cas de nécrose ou lésions cellulaires.

Le tableau 10 et la figure 24 représentent les résultats obtenus de l'impact de l'utilisation de l'extrait de la partie aérienne de *P.argentea* L suite à un régime riche en fructose sur l'enzyme hépatique TGP.

Tableau 10 : variations de l'enzyme hépatique TGP.

Lots	Témoin – (T)	Témoin + (T)	Lot 1 150mg/kg	Lot 2 300mg/kg
TGP UI/L	25.30 ± 0.14	28.30 ± 8.15	27.2 ± 0.00	24.15 ± 4.31

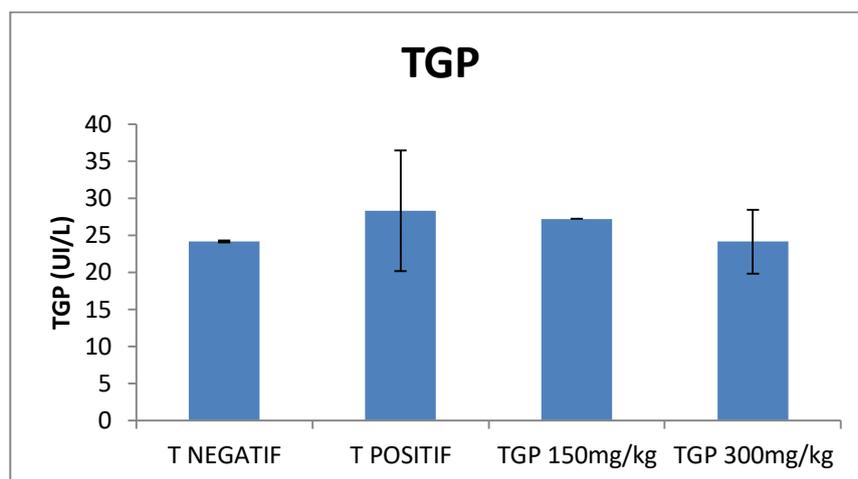


Figure 24 : Evaluation des valeurs du TGP

Pour l'enzyme hépatique l'alanine amino transférase (ALAT) ou (TGP), nous avons observé que le sérum des rats des deux lots (lot 1 et lot 2) traités par l'extrait de la plante à des doses de 150 mg/kg et 300 mg/kg respectivement a marqué une diminution d'ordre de  $27.2 \pm 0.00$  UI/L et  $24.15 \pm 4.31$  UI/L respectivement. La dose de 300 mg/kg a donné une inhibition plus importante comparativement aux autres lots.

Les rats du lot témoin positif qui sont soumis à un régime riche en fructose seulement, nous avons enregistré une légère augmentation de TGP nous pouvons conclure que l'effet nocif du fructose sur l'enzyme hépatique TGP et le traitement par l'extrait de la partie aérienne de *P.argentea* L a amélioré l'impact causé par le fructose.

Les études de **Wenfeng et son équipe** en **2018** ont trouvé que le taux sérique de l'activité d'ALAT chez les souris nourries avec haute teneur en fructose a fortement augmenté de 5.4% ce qui est en accord aussi avec nos résultats. D'autres études de **Jessica et ses collaborateurs** en **2017** confirment les mêmes résultats.

L'étude de **Bouanani et son équipe** en **2010** ont constaté une réduction du niveau d'ALAT avec l'extrait aqueux de la partie aérienne de *P.argentea* L cela indique que la membrane plasmique ainsi la réparation des lésions tissulaires hépatiques.

Nishanthini et son équipe en 2012 ont fait des études sur *Polycarphaea corymbosa* qui appartient à la même famille des *Caryophelaceae*, ils ont trouvé une diminution au niveau d'ALAT après le traitement avec l'extrait de cette plante ce qui est conforme avec nos résultats indiquant la stabilisation de la membrane plasmique ainsi la réparation des lésions hépatiques.

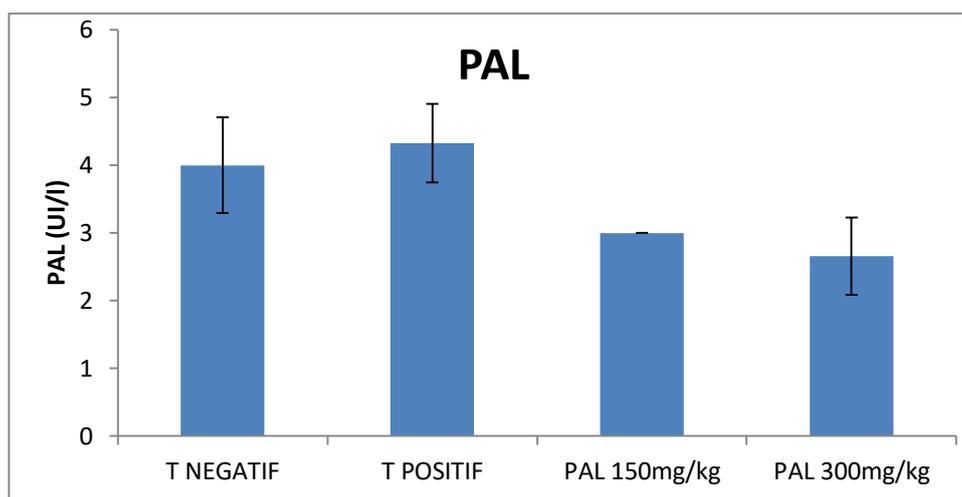
## II.2. Phosphatase alcaline (PAL)

Les phosphatases alcalines sont des glycoprotéines membranaires de 170 KDa et requiert du zinc et le magnésium, elles sont largement distribuées dans différents tissus mais surtout dans le foie au niveau de la membrane canaliculaire qui borde les canalicules biliaires, on les retrouve aussi dans les os, l'intestin, le rein et le placenta (Haddab et Hamani., 2017).

Le tableau 11 et la figure 25 ci-dessous présentent la variation d'un paramètre lié à la fonction hépatique (PAL) chez les rats du lot témoin-, lot témoin+, lot 1 (150mg/kg) et lot 2 (300mg/kg).

**Tableau 11: Impact des différents régimes sur l'activité de la phosphatase alcaline (PAL)**

Lots	Témoin – (T)	Témoin + (T)	Lot 1 150mg/kg	Lot 2 300mg/kg
<b>PAL UI/L</b>	4.00± 0.71	4.33± 0.58	3.00 ±00	2.66 ± 0.57



**Figure 25 : Evaluation des valeurs du PAL**

Dans la présente étude, la phosphatase alcaline présente une diminution dans le sérum des rats du lot 1, lot 2 (rats traités par l'extrait des feuilles de *P.argentea* L à la dose de 150mg/kg et 300mg/kg respectivement) d'ordre de 3±0.00 UI/L, 2.66 ± 0.57UI/L respectivement.

Le lot témoin positif (traité par le fructose) présente une légère augmentation de phosphatase alcaline, ceci pourrait être due au fructose qui a induit une augmentation de la phosphatase alcaline dans le sérum.

Nos résultats sont conformes à ceux rapportés par **Aguilera-mendez en 2018** qui montrent que le paramètre de la fonction hépatique « PAL » chez les rats nourris à haute teneur en fructose (30%) avait des valeurs plus élevées. Cela indique une altération possible de la membrane plasmique des hépatocytes, qui produit la sortie de ces enzymes vers les fluides extracellulaires et est révélatrice de stéatose hépatique.

De même, **Wenfeng et son équipe en 2018** ont montré que l'activité de la PAL du foie des rats nourris à haute teneur en fructose a diminué de manière significative, avec des augmentations correspondantes du sérum. L'enzyme cellulaire PAL est un bio marqueur utile de lésion hépatique. La diminution significative de l'activité de la PAL dans le foie, avec une augmentation correspondante du sérum, indique une atteinte hépatique.

L'administration de l'extrait de la partie aérienne de la plante *P.argentea L* après le traitement par le fructose a induit une diminution de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline, ce qui indique que cette plante a un effet positif sur cette enzyme.

L'étude de **Bouanani et son équipe en 2010** ont constaté une réduction du niveau sérique de la PAL avec l'extrait aqueux de la partie aérienne de *P.argentea L* cela indique la stabilisation de la membrane plasmique ainsi la réparation de lésion tissulaire hépatique.

**Nishanthini et ses collaborateurs en 2012** ont fait des études sur *Polycarphaea corymbosa* qui appartient à la même famille des *Caryophelaceae* ces auteurs ont trouvé une diminution du niveau de la PAL après le traitement par l'extrait de cette plante. Ce qui est en accord avec nos résultats qui révèlent une stabilisation de la membrane plasmique ainsi la réparation des lésions hépatiques.

Une autre étude de l'équipe de **Hasan en 2018** a traité l'effet hépatoprotective de la plante *Silene villosa* qui appartient à la même famille (*caryophelaceae*) et ils ont trouvé une diminution au niveau du PAL. Ceci est en accord avec les expériences précédentes.

### II.3. Evaluation de la glycémie

La glycémie a été mesurée à jeun une fois chaque semaine à l'aide d'un appareil glucomètre par réalisation d'une petite incision dans la partie finale de la queue des rats.

Le tableau 12 et la figure 26 ci-dessous présentent la variation de la Glycémie chez les rats du témoin-, du témoin+, lot 1 (150mg/kg) et lot 2 (300mg/kg).

Tableau 12 : évaluation des valeurs de la glycémie chez les rats

Lots	Témoin négatif	Témoin positif	Lot 1 (150 mg/kg)	Lot 2 (300 mg/kg)
Glycémie	1,12 ± 0,01	1,18 ± 0,05	1.24 ± 0.75	1.20± 0.11

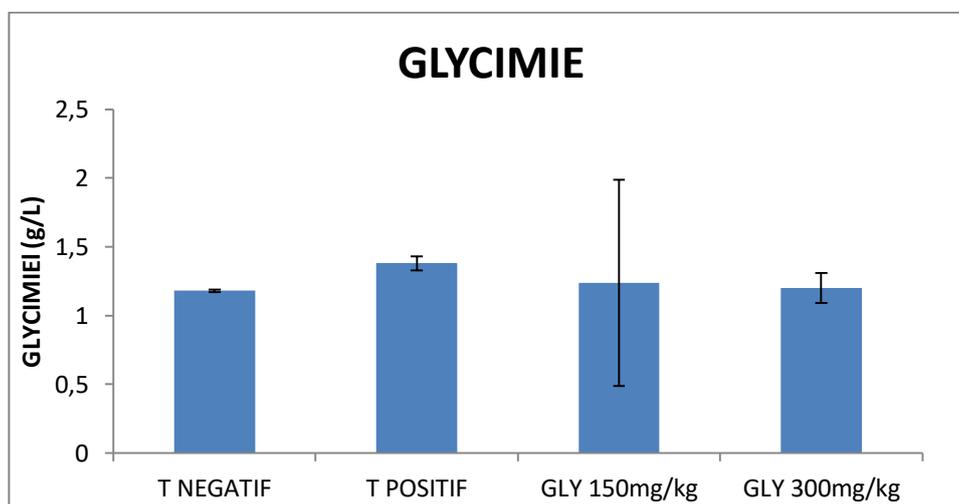


Figure 26 : Evaluation des valeurs de la glycémie

D'après les résultats obtenus, on observe que la glycémie a augmenté chez les rats du groupe témoin positif et chez les lots traité (lot1 et lot 2), par rapport aux témoins négatifs

En même temps, on a enregistré une diminution importante de la glycémie chez les deux lots traités par l'extrait de la plante *P. argentea L* par rapport aux témoins positifs.

En 2013, les résultats de Nassar et son équipe ont montrés qu'une alimentation riche en fructose a une dose de 1,47g / 100g de poids corporel par jour pendant 3 semaines a provoqué une augmentation du niveau de la glycémie, ce qui est conforme avec nos résultats du groupe témoin positif.

L'équipe de Violet en 2011 ont montré que l'administration de la partie aérienne de *P. argentea. L* a entraîné une diminution très importante de la glycémie chez les rats diabétiques et, ceci dénote que nos résultats obtenus par les deux lots traités par la plante sont dans le même sens que ceux cités précédemment, et que cette plante est douée d'un effet hypoglycémiant.

Une autre étude d'Affi et son équipe en 2005 confirme les mêmes résultats de l'expérience précédente et ce qui est en accord avec nos résultats obtenus.

## II.4. Evaluation le bilan rénal

### Créatinine

La créatinine est une molécule azotée produite par l'organisme par l'intermédiaire du catabolisme de la créatine (Boubchir., 2002). Elle est exclusivement éliminée par les reins, ce qui en fait un très bon marqueur de la fonction rénale (Siby., 2008).

Le tableau 13 et la figure 27 ci-dessous présentent la variation d'un paramètre lié à la fonction rénale « la créatinine » chez les rats du lot témoin-, lot témoin+, du lot 1 (150mg/kg) et du lot 2 (300mg/kg).

Tableau 13: Variations des valeurs de la créatinine chez les rats.

Lots	Témoin -	Témoin +	Lot1 150mg/kg	Lot2 300mg/kg
Créatinine mg/l	8.05± 3.59	8.36± 0.21	11.98 ±0.64	11.06 ± 2.26

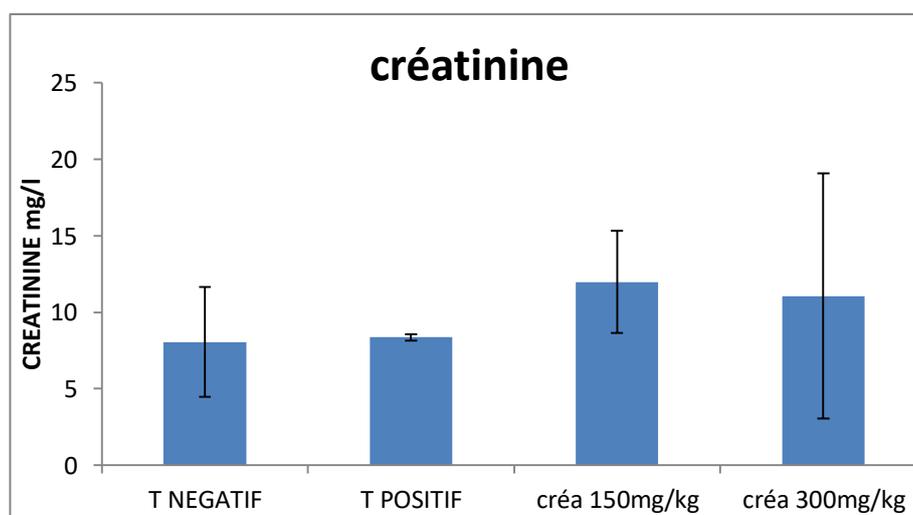


Figure 27 : Evaluation des valeurs de la créatinine

La lecture des résultats du tableau 13 et de la figure 27 montrent qu'il y'a une diminution plasmatique de la créatinine dans les rats de lot 2 rapport au lot1 à des dose de 300 mg/kg et 150 mg/kg respectivement) de l'ordre de 11.06 ± 2.26 mg/l et 11.98 ± 0.64 mg/l respectivement.

Par contre, nous avons noté une augmentation chez les rats du témoin positif (qui sont traité par un régime riche en fructose (0.34g/100g)), tandis que nous avons constaté un taux plasmatique relativement bas de créatinine chez les rats du lot témoin négatif qui ont reçu par un gavage

gastrique d'eau distillée.

Nous pouvons conclure, que l'administration per os des rats du témoin positif par le fructose a induit une augmentation de taux de créatinine dans le sang hyper créatinémie, ainsi que, l'extrait des feuilles de *P. argentea L* est doué d'un effet positif en diminuant le taux de la créatinémie chez les rats du lot 1 et lot 2 mais la dose n'a pas été suffisante pour qu'elle baisse le taux sérique de créatinine au niveau des deux lots.

Une étude de **Bouanani et son équipe en 2010** a montré que la dose de 500 mg/kg est celle la dose effective.

## II.5. Evaluation du profil lipidique plasmatique

### ➤ Teneur plasmatique en triglycérides

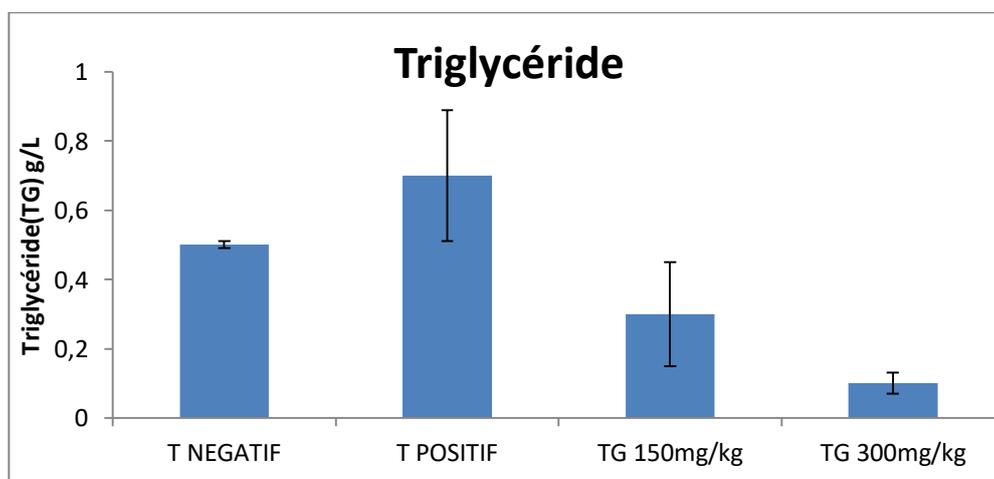
Les triglycérides (TG) sont constitués par un mélange d'espèces moléculaires distincte en raison de la diversité des acides gras qui entrent dans leur composition.

Ils forment des matières de réserve et sont généralement stocké dans des tissus spécialisés.

Les résultats de la variation de la teneur plasmatique en triglycérides sont illustrés dans le (tableau14, figure 28) dont les valeurs moyennes sont exprimées en g/L.

**Tableau 14 : Teneur plasmatique en triglycérides**

Lots	Témoin négatif	Témoin positif	Lot 1 (150mg/kg)	Lot 2 (300mg/kg)
TG (g/L)	0.55 ± 0.01	0.74 ± 0.19	0.3 ± 0.15	0.1 ± 0.03



**Figure 28 : Concentration plasmatique de triglycérides**

Nos résultats montrent, d'une part, que les rats du groupe témoin positif présentaient la teneur

la plus élevée en TG sérique avec une valeur égale à 0.79 g/l suivie par celle du groupe de témoin négatif avec une valeur de 0.55 g/l.

D'autre part, les résultats des deux lots traités par l'extrait de la plante *Paronychia argentea L* doses 150 et 300 mg/kg montrent une diminution de taux des triglycérides plasmatique avec des teneurs égales à 0.39 et 0.1 respectivement. En comparant entre ces deux derniers on peut déduire, que la dose 300 mg/kg est la plus effective.

A partir de ces données, on constaté que l'extrait de la plante *Paronychia argentea L* diminue le taux de triglycéride qui était augmenté par le régime riche en fructose.

Ces résultats sont en accord avec l'étude de **Balamurugan et ses collaborateurs** en **2014** qui ont étudié les effets d'extrait de la plante *Polycarpaea corymbosa L* qui appartient à la même famille des Caryophyllaceae sur le profil lipidique des rats diabétiques et qui ont rapporté que l'extrait de cette dernière diminue le taux de triglyciride chez les rats diabétiques.

### ➤ Teneur plasmatique en Cholestérol total

Le cholestérol est une graisse naturelle indispensable à l'organisme. Il permet entre autres la synthèse de la vitamine D ou de la bile. C'est un constituant de la paroi de nos cellules. Enfin, il entre dans la composition de nombreuses hormones, comme les hormones sexuelles.

Les résultats du cholestérol total sont exprimés dans (le tableau 15, figure 29), dont les valeurs moyennes sont exprimées en (g/L).

Tableau 15: Teneur plasmatique en cholestérols totale (CT)

Lots	Témoin négatif	Témoin positif	Lot 1 (150mg/kg)	Lot 2 (300mg/kg)
CT (g /L)	0.65 ± 0.01	1.01 ± 0.42	0.55 ± 0.21	0.53 ± 0.14

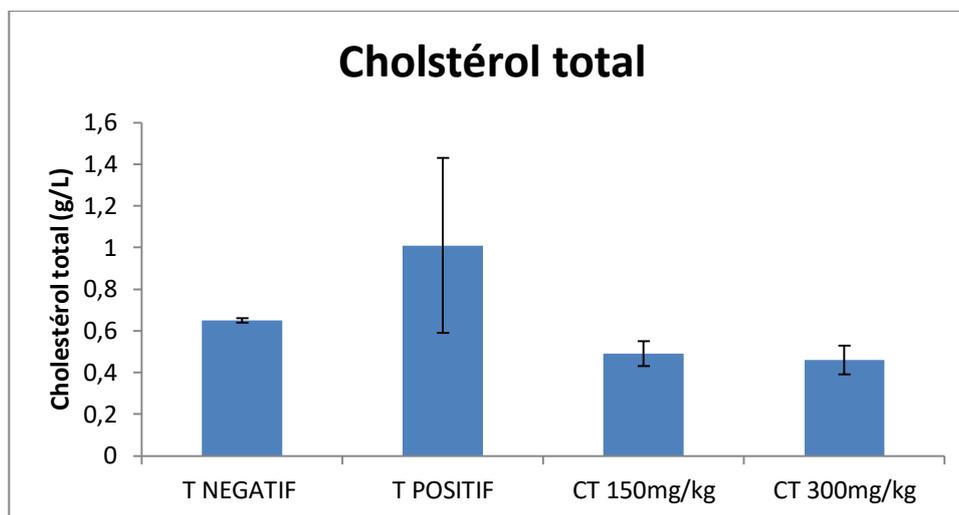


Figure 29 : Concentration plasmatique de cholestérol total

Les résultats obtenus montrent une teneur élevée de la concentration du cholestérol chez le groupe témoin positif avec une valeur très importante de 1.01 g/l en comparaison avec le groupe témoin négatif qui présente une teneur plasmatique de 0.65 g/l.

Concernant les lots traités par l'extrait de la plante *Paronychia argentea L*, les teneurs sériques en cholestérol sont moins importantes que celles du témoin négatif et du témoin positif avec des valeurs de 0.65 et 1.01 pour les doses 150 et 300 mg/l respectivement.

On peut constater que le fructose a induit une augmentation du taux plasmatique de cholestérol total, par contre l'extrait de la plante *Paronychia argentea L* a pu le diminuer à des valeurs plus ou moins proches à celle du témoin négatif. Ce qui est conforme avec l'étude faite par **Stanhope** en **2011**, montre que le fructose augmentait le cholestérol total de 13,0 mg / dL (IC à 95%) lorsque les apports en fructose étaient supérieures à 100 g / j.

Nos résultats sont conformes avec l'étude de **Konda** et son équipe en **2013**. Ces derniers ont rapporté que les plantes de la famille des *Caryophyllaceae* ont une activité antihyperlipidémique en réduisant le taux de cholestérol si la dose est plus de 10 mg/kg et ce

qui joue un rôle important dans la réduction des maladies cardiovasculaires.

Un certain nombre d'études ont montré que les saponines ont abaissé le taux de cholestérol sérique dans les sujets humains (Southon et al., 1988). Puisque les saponines forment des micelles avec des stérols tels que le cholestérol et la bileacides, ils peuvent entraîner un épuisement du cholestérol corporel en empêchant sa réabsorption et en augmentant son excrétion (Sidhu et Oakenfull, 1986).

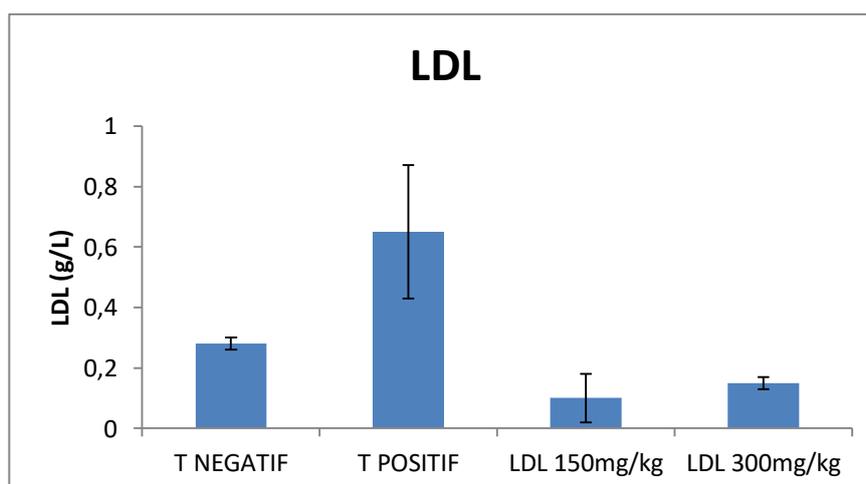
### ➤ Teneur plasmique en LDL

Il s'agit d'une lipoprotéine de basse densité (LDL ou "low density lipoprotein"). Le LDL représente le "mauvais" cholestérol et il est bon d'avoir de faibles taux de LDL-cholestérol. La probabilité d'athérosclérose est, en effet, d'autant plus forte que la valeur du LDL-cholestérol est élevée.

Le tableau 16, et la figure 30, représentent le teneur en LDL du plasma dont les valeurs moyennes sont exprimées en (g/L)

**Tableau 16 : Teneur plasmatique en LDL chez les rats.**

Lots	Témoin négatif	Témoin positif	Lot 1 (150mg/kg)	Lot 2 (300mg/kg)
LDL (g/L)	0.28 ± 0.02	0.65 ± 0.22	0.1 ± 0.08	0.15 ± 0.02



**Figure 30: concentration plasmatique de LDL**

Nos résultats montrent que les rats appartenant au groupe témoin positif présentaient la

concentration la plus élevée en lipoprotéines LDL avec une teneur de 0.65 g/l, par contre le témoin négatif présentait une teneur de 0.28 g/l.

Par ailleurs, ces résultats montrent que le taux sérique en LDL a diminué chez les rats traités par l'extrait de la plante *Paronychia argentea L* dans les deux lots de 150 et 300 mg/kg avec une valeur de 0.15 et 0.1 g/l respectivement.

En 2013, l'étude de **Zhang** et son équipe a montré qu'une alimentation riche en fructose à une dose de 100g/l par jour augmente les concentrations sériques de LDL. Des essais d'alimentation humaine contrôlée de plus grande envergure, plus longs et de meilleure qualité ont été réalisés pour confirmer ces résultats. Ce qui est conforme avec nos résultats obtenus dans le groupe témoin positif.

Nos résultats confirment que l'administration de l'extrait de la plante *Paronychia argentea L* chez les rats des lots traités a exercé un effet très important en réduisant considérablement le taux de LDL qu'était augmenté par l'alimentation riche en fructose.

**Avci et son équipe** en 2006, ils ont fait des études sur la plante *Agrostemma githago* qui appartient à la même famille des *Caryophyllaceae*, ils ont rapporté qu'il y'avait une diminution très importante au niveau de LDL ce qui est conforme avec nos résultats.

#### ➤ Teneur plasmatique en HDL

Il s'agit d'une lipoprotéine de haute densité (HDL ou "high density lipoprotein"). Cette variable représente le "bon" cholestérol, celui pour lequel il est préférable d'obtenir des valeurs fortes. Plus le taux sanguin de HDL-cholestérol est élevé, plus le risque d'athérosclérose est faible.

Les résultats du teneur plasmatique en HDL sont indiqués dans le (tableau 17, figure 31) dont les valeurs moyennes sont exprimées en (g/L).

Tableau 17: Teneur plasmatique HDL

Lots	Témoin négatif	Témoin positif	Lot 1 (150mg/kg)	Lot 2 (300mg/kg)
HDL (g/L)	0.26 ± 0.08	0.21 ± 0.02	0.21 ± 0.07	0.25 ± 0.02

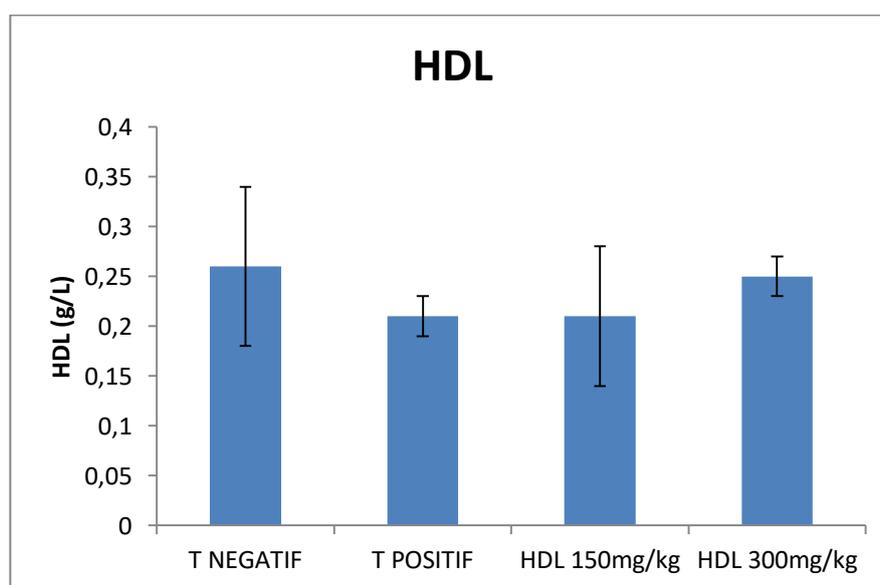


Figure 31: Concentration plasmatique en HDL

Nos résultats montrent que les rats appartenant au groupe témoin positif présentaient la teneur la plus diminuée en HDL avec une valeur égale à 0.21 g/l. Cette dernière est inférieure à celle marquée dans le lot témoin négatif.

Ces résultats montrent clairement qu'il y a une augmentation significative du taux sérique de HDL chez les rats traités par le fructose et l'extrait de la plante dans les deux lots de 150 et de 300 mg/kg avec une valeur égale à 0.21 et 0.25 g/l successivement.

Le régime riche en fructose a induit à la diminution du HDL (le bon cholestérol) chez le groupe de témoin positif. Ceci est conforme avec les résultats de l'étude faite en 2018 par Li., et Lu., qui ont démontré que les taux sériques de HDL étaient significativement réduits chez des souris nourries avec 30% d'eau de fructose pendant 8 semaines et ce qui était cohérent aussi avec la recherche précédente (Li et al., 2016).

Nos résultats confirment que l'administration de l'extrait de la plante *Paronychia argentea* L chez les rats des lots traités a exercé un effet important en augmentant considérablement le taux sérique de HDL qu'était diminué par l'alimentation riche en fructose.

**Balamuruganet ses collaborateurs** en 2014 ont montré par une étude faite sur des rats

diabétique que l'administration d'extrait de la plante *Polycarpaea corymbosa* Lqui appartient à la même famille des Caryophyllaceae asignificativement augmenté le taux de HDL (et aussi de manière significative diminué le taux CT, TG, LDL, Niveaux VLDL, PL).

Conclusion générale et  
perspectives

### **Conclusion générale et perspectives**

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

Le syndrome métabolique est devenu un problème majeur de santé publique. Cette épidémie précède une vague impressionnante d'apparition des pathologies, ce qui implique la nécessité de son traitement, pour cela l'organisation mondiale de la santé (OMS) place sa prévention et sa prise en charge comme une priorité dans le domaine de la pathologie nutritionnelle.

Ce travail permet de mettre en évidence l'influence de la phytothérapie de l'extrait hydro alcoolique obtenu par macération de *Paronychia argentea L* avec la dose de 150mg/kg et de 300 mg/kg sur l'évolution de quelques paramètres biochimiques du métabolisme hépatique, lipidique, et rénal chez des rats soumis à un régime enrichi en fructose.

En 1<sup>er</sup> lieu, une extraction combinée entre la macération et l'ultrason des métabolites secondaires à partir de la partie aérienne de *Paronychia argentea L* était réalisée, afin d'obtenir un extrait hydro-alcoolique qui est utilisé dans la partie expérimentale *in vivo*.

En 2<sup>ème</sup> lieu, une partie pratique *in vivo* était réalisée sur une période de 15 jours. On a pu conclure que le régime riche en fructose conduit à l'installation des anomalies métaboliques telles que l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie, des troubles hépatiques et rénaux.

Les résultats des analyses biochimiques sanguines menés chez les rats *Wistar*, par l'administration orale d'un régime riche en fructose (34%) indiquent que le traitement avec l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Paronychia argentea* induit une perte de gains de poids corporel.

De même, il induit un effet hypoglycémiant en entraînant une diminution de taux de glucose sanguin et hypolipidémiant entraînant une diminution très importante des taux de cholestérol, triglycérides, de LDL sauf le HDL qui est augmenté grâce à la richesse de cette plante en polyphénol, pouvant réduire le risque cardiovasculaire et réduire le risque d'hyperglycémie.

Ainsi, les résultats des analyses biochimiques sanguines montrent que le traitement avec l'extrait de la partie aérienne de *Paronychia argentea* entraînent la diminution des paramètres hépatiques tels que l'ASAT, l'ALAT et le PAL par le fructose.

L'ensemble de nos travaux ont souligné les effets bénéfiques de l'administration de la partie aérienne de *paronychia argentea l* dans la médecine traditionnelle.

**Perspective**

Les plantes médicinales ont un rôle très important dans la phytothérapie. Une plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés thérapeutiques. Cela signifie qu'au moins une de ses parties (feuille, tige, racine etc.) peut être employée dans le but de se soigner. Elles sont utilisées depuis au moins 7.000 ans avant notre ère par les Hommes et sont à la base de la phytothérapie.

A cet effet, nous nous profitons en future de faire des études plus approfondies pour connaître mieux pourquoi *Paronychia argentea L* a diminué des paramètres hépatiques et rénaux et pourquoi a augmenté le HDL.

D'autre part pour quoi cette plante a diminué le poids corperles des rats.

# Références bibliographiques

## Références bibliographiques

-A-

**Abu-Irmaileh, B.E., Afifi U.F. (2003).**Herbal medicine in Jordan with special emphasis on commonly used herbs .*Journal of Ethnopharmacology*, 89: 193–197.

**Adjadj, M. 2016.** “Activité antioxydante et anti-inflammatoire de la plante médicinale *Paronychia argentea* L.” Université Ferhat Abbas Sétif 1. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. département de biochimie. p121.

**Afifi, F. U., Al-Khalidi, B., & Khalil, E. (2005).**Studies on the in vivo hypoglycemic activities of two medicinal plants used in the treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine following intranasal administration.*Journal of ethnopharmacology*.100(3), 314-318.

**Aguilera-Mendez, A., Hernandez-Equihua, M. G., Rueda-Rocha, A. C., Guajardo-Lopez, C., Nieto-Aguilar, R., Serrato-Ochoa, D., Ruiz Herrera, L. F., & Guzmán-Nateras, J. A. (2018).**Protective effect of supplementation with biotin against high-fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Nutrition research*, 57, 86-96.

**AKROUM S. (2010).** Etude Analytique et Biologique des Flavonoïdes Naturels. Thèse de Doctorat : Université MENTOURI de CONSTANTINE-ALGERIE.

**Al-Mamary, M., Al-Habori, A.M., Al-Aghbari, M., Baker, M., 2002.** Investigation into the toxicological effects of *Catha edulis* leaves: a short term study in animals. *Phytotherapy Research* 16, 127–132.

**Al-Bakri, A.G., Afifi, F.U. (2007).**Evaluation of antimicrobial activity of selected plant extracts by rapid XTT colorimetry and bacterial enumeration. *Journal of Microbiological Methods*, 68: 19–25.

**Anonyme 1 et 2:**

[https://www.florealpes.com/fiche\\_paronychiaargent.php?zoomphotod=1&PHPSESSID=0a72039f5036d91c7df80dd406b795b0](https://www.florealpes.com/fiche_paronychiaargent.php?zoomphotod=1&PHPSESSID=0a72039f5036d91c7df80dd406b795b0)( consulté le :26/03/2020)

**Armutcu, F., Coskun, Ö., Gürel, A., Kanter, M., Can, M., Ucar, F., & Unalacak, M. (2005).** Thymosinalpha 1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose-induced steatohepatitis in rats. *Clinical biochemistry*. 38 : 540-547.

**Avci, G., Kupeli, E., Eryavuz, A., Yesilada, E., & Kucukkurt, I. (2006).** Antihypercholesterolaemic and antioxidant activity assessment of some plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 107(3), 418-423.

- Balamurugan, K., Nishanthini, A., & Mohan, V. R. (2014).** Antidiabetic and antihyperlipidaemic activity of ethanol extract of *Melastoma malabathricum* Linn. leaf in alloxan induced diabetic rats. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4, S442-S448.
- Bantle, J. P., Raatz, S. K., Thomas, W., & Georgopoulos, A. (2002).** Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *The American journal of clinical nutrition*.72 : 1128-1134.
- Batandier, C., Guigas, B., Detaille, D., El-Mir, M., Fontaine, E., Rigoulet, M., & Leverve, X. M. (2006).**The ROS production induced by a reverse-electron flux at respiratory-chain complex 1 is hampered by metformin. *Journal of bioenergetics and biomembranes*.38 : 33-42.
- Belarbi, Z., Gamby, J., Makhloufi, L., Sotta, B., & Tribollet, B. (2014).**Inhibition of calcium carbonate precipitation by aqueous extract of *Paronychia argentea*. *Journal of crystal growth*, 386, 208-214.
- Beloued, A. (1998)** étymologie des noms de plantes du bassin méditerranée. office des publications universitaires : 64 - 63.
- Beloued, A. (2001)** Plantes médicinales d'Algérie. Office des publications universitaires :190-191.
- Benado, M., Alcantara, C., de la Rosa, R., Ambrose, M., Mosier, K., & Kern, M. (2004).** Effects of various levels of dietary fructose on blood lipids of rats. *Nutrition research*. 24 : 565-571.
- Benoît Bock et al. (2018).** *Paronychia argentea* la flore électronique de Tela Botanica. Projet de numérisation de la flore de L'Abbé Coste par le réseau Tela botanica. Version : 2011, 1-3. [www.tela-botanica.org](http://www.tela-botanica.org). Consulté le 15Avril 2019 à 20 :30.
- Bizeau, M. E., & Pagliassotti, M. J. (2005).** Hepatic adaptations to sucrose and fructose. *Metabolism*.54 : 1189-1201.
- Bizeau, M. E., Short, C., Thresher, J. S., Commerford, S. R., Willis, W. T., & Pagliassotti, M. J. (2001).**Increased pyruvate flux capacities account for diet-induced increases in gluconeogenesis in vitro. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative andComparative Physiology*.281 : 427-433.
- Björkman, O., Gunnarsson, R., Hagström, E., Felig, P., & Wahren, J. (1989).**Splanchnic and renal exchange of infused fructose in insulin-deficient type 1 diabetic patients and healthy controls. *The Journal of Clinical Investigation*.83 : 52-59.

- Bocarsly, M. E., Powell, E. S., Avena, N. M., & Hoebel, B. G. (2010).** High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 97 : 101-106.
- Boizot, N., & Charpentier, J. P. (2006).** Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. *Cahier des Techniques de l'INRA* : 79-82.
- Böttger, S., & Melzig, M. F. (2011).** Triterpenoid saponins of the Caryophyllaceae and Illecebraceae family. *Phytochemistry Letters*, 4(2), 59-68.
- Bouanani, S., Henchiri, C., Migianu-Griffoni, E., Aouf, N., Lecouvey, M. (2010).** Pharmacological and toxicological effects of *Paronychia argentea* in experimental calcium oxalate nephrolithiasis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 129: 38–45
- Boubchir, M.A. (2002).** *Biochimie de néphrologie*. 2<sup>me</sup> ed. ISBN-00-789-23:320.
- Boubekri, C. (2014).** Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum melongena* par des techniques électrochimiques (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider Biskra).
- Brahim, M. A. S., Fadli, M., Markouk, M., Hassani, L., & Larhsini, M. (2015).** Synergistic antimicrobial and antioxidant activity of saponins-rich extracts from *Paronychia argentea* and *Spergularia marginata*. *European Journal of Medicinal Plants*, 193-204.
- Bray, G. A., Nielsen, S. J., & Popkin, B. M. (2004).** Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 79 : 537-543.
- Bray, G. A., Paeratakul, S., & Popkin, B. M. (2004).** Dietary fat and obesity: a review of animal, clinical and epidemiological studies. *Physiology & behavior*. 83 : 549-555.
- Brown, C. M., Dulloo, A. G., & Montani, J. P. (2008).** Sugary drinks in the pathogenesis of obesity and cardiovascular diseases. *International Journal of Obesity*. 32 : 28-34.
- Bruneton J, 1993.** *Pharmacognosie et phytochimie plantes médicinales*. Paris, France: Lavoisier. 278 - 279p.
- Busserolles, J., Gueux, E., Rock, E., Mazur, A., & Rayssiguier, Y. (2002).** Substituting honey for refined carbohydrates protects rats from hypertriglyceridemic and prooxidative effects of fructose. *The Journal of nutrition*. 132 : 3379-3382.
- Busserolles, J., Gueux, E., Rock, E., Demigne, C., Mazur, A., & Rayssiguier, Y. (2003).** Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *The Journal of nutrition*. 133 : 1903-1908.

**Carmona MD, Llorach R, Obon C, Rivera D. (2005).** “Zahraa”, a Unani multicomponent herbal tea widely consumed in Syria: Components of drug mixtures and alleged medicinal properties. *J Ethnopharmacol*, 102, 344–350.

**Carrió, E., Vallès, J. (2012).** Ethnobotany of medicinal plants used in Eastern Mallorca (Balearic Islands, Mediterranean Sea). *Journal of Ethnopharmacology*, 141:1021–1040.

**CHANFORAN, C. (2010).** Stabilité de microconstituants de la tomate (composés phénoliques, caroténoïdes, vitamines C et E) au cours des procédés de transformation : études en systèmes modèles, mise au point d'un modèle stoechio-cinétique et validation pour l'étape unitaire de préparation de sauce tomate. Thèse de Doctorat : Université D'AVIGNON et des PAYS de VAUCLUSE.

**Chen, L., Caballero, B., Mitchell, D. C., Loria, C., Lin, P. H., Champagne, C. M., ... & Appel, L. J. (2010).** Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: a prospective study among US adults. *Circulation*. 121 : 2398.

**Chew, G. T., Gan, S. K., & Watts, G. F. (2006).** Revisiting the metabolic syndrome. *Medical journal of Australia*, 185(8), 445-449.

**Chong, M. F., Fielding, B. A., & Frayn, K. N. (2007).** Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *The American journal of clinical nutrition*. 85 : 1511-1520.

**Collin, S. & Crouzet, J. (2011).** Agence universitaire de la francophonie. Polyphénols et procédés : Transformation des polyphénols au travers des procédés appliqués à l'agro-alimentaire. *Edition Lavoisier*, p 13.

**Cordell, G. A. (2004).** Studies in Natural Products Chemistry, Volume 28: Bioactive Natural Products (Part I)-Ed: Atta-ur-Rahman; Pub: Elsevier; Date: 27 th October 2003; Pages: xiv+797; ISBN: 0-444-51415-5; Cost: EUR 406/USD 406. *Phytochemistry*, 7(65), 981.

**Corpe, C. P., Burant, C. F., & Hoekstra, J. H. (1999).** Intestinal fructose absorption: clinical and molecular aspects. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 28 :364-374.

**Crozier, A., Clifford, M.N., Ashihara, H. (2006).** Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet. Edt Blackwell Publishing Ltd.

**D'Angelo, G., Elmarakby, A. A., Pollock, D. M., & Stepp, D. W. (2005).** Fructose feeding increases insulin resistance but not blood pressure in Sprague-Dawley rats. *Hypertension*. 46(4), 806-811.

**D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R. Giovannini, C. & Masella, R. (2007).** Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann. Ist. Super Sanità* 43(4) 348- 36.

**Degras P, demizieux L, Gresti J, Chardigny JM, Sebedio JL, Clouet P. (2003).** Association of liver steatosis with lipid oversecretion and hypotriglyceridaemia in C57BL/6j mice fed trans- 10,cis-12-linoleic acid. *FEBS Lett.*546 : 335-339.

**Delbosc, S., Paizanis, E., Magous, R., Araiz, C., Dimo, T., Cristol, J. P., ...& Azay, J. (2005).**Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat.*Atherosclerosis.*179 : 43-49.

**Dekker, M. J., Su, Q., Baker, C., Rutledge, A. C., &Adeli, K. (2010).** Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 299(5), E685-E694.

**Douard, V., & Ferraris, R. P. (2008).** Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 295(2), E227-E237.

**Dykes, L. & Rooney, L. W. (2006).**Sorghum and millet phenols and antioxidants.*Journal of cereal Sciences* **44**, 236 - 241.

- E -

**Eiffert, K. C., McDonald, R. B., & Stern, J. S. (1991).**High sucrose diet and exercise: effects on insulin-receptor function of 12-and 24-mo-old Sprague-Dawley rats. *The Journal of nutrition.* 121 : 1081-1089.

- F -

**Faeh, D., Minehira, K., Schwarz, J. M., Periasamy, R., Park, S., & Tappy, L. (2005).** Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men.*Diabetes.*54 : 1907-1913.

**Faure, P., Rossini, E., Lafond, J. L., Richard, M. J., Favier, A., & Halimi, S. (1997).**Vitamin E improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity of rats fed high fructose diets. *The journal of nutrition.*127 : 103-107.

**Ferreira, A., Proenc, C., Serralheiro, M.L.M., Araújo, M.E.M. (2006).**The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. *Journal of Ethnopharmacology*, 108 : 31–37.

**Fezeu L., Balkau B., Kengne A.-P., Sobngwi E., &Mbanya J.-C. (2007).** Metabolic syndrome in a sub-Saharan African setting: Central obesity may be the key determinant. *Atherosclerosis.*193(1), 70–76.

**Fleuriet A., Jay-Allemand C., Macheix J.J., 2005.** Composés phénoliques des végétaux un exemple des métabolites secondaires d'importance économique. Presses polytechniques et universitaires romandes pp 121-216.

- 9 -

**Ghasemzadeh, A., & Ghasemzadeh, N. (2011).** Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human. *Journal of medicinal plants research.* 5 : 6697-6703.

**Ghedira, K.(2005).**Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie* 3(4), 162-169.

**Girard, A., Madani, S., El Boustani, E. S., Belleville, J., & Prost, J. (2005).** Changes in lipid metabolism and antioxidant defense status in spontaneously hypertensive rats and Wistar rats fed a diet enriched with fructose and saturated fatty acids. *Nutrition.*21 : 240-248.

**Gonçalves, S., Gomes, D., Costa, P., Romano, A. (2013).**The phenolic content and antioxidant activity of infusions from Mediterranean medicinal plants.*Industrial Crops and Products*, 43: 465– 471.

- 11 -

**Haddab, S., & Hamani, S. (2017).** Etude sur les valeurs de référence biochimiques chez la femme adulte : glycémie, bilan hépatique et bilan lipidique, Mémoire pour l'obtention du diplôme de docteur en Pharmacie, Université Mouloud Mammeri- Tizi Ouzou

**Halimi, S., Studer, N., & Faure, P. (2010).** Le fructose: effet des régimes riches en fructose sur l'incidence de l'obésité, du syndrome métabolique, du diabète de type 2 et le risque cardiovasculaire et rénal. *Médecine des maladies Métaboliques.*4 : 521-529.

**Hamdan, Afifi, F.U. (2004).** Studies on the in vitro and in vivo hypoglycemic activities of some medicinal plants used in treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 93 : 117–121.

**Hamliche V., Merad R., & Azouz M. (2013).** Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen. Paris. Springer-Verlag.391 p.

**Hang-Korng, E. (2011).** De l'hyperuricémie à la goutte: physiopathologie. *Revue du rhumatisme*, 78, S103-S108.

**Hasan S., Yusufoglu, et al (2018).** "Anti-inflammatory and hepatoprotective potentials of the aerial parts of *Silene villosa* Caryophyllaceae methanol extract in rats." *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 17.1: 117-125

**Havel, P. J. (2005).** Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutrition reviews.*63 : 133-157.

**Heinz, F., Lamprecht, W., & Kirsch, J. (1968).** Enzymes of fructose metabolism in human liver. *The Journal of Clinical Investigation*. 47 : 1826-1832.

**Hitara T., Fujii M., Akita K., Yanaka N., Ogawa K., Kuroyanagi M., Hongo D., 2009.** Identification and physiological evaluation of the components from Citrus fruits as potential drugs for anti-corpulence and anticancer. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 17: 25-28.

**Hoffmann, D. (2003).** Medical Herbalism : The Science and Practice of Herbal Medicine. Edition Inner Traditions / Bear & Co., p 90.

**Hoffmann, L. (2003).** Etude du métabolisme des phénylpropanoïdes, analyse de l'interaction de la caféoyl-coenzyme A 3-O-méthyltransférase (CCoAOMT) avec son substrat et caractérisation fonctionnelle d'une nouvelle acyltransférase, l'Hydroxycinnamoyl-CoA:shikimate/quinat hydroxycinnamoyl Transférase (HCT) (Doctoral dissertation, Strasbourg 1).

**Horton, T. J., Gayles, E. C., Prach, P. A., Koppenhafer, T. A., & Pagliassotti, M. J. (1997).** Female rats do not develop sucrose-induced insulin resistance. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 272 : 1571-1576.

- ( -

**Ito C., Itoigawa M., Onoda S., Hosokawa A., Ruabgrungsi N., Okuda T., Tokuda H., Nishino H. Furukawa H., 2005.** Chemical constituents of *Murraya siamensis*: three coumarins and their anti- tumor promoting effect. *Phytochemistry* 66: 567 -572.

- J -

**Jarrige, R. & Ruckebusch, Y. (1995).** Nutrition des ruminants domestiques : Ingestion et digestion. *Editions Quae*, p 57.

**Jegatheesan, P., & De Bandt, J. P. (2017).** Fructose and NAFLD: The multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients*, 9(3), 230.

**Jessica, et al (2017).** "Lipocalin-2 in fructose-induced fatty liver disease." *Frontiers in physiology* 8 (2): 964.

**Johnson, R. J., Segal, M. S., Sautin, Y., Nakagawa, T., Feig, D. I., Kang, D. H., ...& Sánchez-Lozada, L. G. (2007).** Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 86(4), 899-906.

**Jürgens, H., Haass, W., Castaneda, T. R., Schürmann, A., Koebnick, C., Dombrowski, F., ... & Ristow, M. (2005).** Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obesity research*. 13 : 1146-1156.

**King, A. M. Y., & Young, G. (1999).** Characteristics and occurrence of phenolic phytochemicals. *Journal of the American Dietetic Association*. 99 : 213-218.

**Kim J Y., Lim H J., Lee D Y., Kim D H., Jeon R., Ryu J H., 2009.** In vitro anti inflammatory activity of lignans isolated from *Magnolia fargessii*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19: 937 -940

**Kneepkens, C. M., Vonk, R. J., & Fernandes, J. (1984).** Incomplete intestinal absorption of fructose. *Archives of disease in childhood*. 59 : 735-738.

**Konda V J R, Madhavi E, Ruckmani A, Venkataramana Y (2013)** , A review on medicinal plants with potential hypolipidemic activity, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 4(4), 729-740

**Lamarck, J.B., De Candolle, A.P. 1805.** Flore Française: ou descriptions succinctes de toutes les plantes qui croissent naturellement en France, disposées selon une nouvelle methode d'analyse et precedées par un exposé des principes élémentaires de la botanique : Dersay 3 /3 : 404-405.

**Laouar, A. (2017).** Exploration de l'impact des extraits naturels d'origine végétale « *juniperusphoenicea* » sur la toxicité induite par le tétrachlorure de carbone chez le rat, Thèse de Doctorat en Sciences, Université Badji Mokhtar- Annaba.

**Latha, R.M., Geetha, T., Varalakshmi, P., 1998.** Effect of Vernoniacinerea less flower extract in adjuvant-induced arthritis. *General Pharmacology* 31, 601–606.

**Lê, K. A.,& Tappy, L. (2006).** Metabolic effects of fructose. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 9 : 469-475.

**Li JM, Wang M, Hu QH, Kong LD. (2008).** Fructose induced dysfunction and improvement by quercitin and rutin in rats. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 6 : 466-473.

**Liu, J., Grundy, S. M., Wang, W., Smith, S. C., Vega, G. L., Wu, Z., ...& Zhao, D. (2006).** Ethnic-specific criteria for the metabolic syndrome: evidence from China. *Diabetes care*. 29 : 1414-1416.

**Li, w., Li, Z., Han, X., Huang, D., Lu, Y., & yang, X. (2016).** Enhancing the hepatic protective effect of genistein by oral administration with stachyose in mice with chronic high fructose diet. *Food & function*, 7, 2420- 2430.

**Li, W., & Lu, Y. (2018).** Hepatoprotective Effects of Sophoricoside against Fructose-Induced Liver Injury via Regulating Lipid Metabolism, Oxidation, and Inflammation in Mice. *Journal of food science*, 83(2), 552-558.

**Lugasi, A. (2003).**The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *Acta biologica szegediensis*.47 : 119-125.

**Lutge, U., Kluge, M., & Bauer, G. (2002).** Botanique 3ème Ed: Technique et documentation. Lavoisier. Paris, 211.

- M -

**Madani, E. L., Toumi, M., & Benkhalifa, A. (2016).** Recueil des résumés ‘‘Ethnobot 2. Phytothérapie.

**Madani, Zohra., (2012).** Evaluation du potentiel nutraceutique d’isolats de protéines de sardine chez le rat: application à la prévention du syndrome métabolique, Thèse de Doctorat en Science, Université Oran 1 Es-Senia.

**Macheix, J.-J., Fleuriet, F. & Jay-Allemand, C. (2005).** Les composés phénoliques des végétaux : Un exemple de métabolites secondaires d’importance économique. PPUR presses polytechniques, p 134.

**Madi Aicha, (2018).** Caractérisation photochimique et évaluation des activités biologique de *Cleome arabica*, Thèse de Doctorat en Science, Université Frère MentouriConstantine1.

**Mamikutty, N., Thent, Z. C., Sapri, S. R., Sahrudin, N. N., MohdYusof, M. R., & Haji Suhaimi, F. (2014).** The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male *Wistar* rats. *BioMedResearch International*, 2014.

**Marchall, W. J., & Bangert, S. K. (2004).** Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostic. 5ème édition. Française. France. *Elsevier*. pp. 59-87.

**Masquelier J, Dumon M et Dumas J, 1979.** Stabilisation des collagènes par des oligomères procyanidoliques. *Acta thérapeutique* 1, 101-104 p.

**Mayes, P. A. (1993).** Intermediary metabolism of fructose. *The American journal of clinical nutrition*.58 : 754-765.

**Mendelsohn, M. E., & Karas, R. H. (1999).** The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New England journal of medicine*.340 : 1801-1811.

**Miller, A., & Adeli, K. (2008).** Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Current opinion in gastroenterology*.24 : 204-209.

**Misra, A., & Khurana, L. (2008).** Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.93 : 9-30

**Mohammedi, Zohra .2013.** Etude Phytochimique et Activités Biologiques des quelques Plantes médicinales de la Région Nord et Sud Ouest de l’Algérie. université Abou Bakr Belkaid. Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire. Université de Tlemcen, Algérie. p 160.

**Moran, T. H. (2009).**Fructose and satiety.*The Journal of nutrition.*139 : 1253-1256.

**Moreno, J. A., & Hong, E. (2013).** A single oral dose of fructose induces some features of metabolic syndrome in rats: role of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 23 : 536-542.

**Muhammad, N., Ibrahim, K. G., Ndhlala, A. R., &Erlwanger, K. H. (2019).***Moringaoleifera* Lam. Prevents the development of high fructose diet-induced fatty liver. *South African journal of botany.*

- N -

**Nassar, S. E., Ismail, G. M., El-Damarawi, M. A., &Alam El-Din, A. A. (2013).** Effect of inulin on metabolic changes produced by fructose rich diet. *Life Science Journal,* 10(2), 1807-1814.

**Nebeling L., 2002.**Phytochemicals, the color of a Healthy Diet. Health Promotion Research Branch National Cancer Institute, Maryland.

**Nguyen, S., Choi, H. K., Lustig, R. H., & Hsu, C. Y. (2009).**Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *The Journal of pediatrics.* 154 : 807-813.

**Nishanthini ,Balamurugan, Karuppasamy and VeerabahuRamasamy Mohan (2012) .** "GC-MS analysis of Polycarphaecorymbosa (L.) Lam whole plant." *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2.3: S1289-S1292.

- O -

**Ocana, E.M., Fernandez, I., Pastor, J. (1997).**Fruit and seed morphology in *Paronychia* Miller from south-west Spain. *Lagascalia,* 19 (1-2): 521-528.

**Oguoma V. M., Nwose E. U., & Richards R. S. (2015).** Prevalence of cardio-metabolic syndrome in Nigeria: A systematic review. *Public Health.*129(5), 413-423.

**Okamura H, Mimura A, Yakou Y, Niwano M, Takahara Y, 1993.**Antioxidant activity of tannins andflavonoids in *Eucalyptus rostrata*. *Phytochemistry* 33: 557-561.

**Oroian, M., Escriche, I. 2015.** Antioxidants: Characterization, natural sources, extraction and analysis. *Food Research International* 74, 10-36.

- P -

**Pagliassotti, M. J., Prach, P. A., Koppenhafer, T. A., & Pan, D. A. (1996).**Changes in insulin action, triglycerides, and lipid composition during sucrose feeding in rats.*American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.*271 : 1319-1326.

**Pai, S. A., Munshi, R. P., Panchal, F. H., Gaur, I. S., Mestry, S. N., Gursahani, M. S., & Juvekar, A. R. (2019).** Plumbagin reduces obesity and nonalcoholic fatty liver disease induced by fructose in rats through regulation of lipid metabolism, inflammation and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 686-694.

**Pardo-De-Santayana, M., Tardío, J., & Morales, R. (2005).** The gathering and consumption of wild edible plants in the Campoo (Cantabria, Spain). *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 56(7), 529-542.

**Parks, E. J., Skokan, L. E., Timlin, M. T., & Dingfelder, C. S. (2008).** Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *The Journal of nutrition*. 138 : 1039-1046.

**Pénicaud, C. (2009).** Etude et modélisation du couplage entre le transfert d'oxygène et les réactions d'oxydation dans les aliments au cours de leur conservation. Thèse de Doctorat : Université de MONTPELLIER II

**Perez-Matute, P., Marti, A., Martinez, J. A., Fernandez-Otero, M. P., Stanhope, K. L., Havel, P. J., & Moreno-Aliaga, M. J. (2007).** Conjugated linoleic acid inhibits glucose metabolism, leptin and adiponectin secretion in primary cultured rat adipocytes. *Molecular and cellular endocrinology*. 268 : 50-58.

**Podolin, D. A., Sutherland, E., Iwahashi, M., Simon, F. R., & Pagliassotti, M. J. (1998).** A high-sucrose diet alters the lipid composition and fluidity of liver sinusoidal membranes. *Hormone and metabolic research*, 30 : 195-199.

- Q -

**Quideau, S., Deffieux, D., Douat-Casassus, C., & Pouysegou, L. (2011).** Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*. 50 : 586-621.

- R -

**Ramalingum N., & Mahomoodally M. F. (2014).** The Therapeutic Potential of Medicinal Foods. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2014.

**Robbez Masson, V., Lucas, A., Gueugneau, A. M., Macaire, J. P., Paul, J. L., Grynberg, A., & Rousseau, D. (2008).** Long-chain (n-3) polyunsaturated fatty acids prevent metabolic and vascular disorders in fructose-fed rats. *The Journal of nutrition*, 138(10), 1915-1922.

**Roux, D. & Catier, O. (2007).** Botanique, Pharmacognosie et Phytothérapie. *Wolters Kluwer France Edition*, p 74.

**Rutledge, A. C., & Adeli, K. (2007).** Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutrition reviews*, 65(suppl\_1), S13-S23.

- Sadasivam, S. & Thayumanavan, B. (2003).** Molecular host plant resistance to pests. Volume 96 de Books in soils, plants and the environment. CRC Press, p221.
- Sait S., Hamri-Zeghichi S., Boulekbache-Makhlouf L., Madani K., Rigou P., Brighenti V., Prencipe F.P., Benvenuti S., Pellati F. (2015).** HPLC-UV/DAD and ESI-MSn analysis of flavonoids and antioxidant activity of an Algerian medicinal plant: *Paronychia argentea* Lam. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 111: 231-240.
- Sánchez-Lozada, L. G., Tapia, E., Jiménez, A., Bautista, P., Cristóbal, M., Nepomuceno, T., ... & Herrera-Acosta, J. (2007).** Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American journal of physiology-renal physiology*.292 : F423-F429.
- Sannomiya M., Fonseca V B., Da silva M A., Rocha LRM. Dos Santos L C, Hiruma-Lima C A., Britoc A R M S, Vilegas W., 2005.** Flavonoids and antiulcerogenic activity from *Byrsonima crassa* leaves extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 97: 1- 6.
- Shan, B., Cai, Y.Z., Sun, M., Corke H. (2005).** Antioxidant capacity of 26 spice extracts and characterization of their phenolic constituents. *Journal of Agricultural and food chemistry*,53:7749-7759.
- Shon H Y, Son K H, Kwon C S, Kang S S. , 2004.** Antimicrobial and cytotoxic activity of 18 prenylated flavonoids isolated from medical plants: *Morus alba* *Echinosophara koreesis* Nakai. *Phytomedicine* 11: 666 - 672.
- Siby, S. (2008).** Etude de la variation des paramètres biochimiques et hématologiques dans le district de Bamako, Thèse de Doctorat en médecine, Université de Bamako.
- Sidhu, G. S., & Oakenfull, D. G. (1986).** A mechanism for the hypocholesterolaemic activity of saponins. *British journal of nutrition*, 55(3), 643-649.
- Smyth T; Ramachandran V. N.; Smyth W. F., 2009.** A study of the antimicrobial activity of selected naturally occurring and synthetic coumarins. *International journal of antimicrobial agents* 33: 421 - 426.
- Southon, S., Johnson, I. T., Gee, J. M., & Price, K. R. (1988).** The effect of *Gypsophila* saponins in the diet on mineral status and plasma cholesterol concentration in the rat. *British Journal of nutrition*, 59(1), 49-55.
- Srividhya, S., & Anuradha, C. V. (2002).** Metformin improves liver antioxidant potential in rats fed a high-fructose diet. *Asia Pacific. Journal of clinical nutrition*. 11 : 319-322.
- Stanhope, K. L., Bremer, A. A., Medici, V., Nakajima, K., Ito, Y., Nakano, T., ... & Keim, N. L. (2011). Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial

triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(10), E1596-E1605.

- T -

**Taghibiglou, C., Carpentier, A., Van Iderstine, S. C., Chen, B., Rudy, D., Aiton, A., ... & Adeli, K. (2000).** Mechanisms of Hepatic Very Low Density Lipoprotein Overproduction in Insulin Resistance evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular apob degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *Journal of Biological Chemistry*. 275 : 8416-8425.

**Tapas, A. R., Sakarkar, D. M. & Kakde, R. B. (2008).** Flavonoids as Nutraceuticals: Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 7 (3), 1089-1099

**Tapiero, H., Tew, K. D., Ba, G. N., & Mathe, G. (2002).** Polyphenols: do they play a role in the prevention of human pathologies?. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 56 : 200-207.

**Tappy, L., & Lê, K. A. (2010).** Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological reviews*.

**Tsai S.-S., Chu Y.-Y., Chen S.-T., & Chu P.-H. (2018).** A comparison of different definitions of metabolic syndrome for the risks of atherosclerosis and diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 10(56), 1-9.

**Teff, K. L., Grudziak, J., Townsend, R. R., Dunn, T. N., Grant, R. W., Adams, S. H., ... & Havel, P. J. (2009).** Endocrine and metabolic effects of consuming fructose-and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 94 : 1562-1569.

**Thresher, J. S., Podolin, D. A., Wei, Y., Mazzeo, R. S., & Pagliassotti, M. J. (2000).** Comparison of the effects of sucrose and fructose on insulin action and glucose tolerance. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 279 : 1334-1340.

**Tran, L. T., Yuen, V. G., & McNeill, J. H. (2009).** The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Molecular and cellular biochemistry*. 332 : 145-159.

**Tripoli E., Guardia M L Giammanco S. Di Majo D. Giammanco M., 2007.** Review Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: *Food chemistry* 104: 466 - 479.

- V -

**Violet Kasabri, Fatma U. Afifi&ImadHamdan (2011)** Evaluation of the acute antihyperglycemic effects of four selected indigenous plants from Jordan used in traditional medicine, *Pharmaceutical Biology*.

- W -

**Watanabe J., Kakehi E., Kotani K., Kayaba K. Nakamura Y., & Ishikawa S. (2019).** Metabolic syndrome is a risk factor for cancer mortality in the general Japanese population: the Jichi Medical School Cohort Study.*Diabetology & Metabolic Syndrome*.11(3), 1-12.

**Wenfeng, Li and Yalong Lu (2018).**"Hepatoprotective Effects of Sophoricoside against Fructose-Induced Liver Injury via Regulating Lipid Metabolism, Oxidation, and Inflammation in Mice."*Journal of food science* 83.2 : 552-558.

**Wilfred, V., & Nicholson, R. (2006).***Phenolic compound biochemistry*.Springer.

**Wolf, A., Bray, G. A., & Popkin, B. M. (2008).**A short history of beverages and how our body treats them.*Obesity reviews*.9 : 151-164.

**Wollgast J., Anklam E., 2000.** Review on polyphenols in *Theobroma cacao*: changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification. *Food Research International* 33: 423 - 447.

- Y -

**Yokozawa, T., Kim, H. J., & Cho, E. J. (2008).** Gravinol ameliorates high-fructose-induced metabolic syndrome through regulation of lipid metabolism and proinflammatory state in rats. *Journal of agricultural and food chemistry*. 56 : 5026-5032.

- Z -

**Zama, D., Meraihi, Z., Tebibel, S., Benayssa, W., Benayache, F., Benayache, S., & Vlietinck, A. J. (2007).** Chlorpyrifos-induced oxidative stress and tissue damage in the liver, kidney, brain and fetus in pregnant rats: The protective role of the butanolic extract of *Paronychia argentea* L. *Indian Journal of Pharmacology*, 39(3), 145.

**Zhang, Y. H., An, T., Zhang, R. C., Zhou, Q., Huang, Y., & Zhang, J. (2013).** Very high fructose intake increases serum LDL-cholesterol and total cholesterol: a meta-analysis of controlled feeding trials. *The Journal of nutrition*, 143(9), 1391-1398.

**2010)** (عماد ابوالخير, حسينفضة, & أسامة أبو محسن). Antibacterial Activity and Phytochemical Analysis of Some Medicinal Plants from Gaza Strip-Palestine.

**RESUME**

## Résumé

*Paronychia argentea L* est une plante médicinale appartenant à la famille des *Caryophellaceae*, elle possède des multiples effets thérapeutiques et une variété des activités biologiques.

L'objectif de la présente étude est d'évaluer l'effets de la partie aérienne de *Paronychia argentea L* sur la prise de poids, la glycémie et quelques paramètres lipidiques, hépatiques et rénaux chez les rats *Wistar* soumis à un régime riche en fructose à la dose de 0.34g / 100 g poids corporel par jour.

Le traitement par l'extrait hydro alcoolique de la partie aérienne de *Paronychia argentea* se fait par voie orale avec les doses de 150 et de 300 mg/kg de poids corporel pendant 15 jours.

Nos résultats révèlent que le régime riche en fructose provoque une augmentation du poids corporel et une perturbation métabolique exprimé par l'hyperglycémie, hyperlipidémie, et un dysfonction hépatique et rénal. Cependant, le traitement par l'extrait de *Paronychia argentea L* a provoqué une diminution de la glycémie, des teneurs en triglycéride, en cholestérol, en LDL et une augmentation en HDL. De même, cet extrait a provoqué une diminution de l'ALAT, l'ASAT, le PAL.

La présente étude montre que l'extrait hydro alcoolique de la partie aérienne de *Paronychia argentea L* et les systèmes thérapeutiques sont efficaces contre l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie ce qui permet de limiter le développement des maladies comme le diabète et ses complications.

### Mots clés :

*Paronychia argentea L*, fructose, rat *Wistar*, paramètres biochimiques.

## **Abstract**

*Paronychia argentea L* is a medicinal plant belonging to the *Caryophelaceae* family; it has multiple therapeutic effects and a variety of biological activities.

The aim of this study is to evaluate the effect of the leaves of *Paronychia argentea L* on weight gain, blood sugar and some lipid, hepatic and renal parameters in *Wistar* rats subjected to a diet high in fructose at the dose 0.34g / 100g body weight per day.

Treatment with the hydro alcoholic extract of the carob leaves was done orally with the doses 150 and 300 mg / kg of body weight for 15 days.

Our results reveal that the high fructose diet causes an increase in body weight and a metabolic disturbance expressed by hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic and renal dysfunction. However, the treatment with the extract of the leaves of *Paronychia argentea L* caused a reduction in body weight, a decrease in blood sugar, triglyceride, cholesterol, LDL, and an increase in HDL contents. Likewise, this extract caused a decrease in ALAT, ASAT, PAL.

The present study shows that the hydro alcoholic extract of the leaves of *Paronychia argentea L* is effective therapeutic systems against hyperglycemia and hyperlipidemia, which helps, limit the development of diseases like diabetes and its complications.

### **Keywords:**

*Paronychia argentea L*, fructose, *Wistar* rat, biochemical parameters.

## الملخص

*Paronychia argentea L* هو نبات طبي ينتمي الى عائلة Caryophelaceae، وله تأثيرات علاجية متعددة و مجموعة متنوعة من الأنشطة البيولوجية.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم تأثير أوراق *Paronychia argentea L* على زيادة الوزن وسكر الدم وبعض المعلمات الدهنية والكبدية والكلوية على فئران من نوع ويستار التي تخضع لنظام غذائي غني بالفركتوز عند الجرعة 0.34 جرام/100 جرام من وزن الجسم يوميا. يتم العلاج بالمستخلص الكحولي المائي لأوراق الخروب عن طريق الفم بالجرعات 150 و300 ملغ/كلغ من وزن الجسم لمدة 15 يوما.

تظهر نتائجنا أن النظام الغذائي المرتفع من الفركتوز يسبب زيادة وزن الجسم واضطراب التمثيل الغذائي الذي يعبر عنه بارتفاع السكر في الدم، والدهون، والفشل الكلوي والكبدية. ومع ذلك، تسبب العلاج بمستخلص أوراق *Paronychia argentea l* من جهة في انخفاض نسبة السكر في الدم والدهون الثلاثية، والكوليسترول و LDL وزيادة محتوى HDL. وبالمثل، تسبب هذا المستخلص في انخفاض حمض ALAT، ASAT، PAL. في الختام، تظهر الدراسة الحالية أن المستخلص المائي الكحولي لأوراق *Paronychia argentea L* هو أنظمة علاجية فعالة ضد ارتفاع السكر في الدم وفرط شحميات الدم مما يساعد على الحد من تطور أمراض مثل مرض السكري ومضاعفاته.

## الكلمات المفتاحية

*Paronychia argentea L*، الفركتوز، فأر ويستار، معلمات كيميائية حيوية.

**Etude *in vivo* de l'effet d'extraits de « *Paronychia argentea L.* » sur le syndrome métabolique induit par le fructose**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master en biochimie appliqué.**

**Résumé :**

*Paronychia argentea L* est une plante médicinale appartenant à la famille des *Caryophelaceae*, elle possède des multiples effets thérapeutiques et une variété des activités biologiques.

L'objectif de la présente étude est d'évaluer l'effets de la partie aérienne de *Paronychia argentea L* sur la prise de poids, la glycémie et quelques paramètres lipidiques, hépatiques et rénaux chez les rats *Wistar* soumis à un régime riche en fructose à la dose de 0.34g / 100 g poids corporel par jour.

Le traitement par l'extrait hydro alcoolique de la partie aérienne de *Paronychia argentea* se fait par voie orale avec les doses de 150 et de 300 mg/kg de poids corporel pendant 15 jours.

Nos résultats révèlent que le régime riche en fructose provoque une augmentation du poids corporel et une perturbation métabolique exprimé par l'hyperglycémie, hyperlipidémie, et un dysfonction hépatique et rénal. Cependant, le traitement par l'extrait de *Paronychia argentea L* a provoqué une diminution de la glycémie, des teneurs en triglycéride, en cholestérol, en LDL et une augmentation en HDL. De même, cet extrait a provoqué une diminution de l'ALAT, l'ASAT, le PAL.

La présente étude montre que l'extrait hydro alcoolique de la partie aérienne de *Paronychia argentea L* et les systèmes thérapeutiques sont efficaces contre l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie ce qui permet de limiter le développement des maladies comme le diabète et ses complications.

**Mots clés :** *Paronychia argentea L*, régime riche en fructose, rat *Wistar*, paramètres biochimiques.

**Laboratoire de recherche :** laboratoire de pharmaco-toxicologie, institut des sciences vétérinaires. Université des frères Mentouri, Constantine 1

**Jury d'évaluation**

**Président du jury :** *Dr. MOSBAH Asma* (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1).

**Rapporteur :** *Dr. MADI Aicha* (Maitre de conférences classe B-UFM Constantine 1).

**Examineur:** *Dr. DJAALAB Imen* (Maitre de conférences classe B-UFM Constantine 1).