



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE SCIENTIFIQUE LA
RECHERCHE

Université Frères Mentouri Constantine 1 جامعة الخوة منتوري قسنطينة 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biologie et Ecologie Végétale

Domaine : Science de la nature et de la vie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie et physiologie de reproduction

**Etude phytochimique et évaluation des activités anti-
inflammatoire et antidiabétique de l'espèce
*Achillea millefolium*L.**

Intitulé :

Présentée par : HARKATI NESRINE

ELMACHTA INES

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Mme BOUCHOUKH IMEN (MAA. UFM Constantine1)

Rapporteur : Mr CHIBANI SALIH (MCA UFM. Constantine1)

Co- Rapporteur : Mr BAHRI LAID (MAA UFM. Constantine1)

Examineurs : Mme BOUZID SALHA (MCB UFM. Constanitne1)

Année universitaire : 2019-2020.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

A decorative floral element with several flowers and leaves, positioned to the left of the calligraphic text.



Remerciements

Nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir donné le courage et la volonté de mener à terme ce présent travail.

Nous adressons nos remerciements aux personnes qui nous ont aidées dans la réalisation de ce mémoire et tous ceux qui nous ont soutenues de près comme de loin.

*Nous exprimons nos plus vifs remerciements à monsieur **Chibani Slîh** en tant qu'encadreur de ce mémoire ; il nous a guidé dans la conduite de ce travail et nous a aidé à trouver des solutions pour avancer ; nous tenons à le remercier également pour sa patience et sa disponibilité tout au long de ce mémoire.*

*A monsieur Co-Encadreur **Bahri Laïd**, pour son aide, sa disponibilité et patience.*

Nous remercions les membres de jury d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail :

*Notre professeur **Bouchoukh Imen** et **Bouziâ Salha**; pour son soutien, ses conseils avisés et ses remarques judicieuses durant ces années d'études ainsi pour avoir accepté de présider ce jury.*

*A madame **Boukaabache Meriem** pour son orientation, à l'université mentouri constantine 01 qui est bien voulu examiner ce travail.*

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation durant les années des études. Leurs conseils riches d'enseignements et leurs encouragements ont été pour nous des apports déterminant dans la réalisation de ce travail. Vifs remerciement.

Dédicace

*Dédicaces Avec une immense joie je dédie mon travail à: Mes parents :
Ma mère **samia**, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude. Mon père **Lamri**, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi. Mes sœurs **Chourouk**, **Ahlem**, mes frères **Mouhamed Islem** et **Housseme** et ses efforces avec moi et n'oublier pas mon frère **Abd Erezak** .A tous les descendants de la famille **Abd el mounafide** , **Maïssam Kater elnada** , et le petit poussin **Aihem** , Mes amies qui n'ont cassé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité. Mes Enseignants qui doivent voir dans ce travail la fierté d'un savoir bien acquis permettez-moi donc de vous en exprimer ma reconnaissance et mes très cordiaux remerciements a tous ceux qui me sont chers.*

INES

Dédicace

*Je dédie ce travail tout d'abord à mes chers parents qui m'ont donné les valeurs nobles, et une mer d'amour et je remercie à de m'avoir soutenu tant moralement que matériellement pour que je puisse attendre mon but, **Makhlouf** et **Hajira**.*

J'espère que Dieu prolonge leur vie.

*À mes cher frères **Khaled** et **Bilal**, et mes chère sœurs **Souheila** et **Khadidja**, la solidarités que nous cultivons ne s'estompe jamais.*

*À mon chère fiancé **Bilal**, qui m'a beaucoup encouragée tout au long de ce travail. Merci d'avoir montré beaucoup de patience avec moi durant les moments les plus stressants, merci pour ta fidélité et ta gentillesse.*

*Aux épouses de mes frères **Sarah**, et **leila**, et Les maris de mes sœurs et tous les descendants de la famille, **Mohcen**, **Mouhammed**, **Mouataz**, **Hibat al-Rahman**, **Shihab al-Din**, **Moussaab**, **Amin** et les deux poussins **Nihal** et **Nour el-han**.*

Aux toutes les personnes pour les quelles nous tenon à aimer et à apprécier.

NESRINE





Sommaire

TABLE DES MATIERES

Introduction générale.....	01
----------------------------	----

1^{ère} partie : Étude bibliographique

Chapitre 01 :description botanique

• I.1. Généralités sur la famille Astéracée.....	05
• I.2. Genre <i>Achillea</i>	05
• I.3. Espèce Achillée millefeuille.....	06
❖ Type Biologique	06
❖ Formation végétale.....	06
• I.3.1. Morphologie.....	07
❖ Port	07
❖ Feuilles	07
❖ Pilosité.....	07
❖ Contour	07
❖ Limbe.....	07
❖ finement	07
❖ Fleurs.....	07
❖ Inflorescences.....	07
❖ Capitule.....	07
❖ Fruits Graine.....	08
❖ Période de	08
❖ Tiges	08
❖ Racines	08
❖ sexualité	08
❖ Ordre de maturation.....	08
❖ Pollinisation	08

❖ Dissémination.....	08
❖ Feuilles	08
❖ Fleurs.....	08
❖ Fruits	08
❖ Racine (fraîche).....	08
❖ utilisées Standardisation.....	08
• I.3.2. Classification APG III (2009)	09
• I.3.3. Répartition géographique globale	09
• I.4. Propriétés médicinales d' <i>Achillea millefolium</i> L.....	10
• I.4.1. Constituants.....	10
• I.4.2. Phytothérapie et utilisations traditionnelles	11
• I.4.3. Indications médicales retenues :	11
a. En interne.....	11
b. En externe	11
• I.4.4. Autres indications thérapeutiques démontrées.....	12
• I.4.5. Toxicité	12

Chapitre 02 : Métabolisme secondaire

• II. Métabolisme primaires et secondaire.....	14
• Généralité.....	14
• II.1.Métabolite primaire.....	14
• II.2.Métabolites secondaires	15
• II.2.1. Les composés phénoliques.....	16
• II.2.1.1. Les principales classes de composés phénoliques.....	16
a. Les acides phénoliques	18
❖ Les acides benzoïques.....	18

❖ Les acides protocatéchiques	18
❖ Les acides cinnamiques.....	18
• II.2.1.2. Biosynthèse des composés phénoliques	19
• II-1-5 - Rôle biologique des composés phénoliques.....	19
b. Flavonoïdes.....	20
❖ Structure chimique et classification	20
❖ Classification des flavonoïdes	21
❖ Biosynthèse des flavonoïdes	22
❖ Distribution et localisation.....	25
❖ Propriétés biologiques des flavonoïdes.....	25
c. Les coumarines	25
• II.2.2. Les terpènes.....	25
• II.2.3. Les alcaloïdes	26
• II.3. L'inflammation et le diabète.....	26
• II.3.1. L'inflammation.....	26
• Rôle et conséquences de l'œdème	26
• II.3. 2. Le diabète.....	27

Partie 02 : Etude expérimentale

Chapitre I : Matériel et méthodes

• I-Matériel et méthodes.....	30
• I.1. Matériel végétal	30
• I.1.1. La récolte de la matière végétale.....	30
• I.1. 2. Broyage des parties sèches.....	30
• I.1.3. Préparation des extraits hydroalcooliques.....	30
• I.2. - Tests phytochimiques	31

• I.2.1. Détection des polyphénols	31
• I.2.1.1. Détection des Quinones libres.....	31
• I.2.1.2. Criblage des Anthraquinones	31
• I.2.1.3. Criblage de Flavonoïdes	32
❖ Test de Wilstater	32
❖ Test de Bate-smith	32
• I.2.1. Criblage des Tanins	32
• I.2.2. Détection des Stérols, Stéroïdes et Triterpènes.....	32
❖ Protocol expérimental	32
❖ Test de Badjet-Kedde	33
• I.II. Évaluation des activités biologiques.....	34
• I.II.1. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	34
a. Matériel végétal	34
b. Matériel animal	34
c. Réactifs.....	34
• I.II.1.1. Protocol expérimental	34
• I.II.2.Évaluation de l'activité antidiabétique.....	36
• I.II.2.1. objectif.....	36
a. Matériel végétal	36
b. Matériel animal	36
• I.II.2.2. Protocol expérimental	36

Chapitre II : Résultats et discussion

• II. Résultats et discussion.....	39
• II .1.Screening phytochimique	39
• II.1.1.Criblage des composés phénoliques.....	39
• II.1.1.1. Criblage des Quinones.....	39
• II.1.1.2. Criblage des anthraquinones.....	39
• II.1.1.3.Criblage des flavonoïdes	39
• II.1.1.4. Criblage des tanins	39
• II.1.2. Criblage des stérols stéroïdes et triterpènes	40
• II-1.3. Dosage des polyphénols	41
• II.2. Activité biologique.....	42
• II.2. 1. Criblage de l'activité anti-œdémateuse.....	42
• II.2.2. Activité antidiabétique	43
• Conclusion générale	47
• Perspective	48
• Références bibliographiques	
• Résumé	

Liste des figures

Figure 01 : Type de fleurs des Astéracée.	05
Figure 02 : Espèce du genre <i>Achillea</i>	06
Figure 03 : feuilles d'achillée.....	06
Figure 04 : la floraison d' <i>Achillea</i>	07
Figure 05 : Fleurs d' <i>Achillée millefolium</i> L.....	08
Figure 06 : Fruits et graines d' <i>Achillée millefolium</i> L.....	08
Figure 07 : Espèce d' <i>Achillea millefolium</i> L.....	09
Figure 08 : Répartition géographique d' <i>Achillea millefolium</i> L. dans le monde.....	10
Figure 09 : Dispositif de vessie.....	12
Figure 10 : Relation entre les composés des métabolites primaires et secondaires.....	15
Figure 11 : Classification des polyphénols.....	16
Figure 12 : Structure de base des flavonoïdes.....	20
Figure 13 : Noyau flavone.....	21
Figure 14 : Noyau flavane.....	21
Figure 15 : Structure de base d'un flavonoïde (Heller et Forkmann, 1993).....	21
Figure 16 : Structure de base des différentes classes des flavonoïdes (Heller et Forkmann., 1993).	22
Figure 17 : Biosynthèse des flavonoïdes (Bruneton, 2009).....	24
Figure 18 : Partie aériennes d' <i>Achillea millefolium</i> L.....	30
Figure 19 : rota vape.....	31
Figure 20 : Rats adultes de souche wistar.....	34
Figure 21 : Injection des rats par voie intra-péritonéale.....	35
Figure 22 : Mesure du volume de l'œdème.....	35
Figure 23 : photographie de criblage des flavonoïdes	38
Figure 24 : Courbe d'étalonnage d'acide gallique.....	41

Figure 25: Evolution du % du volume de l'œdème sous l'effet de l'extrait EMAM et du diclofénac.....	43
figure26 : variation du taux de glycémie sous l'effet de l'extrait EMAM et le bionorme en fonction du temps.....	44

Liste des tableaux

Tableau 1 : les principales classes des composés phénoliques.....	17
Tableau 02 : Résultats du criblage des composés phénoliques d' <i>Achillea millefolium</i> L...	39
Tableau 03: Résultats de criblage des stérols stéroïdes et triterpènes d' <i>Achillea millefolium</i> L.....	40
Tableau 04 : Résultat de quantification des composés phénoliques totaux chez <i>Achillea millefolium</i> L.....	41
Tableau 05: Evolution de l'œdème traité par l'eau physiologique, Diclofinac et EMAM.....	42
Tableau06: Évolution la glycémie traité par l'eau physiologique, bionorme et EMAM.....	44



Introduction générale

Introduction générale:

Depuis longtemps, l'homme reconnaît et utilise les plantes, pour se nourrir et pour traiter diverses maladies. Les vertus thérapeutiques des plantes, ont été expérimentées depuis lors et leurs précieuses caractéristiques, se sont transmises oralement de génération en génération, ou consignés dans les vieux écrits.

Les remèdes de bonne réputation, ont prévalu malgré le développement de la médecine moderne, qui est venue marginaliser, le recours aux techniques médicales naturelles (**Goeb, 1999**).

Selon **Hostettmann (1997)**, connaître une plante ayant des vertus médicinales, suppose pouvoir décrire sa morphologie, et son anatomie, connaître son origine et son mode d'action, apprécier l'incidence de ceux-ci sur sa qualité, analysé sa composition chimique et les facteurs qui peuvent la faire varier, connaître la structure et les propriétés des principes actifs. Aussi bien que leurs activités pharmacologiques.

De nombreuses études ont mis en évidence, la présence de métabolites secondaires, doués d'activités biologiques, telles que les polyphénols, alcaloïdes, terpènes etc. La flore algérienne, avec ses différentes espèces, appartenant à plusieurs familles botaniques, reste très peu explorée tant sur le plan phytochimique que sur le plan pharmacologique.

L'utilisation des plantes médicinales, à visée thérapeutique est aussi important qu'on l'imagine. Soit, Environ 80 % de la population mondiale se soigne, exclusivement avec des plantes médicinales. En Europe, 35 % des médicaments prescrits par les médecins sont des produits naturels d'origine végétale. Plus de 50 % des médicaments en vente libre sont à base des plantes médicinales.

Aujourd'hui les principes actifs des plantes sont des composants essentiels d'une grande partie de nos médicaments et produits de soins (**Hans, 2007**). Malgré les multiples progrès de la médecine moderne, il y 'a un net regain d'intérêt vis-à-vis de la phytothérapie

Dans ce contexte, nous sommes intéressées à l'étude phytochimique et évaluation du pouvoir, anti-inflammatoire et tolérance au glucose *in vivo*, d'une espèce médicinale, l'Achillée millefeuille, plante appartenant à la famille des Asteraceae.

Ce manuscrit est divisé en deux parties :

La première partie comprend 2 chapitres :

- Le premier chapitre : est consacrée à l'aspect descriptif et principes actifs d'*Achillea millefolium* L.
- Le deuxième chapitre : élucide les métabolites secondaires.

Introduction générale:

La deuxième partie est subdivisée en 2 chapitres :

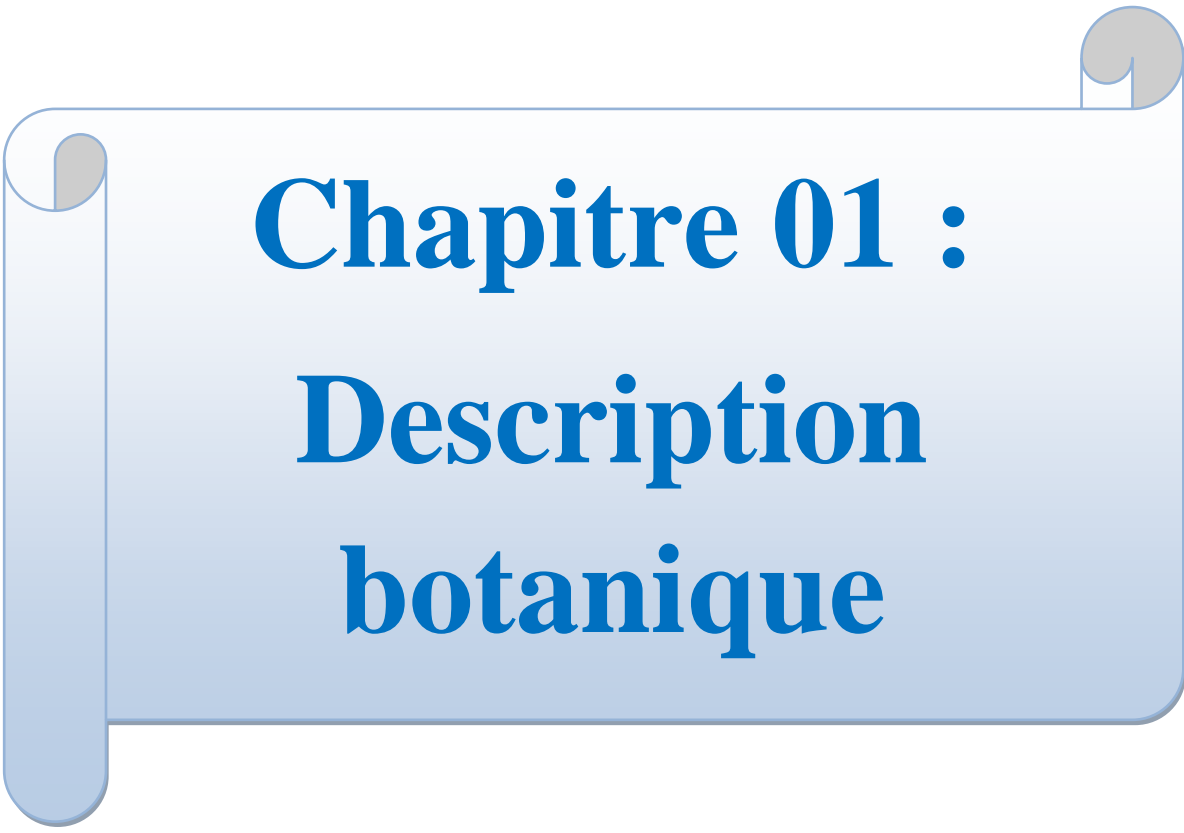
- le premier chapitre : sert aux matériel et méthodes.
- Le deuxième chapitre : traite les résultats et discussion.

Et enfin une conclusion générale suivie de perspectives.



Partie I

Étude bibliographique



Chapitre 01 :
Description
botanique

I.1. Généralités sur la famille *Asteraceae* :

Les Asteracées (*Asteraceae*) c'est une grande famille botanique des plantes dicotylédones, appelées aussi Composées (*Compositae*, nom. cons.) **Martynov (1820)** ou *Compositae* (**Giseke1792**) (Astéracées ou Composées) , plus rarement des Composacée, ce qui en fait la deuxième plus vaste famille du monde végétal et des plantes à fleurs , Elles comprennent près de 23 500 espèces réparties en 1 600 genres environ, ce qui en fait la deuxième plus vaste famille du monde végétal et des plantes à fleurs, Ce sont des arbustes à feuillage persistant, des sous-arbrisseaux, des plantes vivaces (grâce à des rhizomes, tubercules et racines pivotantes), des plantes herbacées annuelles ou bisannuelles. Les caractères décrits ci-dessous sont ceux rencontrés le plus fréquemment mais il faut être conscient de la grande hétérogénéité de cette famille. Les astéracées sont principalement des plantes, vivaces par des racines formant un pivot simple ou ramifié (**Elisa, 2019**).

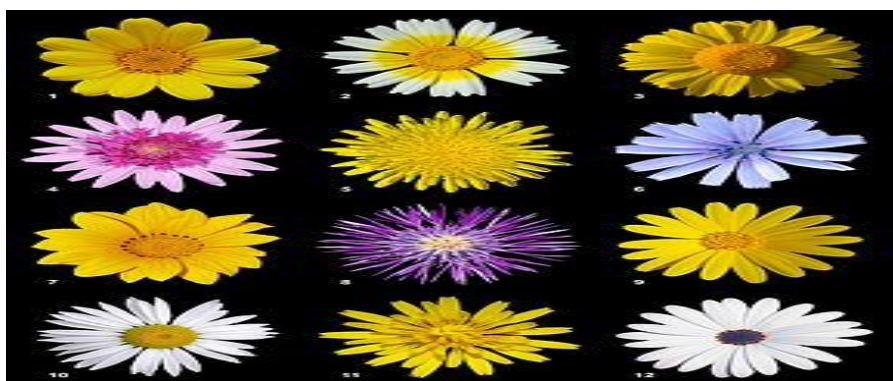


Figure 01 : Types de fleurs des *Asteraseae*.

I.2. Genre *Achillea* :

Plante herbacée vivace qui pousse dans les prairies, lisières, clairières et bords de chemin des régions tempérées, l'achillée doit son nom au naturaliste Pline l'Ancien qui l'a nommé ainsi en hommage au guerrier légendaire grec Achille, lequel en aurait fait usage pour ses propriétés vulnérables. La plante est probablement utilisée par les hominines depuis la préhistoire, ce dont témoigne la découverte d'une quantité importante de pollens d'achillée dans des sédiments de la "tombe aux fleurs" du Néandertalien, daté d'il y a environ 50'000 ans.



Figure 02: Espèce du genre *Achillea* .

I.3. L'achillée millefeuille :

L'*Achillea millefolium* L. ou la Millefeuille est une espèce de plantes herbacées vivaces de la famille des Asteracées. Selon la légende colportée par Pline, naturaliste romain du ier siècle apr. J.-C., son nom lui vient d'Achille, héros de la mythologie grecque blessé au cours de la guerre de Troie, qui s'en servit pour guérir sa plaie et celles de ses soldats, d'où son autre nom d'« herbe du Soldat ». Achille meurt cependant d'une flèche empoisonnée lancée par Pâris. Ce dernier il utilisé la vénéneuse parisette, l'herbe de Pâris, ou simplement l'arsenic.

La plante possède plusieurs noms vernaculaires : herbe à dindes, herbes à dindons, persil à dinde, herbe aux charpentiers, herbe aux cochers, herbe aux militaires ou au soldat, herbe à la coupure ou saigne-nez, herbe de la **Saint-Jean**, herbe de Saint-Joseph et herbe des menuisiers, sourcils de Vénus.



Figure 03 : feuilles d'achillée.

- ❖ **Type Biologique :** Hémicryptophytes (< 1m) stolonifères (**Botanica, 2011**).
- ❖ **Formation végétale :** hémicryptophytaie (**Botanica, 2011**).

I.3.1. Morphologie :

- ❖ **Port** : herbacée, Taille : 20 à 70cm
- ❖ **Feuilles** : **Sessiles**, alternes
- ❖ **Pilosité** : Pubescentes, parfois laineuses.
- ❖ **Contour** : oblong-linéaire involucre ovoïde, poilu, à folioles bordées d'une marge pâle, brunâtre ou presque noire
- ❖ **Limbe** : **finement** divisé, feuilles bipennatiséquées à segments très nombreux, macroules, non disposés dans un même plan, à rachis entier, ceux de la base de la feuille égalant ceux du milieu.
- ❖ **Fleurs** : fleurs blanches, souvent purpurines, à ligules plus courtes que la moitié de l'involucre. Espèce polymorphe : varie à laciniures des feuilles plus nombreuses, plus rapprochées, plus ténues, presque sétacées avec les fleurs plus petites, d'un blanc sale (A. setacea W. K.).

Formule florale : S(5) P(5) A5 G(5).

❖ **Inflorescences:**

En corymbes (fausse ombelles) serrés constitués de nombreux petits capitules (ou "fausses fleurs", comme la marguerite) et la floraison est en Juin-septembre.



Figure 04 : la floraison d'*Achillea*.

❖ **capitule** :

De couleurs blancs crèmes (et parfois roses, purpurines), constitués de fleurs gamopétales et de ligules (ou "fausses pétales") plus courtes que la moitié de l'involucre (la "collerette" de bractées) petites, en corymbe compact

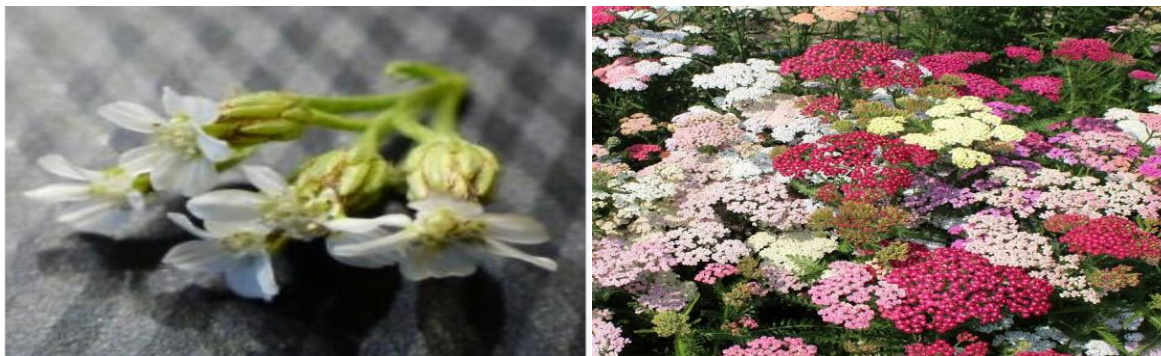


Figure 05 : Fleurs d'*Achillea millefolium* L.

- ❖ **Fruits :** akènes oblongs, aplatis, blanchâtres.
- ❖ **Graine :** pollinisation : entomogame , Type de fruit : akène, Mode de dissémination : anémochore **Jean-Michel Groult (2007) .**



Figure 06 : Fruits et graines d'*Achillea millefolium* L.

- ❖ **Période de floraison :** juin à septembre **Jean-Michel Groult (2007).**
- ❖ **Tiges :** tiges de 2-7 dm, dressées, pubescentes, parfois laineuses, segmentées.
- ❖ **Racines :** Rampantes, traçantes.
- ❖ **sexualité :** gynodioïque.
- ❖ **Ordre de maturation :** protandre.
- ❖ **Pollinisation :** entomogame.
- ❖ **Dissémination :** anémochore.
- ❖ **Feuilles :** herbacée, légèrement aromatique (camphrée) au fouissage, surtout en saison chaude et sèche..
- ❖ **Fleurs :** agréable, aromatique.
- ❖ **Fruits :** douce, florale, mielleuse.
- ❖ **Racine (fraîche) :** camphrée.
- ❖ **Parties utilisées :** sommités fleures écuries contenant au minimum 2 mL/kg d'huile essentielle et au minimum 0,02 % de pro azulènes exprimés en cham azulène.
- ❖ **Standardisation :** il existe de nombreux hybrides, difficiles à différencier et tous regroupés dans les pharmacopées sous l'appellation « taxons d'*Achillea millefolium* L. ».

I.3.2. Classification APG III (2009) :

- Règne : *Plantae*.
- Clade : *Angiospermes*.
- Clade : *Dicotylédones vraies*.
- Clade : *Astériidées*.
- Clade : *Campanulidées*.
- Ordre : *Asterales*.
- Famille : *Asteraceae*.
- Sous-famille : *Asteroideae*.
- Tribu : *Anthemideae*.
- Sous-tribu : *Matricariinae*.
- Genre : *Achillea*.
- Espèce : *Achillea millefolium* L., 1753.



Figure 07 : Espèce d'*Achillea millefolium* L.

I.3.3. Répartition géographique globale :

L'achillée millefeuille est indigène en Europe et dans le nord de l'Eurasie mais également en Amérique du Nord. D'introduction plus récente dans l'hémisphère sud, elle est à priori absente dans la péninsule arabique et la majeure partie du continent Africain.

Gilles Grandjouan *et al* (2010).

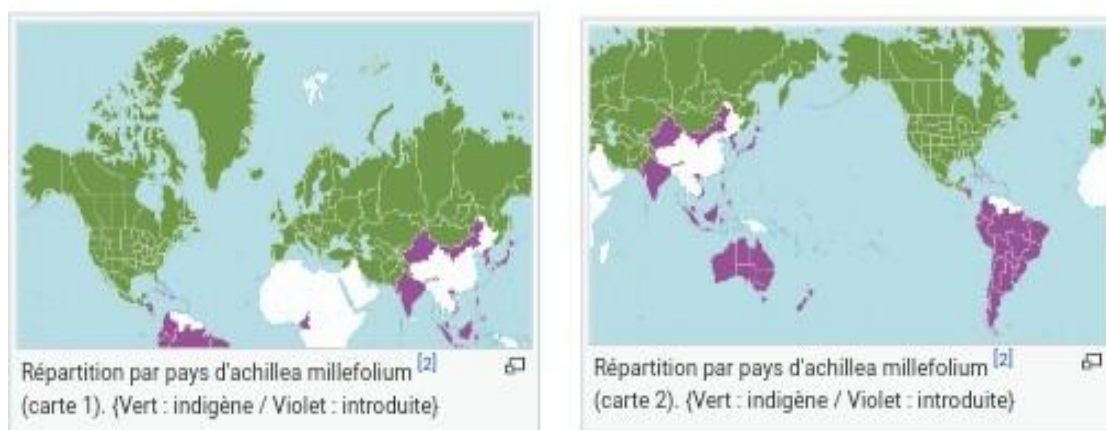


Figure 08 : Répartition géographique d'*Achillea millefolium* L. dans le monde.

I.4. Propriétés médicinales d'*Achillea millefolium* L.:

I.4.1. Constituants :

Des composants aromatiques et volatiles (chamazulène, camphre, eucalyptol, etc.) (1% environ) ; Le chamazulène se retrouve dans la camomille et fournit le même effet anti-inflammatoire dans l'achillée.

Des composants amers (achillicine, etc.) ; des tannins, des flavonoïdes (apigénine-7-glucoside, artémétine, casticine, isorhamnétine, lutéoline-7-glucoside, rutine, 5-hydroxy-3, 6, 7,4-tetraméthoxyflavone) ; de l'acide salicylique ; acide ascorbique (vitamine C) ; etc .

Huiles essentielles (eucalyptol, germacrane, camphre, chamazulène) l'azulène ne serait pas présent dans *A. millefolium*, mais dans des espèces voisines : *A. lanulosa*, *A. collina* ; par ailleurs l'azulène n'est pas présent dans la plante fraîche : il apparaît lors de la distillation des huiles essentiels.

Alcaloïdes (achicéine, achilléine (synonyme potentiel de L-bétonicine), bétonicine, moschatine, stachydrine, trigonelline) Bases (bétaine, choline) ,Polyacétylènes

- Monoterpènes (bornéol, acétate de bornyle, camphre, cinéol, limonène, sabinène, terpinène-4-ol, terpinéol, a-thujone).
- Triterpènes et sesquiterpènes, Lactones sesquiterpéniques (guaïanolides sur-tout, germacranolides, eudesmanolides) conférant l'amertume, entre autres.
- Acides aminés (alanine, acide aspartique, acide glutamique, histidine, leucine, lysine, proline, valine).
- Acides gras (linoléique, myristique, oléique, palmitique, stéarique).
- Acide ascorbique, Acide caféique, Acide folique, Acide salicylique, Acide succinique.
- Coumarines.

- Tanins.
- Menudo ssiers.
- Tocophérols : α , β et γ .

I.4.2. Phytothérapie et utilisations traditionnelles :

Dyspepsie, saignements, traitement des rhumes... : l'achillée millefeuille est une plante aux multiples utilisations médicinales. Elle est utilisée en phytothérapie partout sur la planète.

La première mention revient à Discorde dans les fistules, les hémorragies, les ulcères. Au Moyen Âge on consomme la plante en salade en particulier le **Jeudi Saint**. Elle fut plus tard mélangée au pain, et servit aussi de succédané au tabac et au houblon. Bock et Matthiolo en font une drogue des plaies et des métrorragies. Weinmann (*xviii^e siècle*) s'en sert dans les métrorragies, les épistaxis, les hémoptysies, les leucorrhées,... En Angleterre, elle est la plante des hémorroïdes, des énurésies et elle est emménagogue. Selon les Cahiers de l'Agence, les indications traditionnelles sont : le traitement des troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur.

I.4.3. Indications médicales retenues :

a. Par voie interne :

Inflammation du tube digestif haut : gastrite hypotonique, hypochlorhydrique, gastropathie chronique fonctionnelle, duodéno-entérite inflammatoire ;

pelvialgies spasmodiques ou idiopathiques, pelvialgies liées à la ménopause ; ou aux règles, algoménorrhées, et dysménorrhées (**Jenabi et al. 2015**).

Troubles dyspeptiques gastro-intestinaux (Commission E) ; bain de siège, douleurs du petit bassin chez la femme, d'origine psychosomatique (Commission E), hémorroïdes, Draineur dans la maladie métabolique, Troubles digestifs, spasmes de l'estomac.

b. Par voie externe :

Traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux dans les infections dermatologiques et comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, gerçures (**Cahiers de l'Agence, 1998**).

Cicatrisante et coagulante : appliquée en compresse, l'achillée millefeuille aide à stopper les saignements et à participer à la cicatrisation des plaies.

Antispasmodique : utilisée en bain de siège, elle soulage les douleurs menstruelles.

Antiseptique : l'achillée millefeuille aide à éviter l'infection.

I.4.4. Autres indications thérapeutiques démontrées :

Mélangée avec du vinaigre, l'achillée millefeuille est utilisée dans certains pays, notamment le Canada, pour traiter les rhumes, les infections des voies respiratoires (en bains de vapeur) et lutter contre la fièvre. Favorisant l'excrétion des toxines tout en étant un diurétique léger, l'achillée millefeuille est encore un excellent antiseptique urinaire, efficace en cas de cystite ou d'inflammation de la vessie ou de l'urètre et antidiabétique

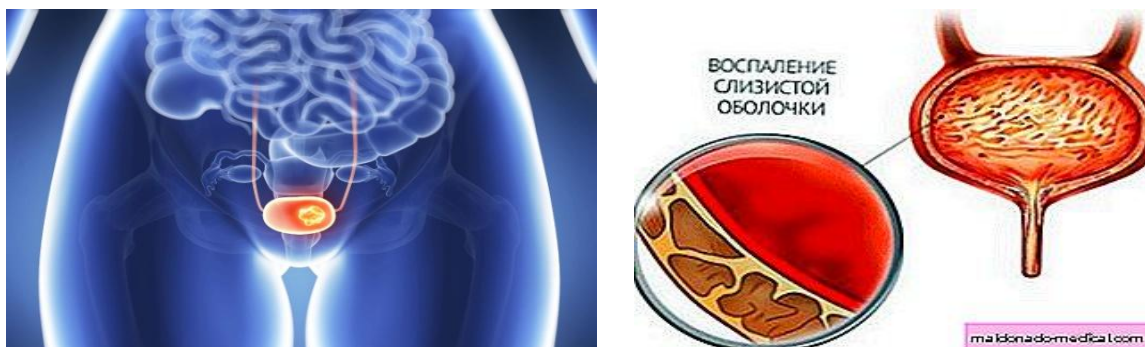


Figure 09: Dispositif de vessie

Forme sèche pour tisane (macérée, décoctées ou infusée), teinture-mère, extrait fluide, extrait hydroglycolique.

I.4.5. Toxicité :

Toxicité selon les tests et effets secondaires. Aucune toxicité chronique (Cavalcanti *et al.* 2006).

Cependant l'achilléine pourrait avoir un effet anticoagulant qui se discute (**Barnes, 2010**). Les lactones sesquiterpéniques possédant un cycle alpha-méthylène-gamma-lactonique peuvent provoquer des allergies de contact (**Yong Li et al. 2012**).



Chapitre 02 :

Métabolisme secondaire

II. Métabolismes primaire et secondaire :

Généralités :

Une des originalités majeures des végétaux réside dans leur capacité à produire des substances naturelles très diversifiées (**Macheix et al. 2005**). En effet, à côté des métabolites primaires classiques (glucides, protéines et lipides), les végétaux accumulent fréquemment des métabolites. On désigne par « métabolite secondaire » toute substance présente chez un organisme, et qui ne participe pas directement, aux processus de base de la cellule vivante. Ce concept est historiquement attribué à Kossel (**Kossel, 1891**), qui l'introduisit par opposition à celui de métabolites primaires, ces derniers étant directement impliqués dans les grandes voies, du métabolisme basal de la cellule. Ne constituent pas des espèces chimiques impliquées dans la croissance, aucun rôle spécifique pour la plante ne leur a été assigné (**Braz-filho, 1999; Eloutssi, 2004**). Le métabolite secondaire des végétaux est lié au métabolites primaire par cinq voies métaboliques principale : la voie de l'acide schikimique, l'acide malonique, de l'acide mevalonique, des acides aminés (taize et zaiger, 1998 in Eloutassi, 2004) et du glycéraldéhyde-3-phosphohate(G3p) via la voie des pentoses phosphates (**Contin et al. , 1998 in Eloutassi, 2004**).

Les interactions entre métabolisme primaire et secondaire. Les précurseurs principaux de la plupart des métabolites secondaires sont l'acétyl-CoenzymeA, l'erythrose-4-phosphohate, le phosphoénolpyruvate, les acides aminé, le pyruvate et le 3-phosphoglycérate. A l'inverse des métabolites primaires, les métabolites secondaires ne sont pas synthétisés de manière uniforme dans le règne végétale. Un métabolite secondaire particulier et souvent spécifique à quelque espèces. Ces métabolites secondaires sont classés selon leur structure chimique ; on les résume en 3 grandes catégories : les composés phénoliques, les isoprénoides et les composés azotés.

II.1.Métabolite primaire :

Les métabolites primaires sont caractérisés par leur caractère nécessaire et vital à la survie de la cellule ou de l'organisme, comme la croissance, le développement et la reproduction d'un organisme. Ces composés (les glucides, lipides et protides) sont généralement, nécessaires à la fonction physiologique des êtres vivants.

II.2.Métabolites secondaires :

Les métabolites secondaires, Ces molécules sont présentes en très grand nombre et d'une variété structurale très diversifiée. Elles ont de nombreuses applications

pharmaceutiques. De façon générale, les métabolites secondaires sont repartis en trois grandes familles chimiques :

- Les composés aromatiques (composés phénoliques).
- Les terpénoïdes et stéroïdes.
- Les composés azotés ou alcaloïdes.

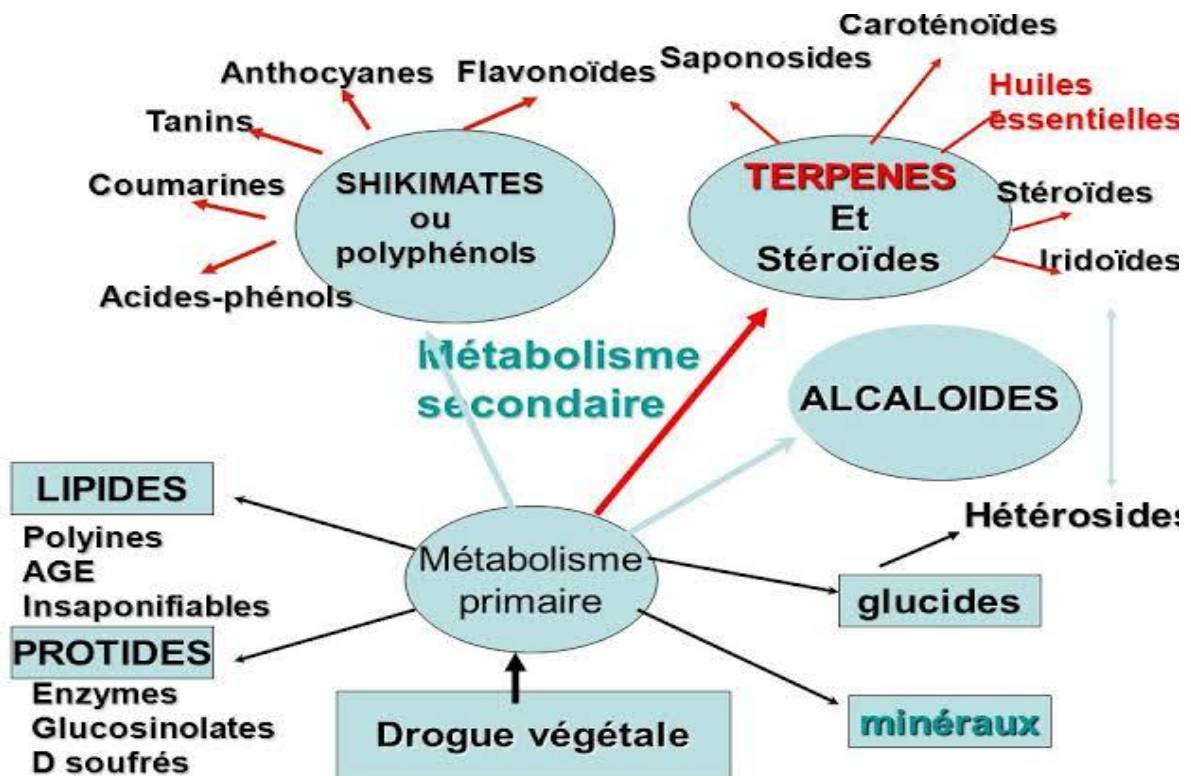


Figure 10: Relation entre les composés des métabolites primaires et secondaires.

II.2.1. Les composés phénoliques :

Les composés phénoliques ou les polyphénols sont des produits du métabolisme secondaire sont fort répandus dans le règne végétal, sont une vaste classe, de substances organiques cycliques, très variées avec ou non d'autres fonctions et comportant au moins 8000 structures connues différentes. Allant de molécules phénoliques simples de bas poids moléculaires qui dérivent du phénol C_6H_5OH qui est un monohydroxybenzène tels que les acides phénoliques à des composés hautement polymérisés comme les tannins. Le groupe le plus vaste et plus répandu des phénols est celui des flavonoïdes ils font partie intégrante de l'alimentation humaine et animale. Ces composés représentent 2 à 3% de la matière organique des plantes, et dans certains cas jusqu'à 10% et même d'avantage. (Walton et Brown ; 1999).

Chapitre 02 : Métabolisme secondaire

Les composés phénoliques sont fort répandus dans le règne végétal ; on les rencontre dans les racines, les feuilles, les fruits et l'écorce. La couleur et l'arôme, ou l'astringence des plantes, dépendent de la concentration et des transformations des phénols.

II.2.1.1. Les principales classes de composés phénoliques :

Ils ne possèdent pas de squelette flavane. Ils sont solubles dans l'éther. Ils peuvent être associés à la lignine, présents sous forme d'ester, ou bien localisés dans la partie de la feuille insoluble dans l'alcool (**Barboni, 2006**).

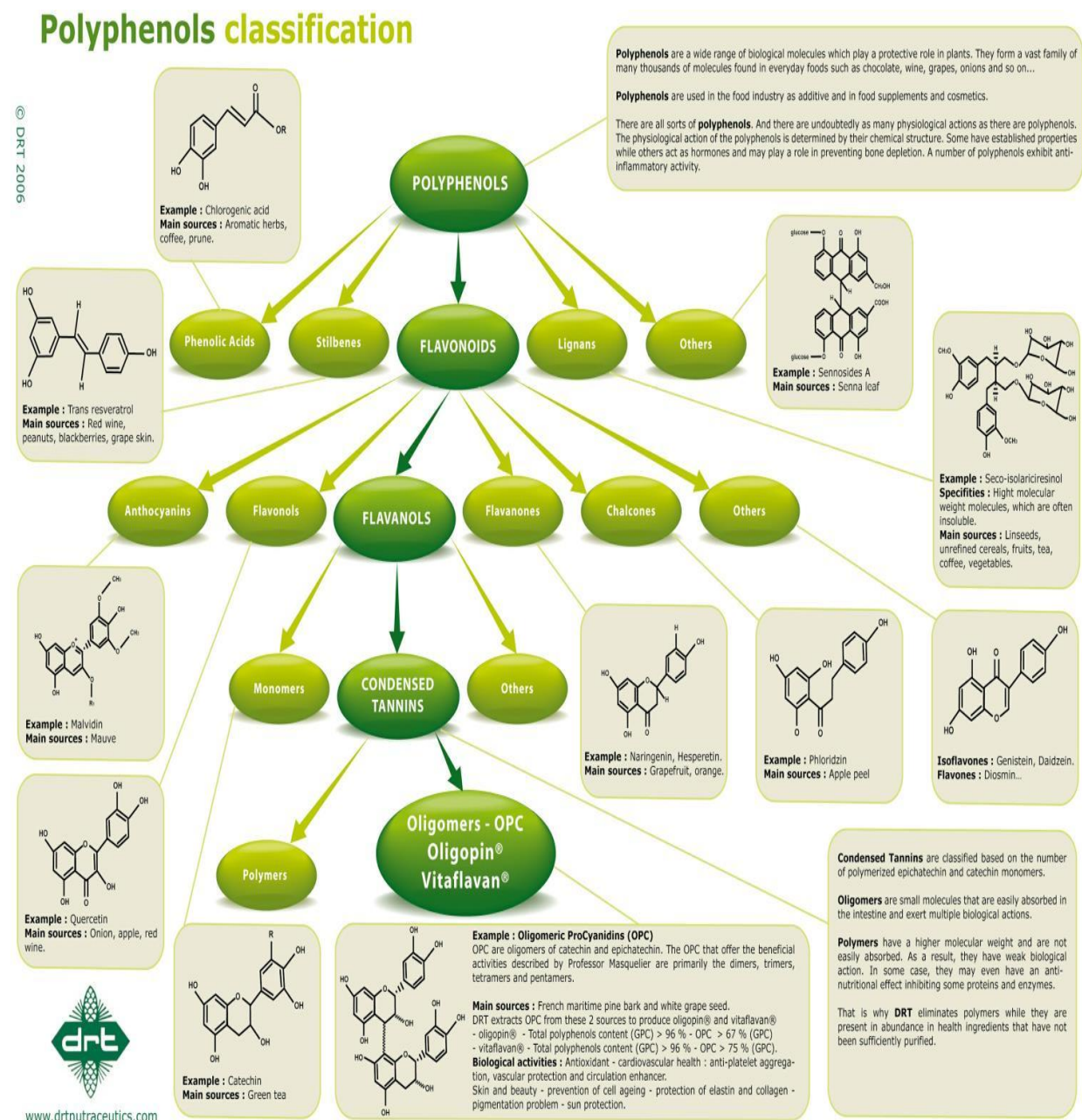


Figure 11 : Classification des polyphénols

Chapitre 02 : Métabolisme secondaire


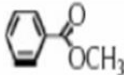

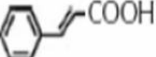

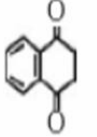
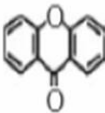
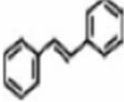
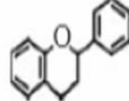
Une classification de ces substances a été proposée par (**Harborne; 1980**) (**Tableau 1**). On peut distinguer les différentes classes des polyphénols en se basant d'une part, sur le nombre d'atomes constitutifs et d'autre part, sur la structure de squelette de base.

Deux principales classes sont largement répandues :

- Les acides phénoliques (acides hydroxybenzoïques, acides hydroxycinnamiques),
- Les flavonoïdes.
- Les tanins et lignines

Plus rares, les coumarines, les stilbènes ne seront pas décrit en détail ici.

Tableau 1 : les principales classes des composés phénoliques

Nombre de carbones	Squelette	Classification	Exemple	Structure de base
7	C ₆ -C ₁	Acides phénols	Acide gallique	
8	C ₆ -C ₂	acétophénones	Gallacétophénone	
8	C ₆ -C ₂	Acide phénylacétique	Acide p-hydroxyphénylacétique	
9	C ₆ -C ₃	Acides hydroxycinnamiques	Acide p-coumarique	
9	C ₆ -C ₃	Coumarines	Esculitine	
10	C ₆ -C ₄	Naphthoquinones	Juglone	
13	C ₆ -C ₁ -C ₆	Xanthones	Mangiférine	
14	C ₆ -C ₂ -C ₆	Stilbènes	Resveratrol	
15	C ₆ -C ₃ -C ₆	Flavonoïdes	Naringénine	

a. Les acides phénoliques :

Un acide-phénol (ou acide phénolique) est un composé organique possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique (**Ignat et al., 2011**). Ils sont représentés par deux sous-classes, les acides hydroxybenzoïques (constitués d'un squelette à sept carbones) et les acides hydroxycinnamiques (constitués d'une structure de type C6-C3).

Ces composés sont universellement rencontrés chez les plantes, Ils ne possèdent pas de squelette flavane. Ils sont solubles dans l'éther. Ils peuvent être associés à la lignine, présents sous forme d'ester, ou bien localisés dans la partie de la feuille insoluble dans l'alcool (**Barboni, 2006**).

Ils présentent des propriétés biologiques intéressantes: anti-inflammatoires, antiseptiques urinaire, antiradicalaires, cholagogues, hépato protecteurs, cholérétiques, immunostimulants (**Bruneton, 1999**).

➤ Deux sous-groupes peuvent être distingués (**Figure 12**) :

1. Les acides hydroxybenzoïques, dont les plus répandus sont l'acide salicylique et l'acide gallique,
2. Les acides hydroxycinnamiques, dont les plus abondants sont l'acide caféique et l'acide férulique.

• Les acides benzoïques :

Les acides benzoïques sont formés d'un squelette à sept atomes decarbones ont une structure de base de type C6-C1 (**Ignat et al., 2011**) Ces acides hydroxybenzoïques sont très communs, aussi bien sous forme libre que sous forme d'esters ou d'hétérosides (**Bruneton, 2015**) . Ils sont principalement représentés par les acides p-hydroxybenzoïques, protocatéchiques, vanilliques, galliques, syringiques, salicyliques, o-hydroxybenzoïques et gentisiques.

• Les acides protocatéchiques :

Les acides protocatéchiques et galliques ont probablement une origine et des fonctions différentes, dans la plante. Le premier est très largement répandu, le second est plus rare, on le rencontre dans la nature, surtout sous forme de dimère (**Ribereau, 1968**).

Cette catégorie est abondante dans les végétaux et les aliments, notamment les épices, les fraises, certains fruits rouges et l'oignon dans lesquels les concentrations peuvent atteindre plusieurs dizaines de milligrammes par kilogramme de fruits frais.

• Les acides cinnamiques:

Ces acides possèdent une structure du type C6-C3 ces composés ont une distribution très large. Rarement libres, ils sont souvent estérifiés et peuvent également être amidifiés ou combinés avec des sucres ou des polyols tels que l'acide quinique. Les acides hydroxycinnamiques les plus fréquents dans les plantes sont l'acide p-coumarique, l'acide

caféique, l'acide férulique et l'acide sinapique. L'acide 5 caféique est le principal représentant de cette catégorie. Il est présent dans de nombreux végétaux (graine de café, tomate, olive, pomme), en particulier dans les fruits. Il représente 75 à 100% de la teneur totale en acides hydroxycinnamiques de la majorité des fruits, principalement sous forme d'ester de l'acide quinique (acide chlorogénique). L'acide chlorogénique est présent en très forte concentration dans la pomme (430 mg/kg) et dans le café, une seule tasse peut en contenir de 70 à 350 mg. Cependant l'acide caféique se retrouve également sous forme d'acide caféoyltartrique (acide caftarique) dans le raisin, d'acide caféoylshikimique dans la datte, d'acide caféoylmalique dans le radis, de caféoylglucose, de caféoylputrescine (**Bendini et al., 2007**).

II.2.1.2. Biosynthèse des composés phénoliques :

Les composés phénoliques, sont des métabolites secondaires, synthétisés par des plantes, au cours de leur développement, ces composés phytochimiques, provenant de la phényléalanine et la tyrosine, sont ubiquitaires dans les plantes (**Pereira Nunes et al. 2012**), ils sont eux-mêmes formés à partir de sucres simples issus du métabolisme primaire (**Macheix, 2005**).

Les polyphénols sont synthétisés généralement à partir de deux voies : La voie de l'acide shikimique et la voie de l'acide malonique.

La diversité structurale des composés polyphénoliques, due à cette double origine biosynthétique, est encore accrue par la possibilité d'une participation simultanée, des deux voies, dans l'élaboration de composés d'origine mixte, tels que les flavonoïdes (**Martin et**

Andrantsitohaina, 2002).

II-1-5 - Rôle biologique des composés phénoliques :

Les polyphénols ont une multitude d'activités biologiques dépendante de leur structure chimique. Selon (**Macheix et al. 2005**), le rôle des composés phénoliques est reconnu dans différents aspects de la vie de la plante et dans leurs utilisations par l'homme. Ils peuvent en effet intervenir.

Ils constituent une importante famille d'antioxydants dans les plantes, les fruits et les légumes puisqu'elles comprennent plus de 6000 molécules. Contrairement aux antioxydant synthétiques comme le butylhydroxyanisole (BHA) et le butylhydroxytoluène (BHT). Les polyphénols n'ont aucun effet nuisible sur la santé humaine Les polyphénols ont également un rôle, dans le contrôle de la croissance et le développement des plantes en interagissant avec les divers hormones végétales de la croissance. Ils permettent aux végétaux de se défendre contre les rayons ultraviolets. Certains d'entre eux jouent le rôle de

phytoalexine comme les isoflavonols permettant de lutter contre les infections causées par les champignons, ou par les bactéries (**Makoi et Ndakimi, 2007 in Bougandoura, 2010**).

Les pigments non azotés sont impliqués dans le processus de pollinisation : ils attirent l'attention des insectes pollinisateurs. D'autre sont inhibiteurs d'enzyme et intervienne dans la protection del'homme vis-à-vis de certaines maladies (**Bruneton, 1999**).

Les polyphénols sont également utilisés dans l'industrie agro-alimentaire comme additif, colorant, arôme ou agent de conservation (**Bruneton, 1999**).

B. Flavonoïdes :

Le terme « flavonoïde » est dû à leur couleur jaune (= flavus en latin) qu'ils engendrent. D'ailleurs, les flavonoïdes désigne une très large gamme de composés naturelles, représentent une **classe** de métabolites secondaires de la famille polyphénols. Ce sont des pigments quasiment universels des végétaux qui sont en partie responsables de la coloration des fleurs, des fruits et par fois des feuilles, On attribue ces flavonoïdes des propriétés variées : veinotonique, anti- tumorale, anti-radicalaire, anti-inflammatoire, analgésique, antiallergique, antispasmodique, antibactérienne, anti-cansireuse(**Middleton et Kardasnam, 1993**), hépato protectrice, oestrogéniques ou anti-oestogénique, antivirale , Ils interviennent aussi dans les processus de défense contre le rayonnement UV, les herbivores et les attaques microbiennes (**Bruneton 2015** , ils sont également connus pour moduler l'activité de plusieurs enzymes ou de recepteurs cellulaires. Le terme flavonoïde regroupe une très large gamme de composés naturels poly phénolique. On dénombre près de 6500 flavonoïdes répartis en 12 classes (**Stöckigt et al. 2002**).

❖ Structure chimique et classification :

Structuralement,lesflavonoides sont repartissent en plusieurs classe de molécules(**Harbone,1988**) dans les plus importants : les flavones, les flavonols, les flavanones, les dihydroflavonols, les auronnes et chalcones ; des dérivés flavaniques, isoflavonoïdes et anthocyanosides(**figure 12**). Ces diverses substances se recentrent à la fois sous la forme libre(génine) ou sou la forme de glyciside(C ou O glycosylés)

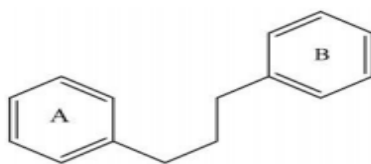


Figure12 : Structure de base des flavonoïdes

- ✓ Les flavonoïdes sont des dérivés du noyau FLAVONE ou 2-PHENYL CHROMONE portant des fonctions phénols libres, éthers ou glycosides.

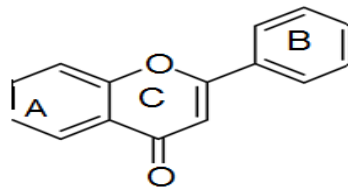


Figure 13 : Noyau flavone

- ✓ Le noyau FLAVONE est lui même un dérivé du noyau FLAVANE de base

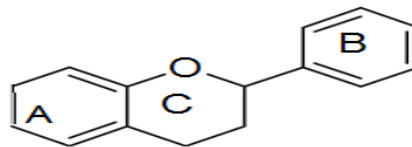


Figure 14 : noyouflavane

- Donc les flavonoïdes possèdent tous un même squelette de base à quinze atomes de carbones, constitué de deux unités aromatiques ; deux cycles en C6 (A et B), reliés par un hétérocycle en C3 (Figure 01) (Heller et Forkmann, 1993)

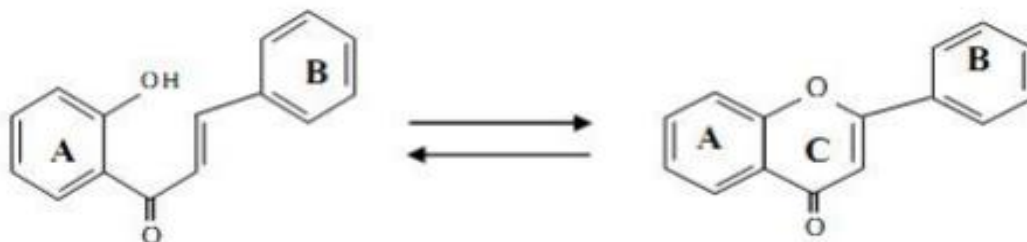


Figure 15 : Structure de base d'un flavonoïde (Heller et Forkmann., 1993).

❖ Classification des flavonoïdes :

Classification des flavonoïdes Structuralement, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules selon le degré d'oxydation et la nature des substituants portés sur le cycle C (Pietta, 2000), 14 groups différents ont été identifiés dont six groupes sont particulièrement les plus répandus et les mieux caractérisés : flavones, isoflavones, flavanones, flavanols, flavonols, anthocyanidines (Heim et al., 2002 ; Hendrich, 2006).

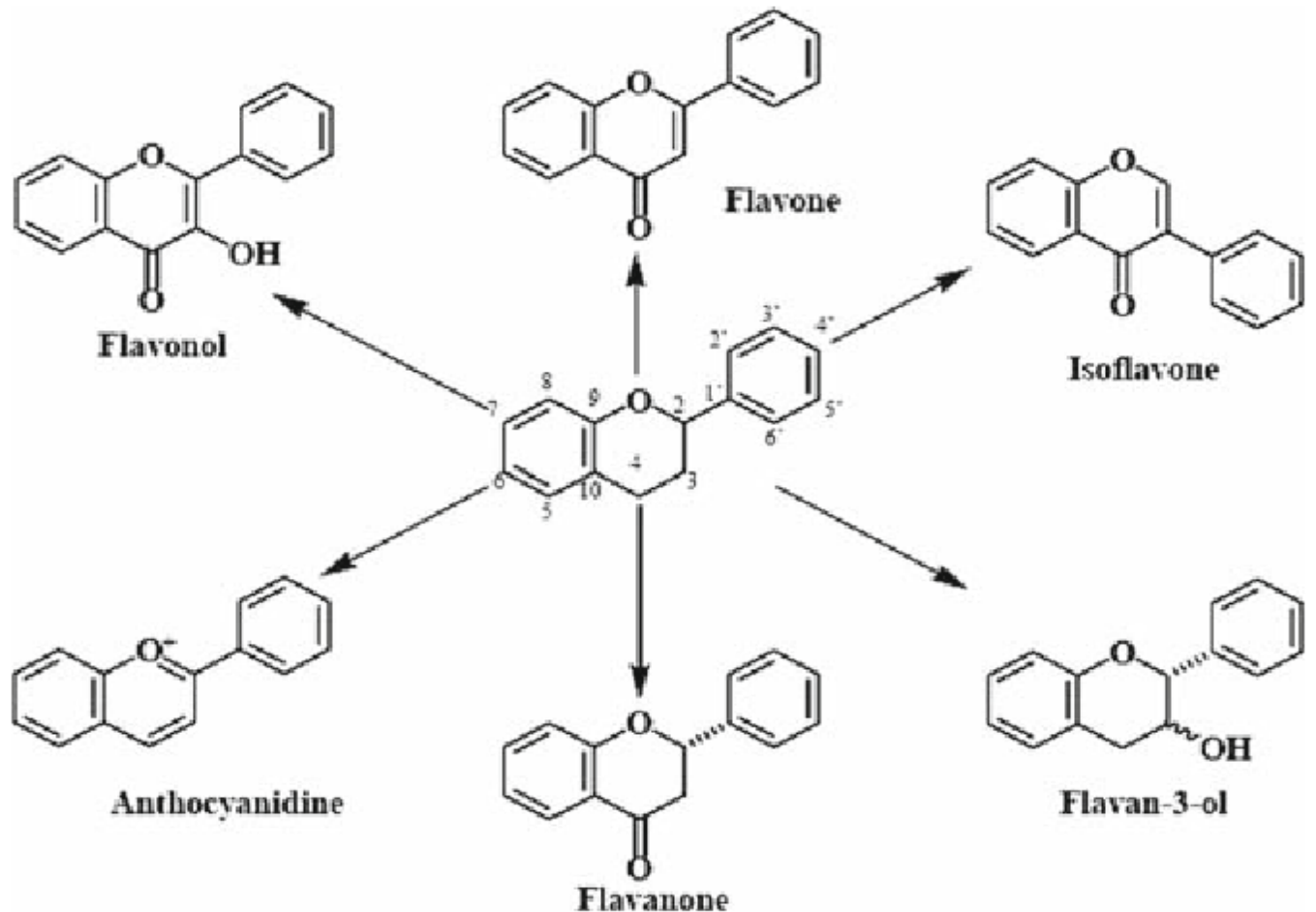


Figure 16 : Structure de base des différentes classes des flavonoïdes (Heller et Forkmann., 1993).

❖ **Biosynthèse des flavonoïdes :**

Leur biosynthèse (**Figure 16**) se fait à partir d'un précurseur commun, la 4,2',4',6' –tétrahydrochalcone. Cette chalcone de couleur jaune est métabolisée sous l'action d'enzyme, la chalcone isomérase, en flavanone (1) : naringénine. C'est sur cette dernière qu'agit ensuite la flavonesynthase ou la (2S)-flavanone-3-hydroxylase pour donner la formation de la flavone (2) : apigénine ou le dihydroflavonol (3) : (2R, 3R)-dihydrokaempférol, respectivement. Les deux enzymes fonctionnent différemment, la première introduit la double liaison entre les carbones C-2 et C-3, tandis que la deuxième catalyse l'hydroxylation du carbone C-3. Le dihydroflavonol, en présence de la flavonolsynthase ou la dihydroflavonol-4-réductase, se métabolise en flavonol (4) : kaempférol ou en flavan-3,4-diol (5) : leucoanthocyanidol, respectivement. Ce dernier semble être le précurseur des flavan-3-ols (6) et anthocyanidols (7) (**Figure 16**). Cependant, les étapes ultimes de leur formation ne sont pas encore élucidées. Le pélargonidol (7), sous l'action de la 3-O-glycosyltransférase, se transforme en

anthocyanoside (8) : pélargonidol-3-glucoside (**Figure 16**). Les composés de chaque sous-classe se distinguent par le nombre, la position et la nature des substituants (groupements hydroxyles, méthoxyles et autres) sur les deux cycles aromatiques A et B et la chaîne en C3 intermédiaire.

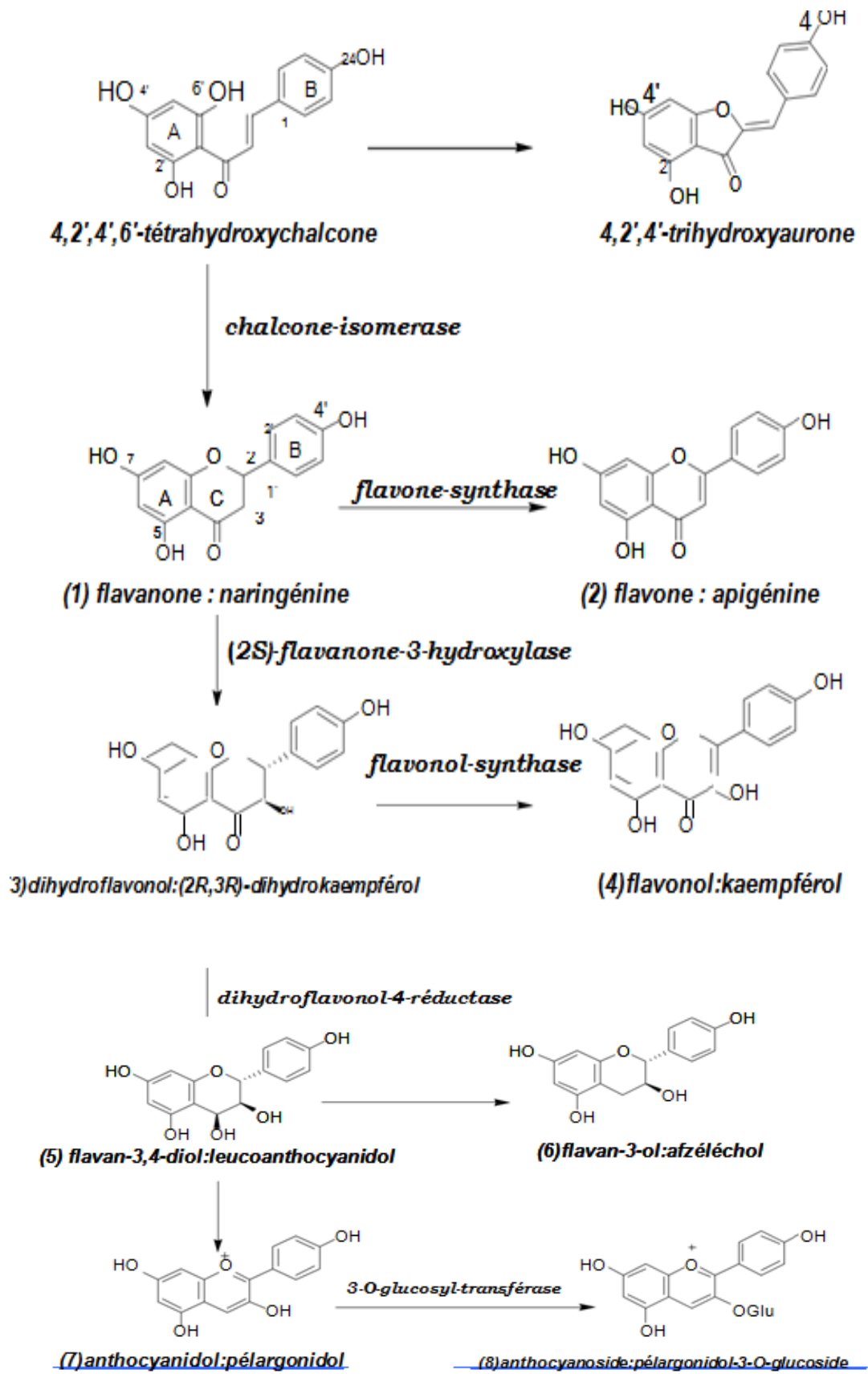


Figure 17 : Biosynthèse des flavonoides (Bruneton, 2009)

❖ Distribution et localisation :

Les flavonoïdes sont largement abondants dans les légumes, feuilles (salades, choux, épinards, etc.), ainsi que dans les téguments externes des fruits. Récemment, de nombreux travaux ont montré que certains fruits et légumes sont très riches en flavonols, flavones et flavanones.

• Propriétés biologiques des flavonoïdes:

Les flavonoïdes présentent de nombreuses activités biologiques : antioxydantes, anti-inflammatoires, inhibitrices d'enzymes, et prévention des maladies cardiovasculaires. Pharmacologiquement, les aglycones sont particulièrement efficaces. Certains ont des activités hépatoprotectrices, diurétiques, vasodilatatrices, antibactériennes, chimoprotectrices, anti-inflammatoires, antidiabétiques, inhibitrices de l'aldolase réductase et antiallergiques (**Sharma *et al.* 2008; Mercader *et al.* 2008; Cushnie et Lamb, 2005**). Une synthèse de quelques études concernant l'action des flavonoïdes pour la prévention de maladies est présentée dans le (**tableau 03**).

C. Les coumarines :

Pour la première fois, les coumarines fut isolée de la fève tonka (coumarou na odorata) à la quelle elle confère son odeur caractéristique de foin coupé (**garnéro, 2000 in makhloufi, 2010**) les coumarines, de différent types, se trouvent dans nombreuse espèces végétales et possèdent des propriétés très divers. Elles sont capables de prévenir de peroxydation, des lipides membranaires et de capter les radicaux hydroxyyles, super oxydes et peroxydes (**Igor, 2002 in, Makhloufi, 2010**).

II.2.2. Les terpènes :

Constituent une famille de composés largement répandus dans le règne végétal. Leur particularité structurale la plus importante est la présence dans leur squelette d'une unité isoprénique à cinq atomes de carbone (C_5H_8) reconnue par Wallach dès 1887 (**Lamarti *et al.*, 1994**). Cet isoprène est à la base du concept de la «règle isoprénique» énoncée en 1953 par Ruzicka. Cette règle considère le diphosphate d'isopentényle (IPP), désigné sous le nom d'isoprène actif comme le véritable précurseur de la molécule terpénique. Les systèmes enzymatiques responsables de cette conversion (IPP en composés terpéniques dans les trois compartiments: cytoplasmes, mitochondries et plastes) sont hydrosolubles ou membranaires. Ces derniers permettent l'élongation de la chaîne isoprénique conduisant à tout l'éventail des composés terpéniques à 10, 15, 20 et 30 atomes de carbones. Seuls les terpènes dont la masse moléculaire est relativement faible (mono – et sesquiterpènes) sont rencontrés dans les huiles

essentielles représentant la base de leurs propriétés olfactives, en leur conférant un caractère volatil (Pibiri, 2006).

II.2.3. Les alcaloïdes :

Les alcaloïdes sont un groupe de composés azotés et faiblement basique issus principalement des végétaux. Ils présentent des réactions communes de précipitation. Après extraction, ils sont détectés par des réactions générales des précipitations fondées sur leur capacité de se combiner avec des métaux. La caractérisation de la présence d'alcaloïdes peut se faire par précipitation à l'aide de : réactif Silicotungstique : réactif de Bertanard, réactif tétraiodomercurale de potassium : réactif de Valsr-Mayer, Iodobismuthate de potassium : réactif de Dragendorff (Kansole, 2009 *in* Kanoun, 2010).

II.3. L'inflammation et le diabète:

II.3.1. L'inflammation :

L'inflammation est une réaction immunitaire des agents pathogènes, par des tissus vivants et vascularisés, afin de réparer lésions tissulaires. Sa traduction clinique apparaît sous forme de gonflement des tissus, en pressant sur les terminaisons nerveuses. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation. D'un autre côté, la surproduction des espèces réactives d'oxygène au-delà des capacités antioxydantes des systèmes biologiques donne lieu au stress oxydant qui est impliqué dans l'apparition de plusieurs maladies.

❖ Rôle et conséquences de l'œdème :

- apport local de médiateurs chimiques et de moyens de défense (immunoglobulines, facteurs de la coagulation, facteurs du complément)
- dilution des toxines accumulées dans la lésion, et limitation du foyer inflammatoire par une barrière de fibrine (provenant du fibrinogène plasmatique), ce qui évite la diffusion de micro-organismes infectieux.
- ralentissement du courant circulatoire par hémocoagulation, ce qui favorise le phénomène
- agression.

II.3. 2. Le diabète :

Le diabète est une maladie qui empêche le corps d'utiliser correctement l'énergie fournie par les aliments ingérés. Par ailleurs, la maladie survient lorsque le pancréas ne sécrète plus d'insuline ou lorsque le corps devient résistant à l'insuline produite.

Chez les personnes diabétiques, une défaillance entre en jeu : le pancréas ne produit pas assez d'insuline une hormone sécrétée par le pancréas. L'insuline agit donc comme une clé permettant au glucose de passer du sang aux cellules de notre corps. pour remplir cette mission. Le glucose reste alors dans le sang et ne peut pas passer dans les cellules. Il ne peut donc pas fournir d'énergie aux muscles du corps.

Si le glucose reste dans le sang, la glycémie augmente. À long terme, cela peut entraîner le dysfonctionnement et la détérioration de nombreux organes comme les yeux et les reins. Le diabète (ou diabète sucré même si le terme est un peu dépassé) est évoqué lorsque la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,20 g/l. Il est conseillé de vérifier ce chiffre une seconde fois afin d'avoir deux dosages de la glycémie. Il existe deux types de diabète

Pour le diabète de type 1 et le diabète de type 2, il existe des symptômes plus ou moins évidents en fonction des personnes.

Le diabète de type 1 : encore appelé diabète insulino-dépendant, concerne environ 10% des diabétiques. Au cours du diabète de type I, des cellules du pancréas sont détruites entraînant alors une diminution voire une absence totale de sécrétion d'insuline

Le diabète de type 2 : résulte d'une diminution des effets de l'insuline, on parle alors d'insulino-résistance. Si elle ne fonctionne pas bien, le sucre s'accumule dans le sang, la glycémie augmente, le diabète apparaît.



Partie II

Etude expérimentale



Chapitre : 01

Matériel et méthodes

I-Matériel et méthodes :

I.1. Matériel végétal :

Au cours de ses tests on a utilisé 3 solvants à polarités différentes (Méthanol, chloroforme et éther de pétrole). L'élucidation de groupes chimiques cités est basée sur des phénomènes de coloration et de précipitation.

Nos travaux de recherche ont été réalisés au sein du laboratoire de Biochimie Appliquée, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Université des frères Mentouri, Constantine. Le choix de la plante est porté sur l'espèce *Achillea millefolium* L., appartenant à la famille des Astéraceae.

Pour la mise en évidence de métabolites secondaires tels que les composés phénoliques, terpènes et alcaloïdes dans 3 organes différents « Tiges, feuilles et fruits » de la plante *Achillea millefolium* L.

I.1.1. La récolte de la matière végétale :

Le matériel végétal est constitué de tiges, feuilles et fleurs obtenus à partir d'un thérapeute de la région, de Pergine valsgana (Italy).



Figure 18 : Partie aériennes d'*Achillea millefolium* L.

I.1. 2. Broyage des parties sèches :

La matière végétale sèche des organes sélectionnés, ont été broyé jusqu'à l'obtention d'une poudre fine, prête à la préparation des extraits.

I.1.3. Préparation des extraits hydroalcooliques

100 g de matériel végétal, composé de feuilles de la plante d'*Achillea millefolium* L. ont macéré avec du méthanol 70% (v/v), pendant 72 heures, Cette macération est répété 3 fois. Le macérât hydrométhanolique obtenu est filtré. Après filtration, la solution hydro-alcoolique est concentrée à sec sous pression réduite au moyen d'un évaporateur rotatif. L'extrait sec

obtenu est conservé à une température de 4 °C, et destiné à l'évaluation des activités biologiques.



Figure 19 : rotavap

I.2. Tests phytochimiques :

Les tests phytochimiques sont des techniques, qui permettent de déterminer les différentes classes chimiques qui existent, dans un organe végétal par des réactifs chimiques spécifiques.

I.2.1. Détection des polyphénols :

I.2.1.1. Détection des Quinones libres :

0.5 g de matériel végétal sec et broyé et placé dans des tubes avec 20 à 30 ml d'éther de pétrole. Après agitation et un repos de 24 heures, les extraits sont filtrés pour les tests.

La présence de quinones libres est confirmée par l'ajout de quelques gouttes de NaOH (10%), lorsque la phase aqueuse vire au jaune, rouge ou violet (**Ribérreau, 1968**).

I.2.1.2. Criblage des Anthraquinones :

À l'extrait chloroformique de chacun des organes, on ajoute du KOH aqueux 10 % (v/v). Après agitation, la présence des anthraquinones est confirmée par un virage de la phase aqueuse au rouge. (**Ribérreau, 1968**).

I.2.1.3. Criblage de Flavonoïdes :

Se réalise à partir de 30 mg d'extrait hydrométhanolique repartie dans 3 tubes, le 1^{er} servant de témoin, les 2 autres pour les deux tests (test de Wilstater et test de Bate-smith) :

- **Test de Wilstater :**

HCl concentré en présence de trois ou quatre tournures de magnésium. Le changement de coloration est observé. (**Karumi, 2004**)

- **Test de Bate-smith :**

Additionner dans le 3^{ème} tube 0,5ml de HCl concentré et porter au bain marie pendant trente minutes. L'apparition d'une coloration rouge dénoté la présence de leucoanthocyanes.

I.2.1. Criblage des Tanins :

100mg d'extrait hydrométhanolique sont dissout dans 25 ml d'eau distillée chaude puis additionné de trois a quatre gouttes de NaCl 10 %, la solution ainsi obtenue est filtrée. le filtrat est ensuite réparti dans quatre tubes à essai, le 4^{ème} tube servant de témoin :

Tube n°1 : addition de quatre à cinq gouttes de gélatine à 1%.

Tube n°2 : addition de quatre à cinq gouttes de gélatine salée (gélatine 1% + NaCl 10%)

L'apparition d'une précipitation par la gélatine salée signifie la présence de Tanins.

Tube n°3 : addition de quatre à cinq gouttes de FeCl₃ 1%.

La couleur vire au bleu noirs en présence de tanins galliques et au brun verdâtre en présence de tanins catéchiques (**Rizk, 1982**).

I.2.2. Détection des Stérols, Stéroïdes et Triterpènes

- **Protocole expérimental :**

Dépigmenter 100mg d'extrait hydroalcoolique par addition de 10 ml de cyclohexane et agitation pendant 5 minutes. Dissoudre le résidu dépigmenté dans 10 ml de chloroforme. Sécher la solution obtenue sur Na₂SO₄ anhydre, puis filtrer. Répartir le filtrat dans quatre tubes à essai, le 4^{ème} tube servira de témoin.

- Tube n°1: test de Salkowski: incliner le tube à 45°, ajouter 1 à 2 ml de H₂SO₄. Le changement de coloration est noté immédiatement. Agiter le mélange légèrement et noter le changement graduel de coloration : une coloration rouge indique la présence de stérols insaturés.
- Tube n°2: test de Libermann-Burschard : additionner trois gouttes d'anhydride acétique puis agiter légèrement. Ajouter une goutte de H₂SO₄ concentré. Le changement de coloration est observé pendant une heure: une coloration bleu-vert indique la présence de stéroïdes tandis que rouge-violet à rose dénote la présence de triterpènes.
- Tube n°3: test de Badjet-Kedde: additionner quelques grains d'acide picrique. L'apparition d'une coloration orange est due aux stéroïdes lactoniques.

Tube 4 : **Test de Badjet-Kedde** Addition de quelque grains d'acide picrique, l'apparition d'une coloration orange indique la présence des stéroïdes lactoniques.

I.2.4. Dosage des composés phénoliques totaux :

A partir de la solution mère (1 mg/ml) des extraits méthanoliques des feuilles et fruits de la plante *Myrtus communis* L. Nous avons préparé 2 répétitions pour chaque extrait selon la méthode suivante :

Une prise de 125 μL de l'extrait dilué (SM) est mélangée avec 500 μL d'eau distillée et 125 μL de réactif de Folin-Ciocalteu. Après une agitation vigoureuse du mélange suivie d'un repos de 3 minutes, une prise de 1250 μL de Na_2CO_3 de 2 à 7% est additionnée. Enfin le mélange obtenu est ajusté par de l'eau distillée à 3 ml.

Après un repos de 90 minutes à l'obscurité, la lecture de l'absorbance est effectuée à une longueur d'onde de 760 nm (Heilerová *et al*, 2003).

La gamme étalon est préparée avec de l'acide gallique a des concentrations variables de 50, 100, 200, 300, 400, 500 mg. L^{-1} Les teneurs en polyphénols sont exprimées en mg d'équivalent acide gallique par gramme de matière sèche (mg/EAG.g-1 MS) (Singleton *et al*, 1999).

I.II. Évaluation des activités biologiques :

I.II.1. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire :

a. Matériel végétal :

Le matériel végétal est constitué de l'extrait hydro-méthanolique des feuilles de la plante *Achillea millefolium* L.

b. Matériel animal :

Les expériences sont réalisées sur des rats mâles adultes de souche Wistar, de poids allant de 210 g à 385 g. Les rats sont répartis en 3 lots homogènes et chaque lot comprend 4 individus.



Figure 20 : Rats adultes de souche wistar

c. Réactifs :

Solution de formol 5% dans l'eau physiologique, extrait EMAM feuilles et acide 2-[2-(2,6-dichlorophenyl) amnophényl] éthanoïque (diclofenac) comme anti-inflammatoire de référence.

I.II.1.1. Protocole expérimental :

L'œdème de l'inflammation est induit par injection de formol 5 % au niveau de la voûte plantaire de la patte droite du rat. L'œdème causé par cet agent phlogogène sera traduit en volume et mesuré par le Pléthysmomètre ce qui permet de suivre l'évolution du processus inflammatoire. Pour chaque essai de l'activité anti-inflammatoire, trois lots de trois rats ont été utilisés. Ces rats ont été mis à jeun, 17 heures avant l'essai. (Epa *et al.*, 2015)

- Lot témoin : Les rats de ce lot reçoivent 4 ml/kg de la solution véhicule (eau physiologique) par voie intra-péritonéale (IP), 30 mn avant l'injection de 0.04 ml de formaldéhyde 5%. Dans la voûte plantaire de la patte droite du rat.



Figure 21 : Injection des rats par voie intra-péritonéale

- Lot référence : Les rats de ce lot ont été traités par voie (IP) avec un anti-inflammatoire utilisé en thérapeutique, 30 mn avant l'injection du formol. L'administration de l'anti-inflammatoire se fait à raison de 20 mg/kg .
- Lot essai : L'extrait à tester est administré aux rats par voie (IP) à raison de 200 mg/kg, 30 mn avant l'injection du formol.

Le suivi de l'évolution de l'œdème se fait par mesure des deux pattes : une patte traitée P(t) et une patte non traitée P(nt), et ceci à 0, 30, 60, 120, 180 mn après injection du formol. L'activité anti-inflammatoire des produits testés et son évolution ont été estimés par la détermination des pourcentages moyens d'inhibition de l'œdème, calculés suivant la formule.

$$\% \text{ d'inhibition} = 100 \times \frac{(Vt-V0) \text{ témoin} - (Vt-V0) \text{ traité}}{(Vt-V0) \text{ témoin}}$$

V0 représente le volume de la patte à t=0 (avant injection du formol).

Vt représente le volume de la patte à un temps t quelconque.



Figure 22 : Mesure du volume de l'œdème.

I.II.2.Évaluation de l'activité antidiabétique:

Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (gavage), aussi appelée test de tolérance au glucose consiste à mesurer les taux de variation de la glycémie après avoir ingéré du glucose. Il permet de détecter un diabète de type 2 ou un diabète gestationnel chez les rats.

I.II.2.1. objectif:

L'hyperglycémie provoquée par voie orale, permet la détermination des concentrations du glucose sanguin, sous l'effet de l'extrait EMAM feuilles après une prise du sirop de glucose et définir comment l'organisme réagit après ingestion du sucre.

a. Matériel végétal :

Le matériel végétal est constitué de l'extrait hydro-méthanolique, feuilles de la plante *Achillea millefolium* L.

b. Matériel animal :

Dans notre étude, nous avons utilisé des rats albinos de variété Wistar de sexe femelle âgés de 2 à 3 mois ayant un poids de 117 à 257g. Les rats sont maintenus dans les conditions favorables d'élevage au niveau de l'animalerie du département de biologie Animale, faculté SNV, UFMCI Constantine.

Ces animaux sont nourris avec un aliment complet standard sous forme de granulés. Il est composé de céréales, tourteaux de soja, issues de céréales, huile de soja, phosphate monocalcique, carbonate de calcium, lysine, methionine, choline plus un complexe minéralovitaminiques (glucides 55%, protéines brutes 18%, matière grasse brute 2.5%, cellulose brute 3.9%, cendres brutes 4.9%, humidité 14%, vitamines 1.7%).

I.II.2.2. Protocol expérimental :

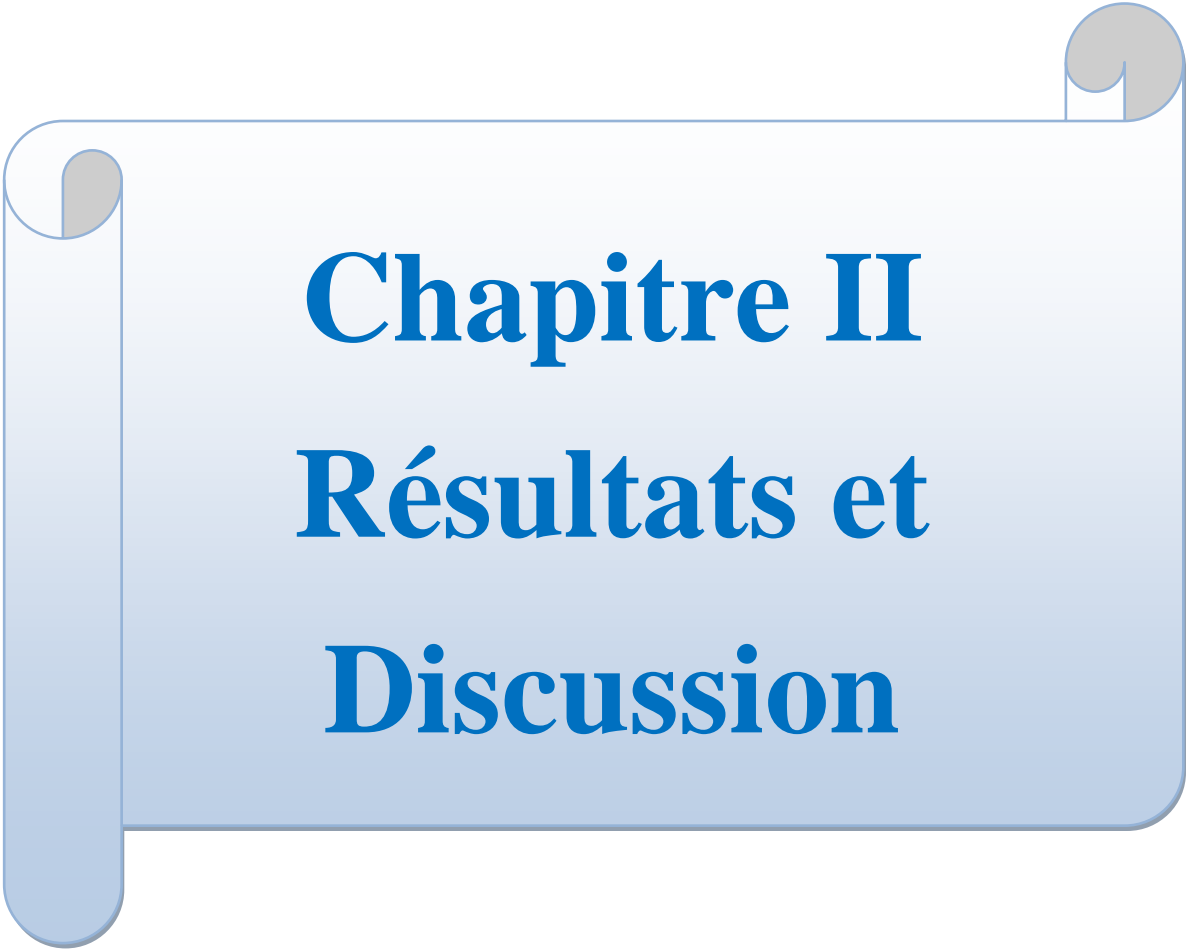
Test de tolérance au glucose : le taux de glucose sanguin est mesuré après une nuit de jeun, suivi de la consommation de glucose (30g/60ml) par gavage. La glycémie s'autorégule grâce à la production d'insuline, une hormone sécrétée par le pancréas. D'après le test OGTT

(hyperglycémie provoqué par voie orale, (HGPO)) on détermine la concentration du glucose dans le sang par prélèvement du sang à - 30 min (moment d'ingestion de l'eau physiologique (1-1.5 ml) pour le 1^{er} lot, traitement de bionorme (Glibenclamide) à 0.5mg/1kg , pour le 2^{ème} lot ou l'extrait EMAM (200 mg/1kg) pour le 3^{ème} lot.

A **0 min** : Tout les lots de rats reçoivent la dose du glucose (30g/ 60ml).

A **30, 60 et 120 min**, temps de prélèvement du sang chez les rats des 3 lots pour mesurer la tolérance au glucose.

- ✓ La mesure de la glycémie a été effectuée à l'aide d'un glucomètre à bandelettes réactives «One Touch Ultra», dont le principe est basé sur une réaction au glucose oxydase et au ferricyanure de potassium.
- ✓ Une goutte de sang prélevée à partir de l'extrémité caudale des rats (sang veineux) déposée sur la bandelette est mise en contacte avec :
- ✓ -Un glucose oxydase qui libère de l'oxygène, ce dernier oxyde un réactif chimique «réducteur», le ferricyanure en ferrocyanure de potassium, cette oxydation produit des électrons qui sont mesurés par l'électrode. Le ferrocyanure produit est proportionnel à la concentration du glucose sanguin [Dufaire-Patouraux *et al.* 2003].
- ✓ Les teneurs en glucose sont exprimées en g/l.



Chapitre II
Résultats et
Discussion

II. Résultats et discussion

II.1. Screening phytochimique :

Les tests phytochimiques réalisés sur les tiges, feuilles et fleurs de l'espèce étudiée *Achillea millefolium* L., afin de caractériser les groupes de métabolites secondaires spécifiques.

II.1.1. Criblage des composés phénoliques:

II.1.1.1. Criblage des Quinones :

Le réactif NaOH, utilisé pour la détection des quinones, dans l'extrait entérique des feuilles de la plante achillée, a montré que cet organe est riche en quinone.

II.1.1.2. Criblage des anthraquinones:

Les tests phytochimiques ont révélé que les feuilles de l'achillée sont riches en anthraquinones, suivi des fleurs, qui renferment des quantités considérables de ces molécules.

II.1.1.3. Criblage des flavonoïdes :

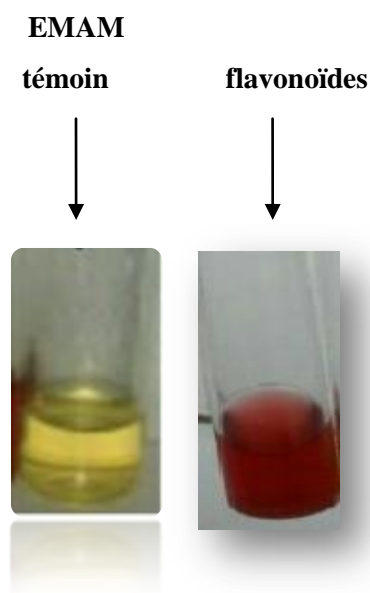


Figure 23 : photographie de criblage des flavonoïdes .

La mise en évidence des flavonoïdes dans les extraits méthanoliques de la plante *Achillea millefolium* L., est confirmée par l'apparition d'une couleur rouge intense dans les feuilles et fleurs étudiés ce qui indiquent l'abondance de cette plante en ces métabolites secondaires.

II.1.1.4. Criblage des tanins :

L'apparition d'une couleur verte-noirâtre dans les extraits hydro-méthanoïques des tiges, feuilles et fleurs de l'achillée avec le FeCl_3 indiquent que tout les organes testés contiennent des traces en tanins catéchiques. (Figure: xx).

Tableau 02 : Résultats du criblage des composés phénoliques d'*Achillea millefolium* L.

Plante	<i>Achillea millefolium</i> L.		
Organes	Feuilles	tiges	fleurs
Quinones libres	+++	-	-
Anthraquinones	+++	-	++
Flavonoïdes	+++	-	+++
Tanins	+	+	+

- : Réaction négative

+ : Réaction faiblement positive

++ : Réaction moyennement positive

+++ : Réaction fortement positive.

II.1.2. Criblage des stérols stéroïdes et triterpènes :

L'investigation phytochimique des stérols insaturés a montré que les feuilles et fleurs de l'achillée sont les organes qui contiennent des stérols, sous forme de traces. Les triterpènes, existent uniquement dans les fruits, à des quantités minimes. Par contre les tests n'ont pas révélé la présence de stéroïdes dans la plante. Tableau (xx).

Tableau 03 : Résultats de criblage des stérois stéroïdes et triterpènes d'*Achillea millefolium* L.

Organes	Feuilles	Tiges	Fleurs
Molécules			
Stérols insaturés	+	--	+
Stéroïdes	-	-	-
Triterpènes	-	-	+
Stéroïdes lactoniques	-	-	-

II-1.3. Dosage des polyphénols :

Le dosage des composés phénoliques totaux a été effectué par la méthode spectrophotométrique adopté de (Singleton et Ross, 1965), avec le réactif de Folin-Ciocalteu

Les résultats obtenus sont exprimés en mg équivalent d'acide gallique par gramme de la matière végétale sèche (mg GAE/g), en utilisant l'équation de régression linéaire de la courbe d'étalonnage tracée de l'acide gallique (Figure 23). Le taux des polyphénols totaux des feuilles de *A. millefolium* L. (Tableau 02) est calculés selon l'équation suivante : $Y = 0.002X + 0.022$.

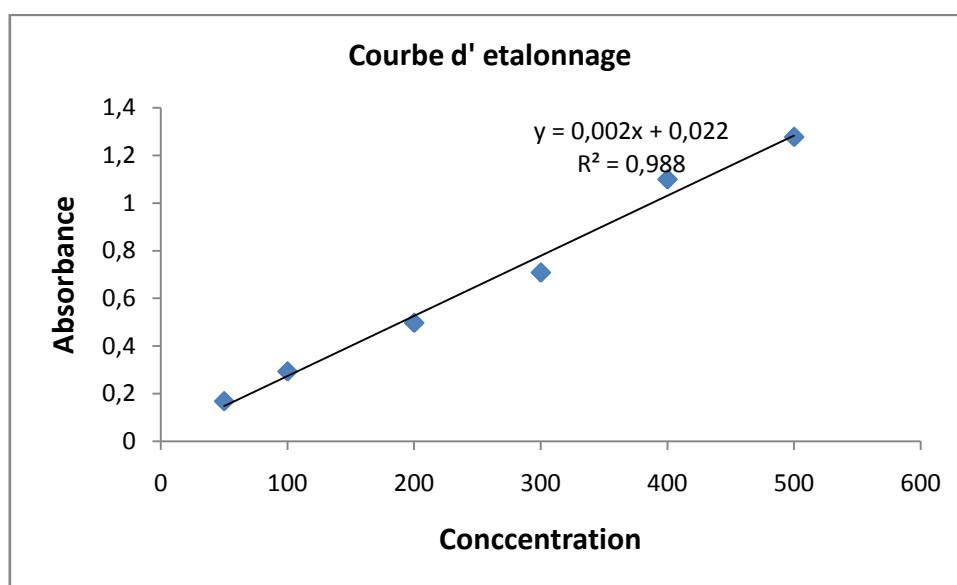


Figure 24 : Courbe d'étalonnage d'acide gallique.

Tableau 04 : Résultat de quantification des composés phénoliques totaux chez *Achillea millefolium* L.

<i>Achillea millefolium</i> L.	Teneur en poly phénols totaux
EMAM feuilles	251,84 ± ,29mg EAG/g

Les résultats obtenus, montrent que les feuilles de l' achillée millefeuille sont riches en composés phénoliques totaux, et que la teneur enregistrée est de : 251,84 ± ,29 mg EAG/g d'extrait sec.

II.2. Activité biologique :

II.2. 1. Criblage de l'activité anti-œdémateuse :

L'étude a été conçue in vivo pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des extraits des feuilles de la plante *Achillea millefolium* L., à la dose de 200 mg/kg en administration par voie intra-péritonéale. Les expériences sont réalisées sur le modèle de l'œdème de la patte des rats induit par le formol 5%. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux d'un médicament le diclofénac qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien et à ceux du contrôle négatif (eau physiologique).

Tableau 05 : Evolution de l'œdème traité par l'eau physiologique, Diclofinac et EMAM

(min) (ml)	t0	t30	t60	t120	t180
Eau physiologique	0	3,25 ± 0,15	4,5 ± 0,21	4,25 ± 0,18	4,25 ± 0,12
Diclofinac	0	2 ± 0,07	2 ± 0,09	2 ± 0,5	2,75 ± 0,11
EMAM	0	1,75 ±0,11	1 ± 0,10	2,5 ± 0,7	1,25 ± 0,21

Après l'injection de l'eau physiologique, le formol entraîne une augmentation significative du volume de la patte des rats de : $3.25 \pm 0,15$, $4.5 \pm 0,21$, $4.25 \pm 0,18$ et $4.25 \pm 0,12$ à 30, 60, 120 et 180min, respectivement.

L'injection du Diclofénac à la dose de 10 mg/kg par voie i-p prévient de façon significative l'augmentation du volume de la patte du rat. Elle est de $2 \pm 0,07$, $2 \pm 0,09$, $2 \pm 0,5$ et $2.75 \pm 0,11$ de 30, 60, 120 et 180 min. Respectivement.

En ce qui concerne l'extrait EMAM feuilles a fortement inhibé l'évolution du volume de l'œdème de la patte du rat, de ce fait cet extrait a montré une activité anti-inflammatoire puissante, proche de celle du médicament, le diclofenac. Les valeurs d'inhibitions enregistrées sont de $1.75 \pm 0,11$, $1 \pm 0,10$, $2.5 \pm 0,7$ et $1.25 \pm 0,21$ pendant les temps .30, 60, 120 et 180 min. respectivement Après 30 mn de l'injection du formol.

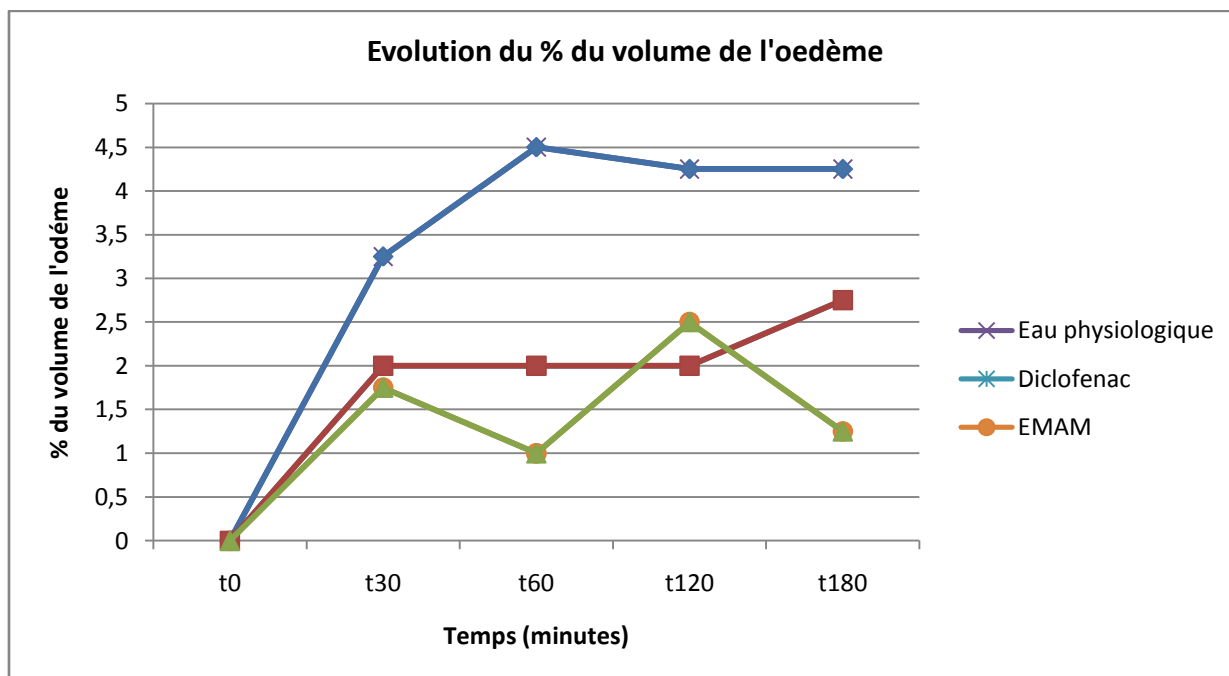


Figure 25: Evolution du % du volume de l'œdème sous l'effet de l'extrait EMAM et du diclofénac.

Les résultats de l'effet de l'extrait EMAM sur l'inflammation induite pour le formole sur les pattes des rats on montré une forte inhibition de développement de l'œdème similaire à celle le refinance de diclofinac. On conclue que les feuilles de l'Achellée millefeuille possèdent un pouvoir anti-inflammatoire puissant. Ce qui explique son usage traditionnel pour soulagement de diverses affections inflammatoires.

II.2.2. Activité antidiabétique :

Pour évaluation de l'activité anti-diabétique de l'extrait EMAM feuilles de la plante *Achillea millefolium* L., l'étude a été réalisée *in vivo*, sur rats femelles, à la dose de 200 mg/kg et en administration par voie intra-péritonéale. Les expériences sont réalisées sur le test de tolérance au glucose, provoqué par voie orale, Les résultats obtenus ont été comparés à ceux d'un médicament le bionorme (Glibenclamide à 0.5mg/ kg) qui est un antidiabétique oral de la famille des sulfamides hypoglycémiant, utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Chez les rats administrés par l'eau physiologique (Na Cl 0.9 %, 10 ml/kg) sont des témoins.

Tableau 06: Évolution de taux glycémie traité par l'eau physiologique, bionorme et EMAM.

mg/dl \ min	t=-30	t=0	t=30	t=60	t=120
l'eau physiologique	97,5	117,5	172,5	140,5	117,25
Bionorme	82,5	61,25	93,5	74,75	79,25
EMAM	98	66,25	114	89	76,25

La glycémie des rats témoins n'ayant reçu que de l'eau physiologique sont en augmentation significative, pendant la durée de (0- 60min). Elle est de 97 à 140.5 g/L, Après 30 mn du gavage de glucose. De t : 60- 120 min, le taux de glycémie a enregistré des valeurs de 140.5-117.25g/l.

Le glibenclamide (substance de référence), à la dose de 30 mg/kg, entraîne également une diminution de la glycémie des rats traités. Cette hypoglycémie est significative. Après l'administration du glucose, le taux de glycémie augmente, progressivement atteignant la valeur maximale de 93.5 mg/dl. A partir de t =60-120 : c'est l'hypoglycémie (74,75- 79,25 mg/dl), respectivement.

La glycémie des rats ayant reçus de l'extrait EMAM, un pic hypoglycémique a été observé à 30min, après l'administration de glucose, de l'ordre de 66.25 mg/dl, suivi d'une augmentation non significatif de 114 mg/dl. De 60-120 min Nos résultats, ont montré que les feuilles de l'achillée ont un effet hypoglycémiant.

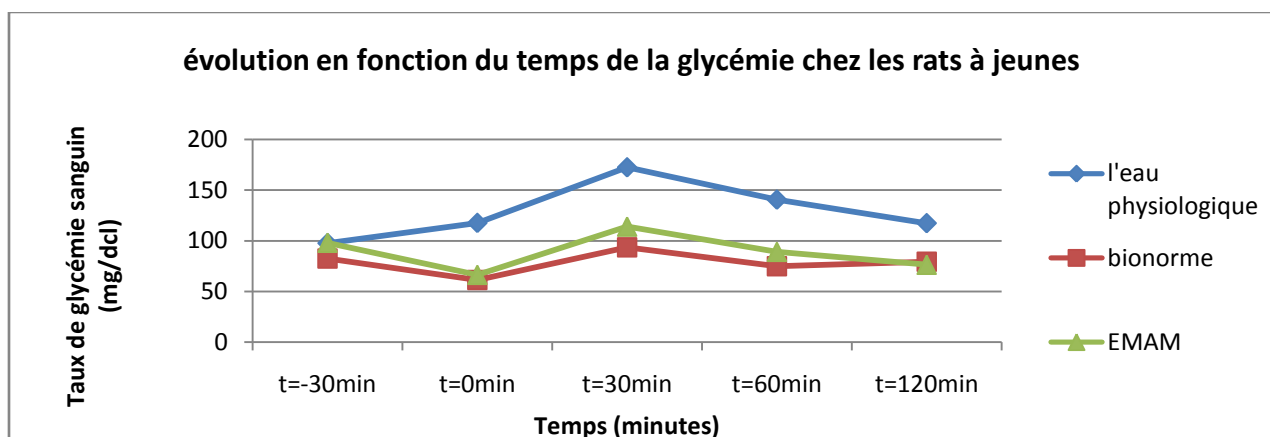


figure24 : variation du taux de glycémie sous l'effet de l'extrait EMAM et le bionorme en fonction du temps.

La prise en charge par les médicaments de la médecine moderne n'aboutit pas souvent à une normalisation du taux de glucose sanguin. Le recours à l'*Achillea millefolium* L. est riche en Flavonoïdes, Anthraquinones et tanins. Dans le cadre de la recherche d'une activité hypoglycémiant des extraits de cette plante il a été remarqué que tout comme la glibenclamide, la plante porte une action sur la glycémie des rats normaux. Par une baisse de la glycémie des rats soumis à hyperglycémie provoquée par voie orale. Cette baisse est significative très remarquable et le graphe des résultats montre que l'EMAM et le glibenclamide sont presque identiques, la plante à corise que le médicament à l'ordre de 4 point sur 5 à $t=-30$, $t=0$, $t=60$ et $t=120$ min et le dernier point qui confirme 100% que l'EMAM est efficace comme un traitement d'anti-diabétique.

Ces résultats font de cet extrait un bon agent potentiel pour la prévention des hyperglycémiant.



Conclusion générale

Conclusion générale

Les plantes médicinales, représentent une source inépuisable de substances et composés naturels Bioactifs qualifiée de métabolites secondaires, leur répartition qualitative et quantitative est inégale selon les espèces. La relation de ces composés dans les différents organes des plantes, joue un rôle essentiel pour sa durabilité naturelle.

Achillea millefolium L., plante appartenant, à la famille des Asteraceae et considérée parmi les familles les plus importantes et les plus utilisées en médecine traditionnelle en Algérie, ces vertus thérapeutiques sont issues de ces principes actifs qu'elle renferment.

Dans le but de caractériser et de déterminer les classes des métabolites secondaires et l'évaluation des activités biologiques : de l'espèce *A. millefolium* L.

Nous avons procédé à l'investigation phytochimique, et avons pu identifier la présence des stérols, stéroïdes et des composés phénoliques tels que les quinones, anthraquinones, flavonoïdes et tanins, dans les parties aériennes de la plante étudié de *A. millefolium* L.

Le dosage des composés phénoliques totaux, par la méthode colorimétrique adopté de Singlethon et Ross a montré que l'achillée millefeuille est riche en polyphénols ($251,84 \pm 2,29$).

Concernant les activités biologiques effectuées sur les extraits EMAM feuilles. L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, testé *in vivo* sur la patte des rats, et en mesurant le volume de L'œdème induit par le formol 5%, Les résultats obtenus ont montré que l'extrait des feuilles de l'achillée a fortement inhibé le développement de l'œdème de la patte chez les rats mâles, de ce fait, nous considérons que les feuilles d'*Achillea millefolium* L. ont un effet anti-inflammatoire significativement similaire à celui du médicament, le diclofénac.

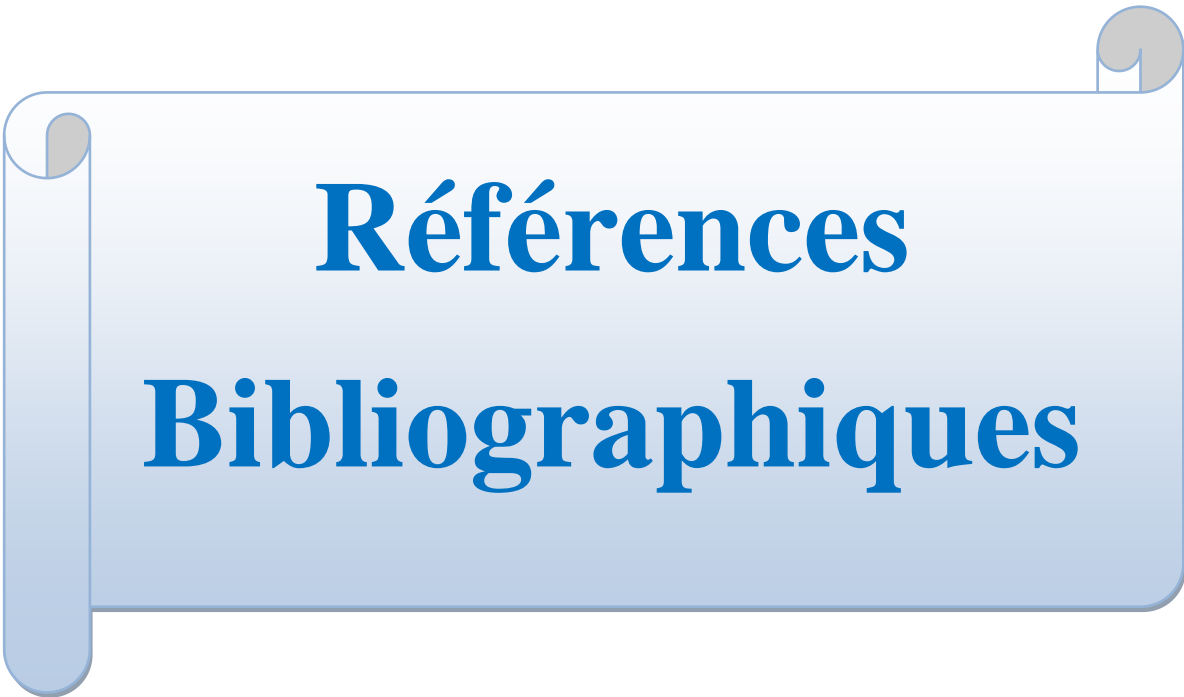
L'évaluation de l'activité antidiabétique, *in vivo* sur des rats femelles, de souche Wistar albinos, élevés dans des conditions favorables (habitat, température, humidité, lumière, nourriture.....). Les mesures du taux de glycémie par glucomètre, obtenues ont montré que l'extrait EMAM feuilles a un effet hypoglycémiant.

On conclut, que *Achillea millefolium* L. possède un pouvoir pharmacologique, ce qui justifie son usage traditionnel pour le soulagement de diverses affections anti-inflammatoires et diabétique.

Conclusion générale

Perspective

Nos travaux de recherche, et la littérature et la médecine traditionnelle ont élucidé l'importance de l'Achillé millefeuilles ce qui ne pousse à aller vers l'isolement des molécules bioactives à potentialités pharmacologique sa accompagné de l'étude par Doking .



Références

Bibliographiques

1. **Abdelsadok Imen et Chenini Hdjer(2017)** Contribution à l'étude de l'effet antidiabétique du miel saharien et du pollen Etude in vivo chez le rat « Wistar »,2017, Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem.
2. **Amat r. - a** propos du groupe d'*Achillea millefolium* s.l. dans les Alpes-de-Haute-Provence - 2000, p. 20- 21 - Départ./Région : 04, Le Monde des plantes, 7, N° .
3. **Amat r. - A** propos du groupe d'*Achillea millefolium* s.l. dans les Alpes-de-Haute-Provence - 2000, p. 20- 21 - Départ./Région : 04, Le Monde des plantes, 7, N°468
4. **ARBIA Karima et Hamoudi Abla(2017)** Aperçu ethnobotanique et chimique des Astéracées,2017, UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA.
5. **Article original (2008)** activité anti-hyperglycémique de la fraction f2 de l'extrait total acétonique de feuilles de *vernonia colorata* (compositae), Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaines, 2008 ; 15 : 6 - 10 .
6. **Azzedine Nassima et Nadji Tinhinane (2017)** Evaluation de l'activité antibactérienne des huiles essentielles d'une plante médicinale de la famille des Euphorbiaceae ,2017, université m'hamed bougara de boumerdes .
7. **- benhamza louiza (2008)** effets biologiques de la petite centauree *erythraea centaurium* (L.)Pers. ,2008, université mentouri de constantine
8. **Benguelil ines et Aouifour meriem rayane (2017)** Etude phytochimique et évaluations des activités anti-bactérienne et antifongique des deux espèces :*Achillea millefolium* L et *Sambucus nigra* L, 2017, Université des Frères Mentouri Constantine.
9. **Bouiddouh Fatima Zohra (2012)** Evolution des paramètres biochimiques sériques chez les rats wistar traités par l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*), 2012, université abou bakr belkaid –tlemcen.
10. **Jamila hadj salem(2009)** extraction, identification, caractérisation des activités biologiques de flavonoïdes de *nitraria retusa* et synthèse de dérivés acylés de ces molécules par voie enzymatique,2009, institut national polytechnique de lorraine .france.
11. **Houadeg khouloud, lakache maroua et zeghib roufeida (2017)** l'impact d'un traitement par un extrait aqueux d'une plante médicinale sur la glycémie et le profil lipidique chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par la streptozotocine,2012, Université des Frères Mentouri Constantine.

Références

12. **Mamadou Baliaga (2012)** etude ethnobotanique phytochimique et activité biologiques *Nauclea latifolia* smith une plante médicinale et africain recolte Mali, 2012, Université Balise pascal de cler-mont ferrand.
13. **Mellouk khadidja (2013)** Étude des activités antioxydante et antimicrobienne des flavonoïdes et des fractions flavoniques de la partie aérienne de *Pituranthos chloranthus* (Guezzeh) de la région de Biskra, 2013, UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID-TLEMCCEN.
14. **Ramla Sahli (2018)** Etude phytochimique de quelques plantes extrêmophiles tunisiennes et exploration de leurs activités biologiques, 2018, Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2017. Français. NNT: 2017LIL2S016. Tel-01858408.
15. **Zerriouh meriem (2014)** Contribution à l'étude phytochimique et activité antidiabétique de *Hammada scoparia* (Pomel), « Remth » ,2014, Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen.

RESUME :

Nos travaux, ont porté sur l'étude phytochimique et les activités biologiques d'*Achillea millefolium* L., appartenant à la famille des Asteracées, l'une des familles les plus importantes de la flore Algérienne. Le screening phytochimique, des parties aériennes, (tiges, feuilles et fleurs) de la plante, a mis en évidence la présence des quinones, anthraquinones, flavonoïdes, tanins, stérols et stéroïdes.

Le dosage des composés phénoliques, par la méthode colorimétrique adopté de Singleton et Ross a révélé que la plante *A. millefolium* L. est riche en composés phénoliques.

L'étude des propriétés anti-inflammatoires de l'extrait EMAM feuilles d'*Achillea millefolium* L., *in vivo*, sur des rats males, par la méthode de mesure du volume de l'œdème, en utilisant le Diclofinac comme référence positive. L'inflammation est provoquée avec du formol 5%. Les résultats obtenus, ont révélé que l'extrait a inhibé le développement du volume de l'œdème, de même façon que le médicament, le diclofenac. Les feuilles de la plante d'*Achillea millefolium* L. Possèdent un pouvoir anti-inflammatoire similaire à ce lui du diclofénac.

Concernant l'évaluation du pouvoir antidiabétique *in vivo* par le protocole du test de tolérance au glucose, provoqué par voie orale sur les rats femelles (wistar). Le premier lot est traité par le médicament bionorme (glibenclamide) et l'autre lot par l'extrait EMAM d'*Achillea millefolium* L, Les résultats ont montré que la plante est efficace pour traiter l'hyperglycémie. donc on peut conclure que les feuilles d'*Achillea millefolium* L. ont un pouvoir hypoglycémiant.

Mot clés : *Achillea Millefolium* L., anti-inflammatoires, anti-diabétiques, polyphénol, flavonoïdes, tanins.

الملخص:

ركز عملنا على دراسة الكيمياء النباتية والأنشطة البيولوجية . *Achillea millefolium* L ، التي تنتمي إلى عائلة Asteraceae ، وهي إحدى أهم عائلات النباتات الجزائرية. أظهر الفحص الكيميائي النباتي للأجزاء الهوائية (السيقان والأوراق والزهور) للنبات وجود الكينونات والأنثراكينون والفلافونويدات والعفص والستيرويدات والستيرويدات.

A. أظهر تقدير المركبات الفينولية بطريقة القياس اللوني التي اعتمدها سينجلتون وروس أن نبات *millefolium* L غني بالمركبات الفينولية.

دراسة الخصائص المضادة للالتهابات لمستخلص أوراق EMAM من *Achillea millefolium* L ، في الجسم الحي ، على ذكور الفئران ، بطريقة قياس حجم الوذمة ، باستخدام ديكلوفيناك كمرجع إيجابي الذي يحدث الالتهاب بنسبة 5% من الفورمالين. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن المستخلص يثبط نمو حجم الوذمة كما فعل عقار ديكلوفيناك. أوراق نبات *Achillea millefolium* L لها قوة مضادة للالتهابات مماثلة لتلك الموجودة في الديكلوفيناك.

فيما يتعلق بتقييم القوة المضادة لمرض السكر ، في الجسم الحي من خلال بروتوكول اختبار تحمل الجلوكوز ، باستفزازا شفويا على إناث الجرذان (ويستار). يتم معالجة الدفعة الأولى بعقار بيونورم (جلينيكلاميد) والدفعة الثانية بمستخلص *Achillea millefolium* L EMAM ، وقد أظهرت النتائج أن النبات فعال في علاج ارتفاع السكر في الدم لذلك يمكننا أن نستنتج أن أوراق *Achillea millefolium* L لها قوة خفض سكر الدم.

الكلمات المفتاحية: *Achillea Millefolium* L ، مضاد للالتهابات ، مضاد للسكري ، بوليفينول ، فلافونويد ، حمض التانينات.

ABSTRACT :

Our work focused on the phytochemical study and biological activities of *Achillea millefolium* L., belonging to the Asteraceae family, one of the most important families of Algerian flora. Phytochemical screening of the aerial parts (stems, leaves and flowers) of the plant revealed the presence of quinones, anthraquinones, flavonoids, tannins, sterols and steroids. The determination of the phenolic compounds, by the colorimetric method adopted by Singleton and Ross, revealed that the plant *A. millefolium* L. is rich in phenolic compounds.

The study of the anti-inflammatory properties of the extract EMAM leaves of *Achillea millefolium* L., in vivo, on male rats, by the edema volume measurement method, using Diclofenac as a positive reference, inflammation, is caused with 5% formalin. The results obtained, revealed that the extract, inhibited the development of edema volume, as did the drug, diclofenac. The leaves of the *Achillea millefolium* L. plant have an anti-inflammatory power similar to that of diclofenac.

Concerning the evaluation of the antidiabetic power, in vivo by the protocol of the glucose tolerance test, provoked orally on female rats (wistar). The first batch is treated with the bionorm drug (glibenclamide) and the second batch with EMAM *Achillea millefolium* L extract, and the results have shown that the plant is effective in treating hyperglycemia. therefore we can conclude that the leaves of *Achillea millefolium* L. have hypoglycemic power.

Keywords: *Achillea Millefolium* L., anti-inflammatory, anti-diabetic, polyphenol, flavonoids, tannins.

Année universitaire : 2019/2020

Présenté par : HARKATI Nesrine
ELMECHTA Ines

Etude phytochimique et évaluation des activités anti-inflammatoire et anti-diabétique de l'espèce *Achillea millefolium* L.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie et physiologie
de reproduction végétale .

Résumé :

Nos travaux, ont porté sur l'étude phytochimique et les activités biologiques d'*Achillea millefolium* L., appartenant à la famille des Astéraceae., l'une des familles les plus importantes de la flore Algérienne. Le screening phytochimique, des parties aériennes, (tiges, feuilles et fleurs) de la plante, a mis en évidence la présence des quinones, anthraquinones, flavonoïdes, tanins, stérols et stéroïdes.

Le dosage des composés phénoliques, par la méthode colorimétrique adoptée de Singleton et Ross a révélé que la plante *A. millefolium* L. est riche en composés phénoliques.

L'étude des propriétés anti-inflammatoires de l'extrait EMAM feuilles d'*Achillea millefolium* L., *in vivo*, sur des rats mâles, par la méthode de mesure du volume de l'œdème, en utilisant le Diclofinac comme référence positive, l'inflammation, est provoquée avec du formol 5%. Les résultats obtenus, ont révélé que l'extrait, a inhibé le développement du volume de l'œdème, de même façon que le médicament, le diclofenac. Les feuilles de la plante d'*Achillea millefolium* L., possède un pouvoir anti-inflammatoire similaire à ce lui du diclofénac.

Concernant l'évaluation du pouvoir antidiabétique, *in vivo* par le protocole du test de tolérance au glucose, provoqué par voie orale sur les rats femelles (wistar). Le premier lot est traité par le médicament bionorme (glibenclamide) et l'autre lot par l'extrait EMAM d'*Achillea millefolium* L., et les résultats, ont montré que la plante est efficace pour traiter l'hyperglycémie. donc on peut conclure que les feuilles d'*Achillea millefolium* L. ont un pouvoir hypoglycémiant.

Mots clés : *Achillea Millefolium* l., anti-inflammatoire, anti-diabétique, polyphénols, flavonoïdes, tanins.,,

Laboratoire de recherche : ...Laboratoire de Biochimie Appliquée

Jury d'évaluation :

Président du jury :	Mme BOUCHOUKH	IMEN	(MCA - UFM Constantine1).
Rapporteur :	Mr CHIBANI	Salih	(MCA - UFM Constantine1).
Co- Rapporteur :	Mr BAHRI	LAID	(MAA UFM. Constantine1)
Examineurs :	Mme BOUZID	SALHA	(MCB UFM. Constantine1)

Date de soutenance : 19/09/2020

