



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de Recherche
Scientifique



Université des frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم الكيمياء الحيوية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de master

Domaine : Sciences de la Nature et la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé :

**Étude phytochimique et évaluation *in vivo* de l'activité
anti-inflammatoire et antidiabétique de l'extrait foliaire du
goyavier (*Psidium guajava* L.)**

Présenté par :
DJAOU Cheima
GUETTECHE Hiba

Soutenu le 07/07/2021, devant le jury :

Président :	Mr NECIB Youcef	Pr.	Université Frères Mentouri-Constantine1
Encadreur :	Mme BOUCHOUKH Imane	MCB	Université Frères Mentouri-Constantine1
Examineur :	Mr CHIBANI. Salih	MCA	Université Frères Mentouri-Constantine1

Année universitaire 2020/2021



Remerciements

Tout d'abord, nous voudrions adresser toute notre gratitude à notre encadreur Mme **BOUCHOUKH Imane**, Maitre de Conférence « B » à l'Université des Frères Mentouri de Constantine 1, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nos réflexions.

Nous remercions également Mr **NECIB Youcef**, professeur à l'Université des Frères Mentouri de Constantine 1 pour avoir accepté d'être le président du jury.

Nous remercions Mr **CHIBANI Salih**, Maitre de Conférence « A » à l'Université des Frères Mentouri de Constantine 1, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

De très grands remerciements vont à Mr **BAHRI laid**, Maitre-assistant « A » à l'Université des Frères Mentouri de Constantine 1 et responsable de l'animagerie de l'université pour ses précieux conseils, sa direction, sa confiance et son aide durant toute la période du travail.

Nous désirons aussi remercier tous les enseignants de notre spécialité qui nous ont fourni les outils nécessaires à la réussite dans nos études universitaires.

Nous tenons à exprimer le plaisir que nous avons eu à travailler au sein des laboratoires de la faculté des sciences, Université des Frères Mentouri Constantine.

Enfin, Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire



Dédicace

Je tien d'abord à remercier **ALLAH** de m'avoir permis m'en arriver là.

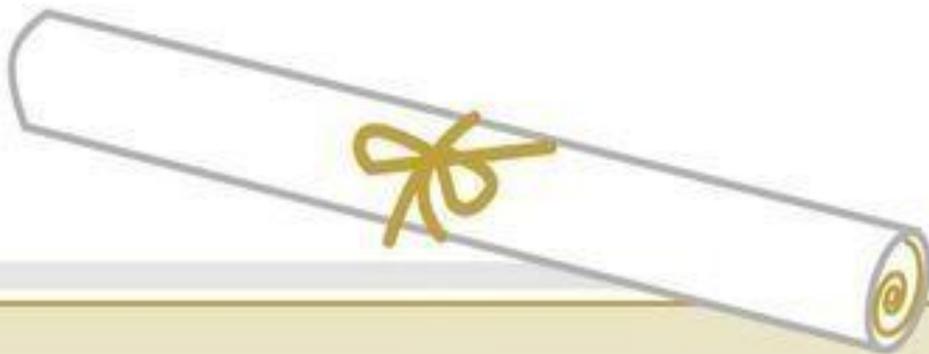
Je dédie ce travail :

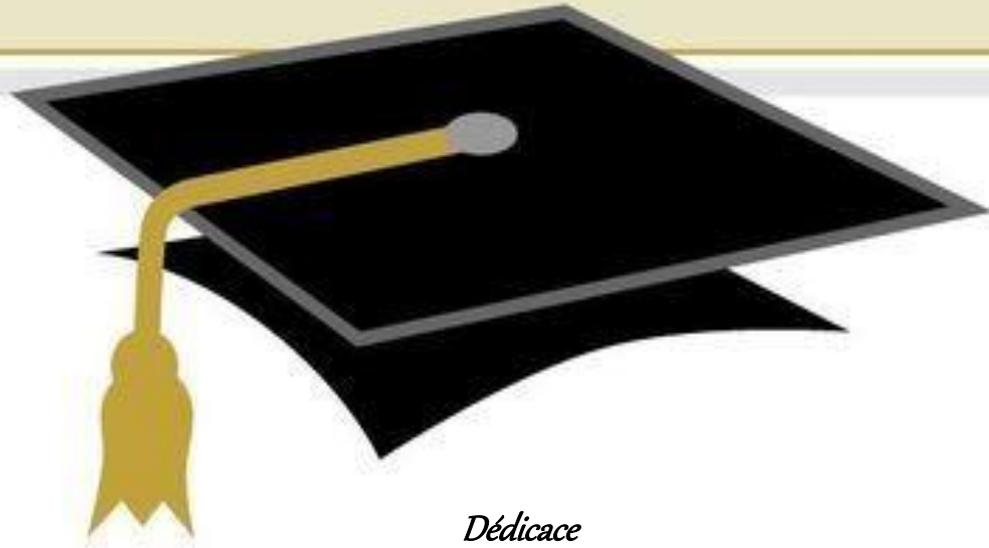
A mes chères parents mon papa et ma maman pour leurs patience, leurs amour, leurs encouragement le long de la vie et qui m'ont aidé à être ce que je suis.

A mes chères sœurs pour leurs amour, leurs tendresse et encouragement, ainsi mes petites nièces qui savent toujours comment apporter la joie et le bonheur pour toute la famille.

A ma chère collègue **Hiba** avec laquelle j'ai partagé ce travail, pour tous les bons moments qu'on a passé et pour son amitié durant toutes ces années. Et à tout ce que j'aime.

Cheima





Dédicace

C'est avec un cœur remplie de joie et de bonheur, je dédie ce travail :

Tout d'abord, A ma très chère mère et Mon cher père qui ont été une source inépuisable d'encouragement et qui m'ont aidé à être ce que je suis.

Mes chers sœurs « **Malak, Hadjer et Aya** » aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de vous avoir comme sœurs, je vous aime énormément que dieu le tout puissant vous protège.

A ma chère collègue **Cheima** avec laquelle j'ai partagé ce travail et avec elle j'ai passé des moments inoubliables.

Hiba



Résumé

Nos travaux portent sur une espèce fruitière exotique, d'origine tropicale, c'est le goyavier (*Psidium guajava* L.) qui appartient à la famille des Myrtacées.

Nous nous sommes intéressés d'abord à l'aspect phytochimique en faisant un criblage qui a révélé plusieurs métabolites secondaires, en l'occurrence les flavonoïdes, les tanins et les anthocyanes. Une séparation chromatographique sur couche mince (CCM) a donné un chromatogramme avec six taches. Le rapport frontal nous a permis de préciser les familles des polyphénols présents, qui sont les flavonols, flavones, flavonones.

Les résultats de l'activité anti-inflammatoire réalisée *in vivo* sur des rats indiquent que l'extrait foliaire du goyavier exerce un effet anti-inflammatoire intéressant et plus important que le Diclofénac en agissant positivement sur l'œdème.

Le potentiel antidiabétique a été également évalué. Les résultats obtenus montrent une activité modérée en diminuant la glycémie des rats testés *in vivo*.

Mots clés : *Psidium guajava* L.- Extrait foliaire- Métabolites secondaires- Activité anti-inflammatoire- Activité anti-diabétique.

Abstract

Our work focuses on an exotic fruit species of tropical origin, the guava tree (*Psidium guajava* L.) which belongs to the *Myrtaceae* family.

We first looked at the phytochemical aspect by doing a screening which revealed several secondary metabolites, namely flavonoids, tannins and anthocyanins. Thin layer chromatographic separation (TLC) gave a chromatogram with six spots. The frontal report allowed us to specify the families of the polyphenols present, which are the flavonols, flavones, flavonones.

The results of the anti-inflammatory activity carried out *in vivo* in rats indicate that the foliar extract of guava tree exerts an interesting and more important anti-inflammatory effect than Diclofenac by acting positively on edema.

The antidiabetic potential was also evaluated. The results obtained show moderate activity in reducing the glycemia of the rats tested *in vivo*.

Keywords : *Psidium guajava* L.- Leaf extract- Secondary metabolites- Anti-inflammatory activity- Anti-diabetic activity.

الملخص

يركز عملنا على أنواع فواكه غريبة ذات أصل استوائي، وهي شجرة الجوافة (*Psidium guajava* L.) التي تنتمي إلى عائلة *Myrtaceae*.

نظرنا أولاً إلى الجانب الكيميائي النباتي من خلال إجراء فحص كشف عن العديد من المستقبلات الثانوية، وهي الفلافونويد والعفص والأنثوسيانين. أعطى الفصل الكروماتوغرافي للطبقة الرقيقة (CCM) مخطط كروماتوغرافي بستة نقاط. سمح لنا التقرير الأمامي بتحديد عائلات البوليفينول الموجودة، وهي مركبات الفلافونول والفلافون والفلافونونات.

تشير نتائج النشاط المضاد للالتهابات الذي تم إجراؤها في الجسم الحي في الفئران إلى أن مستخلص أوراق شجرة الجوافة له تأثير مثير للاهتمام والأكثر أهمية كمضاد للالتهابات من ديكلوفيناك من خلال تأثيره الإيجابي على الونمة.

تم أيضاً تقييم القدرة المضادة لمرض السكري حيث أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها نشاطاً معتدلاً في خفض نسبة السكر في الدم للفئران المختبرة في الجسم الحي.

الكلمات المفتاحية: *Psidium guajava* L. - خلاصة الأوراق - المستقبلات الثانوية - النشاط المضاد للالتهابات - النشاط المضاد لمرض السكري.

Liste des abréviations

cm : Centimètre

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

Da : Dalton

Fe Cl₃ : Chlorure de fer

Kcal : kilocalorie

Kj : Kilojoule

LC-MS : Chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse

m : Mètre

mg : Milligramme

ml: Millilitre

mm: Millimètre

NaCl : Chlorure de sodium

NaOH : Hydroxyde de sodium

OH : Ion d'hydroxyde

PH : Potentiel Hydrogène

PM : Poids moléculaire

UV : Ultra-Violet

V : Volume

°C : Degré Celsius

µg : microgramme

Liste des figures

Figure 1: Jeune arbre du goyavier	5
Figure 2: Diverses parties de goyave (a) Feuilles (b) Fleurs (c) Fruit (d) Graines (e) écorce dans le fruit.....	5
Figure 3: Distribution du goyavier dans le monde.....	8
Figure 4: Les variétés les plus fréquentes de la goyave en forme de pomme (A) et de poire (B).....	9
Figure 5: Différentes couleurs de la peau de la goyave.	9
Figure 6: Différentes couleurs de la peau de la goyave.	10
Figure 7: Structure chimique des composés phénoliques	17
Figure 8: Structure de base des flavonoïdes.....	19
Figure 9: Structure chimique des flavonols.	20
Figure 10: Structure des Flavones.....	20
Figure 11: Structure de base des anthocyanes.....	21
Figure 12: Tanins hydrolysables	22
Figure 13: Structure de tanins condensés.....	23
Figure 14: Quelques motifs quinoniques.	24
Figure 15: Structure générale des lignanes (C6-C3) ₂	25
Figure 16: Structure chimique de coumarine benso α -pyrone.	25
Figure 17: Molécule d'isoprène.	26
Figure 18: Classes et exemples d'alcaloïdes.....	27
Figure 19: Déroulement du processus inflammatoire.	30
Figure 20: Principales étapes de l'extravasation du PMN et de sa migration vers le site inflammatoire.	32
Figure 21: Résumé de l'immunité innée.....	36
Figure 22: Résumé de l'immunité adaptatif.	38
Figure 23: Les différents solvants utilisés.....	45
Figure 24: Cuve bien fermée.....	45
Figure 25: Dépôt de l'échantillon.	46
Figure 26: Migration des constituants de l'extrait lors d'une CCM analytique.....	46
Figure 27 : Développement de la CCM.	47
Figure 28 : Rats mâles de souche Wistar albinos.....	48
Figure 29: Préparation du formol 1%.....	49

Figure 30: Injection du formol 1% dans l'aponévrose de la plante du pied.	49
Figure 31: Injection des rats par voie intra-péritonéale.	50
Figure 32: L'anti-inflammatoire (Diclofenac).	50
Figure 33: Extrait butanolique des feuilles de <i>Psidium guajava</i> L.	50
Figure 34 : Mesure d'œdème.	51
Figure 35: Gavage d'une dose unique de glucose (2g/1000g).	53
Figure 36: Injection des rats par voie intra-péritonéale.	54
Figure 37: Evaluation du taux glucose sanguin à l'aide d'un glucomètre et des bandelettes adaptées.	54
Figure 38: Résultats du criblage des flavonoïdes.	55
Figure 39: Résultats du criblage des anthocyanes.	56
Figure 40: Résultats du criblage des tanins.	56
Figure 41: Résultats du criblage phytochimique de l'extrait foliaire de <i>Psidium guajava</i> L.	57
Figure 42 : Chromatogramme obtenu après CCM.	58
Figure 43: Courbes de l'évolution de l'œdème en présence d'un prétraitement par voie intra péritonéale, après l'injection de formol 1%.	61
Figure 44: Graphique représentatif du taux de glycémie des rats traités par eau physiologique, Binorm et extrait foliaire de <i>Psidium guajava</i> L.	64

Liste des tableaux

Tableau 1: Genres des Myrtacées.	3
Tableau 2: Noms populaires du goyavier.	6
Tableau 3: La valeur alimentaire et le contenu des fruits de goyave.....	12
Tableau 4: Utilisations éthnomédicales mondiales de la goyave.....	13
Tableau 5: Activités biologiques des composés polyphénoliques.....	18
Tableau 6: Classification des familles des composés phénoliques.	18
Tableau 7: Différents leucocytes intervenant au cours de la réponse inflammatoire	34
Tableau 8: Résultats des tests phytochimiques de <i>Psidium guajava</i> L.....	44
Tableau 9: les rapports frontaux des différents spots séparés CCM de extraits butanolique.	57
Tableaux 10: Résultats du taux de glycémie chez les trois lots de rats testés.....	59
Tableau 11 : Résultats du taux de glycémie chez les trois lots de rats testés	63

Sommaire

Sommaire

Résumé

Liste des abréviations

Listes des figures

Liste des tableaux

Sommaire

Introduction 1

Partie 1 : Synthèse Bibliographique

Chapitre I : Présentation de l'espèce (*Psidium guajava* L.) 3

I.1. Famille des Myrtacées 3

I.2. Le goyavier (*Psidium guajava* L.) 4

I.2.1. Généralités 4

I.2.2. Description botanique 4

I.2.3. Dénomination internationale 6

I.2.5. Origine et répartition géographique 7

I.2.6. Variétés 8

I.2.8. Production mondiale 10

I.2.9. Le goyavier en Algérie 11

I.2.10. Utilisation de l'espèce *Psidium guajava* 11

I.2.11. Valeurs nutritionnelles de la goyave 12

I.2.12. Utilisation médicinale du goyavier 13

I.2.13. Propriétés pharmacologiques du *Psidium guajava* 14

Chapitre II : Les métabolites secondaires 16

II.1. Généralités sur les métabolites primaire et secondaire 16

II.2. Les métabolites secondaires 16

II.3. Rôle des métabolites secondaires 16

II.4. Classifications des composés secondaires 17

II.4.1. Les composés phénoliques 17

II.4.1.1. Les flavonoïdes 19

1. Définition 19

2. Principales classes de flavonoïdes 19

2.1. Flavonols 19

2.2. Flavones 20

2.3. Flavanones 21

2.4. Les anthocyanes	21
II.4.1.2. Les tanins.....	22
1. Définition.....	22
2. Classification	22
II.4.1.3. Les quinones.....	24
II.4.1.4. Lignanes	24
II.4.1.5. Coumarines.....	25
II.3.1.6. Les terpènes.....	25
II.4.1.7. Les alcaloïdes	26
Chapitre III : Activités biologiques	28
III.1. Activité anti-inflammatoire.....	28
III.1.1. L'inflammation	28
III.1.1.1. Inflammation aiguë	29
III.1.1.2. Inflammation chronique.....	35
III.1.2. Le système immunitaire	35
III.1.2.1. Système immunitaire inné.....	35
III.1.2.2. Système immunitaire adapté	36
III.1.3. L'activité anti-inflammatoire	38
III.2. Activité antidiabétique	39
III.2.1. Généralités sur le diabète	39
III.2.2. Classification du Diabète	40
III.2.2.1. Diabète de Type 1	40
III.2.2.2. Diabète de Type 2	41

Partie 2 : Partie expérimentale

Matériel et méthodes.....	43
I. Étude phytochimique	42
I.1. Matériel végétal	42
I.2. Criblage phytochimique	42
I.2.1. Détection des Polyphénols.....	42
I.2.2. Criblage des flavonoïdes	42
I.2.3. Criblage des Anthocyanes	42
I.2.4. Criblage des Tanins	43
I.3. Chromatographie sur couche mince (CCM).....	43

I.3.1. Principe de la technique.....	44
I.3.2. Mode opératoire.....	44
I.3.2.1. Préparation de la phase mobile.....	44
I.3.2.2. Phase stationnaire.....	45
I.3.2.3. Le dépôt de l'échantillon.....	45
I.3.2.4. Développement de la chromatographie.....	46
I.3.2.5. Révélation.....	47
II. Évaluation <i>in-vivo</i> de l'activité anti-inflammatoire.....	47
II.1. Matériel végétal.....	47
II.2. Matériel animal.....	47
II.3. Protocole expérimentale.....	48
II.4. Mesure de l'activité anti-inflammatoire.....	51
II.4.1. Mesure de l'œdème.....	51
II.4.2. Calcul du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (% AUG).....	51
III. Évaluation <i>in vivo</i> de l'activité antidiabétique.....	51
III.1. Matériel végétal.....	52
III.2. Matériel animal.....	52
III.3. Test de tolérance au glucose (OGTT = Oral Glucose Tolérance Test).....	52
III.3.1. Principe.....	52
III.3.2. Protocole expérimental.....	52
III.3.2.1. Induction du glucose.....	52
III.3.2.2. Test de tolérance.....	53
Résultats et discussion.....	55
I. Étude phytochimique.....	55
I.1. Criblage phytochimiques.....	55
I.1.1. Criblage des Flavonoïdes.....	55
I.1.2. Criblage des Anthocyanes.....	55
I.1.3. Criblage des Tanins.....	56
I.2. La chromatographie sur couche mince (CCM).....	58
I.3. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	60
I.4. Évaluation de l'activité antidiabétique.....	62
Conclusion générale.....	66
Références bibliographiques.....	67

Introduction

Introduction

De nos jours, la majorité de la population mondiale, plus particulièrement dans les pays en voie de développement, se soigne surtout avec des remèdes traditionnels à base de plantes. Cette source semble inépuisable puisque seuls près de 400000 espèces végétales connues ont été investiguées sur les plans chimique et pharmacologique, et que chaque espèce peut contenir jusqu'à plusieurs centaines de constituants différents. (**Hostettmann *et al.*, 1998**).

Un grand nombre de plantes médicinales et aromatiques d'autres, possèdent des propriétés biologiques très intéressantes, qui trouvent leur application dans divers domaines en particulier en médecine.

Malgré l'utilisation traditionnelle des plantes pendant de nombreux siècles dans le traitement des maladies, seul un nombre relativement petit d'espèces ont été étudiées pour d'éventuelles applications médicales. Les données relatives à l'innocuité et à l'efficacité sont disponibles pour un nombre encore plus restreint de plantes. Leurs extraits et principes actifs sont mal connus (**Heide, 1991**).

L'évaluation des propriétés phyto-thérapeutiques, telle que l'activité anti-inflammatoire et antidiabétique, est considérée comme très importante et très utile, en particulier pour les plantes qui sont largement utilisées en médecine traditionnelle. Ces plantes représentent une large source de substances biologiquement actives. En effet, les principes actifs doués d'activités biologiques intéressantes font l'objet de nombreuses recherches *in vivo* comme *in vitro*.

Le continent Africain est doté d'une biodiversité immense en plantes riches dans le monde, avec un nombre très élevé de plantes utilisées pour des alimentaires et thérapeutiques. Ces plantes représentent un réservoir immense de composés potentiels comme les métabolites secondaires qui ont l'avantage d'être d'une grande diversité de structure chimique, et ils possèdent un très large éventail d'activités biologiques (**Baba Aissa, 1999**).

L'Algérie dispose d'une grande diversité floristique à laquelle s'ajoute une tradition séculaire d'utilisation traditionnelle des plantes. On compte environ 3000 espèces de plantes dont 15% sont endémiques. (**Quezel et Santa, 1963**).

Les espèces tropicales renferment une grande proportion de plantes médicinales reconnues dans le monde. Une telle profusion d'espèces, identifiées mais encore jamais étudiées à fond, représente une énorme source potentielle de dérivés chimiques utiles pour l'Homme (Levingston et Zamora, 1983, in Bouchoukh, 2021). Parmi ces espèces le goyavier (*Psidium guajava* L.) qui est une espèce fruitière d'origine d'Amérique. Cet arbre est inconnu en Algérie malgré la richesse de son fruit et ses feuilles.

Notre étude s'intéresse à l'aspect phyto-chimique et biologique de *Psidium guajava* L. et a pour objectifs :

- Un criblage phyto-chimique de l'extrait foliaire pour détecter les groupes de métabolites secondaires présents.
- Une séparation chromatographique sur couche mince des composés de l'extrait butanolique de l'espèce *Psidium guajava* L
- Une évaluation *in vivo* du potentiel anti-inflammatoire de notre extrait.
- Une évaluation *in vivo* de l'activité antidiabétique de notre extrait.

Le présent document est divisé en deux parties :

- Une synthèse bibliographique divisée en trois chapitres pour décrire l'espèce étudiée, le métabolisme secondaire et les activités biologiques
- Une partie expérimentale divisée en matériel et méthodes, et les résultats et leur discussion.
- A la fin, une conclusion générale et des perspectives.

Synthèse

Bibliographique

Partie 1 : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Présentation de l'espèce (*Psidium guajava* L.)

I.1. Famille des Myrtacées

La famille des Myrtacées est l'une des principales familles d'arbres fruitiers commerciaux au monde (**de Paulo Farias et al., 2020**), présents principalement dans les régions tropicales et subtropicales du monde, étant souvent l'une des familles dominantes des forêts atlantiques brésiliennes. (**Seraglio et al., 2018**).

Les myrtacées dans une distribution moderne sont l'une des plus importantes famille de plantes d'angiospermes, comprenant environ 142 genres et 5500 espèces (**Kubitzki et al., 1990**), se trouvent principalement dans l'hémisphère sud et contiennent des plantes bénéfiques saines comme le clou de girofle, l'eucalyptus et la cannelle. *Psidium*, *Myrciaria*, *Eugenia*, *Syzygium* et *Acca* sont les genres les plus étudiés chez les Myrtacées en raison de la présence de composés bioactifs attribués à de nombreuses fonctions avantageuses. (**Santos et al., 2020**) De plus, certains constituants végétaux présentent une pertinence écologique puisque leurs fruits sont une source nutritionnelle pour la faune locale (**Pizo, 2002**). La composition organique de certains genres de la famille des Myrtacées comprend des composés phénoliques virils et des polyphénols, comme les flavonoïdes, les acides phénoliques, les tanins, les stilbènes, les lignanes, les coumarines et tocophérols, lipides fonctionnels et caroténoïdes (**Duarte et Paull, 2015**).

Tableau 1: Genres des Myrtacées (**Aronson, 2016**)

<i>Baeckea</i>	<i>Gomidesia</i>	<i>Myrtus</i>
<i>Callistemon</i>	<i>Leptospermum</i>	<i>Pimenta</i>
<i>Calothamnus</i>	<i>Lophostemon</i>	<i>Pseudanmomis</i>
<i>Calyptanthes</i>	<i>Marlierea</i>	<i>Psidium</i>
<i>Chamelaucium</i>	<i>Melaleuca</i>	<i>Rhodomyrtus</i>
<i>Corymbia</i>	<i>Metrosideros</i>	<i>Siphoneugena</i>
<i>Eucalyptus</i>	<i>Myrcia</i>	<i>Syncarpia</i>
<i>Eugenia</i>	<i>Myrcianthes</i>	<i>Syzygium</i>
<i>Feijoa</i>	<i>Myrciaria</i>	<i>Tristaniopsis</i>

I.2. Le goyavier (*Psidium guajava* L.)

I.2.1. Généralités

La goyave (*Psidium guajava* L.) fait partie de la famille des myrtacées. Le genre *Psidium* comprend environ 150 espèces, mais *Psidium guajava* est le fruit le plus important de ce genre (**Pommer et Murakami, 2009**). La goyave (*Psidium guajava* L.), la «pomme des tropiques», est considérée comme l'une des cultures fruitières les plus exquises, les plus nutritives et les plus rémunératrices des régions tropicales et subtropicales du monde. Les fruits de goyave sont appréciés dans le monde entier pour la consommation fraîche et transformés en autres délices. Il surpasse les autres fruits tropicaux en termes de productivité, de résistance, d'adaptabilité et de valeur nutritionnelle et assure des rendements économiques plus élevés au producteur avec un minimum d'intrants (**Gill, 2016**).

Il s'est répandu rapidement et facilement dans les tropiques grâce à ses graines abondantes et hautement viables. La goyave s'est naturalisée dans la mesure où les habitants de différentes régions considèrent qu'elle est originaire de leur propre terre (**Gill, 2016**).

I.2.2. Description botanique

La goyave (*Psidium guajava* L.) est un petit arbre ou arbuste ramifié atteignant 7-10 m de haut. Le système racinaire est superficiel. Le tronc est ligneux, dur, avec une écorce tachetée lisse et pâle caractéristique qui se détache en fines lamelles, une fois que le tronc a atteint environ 20 cm de diamètre. Les branches peuvent être ascendantes, étalées ou tombantes, ce qui donne différentes formes de couvert forestier. (**Rodríguez et al., 2016**)

Les feuilles sont opposées le long des tiges et portées par de courtes tiges (pétioles) de 4 à 10 mm de long. Les limbes (7-15 cm de long et 3-7 cm de large) sont quelque peu de forme ovale avec bouts arrondis ou pointus. Ils ont des poils dessous et ont des marges entières. Chaque feuille a un nervure centrale proéminente et 10 à 20 paires de côtés veines. (**Prabhudesai et al., 2019**)

Les fleurs sont généralement portées individuellement dans les fourches supérieures des feuilles. Ces fleurs mesurent environ 25 mm de diamètre et sont portée sur une tige velue de 1 à 2,5 cm de long. Chaque fleur a quatre ou cinq sépales verts (6-15 mm de long) qui sont fusionnés à la base et quatre ou cinq pétales blancs (10-20 mm de long). Ils ont aussi de grandes nombre (200-250) de petites étamines blanches (6-10 mm de long) et un style (6-12 mm de long). (**Prabhudesai et al., 2019**)

Le fruit est soit arrondi, ovoïde ou en forme de poire et vire du vert au jaunâtre en couleur à mesure qu'il mûrit. Ces baies (2,5-10 cm de long) sont couronné des restes des sépales persistants et ont un rose juteux, blanc ou jaunâtre pulpe colorée contenant de nombreuses graines. Les graines sont de couleur jaunâtre et réniforme (**Prabhudesaiet al., 2019**).



Figure1 : Jeune arbre du goyavier (**Bouchoukh, 2021**)

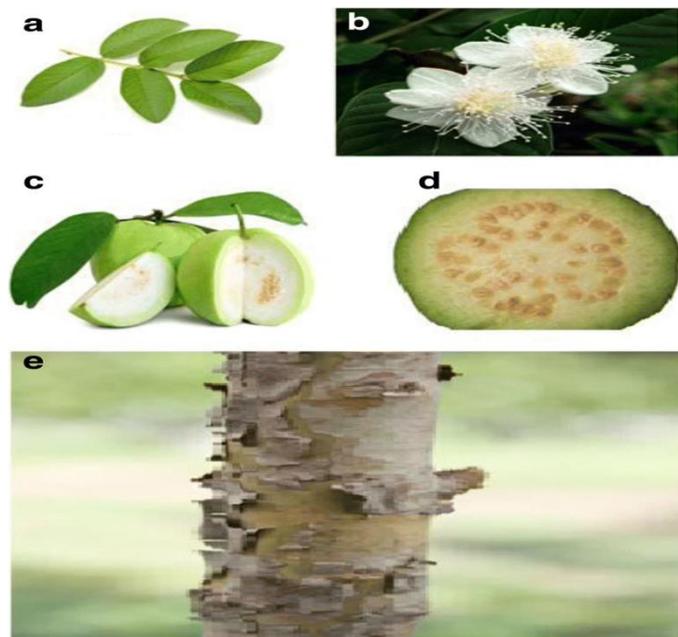


Figure 2 : Diverses parties de goyave (a) Feuilles (b) Fleurs (c) Fruit (d) Graines (e) écorce dans le fruit (**Naseeret al., 2018**)

I.2.3. Dénomination internationale

Tableau2 : Noms populaires du goyavier. (Site 1)

Français	goyavier / goyave ; pied de goyave (La Réunion) / goyave ; goyavier, pied-goyave (Guadeloupe, Martinique) ; gouyave (Haïti)
Créole antillais	goyav, gwayav, pyégwayav, griyav, gouyav (TRAMIL)
Anglais	guava
Allemand	Guave
Néerlandais	guave, djamboekloetok
Italien	guava
Espagnol	guayabo / guayaba
Portugais	goiabeira / goiaba
Précolombien	kuiabu, wayaba, ballicachi, balikisi; caraïbe (langue des hommes) : bulabui ; arawak (langue des femmes) : walipa (Rollet)
Créole	gwiav (Ste-Lucie) (Rollet)
Philippines	guava, bayabas (tagalog), guyabas (iloko) (PROSEA)
Brunei	jambubatu (malais), biyabas (PROSEA)
Indonésie	jambubiji (malais), jambuklutuk (javanais) (PROSEA)
Malaysia	jambubiji, jambukampuchia, jambuberase (nord) (PROSEA)
Thaïlande	farang (centre), ma-kuai, ma-man (nord) (PROSEA)
Vietnam	oi (PROSEA)
Laos	si da (PROSEA)
Cambodge	trapaeksruk (PROSEA)
Birmanie	malakapen (PROSEA)

I.2.4. Taxonomie

Règne : *Plantae*

Sous-règne : *Tracheobionta*

Division : *Magnoliophyta*

Classe : *Magnoliopsida*

Sous-classe : *Rosidae*

Ordre : *Myrtales*

Famille : *Myrtaceae*

Genre : *Psidium*

Espèce : *PsidiumGuajava* L. (Site 3)

I.2.5. Origine et répartition géographique

L'origine géographique du goyavier est l'Amérique centrale, cet arbre exotique est maintenant naturalisé dans de nombreuses régions tropicales et subtropicales du monde entier (figure 03). Il se propage avec une telle rapidité et croît avec tant de vigueur qu'en moins d'un demi-siècle, On le trouve à l'état sauvage et cultivé au Mexique, aux Antilles, dans le Guatemala, le Brésil, la Thaïlande, le Pérou, la Chine (Singh, S. 2011 ; Camarena-Tello *et al.* , 2018)

C'est un arbre fruitier que l'on trouve dans l'ensemble de l'Amérique Tropicale. Originaire des forêts tropicales humides et sèches, on le trouve également sur les rives des fleuves. En Europe, il n'est pas très rustique et ne résiste pas à des températures négatives prolongées. (Site 4) En Afrique tropicale, c'est une plante qui envahit les terrains agricoles abandonnés avant d'être elle-même recouverte par une végétation plus élevée qui limite son développement. Les oiseaux, les guêpes, les singes ou l'homme recherchent son fruit : la goyave. (Site 5)

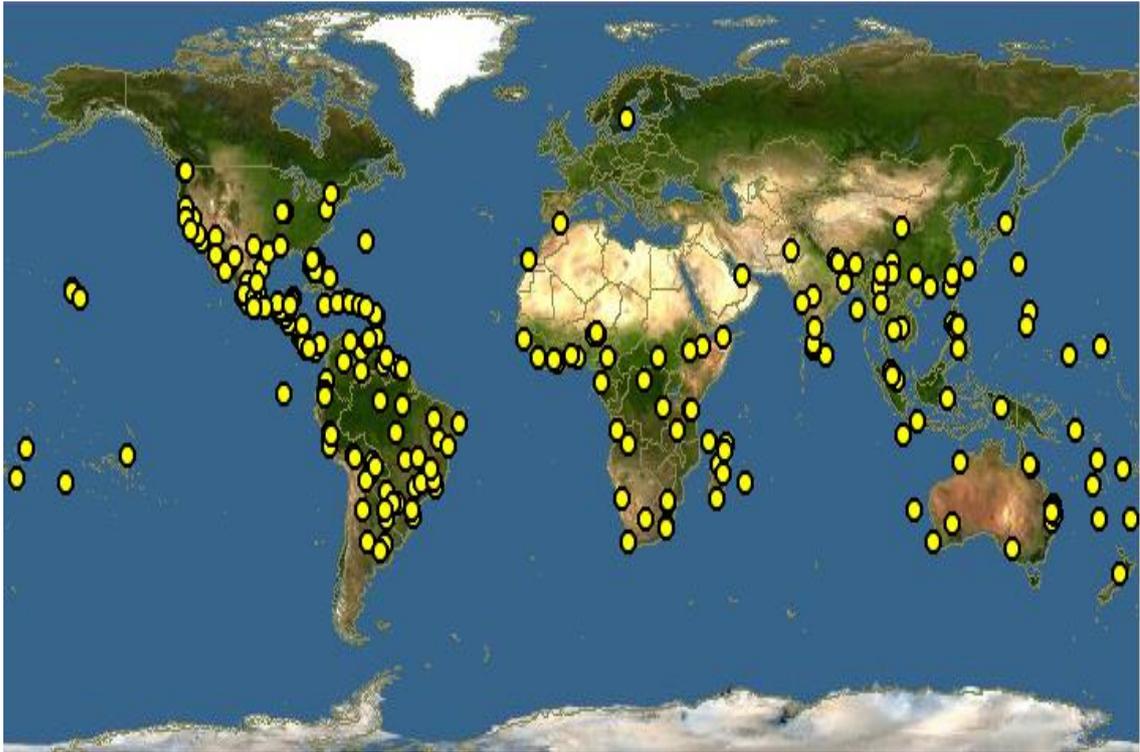


Figure 3 : Distribution du goyavier dans le monde (Site 6)

I.2.6. Variétés

De par le monde, on compte une centaine de variétés de goyaves, qui diffèrent beaucoup entre elles par leur goût et leur aspect, les deux variétés les plus fréquentes sont :

- **La goyave en forme de poire** (*Psidium pyrifera* ou *pirifera*)

Elle est très appréciée pour sa **chair rose** carnée et son **goût sucré**. Son parfum évoque la **fraise**. On la déguste sous forme de confiture épaisse, de gelée et de pâte de fruit. Et comme la poire, sa pulpe est granuleuse.

- **La goyave en forme de pomme** (*Psidium pomiferum* ou *pomifera*)

La goyave en forme de pomme possède une **chair ferme** couleur rose saumon, dégageant un parfum musqué, mais à la saveur toujours douce. Elle est surtout dégustée en compote. (site7) De plus, cette baie lorsqu'elle munit, sa peau fine passe du vert pâle au jaune et passe du rose au rouge chez certaines variétés. A noter, que la variété de couleur rouge est connue en tant que fruit de qualité inférieure. (Sahu et al., 2016)

La particularité de ce fruit exotique réside dans la délicieuse saveur de sa chair juteuse, fondante, au goût pénétrant de fraise et de pêche mêlée. Les goyaves se choisissent en testant leur peau (verte se teintant de jaune à maturité) qui doit céder sous une très légère pression du doigt. Il suffit surtout de se laisser guider par leur parfum. (Site8)

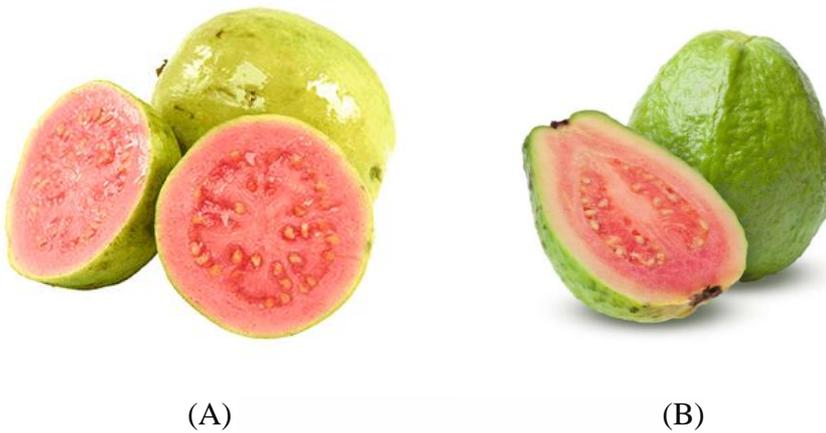


Figure 4 : Les variétés les plus fréquentes de la goyave en forme de pomme (A) et de poire (B) (Sahuat *al.*, 2016)



Figure 5 : Différentes couleurs de la peau de la goyave. (Site 11)

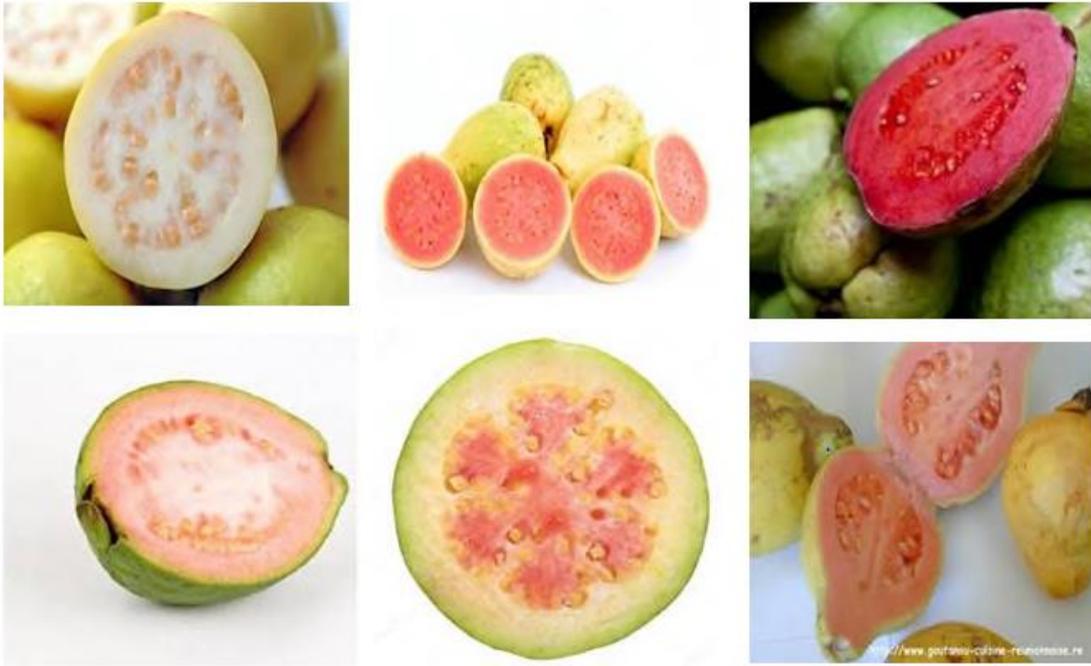


Figure 6 : Différentes couleurs de la pulpe de la goyave. (Site 11)

I.2.7. Climat et sol

En raison de sa nature rustique, le goyavier est cultivé avec succès dans les régions tropicales et subtropicales, jusqu'à 1500 m au-dessus du niveau de la mer. Cet arbre ce développe sur une large gamme de sol (PH allant de 4,5 à 8,2) et tolère une hydromorphietemporaire de même qu'une certaine salinité.

Il apprécie mieux un sol bien drainé et légèrement humide, et une exposition plein soleil. Toutefois, il pourra supporter un gel léger sur de très courte durée. Il faut, signaler que les pluies pendant la période de récolte détériorent la qualité du fruit. (Normand, 2002)

I.2.8. Production mondiale

Statistiquement, aucune étude récente et précise n'a été établie sur le pays le plus producteur de la goyave. Toutefois, nous pouvons avancer celle établie dans les travaux de **Tiwari**. A titre d'exemple, la production en goyave était de 21 ; 4 ; 2,7 ; 2,6 et 2,3 millions de tonne en Inde, Chine, Kenya, Thaïlande et Indonésie respectivement durant l'année 2012/2013. (Tiwari *et al.*, 2013)

I.2.9. Le goyavier en Algérie

Le goyavier a été introduit par les français au jardin botanique de l'ancienne école d'agriculture de Philippeville (Skikda) en 1952. Un seul arbre était planté et sa variété est non identifiée. La plantation de trois autres arbres a été réussie en 2010 dans le même jardin (**Bouchoukh, 2021**)

En Algérie, la goyave est très peu cultivée, selon Hadj Ahmed Hamada, le seul agriculteur en Algérie à se spécialiser dans sa culture, ce fruit a été introduit à la fin des années 1970 à titre d'expérimentation. D'autre part, certains affirment que ce fruit a été introduit en Algérie directement du Moyen-Orient, d'autres pensent qu'il a été ramené d'Amérique Latine par les colons. Il a même été planté au Jardin d'Essais du Hamma, à Alger.

En 1978, il a été créé un verger de 2 hectares au niveau d'un ex-domaine agricole social (Das) à Fouka, qui relevait à l'époque de la wilaya de Blida, qui porte aujourd'hui le nom de Domaine M'seguem-Abdelkader, sur la route de Douaouda. Abandonné en 1987, il a été repris en 1991 par Hadj Hamada pour pouvoir préserver ce fruit exotique. Aujourd'hui cet agriculteur, récolte près de 3 tonnes par ans, commercialisés uniquement à Fouka. (**Site 9**)

I.2.10. Utilisation de l'espèce *Psidium guajava* L

La goyave (*Psidium guajava* L.) est une plante fruitière largement cultivée et distribuée dans le monde entier, il sert de plante économique, végétale et médicinale.

Le fruit a une pulpe jaune clair ou rose, est consommé frais ou en conserve, et est transformé pour être utilisé dans les produits laitiers et cuits au four. Il est riche en vitamine C, en glucides, en protéines, en phosphore de calcium, en vitamine A, en acide pantothénique, en riboflavine et en thiamine (**Reddy et Kumar ,2018**).

Pour utiliser les goyaves dans les tartes, les puddings, les glaces, la gelée, la confiture, le chutney, le jus de relish et le sirop, il existe d'innombrables recettes. Le bois est utilisé en menuiserie et en tournage, C'est un bon bois de feu et aussi une source de charbon de bois (**site 2**).

En Asie du Sud-Est, les feuilles sont utilisées pour fabriquer une teinture noire pour la soie et le coton. Les racines, les feuilles, les fruits immatures et l'écorce ont également une importance médicinale. En raison de leur astringence, ils sont utilisés pour la gastro-entérite, la diarrhée et la dysenterie, comme remède contre la toux, les maux de gorge et de poitrine, etc...(**site 2**).

I.2.11. Valeurs nutritionnelles de la goyave

Les goyaves font souvent partie des superfruits, étant riche en fibres alimentaires, vitamines A et C, foliqueacide, et les minéraux alimentaires, potassium, cuivre et manganèse. Ayant généralement large profil hypocalorique de nutriments essentiels, un seul fruit de goyave commun (*P. guajava*) contient environ quatre fois la quantité de vitamine C en tant que orange (Hassimotto *et al.*, 2005).

Tableau 3 : La valeur alimentaire et le contenu des fruits de goyave (site3).

Valeur nutritionnelle pour 100 g de goyave	
Énergie	285 kJ (68 kcal)
Glucides	14,32 g
Sucres	8,92 g
Fibres alimentaires	5,4 g
Matières grasses	0,95 g
Protéines	2,55 g
Équiv. vitamine A	31 g
bêta-carotène	374 µg
Thiamine (B1)	0,067 mg
Riboflavine (B2)	0,04 mg
Niacine (B3)	1,084 mg
Acide pantothénique	0,451 mg
Vitamine B6	0,11 mg
Folate (B9)	49 µg
Vitamine C	228,3 mg
Vitamine K	2,2 g
Fer	0,26 mg
Magnésium	22 mg
Manganèse	0,15 mg
Phosphore	40 mg
Potassium	417 mg
Sodium	2 mg
Zinc	0,23 mg
Lycopène	5204

I.2.12. Utilisation médicinale du goyavier

Psidium guajava L. est un petit arbre médicinal originaire du sud Amérique. Elle été utilisée traditionnellement comme plante médicinale dans le monde entier pour un certain nombre de maux (**Kaneria et Chanda, 2011**).

Toutes les parties de cet arbre, y compris les fruits, les feuilles, l'écorce et les racines, ont été utilisé pour traiter les maux d'estomac et la diarrhée dans de nombreux pays (**Barbalho et al., 2012**).

Tableau 4: Utilisations éthnomédicales mondiales de la goyave (**Kamanth et al., 2008**).

Pays	Utilisation
Amazonie	Pour la diarrhée, la dysenterie, les troubles menstruels, les maux d'estomac, vertige.
Brésil	Pour l'anorexie, le choléra, la diarrhée, les problèmes digestifs, dysenterie, insuffisance gastrique, inflammation des muqueuses membranes, laryngite, bouche (gonflement), problèmes de peau, plaie gorge, ulcères, pertes vaginales.
Cuba	Pour les rhumes, la dysenterie, la dyspepsie.
Ghana	Pour la toux, diarrhée, dysenterie, maux de dents.
Haïti	Pour la dysenterie, la diarrhée, l'épilepsie, les démangeaisons, les hémorroïdes, la gale, la peau plaies, maux de gorge, maux d'estomac, plaies et comme antiseptique et astringent.
Inde	Pour l'anorexie, les affections cérébrales, l'accouchement, la chorée, convulsions, épilepsie, néphrite, jaunisse.
Malaisie	Pour la dermatite, la diarrhée, l'épilepsie, l'hystérie, les troubles menstruels.
Mexique	Pour la surdité, la diarrhée, les démangeaisons, la gale, les maux d'estomac, l'enflure, ulcère, plaies.
Pérou	Pour la conjonctivite, la toux, la diarrhée, les problèmes digestifs, dysenterie, o�d�me, goutte, hémorragies, gastro-entérite, gastrite, problèmes pulmonaires, SPM, choc, écoulement vaginal, vertiges, vomissements.
Philippines	Pour les plaies et comme astringent.
Trinidad	Pour les infections bactériennes, la purification du sang, la diarrhée et Dysenterie.

I.2.13. Propriétés pharmacologiques du *Psidium guajava* L

❖ **Activité antioxydante :**

Des découvertes récentes ont révélé que *P. guajava* est une excellente source de composés phytochimiques antioxydants (**Okwu et Ekeke, 2003**). L'extrait méthanolique de feuilles a révélé une activité antioxydante élevée. Les principes actifs sont la quercétine, quercétine-3-O-glucopyranoside, morine, acide ascorbique, caroténoïdes et polyphénols (**Jimenez-Escrig et al., 2001**).

D'autres études observent que les fruits de goyave également un effet antioxydant et l'activité radioprotectrice dans le dosage avec le technétium-99m (**Abreu et al., 2006**).

❖ **Activité antimicrobienne :**

Les effets inhibiteurs des extraits aqueux et alcooliques de *Psidium guajava* (racine, feuilles) sur la croissance de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *Bacillus cereus*, *Proteus* spp., *Shigella* spp. et *Escherichia coli*, agent causal d'infections intestinales chez l'homme ont été examinés à l'aide de la gélose in vitro méthode de diffusion par puits (**Chah et al., 2006**).

L'extrait de racine méthanolique a ensuite été séparé par colonne chromatographe, donnant quatre composés antibactériens. Trois des substances antibactériennes ont été détectées dans les feuilles qui sont des dérivés de la quercétine (**Prabuet et al., 2006 ; Arima et Danno, 2002**).

P. guajava est attribué à la guajavérine, l'acide et le composé flavonoïde guajavérine (**Limsong et al., 2004**). Huile essentielle γ -terpinène et γ -pinène affichées activité antimicrobienne contre *Propionibacterium* spp. (**Athikomkulchai et al., 2008**).

Dans une autre étude, il a été observé que l'extrait méthanolique des fruits mûrs ont une action fongicide contre *Arthrinium sacchari* Souches M001 et *Chaetomium funicola* M002 (**Sato et al., 2000**).

❖ **Activité anti-diarrhéique :**

Les feuilles de *P. guajava* L. sont traditionnellement utilisées comme médicament antidiarrhéique (Ross,1999 ;Lozoya *et al.*,1994). Cette activité est expliquée par spasmolytique, effets antibactériens et anti-amibiens et composés phytochimiques tels que les flavonoïdes et il a été rapporté que les tanins présentent une activité antidiarrhéique en dénaturant les protéines, d'où formant une interaction protéine-tannates qui réduit la perméabilité de la muqueuse intestinale (Shakeera *et al.*, 2013 ; Ezekwesili *et al.*, 2010).

De plus, les propriétés antagonistes du calcium du composé biologiquement actif à savoir la quercétine expliquent l'effet spasmolytique de ce remède à base de plantes populaire (Morales *et al.*, 1994).

❖ **Activité anticancéreuse :**

Extraits de feuilles, huile de feuilles, graines de goyave et entières extraits de plantes ont été évalués pour leur potentielle applications chimiothérapeutiques. Activité contre diverses lignées cellulaires cancéreuses humaines ont été démontré, y compris la prostate, le côlon et cancers de l'épiderme, ainsi que la leucémie et mélanome (Kumari *et al.*,2013).

La plante était également rapporté pour posséder des effets anticancéreux contre lignées cellulaires cancéreuses sélectionnées comme le cancer du col de l'utérus, cancer du sein et ostéosarcome , carcinome colorectal et fibroblaste pulmonaire (Sulain *et al.*,2012 ;Vieira *et al.*,2014)

Chapitre II : Les métabolites secondaires

II.1. Généralités sur les métabolites primaire et secondaire

Les métabolites sont les produits intermédiaires des réactions métaboliques catalysées par les enzymes variées qui se produisent naturellement dans des cellules. Ce terme est habituellement employé pour décrire des petites molécules. **(site10)**

Un métabolite primaire est un type de métabolite qui est directement impliqué dans la croissance, le développement et la reproduction normale d'un organisme ou d'une cellule. Il est typiquement présent dans denombreux organismes taxonomiquement éloignés, ils sont : les sucres, les acides aminés, leslipides, l'amidon, les protéines et les acides nucléiques, **(Bruneton, 2009)**

II.2. Les métabolites secondaires

Le terme «métabolite secondaire», qui a probablement été introduit par Albrecht Kossel en 1891, est utilisé pour décrire une vaste gamme de composés chimiques dans les plantes, qui sont responsables des fonctions périphérique indirectement essentielles à la vie des plantes. Telles que la communication intercellulaire, la défense, la régulation des cycles catalytiques **(Yezza et Bouchama, 2014)**.

Les métabolites secondaires (M) sont présents dans toutes les plantes supérieures, et ayant une répartition limitée dans l'organisme de la plante. Dont plus de 200.000 structures ont été définies **(Hartmann, 2007)** et sont d'une variété structurale extraordinaire mais sont produits en faible quantité. Ces molécules marquent de manière originale, une espèce, une famille ou un genre de plante et permettent parfois d'établir une taxonomie chimique **(Yezza et Bouchama, 2014)**

II.3. Rôle des métabolites secondaires

Les métabolites secondaires ne sont pas vitaux pour l'organisme mais jouent nécessairement un rôle important par la machinerie enzymatique complexe nécessaire à leur production. Ils ont des rôles écologiques (allomone, phéromone...), ces molécules furentsélectionnées au cours de l'évolution pour l'interaction qu'elles ont avec un récepteur d'unautre organisme, Elles représentent donc une grande source d'agents thérapeutiques **(Thomas, 2009)**.

Ils pourraient jouer un rôle dans la défense contre les herbivores, et dans les relations entre les plantes et leur environnement : plusieurs composés phénoliques participent à la filtration des UV, les pigments floraux sont essentiels aux processus de pollinisation (Gravot,2008).

II.4. Classifications des composés secondaires

On peut classer les métabolites secondaires en trois grands groupes : les composés phénoliques, les terpènes et les alcaloïdes. Chacune de ces classes renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activités en biologie humaine. Ils présentent une énorme valeur économique (en particulier pour l'industrie pharmaceutique et la cosmétique (Aref et Heded, 2015).

II.4.1. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques ou les polyphénols (PP) constituent une famille de molécules très largement répandues dans le règne végétal. Sont des produits du métabolisme secondaire des plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits. Ce qui signifie qu'ils n'exercent pas de fonctions directes au niveau des activités fondamentales de l'organisme végétal, comme la croissance, ou la reproduction (Yusuf, 2006).

Les polyphénols sont des produits de la condensation de molécules d'acétylcoenzyme A et de phénylalanine. Cette biosynthèse a permis la formation d'une grande diversité de molécules qui sont spécifiques d'une espèce de plante, d'un organe ou d'un tissu particulier (Nkhili, 2009).

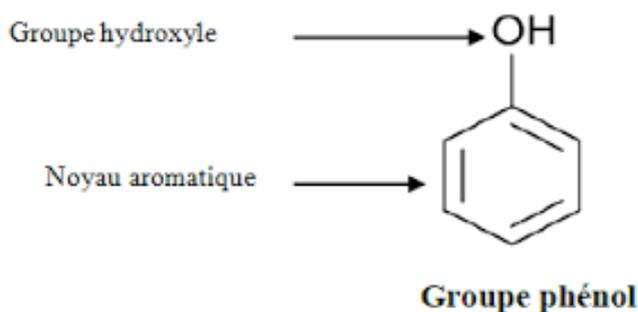


Figure 7: Structure chimique des composés phénoliques (Manallah, 2012)

Tableau 5: Activités biologiques des composés polyphénoliques (**Bahorun, 1997**)

Polyphénols	Activités
Acides Phénols (cinnamiques et benzoïques)	Antibactériennes Antifongiques Antioxydantes
Coumarines	Protectrices vasculaires et antioedémateuses
Flavonoïdes	Anti tumorales, Anti carcinogènes Anti-inflammatoires Hypotenseurs et diurétiques Antioxydantes
Anthocyanes	Protectrices capillaro-veineux
Pro anthocyanidines	Effets stabilisants sur le collagène Antioxydantes Anti tumorales Antifongiques Anti-inflammatoires
Tanins galliques et catéchiques	Antioxydantes

Tableau 6: Classification des familles des composés phénoliques. (**crozier et al., 2006**)

Nombre de carbones	Squelette	Classification	Exemple
7	C6-C1	Acides phénols	Acide gallique
8	C6-C2	Acétophénones	Gallacetophénone
8	C6-C2	Acide phényle acétique	Acide ρ -hydroxyphénylacétique
9	C6-C3	Acides hydroxycinamiques	Acide ρ - 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

II.4.1.1. Les flavonoïdes

1. Définition

Les flavonoïdes représentent le groupe le plus vaste et le plus distribué dans le règne végétal. Ils constituent des pigments responsables des colorations jaunes, oranges et rouges de différents organes végétaux.

Les flavonoïdes sont une large classe de faible poids moléculaire, des composés phénoliques végétaux secondaires caractérisés par le noyau flavane. Largement distribué dans les feuilles, graines, écorces et les fleurs de plantes, plus de 4000 flavonoïdes ont été identifiés à ce jour. Chez les plantes, ces composés offrent une protection contre le rayonnement ultraviolet, les pathogènes et les herbivores (**Harborne et Williams, 2000**).

Ils sont constitués de cycles benzoiques présentant plusieurs groupements hydroxyles et sont pour cette raison également nommés polyphénols (**Descheemaeker et Provoost, 1999**).

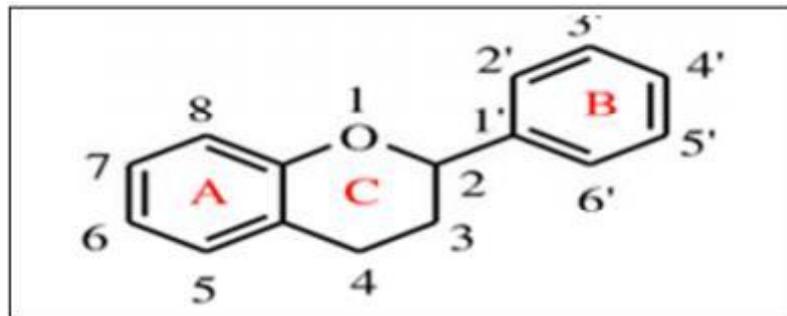


Figure 8 : Structure de base des Flavonoïdes. (**Crozier, 2003**)

2. Principales classes de flavonoïdes

Dans le règne des plantes, les flavonoïdes sont largement distribués. Ils sont classés en différentes catégories : les flavones, les flavonols, les flavanones, les flavanonols, les isoflavones, les isoflavanones, les chalcones, les aurones et les anthocyanes (**Harborne et Williams, 2000 ; Kuresh et al., 2002**).

2.1. Flavonols

Les flavonols sont caractérisés par la présence d'une double liaison en position 2-3 et d'un groupement hydroxyle en C3. Elles sont les flavonoïdes les plus répandus dans le règne

végétal, leur couleur varie du blanc au jaune (Baba et Zaibet, 2020). on trouve le kaempférol, le quercétol ; le myricétol et l'isorhamétol.

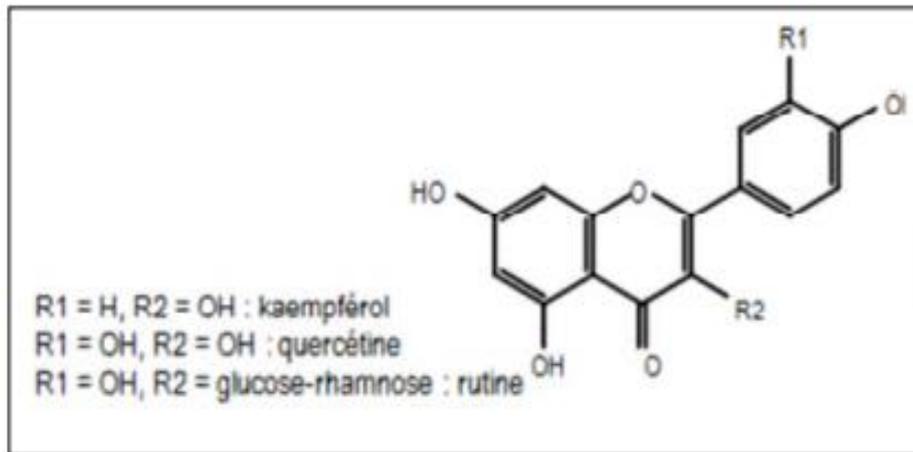


Figure 9 : Structure chimique des flavonols (Crosier, 2003).

2.2.Flavones

Les flavones comme tous les flavonoïdes ont une structure C6-C3-C6 avec en C3 l'apparition d'un hétérocycle porteur d'un groupement carbonyle et d'une insaturation (Muanda, 2010).

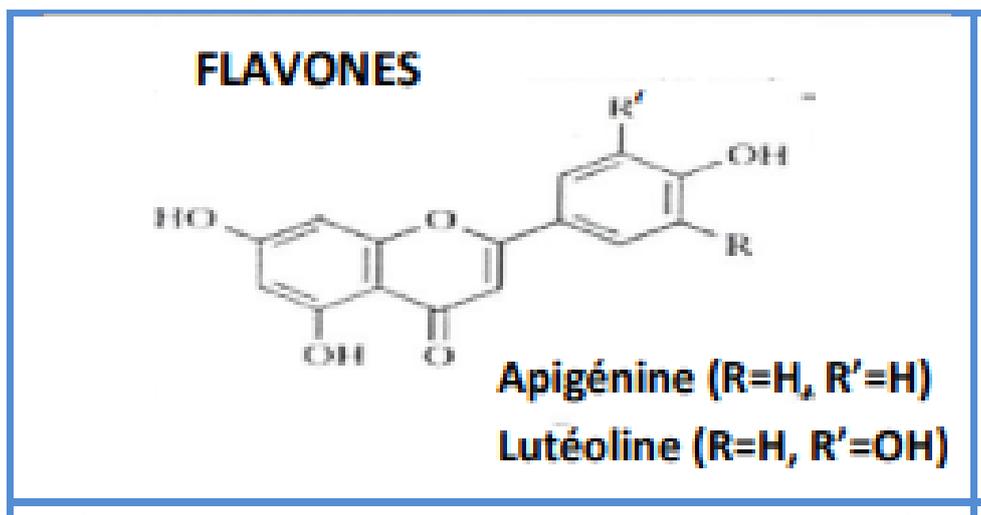


Figure 10 : Structure des Flavones. (Macheix *et al.*, 2005)

2.3.Flavanones

Les flavanones ont une structure similaire à celle des flavones mais ne possèdent pas d'insaturation au niveau de l'hétérocycle (Muanda, 2010).

2.4.Les anthocyanes

Les anthocyanes (du grec anthos, fleur et Kuanos, bleu violet) terme général qui regroupe les anthocyanidols et leurs dérivés glycosylés (Guignard , 1996).Ce sont des pigments , rouge en milieu acide virant au bleu-violet en milieu neutre ou faiblement alcalin (Kosir *et al.*, 2004).

La structure de base des anthocyanines est caractérisée par un noyau "flavon" généralement glucosylé en position C3(Ribereau , 1968). Ces molécules faisant partie de la famille des flavonoïdes et capables d'absorber la lumière visible, sont des pigments qui colorent les plantes en bleu, rouge, mauve, rose ou orange (Harbone , 1967 ; Brouillard , 1986),elles sont généralement localisées dans les vacuoles des cellules épidermiques, qui sont de véritables poches remplis d'eau (Harbone et Grayer , 1988).

Les trois principaux anthocyanes sont :

- **La pélargonidine** : possédant un OH en 4' et engendrant une couleur rouge-orange.
- **La cyanidine** : possédant deux OH en 3', 4' ou en 4', 5'et engendrant une couleur rouge magenta.
- **La delphinidine** : possédant trois OH en 3', 4', 5'et engendrant une couleur mauve.(Dahmani, 2018).

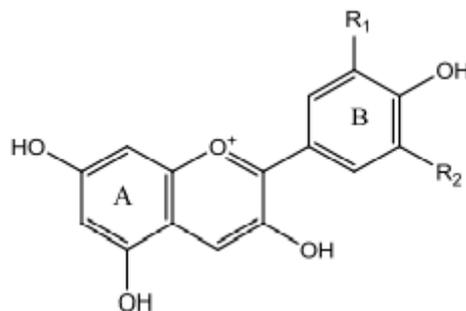


Figure 11 : Structure de base des anthocyanes (Muanda, 2010).

II.4.1.2. Les tanins

1. Définition

D'un point de vue biochimique, une première définition a été proposée par BateSmith, (1973) c'est que les tanins sont des composés phénoliques hydrosolubles ayant un poids moléculaire (PM) compris entre 500 et 3000 Da (**Bruneton, 2009**).

Les tannins se caractérisent par leur faculté à se combiner aux protéines et à d'autres polymères organiques tels que des glucides, des acides nucléiques, des stéroïdes et des alcaloïdes pour former un précipité (**Yezza et Bouchama, 2014**).

Ils sont très répandus dans le règne végétal, mais ils sont particulièrement abondants dans certaines familles comme les conifères, les Fagacée, les Rosacée (**Ghestem et al., 2001**). Ils peuvent exister dans divers organes: l'écorce, les feuilles, les fruits, les racines et les grains (**Khanbabae et Ree, 2001**).

En général, ils sont subdivisés en deux groupes distincts en fonction du type de l'acide phénolique et du type de liaisons qui déterminent la taille et la réactivité chimique de la molécule (**Rira, 2006**).

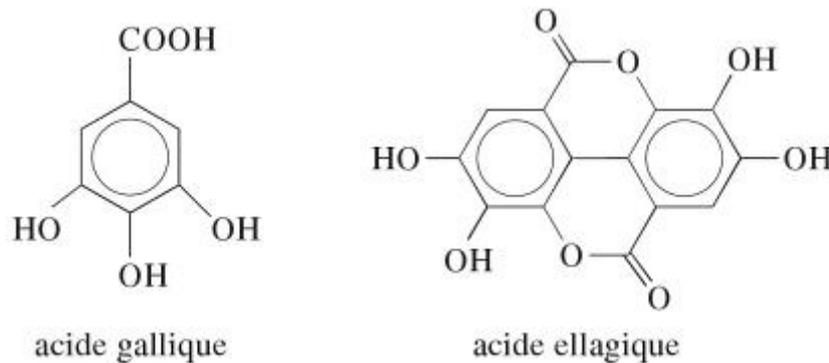


Figure 12: Tanins hydrolysables (**Redondo et al,2014**)

2. Classification

Les tannins sont classés en deux grandes catégories, les tanins hydrolysables et les tanins condensés (**Jacob et Pignal, 1972**).

a) **Tanins hydrolysables** : Ce sont des polyesters de glucides et d'acides phénols, ils sont facilement hydrolysables par les acides et les enzymes (tannase) en ose (généralement le glucose) et en acides phénols. Selon la nature de l'acide phénol on distingue :

- **Tanins galliques ou gallo-tanins** : par hydrolyse ils libèrent l'ose et l'acide gallique
- **Tanins ellagiques ou ellagi-tanins** : par hydrolyse, ils libèrent l'ose, l'acide HHDP (acide hexahydroxydiphénique) et différents dérivés (acide ellagique et acide chébulique).

b) **Tanins condensés (pyrocatéchique ou proanthocyanidols)** : Ils diffèrent des tanins hydrolysables par :

- Une structure voisine à celle des flavonoïdes.
- Absence de partie osidique.
- Non hydrolysables, en milieu acide fort et à chaud ils se polymérisent en donnant des précipités insolubles rouges bruns appelés phlobaphènes.

Ils sont formés de 2 à plusieurs unités de flavan-3-ols (catéchol ou épicatechol) et/ou de flavan-3,4-diols (proanthocyanidol) liés entre elles par des liaisons C-C, le plus souvent C4-C8 ou rarement C4-C6 (**site 10**)

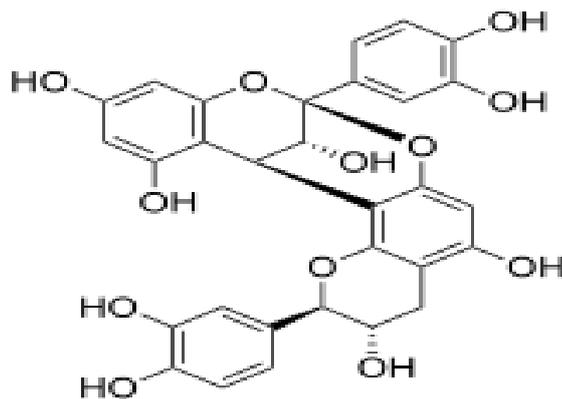


Figure 13 : Structure de tanins condensés.(**site11**)

II.4.1.3. Les quinones

Les quinones résultent de l'oxydation de dérivés aromatiques caractérisés par un motif 1,4-dicétocyclohexa-2,5-diénique (para-quinones) ou par un motif 1,2-dicétocyclohexa-3,5-diénique (ortho-quinones). La dione peut être conjuguée aux doubles liaisons d'un noyau benzénique (benzoquinones) ou à celles d'un système aromatique polycyclique condensé : naphthalène (naphtoquinones), anthracène (anthraquinones), naphtodianthrène (naphtodianthrone) (Krief, 2003).

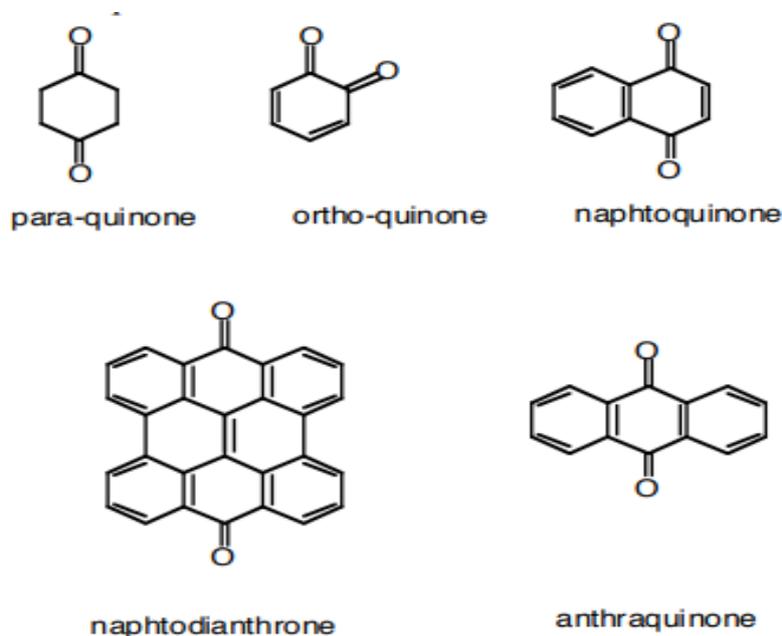


Figure 14 : Quelques motifs quinoniques. (Krief, 2003)

II.4.1.4. Lignanes

Bien qu'il soit difficile de considérer les lignanes comme un métabolite secondaire compte tenu de leur importance quantitative et biologique et de leur signification dans l'évolution des plantes terrestres, elle doivent être logiquement rattachées aux composés phénoliques en raison de leur structure chimique et des voies de biosynthèse qui sont directement liées à celle des phénylpropanoïdes (Macheixet *al.*, 2005).

Ils résultent de la condensation d'unités phénylpropaniques. Quatre groupes peuvent être considérés : les lignanes (liaison entre deux carbones β des chaînes latérales de deux unités dérivées du phénylpropane), les néolignanes (un seul carbone β est en jeu), les "oligomères",

(condensation de 2 à 5 unités phénylpropaniques) et enfin les norlignanes avec un squelette en C17 (Krief, 2003) .

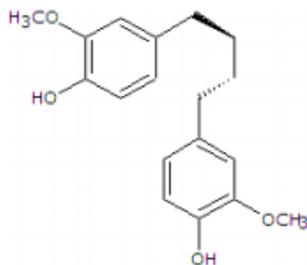


Figure 15 : Structure générale des lignanes (C6-C3)₂. (Site 11)

II.4.1.5. Coumarines

Les coumarines sont des composés phénoliques non volatils, sont très répandues chez les végétaux, notamment dans les racines et les écorces ; d'odeurs agréables, certaines servent en parfumerie ou pour aromatiser le tabac ; d'autre sont très toxiques telles que les aflatoxines des champignons inférieurs (Garabeth *et al.*, 2007).

Ce sont des substances aromatiques à C₉ caractérisées par le noyau 2H-1- benzopyrane-2- one, lactones des acides ortho-hydroxyZ-cinnamiques (Ford *et al.*, 2001).

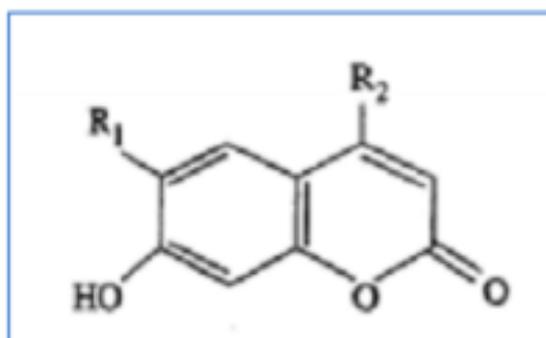


Figure16 : Structure chimique de coumarine benso α -pyrone (Garabeth *et al.*, 2007).

II.3.1.6. Les terpènes

Les terpénoïdes constituent une famille de composés largement répandues dans le règne végétal. Leur particularité structurale la plus importante est la présence dans leurs squelettes d'une unité isoprénique à 5 atomes de carbones (C₅ H₈) (Lamartiet *al.*, 1994). Ils sont des

activités biologiques et pharmacologiques variées : anti-inflammatoire, antivirus, analgésiques, antibactériennes et antifongiques (**bisoliet al., 2008 ; Bruneton, 2009**).

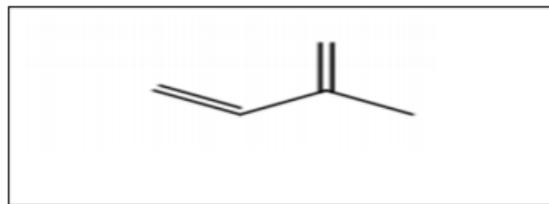


Figure17 : Molécule d'isoprène. (**Muanda, 2010**)

Le nombre d'unités isopréniques définit les différentes classes de terpènes : monoterpènes (C10), sesquiterpènes (C15), diterpènes (C20), sesterterpènes (C25), triterpènes (C30) et tétraterpènes (C40). Les terpènes simples en C10 et C15 sont certainement apparus tardivement au cours de l'évolution et caractérisent les plantes vasculaires ayant développé des appareils sécréteurs (**Krief, 2003**).

II.4.1.7. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont d'origine naturelle, le plus souvent végétale. Ce sont des substances organiques azotés et basiques, doués, à faible dose, de propriétés pharmacologiques marquées. A l'état naturel, ils sont généralement salifiés par les acides organiques (tratrates,maliates,...) ou combinés à des tanins (**Bruneton, 2009**).

D'un point de vue biologique, les alcaloïdes présentent diverses activités à faible dose, analgésiques (morphine), anesthésiques locaux (cocaïne), antibactérienne, anticancéreuse... (**Bruneton, 2009 ; Hocquemiller et al., 1982**). Ils exercent une large gamme d'activités antidiabétiques à travers différents mécanismes (**Switi et al., 2014**).

Il existe trois classes d'alcaloïdes : (selon que : l'atome d'azote est intégré ou non dans l'hétérocycle, et selon le précurseur des alcaloïdes).

-**Les vrais alcaloïdes** : sont bio synthétisés à partir des acides aminés et l'atome d'azote est incluse dans l'hétérocycle.

-**Les Pseudo-alcaloïdes** : représentent les mêmes caractéristiques que les vrais alcaloïdes, mais ne sont pas dérivés des acides aminés.

-Les **Proto-alcaloïdes** : l'atome d'azote n'est pas incluse dans l'hétérocycle et ils ne sont pas synthétisés à partir des acides aminés (Bruneton, 1999).

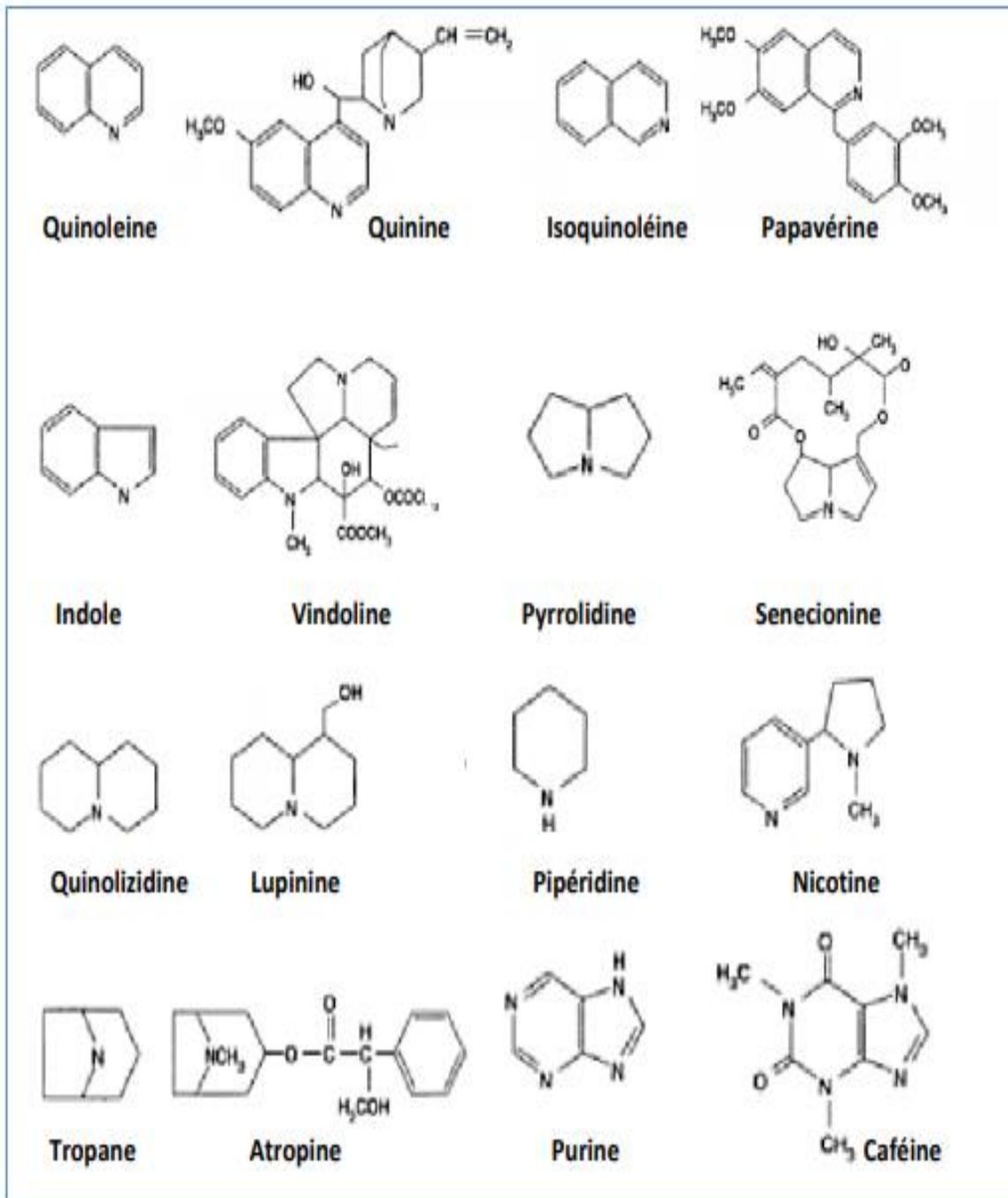


Figure 18 : Classes et exemples d'alcaloïdes (William, 2003).

Chapitre III : Activités biologiques

III.1. Activité anti-inflammatoire

III.1.1. L'inflammation

L'inflammation est la réponse de l'organisme à une agression ayant pour origine des éléments physiques : chaleur, froid, rayonnements ionisants... ou des éléments solides exogènes ou endogènes : pathogènes microbiens, piqûre d'insecte, produits chimiques ou biologiques, composés issus de la réaction immunitaire (complexes immuns, anticorps, cytotoxiques, cytokines...) (**Rousselet *et al.*, 2005**)

L'inflammation est l'un des mécanismes mis en jeu pour favoriser l'élimination de l'infection et/ou la réparation des tissus lésés. C'est un processus véhiculé par des cellules dites inflammatoires telles que les macrophages et les neutrophiles mais aussi par les cellules stromales et endothéliales (**Geng , 2003**) . C'est une réaction coordonnée par tout un réseau complexe de cytokines/chémokines possédant parfois des actions redondantes ou opposées (**Ben-Baruch, 2006**)

Les causes de la réaction inflammatoire sont multiples et représentent les agents pathogènes. Ces causes déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont déclencher l'inflammation :

- **Infection** : contamination par des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons)
- **Agents physiques** : traumatisme, chaleur, froid, radiations.
- **Agents chimiques** : caustiques, toxines, venins ; corps étrangers : exogènes ou endogènes.
- **Défaut de vascularisation** : réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie.
- **Agression dysimmunitaire** : (anomalie de la réponse immunitaire, allergies, autoimmunité) (**Eming *et al.*, 2007**)

L'inflammation est classée en deux catégories selon la durée et la cinétique du processus inflammatoires :

III.1.1.1. Inflammation aiguë

De courte durée (quelques jours à quelques semaines) et qui se termine par l'élimination du stimulus nocif et par la réparation du tissu lésé (**Dallegrì et Ottonello, 1997**).

L'inflammation aiguë est la réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur, elle est caractérisée par des phénomènes vasculoexsudatifs intenses, par une forte présence des polymorphonucléaires au niveau du foyer inflammatoire (**Dallegrì et Ottonello, 1997 ; Whyte, 2000**). Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (**Botting, 2000**).

Les étapes de la réponse inflammatoire aiguë sont toujours les mêmes quelque soient le stimulus inflammatoire et le tissu enflammé (Figure 21). Des modifications vasculaires, telles que l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire apparaissent au niveau du tissu enflammé.

Cette augmentation de la perméabilité permet au liquide plasmatique de s'échapper vers le milieu extravasculaire, phénomène connu sous le terme d'exsudation plasmatique. Ces modifications vasculaires permettent le recrutement des leucocytes dans le milieu extravasculaire qui se déplacent en suite vers le site inflammatoire. Ces leucocytes détruisent et éliminent les stimuli nocifs qui s'y présentent, laissant place à la réparation du tissu endommagé (**Rankin, 2004**).

L'agression cause des lésions tissulaires et vasculaires, ce qui entraîne la libération de médiateurs chimiques tel que l'histamine et le PAF. Ces médiateurs provoquent la vasodilatation et augmentent la perméabilité vasculaire engendrant l'exsudation plasmatique et un œdème local. Les neutrophiles adhèrent en suite à la paroi vasculaire et la traversent pour migrer vers le site de l'inflammation (**Regnault, 1992**).

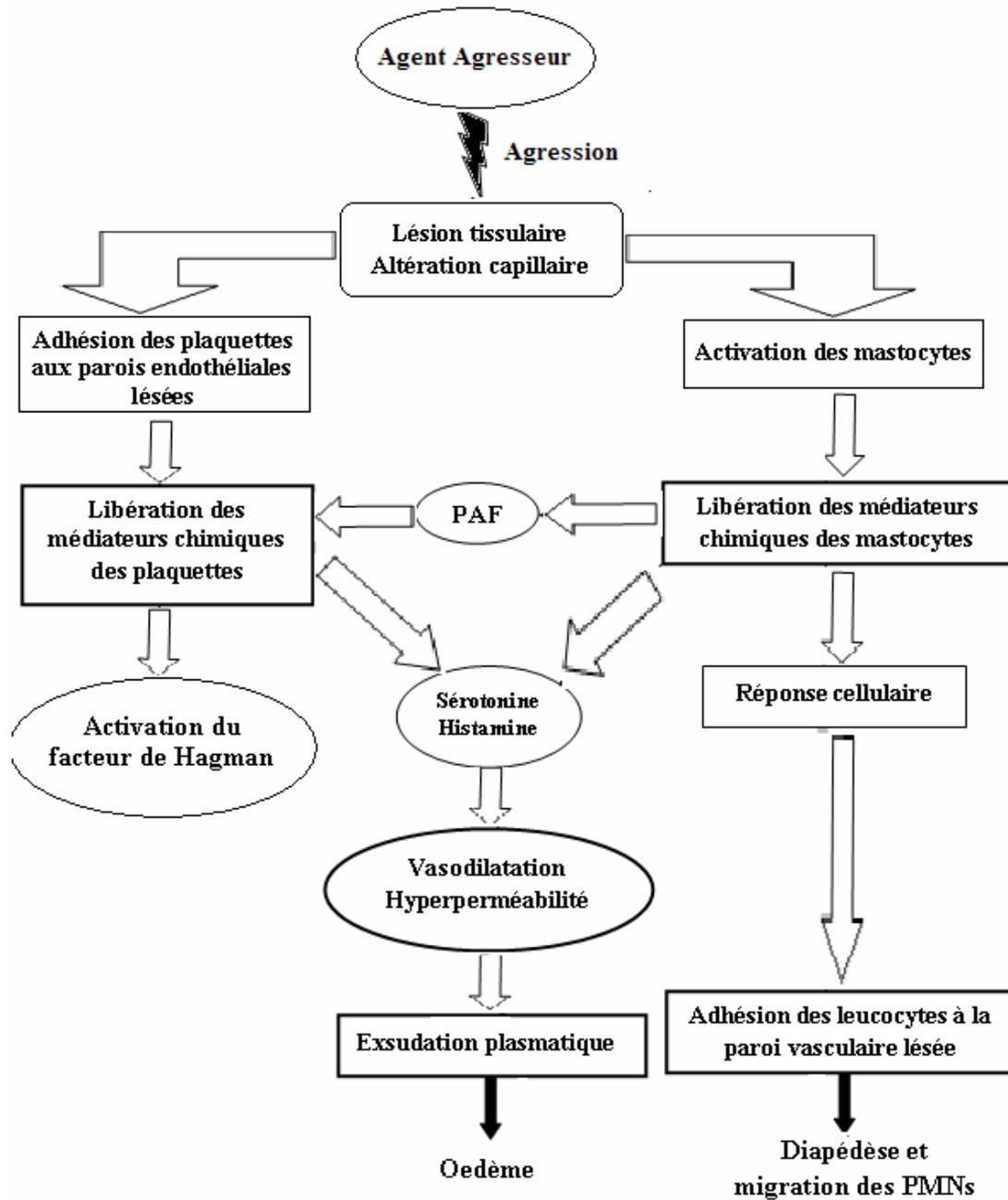


Figure 19: Déroulement du processus inflammatoire. (Regnault, 1992)

L'inflammation aiguë se déroule en trois phases : la phase vasculaire, la phase cellulaire et la phase de réparation.

a- La phase vasculaire

La phase vasculaire est caractérisée par la tétrade classique (douleur, rougeur, chaleur et tuméfaction) qui correspond à l'installation de deux phénomènes, la congestion et l'œdème.

Cette réaction vasculaire est immédiate, quelques secondes apparaît la rougeur associée à la douleur qui est attribuée à la congestion (**Giraudet *et al.*, 1984 ; Regnault, 1992**).

Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste à une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans le site inflammatoire. La congestion est déclenchée par l'action de médiateurs chimiques (**Giraudet *et al.*, 1984**).

La paroi vasculaire qui devient ainsi perméable, laisse échapper du liquide plasmatique dans le milieu interstitiel, causant ainsi un enflamment local (**Giraudet *et al.*, 1984**). Ce liquide, connu sous le terme d'exsudat est riche en médiateurs inflammatoires, anticorps, composants du complément et en différentes protéines plasmatiques. Ainsi, cette exsudation plasmatique contribue à enrichir le milieu extravasculaire en facteurs destinés à entretenir et à amplifier la réponse inflammatoire (**Regnault, 1992**).

Sous l'influence des différentes substances libérées dans le foyer inflammatoire (histamine, sérotonine et interleukine-1), les cellules endothéliales modifient leur cytosquelette, ce qui leur permet de se rétracter, donnant lieu à de fines ouvertures intercellulaires (**Rankin, 2004**).

Le passage de l'exsudat riche en médiateurs vers le site enflammé induit un œdème. Qui est cliniquement caractérisé par un gonflement des tissus (**Regnault, 1992**).

Les modifications vasculaires, permettent la migration des leucocytes hors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel et déclenche alors la phase cellulaire (**Witko-sarsat *et al.*, 2000**).

b- la phase cellulaire

Les polynucléaires sont les premières cellules qui migrent vers le site enflammé, pendant les 6 à 24 premières heures, puis un peu plus tard en 24 à 48 heures les monocytes et les lymphocytes sont recrutés. La marginalisation des cellules sur le site enflammé se fait en une trentaine de minutes. Lesquels sont adhérents le long des cellules endothéliales. (**Wagner et Roth, 2000**).

Ce contact entre les cellules endothéliales et les cellules migratrices rendu possible par l'expression de molécules adhésives, sous l'influence des médiateurs inflammatoires initiaux aussi bien à la surface des cellules endothéliales qu'à la surface des leucocytes (**Wagner et Roth, 2000 ; Rankin, 2004**).

Des interactions additionnelles avec d'autres médiateurs tels que le PAF (Platelet Activated Factor), le TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) ou les lipopolysaccharides, augmentent l'adhésivité de la paroi vasculaire. Ces médiateurs induisent l'expression de nouvelles molécules de surface conduisant à l'adhésion ferme des cellules (**Dallegrì et Ottonello, 1997**).

Une fois adhérentes, les cellules migrent vers le milieu extravasculaire à travers les ouvertures initialement établies entre les cellules endothéliales (**Rankin, 2004**).

Elles se déplacent alors directement vers l'agent causal de l'inflammation, guidées par un gradient de concentrations de substances dites chimio attractantes. Ces substances peuvent être libérées par l'agent infectieux, les cellules endommagées, les cellules endothéliales et par les leucocytes déjà présents dans le foyer inflammatoire (**Wagner et Roth, 2000**) (figure 22).

Arrivés au niveau du site inflammatoire, la phagocytose et la libération de différentes enzymes hydrolytiques (protéase, élastase et decollagénase...etc) des polynucléaires permettent la destruction de l'agent pathogène. Cependant, les macrophages permettent le nettoyage du foyer inflammatoire et l'élimination des débris cellulaires et tissulaires (**Diegelmann et Evans, 2004**)

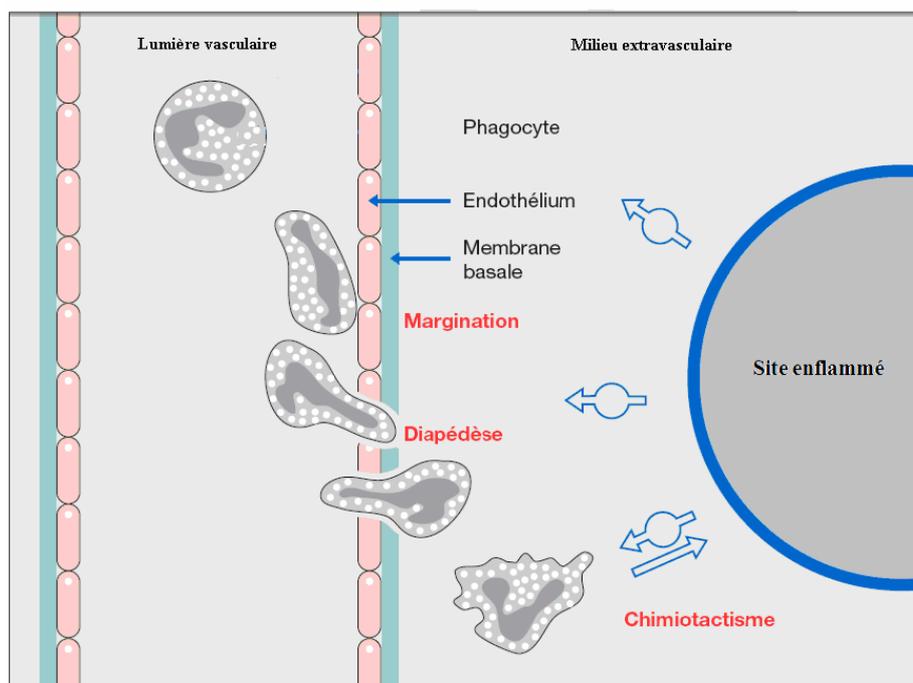


Figure 20 : Principales étapes de l'extravasation du PMN et de sa migration vers le site inflammatoire. (**Janeway et al., 2001**).

Cette migration est élicitée par des interactions adhésives entre les neutrophiles et les cellules endothéliales et guidée par un gradient de concentrations de substances chimio attractantes (**Janeway *et al.*, 2001**).

c- La phase de réparation

Cette dernière sera plus ou moins importante et son intensité est liée au degré de destruction cellulaire. Les macrophages ne complètent pas seulement l'action des polynucléaires neutrophiles, mais également jouent un rôle de présentateurs de l'antigène et de réparateurs. Il s'agit d'une régénérescence due à des molécules comme les cytokines et les médiateurs dont le rôle est parfaitement prédestiné.

Au début, ce sont les cellules endothéliales qui vont réparer l'endothélium. Ceci est dû à diverses molécules telles que la collagénase I ou III, lesquelles agissent sur le stroma cellulaire. Si la destruction est plus importante, non seulement les macrophages vont participer à l'angiogénèse, bientôt remplacés par les fibroblastes, ces derniers produisant la fibronectine, la laminine et du collagène est l'élément clef de reconstruction. Dans la réaction aigue, les vaisseaux reconstruits, feront que cette dernière va s'arrêter (**Botting, 2000**).

Tableau 7: Différents leucocytes intervenant au cours de la réponse inflammatoire
(Botting, 2000 ; Rankin, 2004)

Type cellulaire	Fonction basique
Neutrophiles	Migrent vers le tissu extravasculaire, ont des propriétés phagocytaires et sont activés par des chimioattractants dans le site de l'agression.
Mastocytes	Cellules phagocytaires, résidentes dans les tissus de connexions et dans les muqueuses. Libèrent de médiateurs inflammatoires (essentiellement anaphylactiques).
Basophiles	Morphologiquement similaires aux mastocytes. Migrent vers le tissu extravasculaire et ont des propriétés phagocytaires. Interviennent dans les réactions allergiques.
Eosinophiles	Migrent vers le tissu extravasculaire où ils peuvent survivre plusieurs semaines. Ils ont des propriétés phagocytaires et interviennent dans les infections parasitaires.
Plaquettes	Source initiales de médiateurs inflammatoires et interviennent aussi dans la cascade de coagulation.
Monocytes	Se différentient en macrophages tissulaires, dans le foie, les poumons... où ils peuvent y survivre pendant des années. Ce sont de puissants phagocytes, ils sont impliqués dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et B et dans la libération des médiateurs inflammatoires.

III.1.1.2. Inflammation chronique

Qui échappe au contrôle physiologique conduisant ainsi à la persistance des stimuli inflammatoires. En effet, la réponse inflammatoire chronique peut durer plusieurs mois, voir même des années. La chronicité de la réponse inflammatoire est ainsi la base de nombreuses pathologies, telles que l'arthrite rhumatoïde, l'emphysème pulmonaire et la goutte. **(Regnault, 1992 ; Anzai *et al.*, 2004 ; Blake *et al.*, 2000).**

La persistance de la réaction inflammatoire et la perturbation de son contrôle physiologique conduisent à la chronicité de l'inflammation **(Blake *et al.*, 2000)**. En effet, une infiltration excessive des leucocytes au niveau du site inflammatoire et une mauvaise élimination de l'agent causal de l'inflammation sont à l'origine du développement de l'inflammation chronique **(Rankin, 2004)**.

L'inflammation chronique est également provoquée dans le cas de certaines maladies auto-immunes, où des antigènes du soit activent continuellement le système immunitaire. La réponse inflammatoire chronique est ainsi caractérisée par une longue durée **(Anzai *et al.*, 2004)**. C'est ce qui arrive dans les crises de la goutte par exemple, causées par le dépôt de cristaux d'urate dans les tissus.

La présence de ces cristaux attire les neutrophiles qui les phagocytent. Étant résistants à l'action des enzymes lysosomiales, les neutrophiles n'arrivent pas à s'en débarrasser et les rejettent avec leurs enzymes dans les tissus environnants. Ce qui conduit au recrutement de nouveaux leucocytes, essentiellement les macrophages et les lymphocytes et amplifie la réponse inflammatoire qui devient chronique **(Regnault, 1992)**.

III.1.2. Le système immunitaire

III.1.2.1. Système immunitaire inné

Les organismes vivants multicellulaires ont développé des mécanismes de défense contre les agressions. Parmi ces mécanismes, l'immunité innée ou naturelle constitue la première et la plus importante ligne de défense de l'organisme. En effet, chez les organismes métazoaires, à l'exception des vertébrés, elle représente l'unique moyen de défense. Seuls les organismes plus évolués ont développé une immunité adaptée. L'immunité innée est donc le point de départ de la réaction immunitaire globale qui mènera ultimement à l'élimination du pathogène. **(Beutler, 2004)**

La réponse immunitaire innée est la plus souvent déclenchée lors d'une infection ou au cours d'une blessure par exemple. Parmi nos mécanismes de défense naturels pour faire face à ce

type d'agression, on compte: 1) une barrière anatomique intacte comme les muqueuses et la peau; 2) une augmentation de la température du corps; 3) le pH acide sur la peau et dans notre estomac qui est défavorable à la croissance d'une majorité de microorganismes.

Ces mécanismes sont très efficaces mais peuvent s'avérer insuffisants lorsque le tissu est infecté suite à une lésion. D'autres causes, comme des traumatismes internes ou les allergies peuvent induire des réactions inflammatoires sans présence d'infection. La figure suivante résume l'immunité innée et ses principales composantes. (Rabb, 2002)

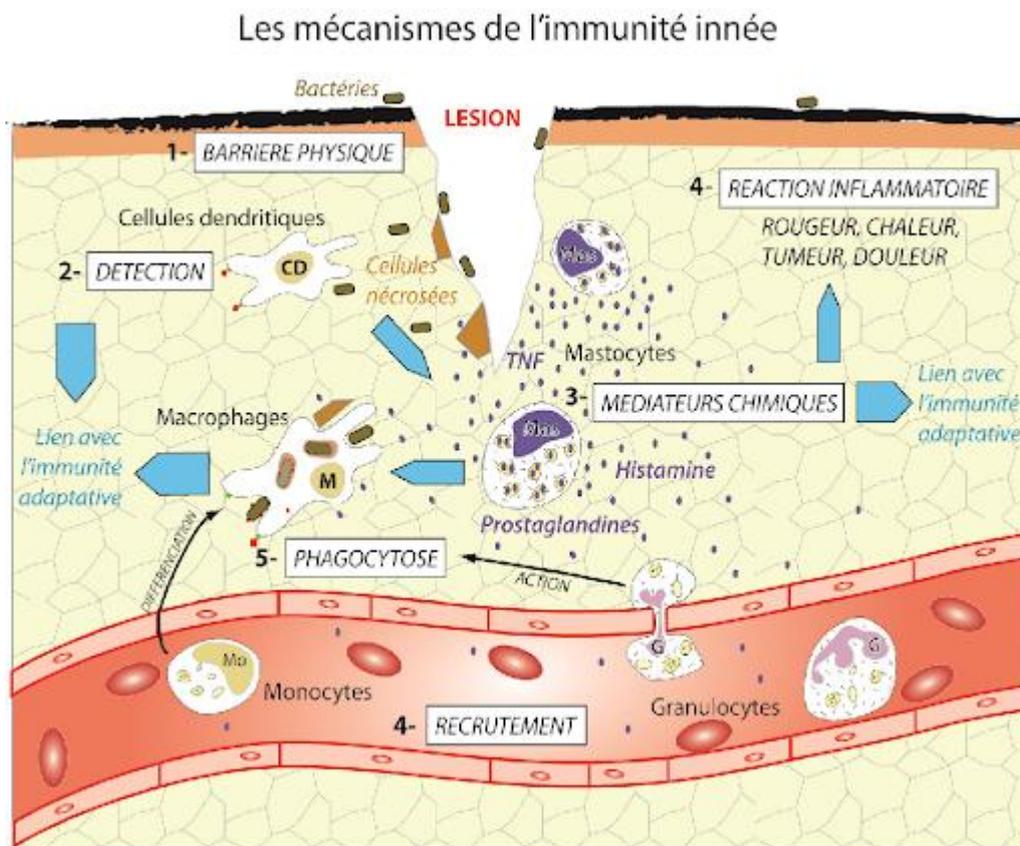


Figure 21 : Résumé de l'immunité innée. (Site 11)

III.1.2.2. Système immunitaire adapté

Lorsque les mécanismes de défense non spécifiques ne sont pas suffisants, un autre volet de l'immunité entre en interaction très étroite avec l'immunité innée. Les macrophages et les cellules dendritiques, particulièrement, sont essentiels pour activer l'immunité adaptée. Cette dernière agit par l'intermédiaire de cellules spécialisées, les lymphocytes B et T. Les lymphocytes eux-mêmes se divisent en T auxiliaires CD4+ (Th) et T cytotoxiques CD8+ (Tc) et T régulateurs (Treg).

La réponse adaptée se distingue de la réponse innée par une haute spécificité de reconnaissance ainsi qu'une capacité de mémoire lors d'infections subséquentes. En effet, les lymphocytes T qui ont déjà été activés lors d'une infection précédente resteront dans la circulation plusieurs années. Lors d'infections subséquentes par les mêmes antigènes, ces lymphocytes pourront s'activer de façon plus rapide que leur contrepartie naïve. (**Goldsby *et al.*, 2001**)

Les cellules B peuvent reconnaître directement un antigène via leur anticorps membranaire. Lorsqu'elles rencontrent leur cible, elles s'activent et se divisent en deux populations qui donneront les cellules sécrétrices d'anticorps, les plasmocytes, et des cellules B à mémoire qui se réactiveront plus rapidement dans l'éventualité d'une seconde rencontre avec le même antigène. Les plasmocytes élaborent et sécrètent les anticorps. Ces derniers sont des protéines de haut poids moléculaire capables de reconnaître une cible (antigène) spécifique et ce, à travers les milliers présents sur une seule cellule étrangère. Ces anticorps seront libérés dans la circulation et pourront favoriser l'élimination des pathogènes de plusieurs façons :

- **Neutralisation** : en se liant au pathogène, ils peuvent empêcher son entrée dans les cellules.
- **Opsonisation** : ils favorisent la phagocytose en agissant comme des récepteurs pour les macrophages.
- **Activation du complément** : les anticorps sont capables d'activer des enzymes lytiques circulant normalement sous forme inactive dans le sang et les tissus. (**Goldsby *et al.*, 2001**)

La biologie des cellules T est différente par rapport à celle des cellules B dans la mesure où ces cellules ne peuvent pas s'activer directement en rencontrant un pathogène. En effet, leurs récepteurs membranaires ne sont pas des anticorps à proprement parler comme les cellules B. Leur activation requiert l'action de cellules présentatrices d'antigènes (APC) (**Goldsby *et al.*, 2001**)

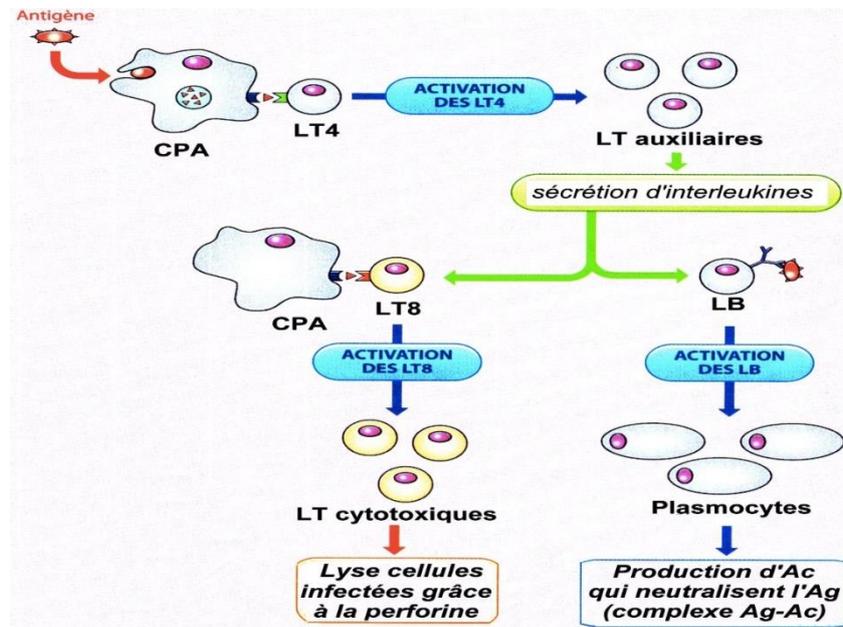


Figure 22 : Résumé de l'immunité adaptatif. (Site 11)

III.1.3. L'activité anti-inflammatoire

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui antagonisent les processus inflammatoires. A côté des analgésiques antipyrétiques tels que l'acide, acétylsalicylique (Aspirine) doués à forte dose ou à doses continues, de propriétés anti inflammatoires (Mohr *et al.* , 2001).

Les anti-inflammatoires sont répartis en deux grands groupes :

a- Anti-inflammatoires-non-stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été utilisés avec succès pour le soulagement de la douleur, la fièvre et l'inflammation depuis plus de 3000 ans et ils sont toujours utilisés quotidiennement par des millions de patients à travers le monde. Ce sont des médicaments à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils présentent une grande hétérogénéité chimique mais ils ont en commun l'inhibition non sélective de l'enzyme cyclo-oxygénase (Bidaut-Russel, 2001).

b- Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol. Ils représentent le traitement le plus efficace

utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'asthme, l'arthrite-rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immune (**PayneetAdcock,2001**)

Le *P. guajava* a été employé traditionnellement contre des perturbations gastro intestinales et des maux respiratoires. L'inhibition de la lipoxygénase par l'huile essentielle des feuilles expliquent rationnellement leur utilisation pharmacologique sous forme d'inhalation d'améliorer plusieurs maux supérieurs de région respiratoire liés à l'inflammation. (**El-Ahmady et al., 2013**)

III.2. Activité antidiabétique

III.2.1. Généralités sur le diabète

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le terme « diabète » comme étant un trouble métabolique à l'étiologie multiple, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines dues à des désordres dans la sécrétion et/ou l'action de l'insuline (insulinorésistance) (**HAS,2014 ;ORS, 2015**).

Selon l'OMS, l'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang. On dit qu'une personne est diabétique quand son taux de glucose dans le sang (ou glycémie), à jeun, est supérieure à 1.26 g/L ou 7 mmol/L.

Les symptômes du diabète sucré sont caractéristiques et se manifestent par une polyurie, une polydipsie, un amaigrissement, et parfois par une polyphagie et des troubles Partie bibliographique 4 de la vision (**ADA, 2014**).

Le diabète est une « pandémie mondiale » qui constitue une cause majeure de cécité : près de 2% des sujets deviennent aveugles et environ 10% présentent des atteintes visuelles graves, d'insuffisance rénale :10 à 20% des diabétiques, d'accidents cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux : 50% des diabétiques meurent d'une maladie cardio-vasculaire et d'amputation des membres inférieurs (**Vanderwood et al,2010 ; Géraldine, 2015**).

Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), l'épidémie mondiale du diabète a explosé pour toucher en 2013, 382 millions de personnes, soit 8,3 % de la population adulte. Si cette tendance se poursuit, 550 millions de personnes environ, soit un adulte sur 10, seront atteintes de diabète d'ici 2030, ce qui représente près de 10 millions de nouveaux cas par an.

Notons de plus que la proportion de personnes atteintes du diabète mais non diagnostiquées est estimé à près de 46% soit environ 175 millions. . L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7ème cause de décès dans le monde (**OMS, 2018**).

En Algérie, le nombre de diabétiques adultes calculé en 2010 est de 1.63 millions avec une prévalence de 8.5%, ce nombre est estimé d'augmenter à 2.85 millions avec une prévalence de 9.4% en 2030 (**Shaw et al., 2010**)

III.2.2. Classification du Diabète

La classification adaptée par l'OMS et l'AAD, est basée sur deux critères, les stades cliniques et l'étiologie du diabète sucré, nous distinguons ainsi le diabète de type1 (A : auto-immun et B : idiopathique), le diabète de type 2 :des« diabètes autres types» et le diabète gestationnel (**ADA, 2014**).

III.2.2.1. Diabète de Type 1

Le diabète de type1(DT1) est représenté par 5-10% des diabétiques (**ADA, 2014**). Anciennement appelé diabète insulino-dépendant (DID) ou encore juvénile car il touche le plus souvent l'enfant et l'adulte jeune de moins de 35 ans (**Zerguini, 2008**).

C'est une maladie auto-immune (90% des cas), qui résulte de la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, cette destruction conduit à une carence quasi complète d'insuline et par conséquence, une augmentation de la glycémie sanguine (**Zerriouh, 2015**).

Les causes de ce processus destructeur ne sont pas totalement comprises, mais une susceptibilité génétique combinée à des facteurs déclencheurs environnementaux, tels qu'une infection virale, des toxines ou certains facteurs alimentaires, est impliquée (**FID, 2017**).

Elle est diagnostiquée par une glycémie élevée ainsi que par la présence d'auto-anticorps (contre les îlots pancréatiques et contre l'insuline) dans la circulation sanguine ,Le diagnostic de la maladie doit se faire rapidement pour débiter l'insulinothérapie (injection d'insuline exogène) et préserver le maximum et le plus longtemps possible, le peu de cellules β restantes intactes (**Spinass, 2001**) .

Les symptômes de diabète de type1 sont les suivants : excrétion excessive d'urine (polyurie), sensation de soif (polydipsie), faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue. Ces symptômes peuvent apparaître brutalement (**Selles, 2012**).

III.2.2.2. Diabète de Type 2

Le diabète de type 2 est plus fréquent, et compte pour 90-95 % des diabétiques (ADA, 2014). Il est souvent appelé diabète adulte ou insulino-indépendant, affecte habituellement les adultes âgés de plus de 40 ans. Par contre, de plus en plus de jeunes enfants ayant un surplus de poids en souffrent également (Kaplan, 2006).

Il est donc considéré comme le résultat de facteurs liés au mode de vie (stress, sédentarité...) ainsi que de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. L'émergence de la recherche génétique a permis de mettre en évidence des corrélations entre certains marqueurs génétiques et le risque de diabète (gènes de prédisposition) (ADA, 2008).

Le diabète de type 2 est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de la sécrétion d'insuline. Son apparition est lente : il peut évoluer avec un degré d'hyperglycémie suffisant pour engendrer des atteintes organiques et fonctionnelles dans de nombreux tissus mais sans symptôme clinique et donc sans diagnostic pendant plusieurs années (Monnier, 2010).

Classiquement, le diabète de type 2 évolue naturellement en 3 étapes :

- Une étape de pré diabète qui se caractérise par des anomalies de la glycorégulation avec une glycémie à jeun supérieure à la normale mais inférieure à 1,26 g/l [7,0 mmol/l]
- Une phase infra clinique asymptomatique, relativement longue (\approx 10 ans)
- Une phase clinique avec symptômes et complications chroniques (Romli, 2016)

Partie

expérimentale

Matériel et méthodes

I. Étude phytochimique

I.1. Matériel végétal

On a travaillé sur l'extrait butanolique des feuilles du goyavier (*Psidium guajava* L.). Les feuilles ont été collectées en mai 2018. On a cueilli les feuilles fraîches d'un arbre planté au niveau du jardin botanique de l'ancienne école d'agriculture de Skikda depuis 1952.

On a utilisé directement l'extrait sec, en poudre, qui a été conservé à 4°C. Cet extrait a été obtenu après l'affrontement de la phase aqueuse avec le butanol et séchage à l'évaporateur rotatif.

I.2. Criblage phytochimique

Cette partie du travail a été réalisée au niveau du laboratoire de recherche de Biochimie Appliquée de l'université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Le criblage phytochimique est une analyse qualitative basée sur des réactions de colorations et/ ou de précipitations par des réactifs spécifiques. C'est l'un des outils indispensables qui permet de déceler la présence des différents groupes des phytocomposés dans une plante donnée. C'est ainsi que ces plantes investiguées sont passées au screening phytochimique en se référant aux techniques décrites dans les travaux de **Sofowora (1982)**.

I.2.1. Détection des Polyphénols

La réaction au chlorure ferrique (FeCl_3) a permis de caractériser les polyphénols. A 2 ml d'infusé à 5 % de poudre végétale on ajoute 2 gouttes de solution alcoolique de FeCl_3 à 2%. L'apparition d'une coloration bleue noirâtre ou verte plus ou moins foncée fut le signe de la présence de polyphénols (**Bruneton, 2009**).

I.2.2. Criblage des flavonoïdes

1ml de chaque extrait a été traité par quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré et quelques tournures de magnésium, l'apparition d'une coloration rouge, orange ou jaune indique la présence des flavonoïdes (**Malec et Pomilio, 2003**).

I.2.3. Criblage des Anthocyanes

Les anthocyanes constituent une classe de flavonoïdes responsables de la coloration rouge et violette de nombreux fruits, fleurs et certaines feuilles.

Un large répertoire de couleurs dans la gamme rouge bleu est disponible pour les anthocyanines en raison de leur complexation avec d'autres polyphénols et ions métalliques. Les anthocyanes ont été mises en évidence via le protocole suivant :

2,5 ml de l'extrait aqueux sont ajoutés à 1 ml de HCl à 20%, une coloration rose- rouge s'accroît ; puis l'ajout de 5 ml de NH₄OH fait virer la solution au bleu violacé indiquant ainsi la présence d'anthocyanes.

En solution avec l'acide chlorhydrique et l'ammoniac à 50%, les anthocyanes se colorent en rouge violacé. (**Badiaga, 2011**).

I.2.4. Criblage des Tanins

100 mg d'extrait hydro-méthanolique sont dissout dans 25ml de l'eau distillée chaude puis additionner de trois à quatre gouttes de Na Cl 10 %. La solution ainsi obtenue est filtrée, le filtrat est ensuite réparti dans quatre tubes à essai le 4ème tube servant de témoin :

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

Tube 2 : addition de quatre à cinq gouttes de gélatine salée (gélatine 1% +Na Cl 10%)

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

Tube 3 : addition de quatre à cinq gouttes de Fe Cl₃1%.

- ✓ La couleur vire au bleu noir en présence de tanins galliques et au brun verdâtre en présence de tanins catéchiqes.
- ✓ Bleu-vert ou vert noir est dû aux tanins du type catéchols.
- ✓ Noir bleuâtre signifie la présence de tanins de type pyrogallols.
- ✓ Une réaction négative à la salée accompagnée d'une coloration verte ou bleu noir avec FeCl₃ ; sont dues à la présence de deux types de composés phénoliques. (**Rizk, 1982**)

I.3. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Cette partie du travail a été réalisée au niveau du laboratoire pédagogique de Biochimie de l'université des Frères Mentouri, Constantine 1.

La chromatographie sur couche mince est à la fois une méthode de séparation et d'identification de divers constituant d'un mélange (**Mrouf, 2002**). Elle est essentiellement une chromatographie liquide exécutée sur une couche de particule d'une substance polymérisée immobilisée sur un support planaire (**Yrjonen, 2004**).

La chromatographie sur couche mince est une méthode simple et rapide qui permet de suivre l'évolution d'une réaction ou de tester la pureté de composés organique (**Djamel et Aggoune, 2012**).

I.3.1. Principe de la technique

Le principe de la chromatographie repose sur la répartition des solutés entre l'absorbant fixe et la phase liquide mobile chaque un des solutés est soumis à une force de rétention par adsorption et une force d'entraînement par la phase mobile.

Les substances peuvent être identifiées en calculant la valeur RF qui peut être comparée à celle de la littérature ou à celles des étalons. La migration dépend de leur nature et leur polarité et celle de la phase mobile.

RF= Distance parcourue par la soluté / Distance parcourue par solvant).

Tableau 8 : Flavonoïdes et leurs RF .

Substances	RF
Polyhydroxyflavines	0.00-0.25
Oligohydroxy Oligométhoxyflavones	0.3-0.5
Flavonones Flavonoles Méthoxyflavones	0.5-0.75

I.3.2. Mode opératoire

I.3.2.1. Préparation de la phase mobile

la phase mobile (éluant) est constituée par mélange des solvants organique. L'éluion commence avec des solvants peu polaire puis poursuivie par des solvants plus polaire (**Burgot .G, Burgot .J, 2011**).

Il existe plusieurs systèmes solvants, nous avons choisis le système solvant : **Butanol/Acide acétique/H₂O (20/5/25 ; v/v/v).**

On a préparé un volume de 300 ml de la phase mobile. On a versé le mélange dans une cuve chromatographique en verre, qu'on ferme bien.



Figure 23 : Les différents solvants utilisés



Figure 24 : Cuve bien fermée

I.3.2.2. Phase stationnaire

C'est une couche d'adsorbant étalé uniformément sur un support en aluminium ou en verre de dimensions variables (généralement 20 x 20 cm, 20 x 10 cm) avec une épaisseur comprise entre 0.5 et 2 mm. La chromatographie sur couche mince a été réalisée sur une plaque d'aluminium commerciale recouverte de gel de silice : 60G ; 20x20cm et 0.5cmd'épaisseur.

I.3.2.3. Le dépôt de l'échantillon

Le dépôt de l'échantillon est appliqué linéairement point par point avec une pipette capillaire en verre à usage unique. Le capillaire doit être posé perpendiculaire et prudemment sur la plaque pour ne pas gratter le gel. Nous avons effectué plusieurs dépôts du même échantillon en même endroit pour concentrer la tache déposée.



Figure 25 : Dépôt de l'échantillon.

I.3.2.4. Développement de la chromatographie

La plaque est déposée verticalement dans la phase mobile constituée, comme indiqué auparavant, par un ou plusieurs solvants organiques. Pour une bonne élution, la cuve contenant le solvant d'élution doit être saturée en vapeur, le solvant monte par capillarité, et les différents constituants de l'échantillon déposé migrent avec des vitesses différentes.

Lorsque la position du front du solvant arrive à environ 1 cm de extrémité supérieur, la plaque est retirée, le niveau du solvant est tracé par un trait fin, puis la plaque est séchée à l'air libre, marqué les taches saillants avec un crayon.

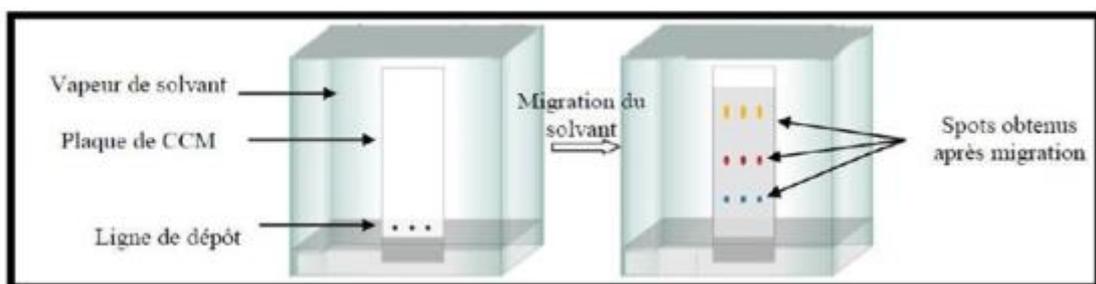


Figure 26 : Migration des constituants de l'extrait lors d'une CCM analytique
(Khalfallah, 2013)

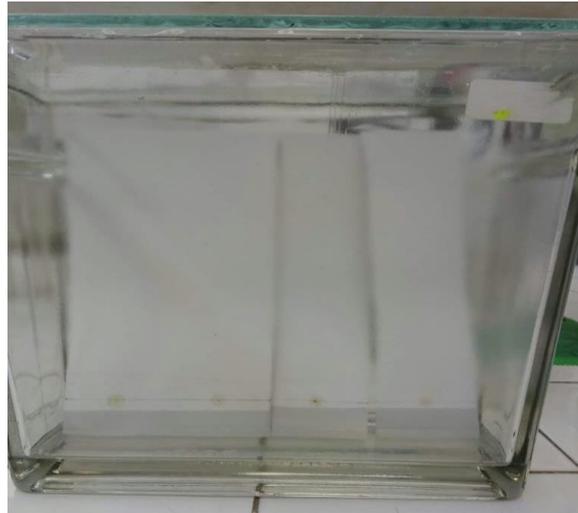


Figure 27 : Développement de la CCM.

I.3.2.5. Révélation

Si les composants sont colorés, leur séparation est facilement observable, dans le cas contraire la révélation peut se faire soit aux UV ou bien par des méthodes chimiques.

Nous avons utilisés la révélation par UV (à 250nm et à 365nm), ce qui permet d'observer les taches.

II. Évaluation *in-vivo* de l'activité anti-inflammatoire

Cette partie du travail a été réalisée au niveau du laboratoire de l'Animalerie de l'université des Frères Mentouri, Constantine 1.

II.1. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué de l'extrait butanolique sec des feuilles du goyavier (*Psidium guajava* L.)

II.2. Matériel animal

L'étude a été réalisée sur 12 rats mâles adultes de souche Wistar albinos, pesant entre 270 et 377 g. Ces animaux sont élevés au niveau de l'animalerie de l'université des frères Mentouri de Constantine 1.

Les rats sont pesés, marqués et logés dans des cages en polypropylène en 3 lots homogènes une semaine avant l'étude pour leur permettre une adaptation aux nouvelles conditions du milieu. Chaque lot est composé de 4 individus chacun. La litière utilisée est de la sciure de bois. La température ambiante était de 20 à 24°C, avec un cycle de 10/14 h (lumière/obscurité). Les rats disposaient d'un libre accès à la nourriture et à l'eau de robinet.



Figure 28 : Rats mâles de souche Wistar albinos.

II.3. Protocole expérimental

Pour mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire de l'extrait d'une plante, on utilise un modèle expérimental d'inflammation de la patte arrière des rats induit par le formaldéhyde 1% (Sen et Nag, 1991).

L'œdème est provoqué par l'injection dans l'aponévrose de la plante du pied d'une solution de formol à 1%, selon laquelle l'inflammation est induite 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 quatre souris ont été utilisés, ces souris ont été mises à jeun, 12 heures avant la période d'expérimentation (Epa *et al.*, 2015).



Figure 29 : Préparation du formol 1%.



Figure 30 : Injection du formol 1% dans l'aponévrose de la plante du pied.

- **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 1% dans la voûte plantaire de la patte droite du rat.
- **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 25mg/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.



Figure 31 : Injection des rats par voie intra-péritonéale.



Figure 32 : L'anti-inflammatoire (Diclofenac).



Figure 33 : Extrait butanolique des feuilles de *Psidium guajava* L.

II.4. Mesure de l'activité anti-inflammatoire

II.4.1. Mesure de l'œdème

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 et 180 mn après injection du formol.



Avant l'injection



Mesure du diamètre

Figure 34: Mesure d'œdème.

II.4.2. Calcul du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (% AUG)

Le pourcentage d'augmentation (% AUG) de l'œdème est calculé par la formule suivante :

$$\%AUG = (D_n - D_0) \times 100 / D_0$$

D_n: Diamètre de la patte la ième heure après l'injection du formol.

D₀ : Diamètre de la patte avant l'injection du formol. (Mansori, 2015)

II.4.2. Calcul du pourcentage d'inhibition de l'œdème (% INH)

Le pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème est calculé par rapport au lot témoin. Il est obtenu par la formule suivante (Sezekely *et al.*, 1997).

$$\% INH = (\%AUG \text{ témoin} - \%AUG \text{ traité}) \times 100 / \%AUG \text{ témoin}$$

III. Évaluation *in vivo* de l'activité antidiabétique

Cette partie du travail a été réalisée au niveau du laboratoire de l'Animalerie de l'université des Frères Mentouri, Constantine 1.

III.1. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué de l'extrait butanolique sec des feuilles du goyavier (*Psidium guajava* L.)

III.2. Matériel animal

L'étude a été réalisée sur 12 rats mâles adultes de souche Wistar albinos, pesant entre 270 et 377 g. Ces animaux sont élevés au niveau de l'animalerie de l'université des frères Mentouri de Constantine 1.

Les rats sont pesés, marqués et logés dans des cages en polypropylène en 3 lots homogènes une semaine avant l'étude pour leur permettre une adaptation aux nouvelles conditions du milieu. Chaque lot est composé de 4 individus chacun. La litière utilisée est de la sciure de bois renouvelée 3 fois par semaine pour garder, le bon conditionnement hygiénique des souris.

La température ambiante était de 20 à 24°C, avec un cycle de 10/14 h (lumière/obscurité). Les rats disposaient d'un libre accès à la nourriture et à l'eau de robinet.

III.3. Test de tolérance au glucose (OGTT = Oral Glucose Tolérance Test)

III.3.1. Principe

Le test de tolérance au glucose par voie orale à index dérivé L'OGTT (ou Hyperglycémie Provoquée par voie Orale, HGPO) est un test simple, utilisé en routine clinique.

Après une nuit de jeûne, des échantillons de sang, pour détermination des concentrations de glucose et de l'insuline, sont prélevés à 0, 30, 60 et 120 minutes après une charge orale de glucose (75 g) chez l'humain.

La tolérance au glucose est reflétée par l'efficacité de l'organisme à faire diminuer la glycémie après une charge en glucose (**Choukem et Gautier, 2008**).

III.3.2. Protocole expérimental

III.3.2.1. Induction du glucose

Pour évaluer l'activité antidiabétique de l'extrait foliaire de *Psidium guajava* L, un diabète sucré similaire au diabète de type II a été induit par gavage d'une dose unique de glucose à raison de 2g/1000g de poids corporel aux rats mis à jeun pendant environ 16 heures.



Figure 35 : Gavage d'une dose unique de glucose (2g/1000g).

III.3.2.2. Test de tolérance

Le test de tolérance a été effectué sur 12 rats mâles normaux à jeun pendant la nuit (16 h).

Premièrement, la glycémie de tous les rats à jeun a été mesurée à partir du bout de la queue à «0 min» à l'aide d'un lecteur de glycémie (Accu-chek active, Roche) .

Ensuite, les rats ont été divisés en trois groupes (n = 4).

-Les rats du groupe I représentent les témoins, ils ont reçu une solution de NaCl (0.9%,10 ml/kg p.c.) avant 30 min de l'administration de glucose.

-Les rats du groupe II ont reçu une dose unique de médicament Bionorm (0.5 mg/kg) comme contrôle positif, avant 30 min de l'administration de glucose.

-Les rats du groupe III ont reçu des doses de 200 mg/kg de l'extrait foliaire de *Psidium guajava* L par voie intra péritonéale, avant 30 min de l'administration de glucose.

Après le prétraitement en eau physiologique, Bionorm et extrait foliaire, les rats ont ensuite reçu le glucose (2g/kg). La solution de glucose (40 g / 125 ml) a été administrée par gavage.

La concentration de glucose sanguin a été estimée à 30, 60 et 120 min.



Figure 36 : Injection des rats par voie intra-péritonéale.



Figure 37 : L'évaluation du taux glucose sanguin à l'aide d'un glucomètre et des bandelettes adaptées.

Résultats et discussion

I. Étude phytochimique

I.1. Criblage phytochimiques

Des tests phytochimiques ont été réalisés sur les l'extrait des feuilles de l'espèce étudiée (*Psidium guajava* L.), afin de caractériser les groupes de métabolites secondaires. Ces réactions sont basées sur des phénomènes de précipitation ou de coloration par des réactifs spécifiques.

I.1.1. Criblage des Flavonoïdes

L'apparition d'une couleur rouge intense dans l'extrait hydro-méthanolique des feuilles avec l'acide chlorhydrique concentré et du magnésium indique la présence des flavonoïdes (extrait fortement riche en flavonoïdes).



Figure 38: Résultats du criblage des flavonoïdes

I.1.2. Criblage des Anthocyanes

Le criblage phytochimique des anthocyanes (1) a révélé une forte concentration de ces molécules dans les feuilles de l'espèce *Psidium guajava* L. dans un milieu acide en présence de NaOH. Les mêmes tests ont révélé la présence d'une faible concentration en anthocyanes (2) dans un milieu basique en présence de gélatine 1% dans les feuilles de cette plante.

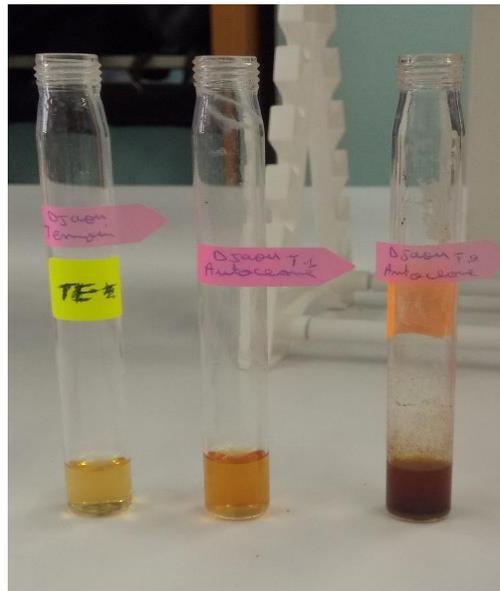


Figure 39: Résultats du criblage des anthocyanes

I.1.3. Criblage des Tanins

L'apparition d'une couleur vert noirâtre intense dans l'extrait hydro-méthanoliques des feuilles de *P. guajava* avec le $FeCl_3$ indique que les feuilles de cette plante sont riches en tanins catéchiques.

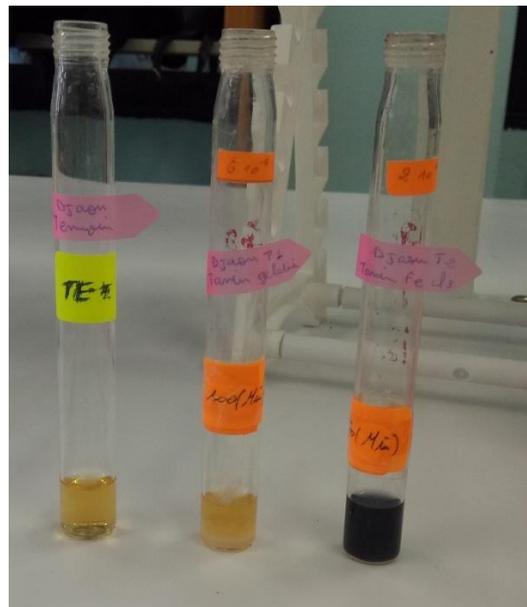


Figure 40: Résultats du criblage des tanins

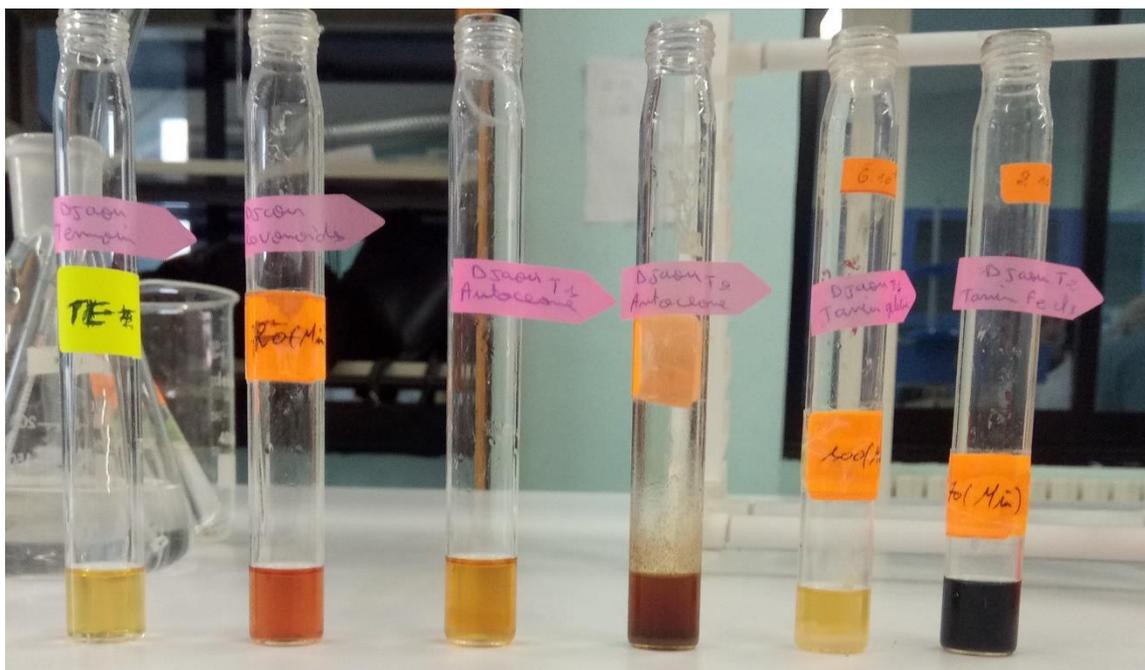


Figure 41 : Résultats du criblage phytochimique de l'extrait foliaire de *Psidium guajava* L.

Les résultats du criblage phytochimique sont reportés dans le **Tableau 1**, Il révèle la présence ou l'absence d'un groupe de métabolites secondaires.

Tableau 9 : Résultats des tests phytochimiques de *Psidium guajava* L.

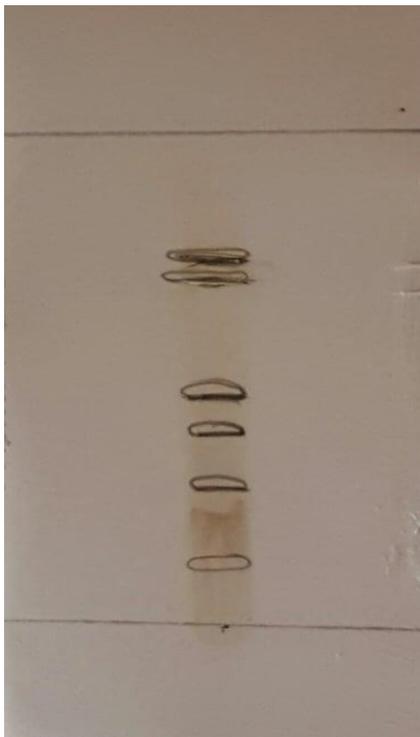
Composés Phénoliques	Flavonoïdes	Tanins galliques	Tanins catéchiques	Anthocyanes (1)	Anthocyanes (2)
<i>Psidium guajava</i>	+++	-	+++	+	++

- Négative ; + Faiblement positif ; ++ Positif ; +++ fortement positif.

I.2. La chromatographie sur couche mince (CCM)

Pour séparer les molécules contenant dans notre extrait et avoir une idée sur la composition chimique de ce dernier, une chromatographie analytique sur couche mince a été réalisée en utilisant le système solvant (Butanol/Acide acétique/eau).

Le chromatogramme comporte une série de spots qui apparaissent plus clairement sous lumière UV à 254 nm et ont été délimités au crayon. On a pu détecter six taches différentes.



Détection visible



Révélation par UV (254 nm)

Figure 42 : Chromatogramme obtenu après CCM.

On a calculé le rapport frontal de chaque tache, les résultats sont résumés sur le tableau ci-dessous.

Tableau 10 : les rapports frontaux des différents spots séparés CCM de extraits butanolique.

Spots révélés	Rapport frontal (Rf)
Spot 1	0.15
Spot 2	0.25
Spot 3	0.38
Spot 4	0.47
Spot 5	0.67
Spot 6	0.74

Le screening phytochimique réalisé dans notre travail confirme la richesse de la plante en flavonoïdes et aussi leur présence sous différentes formes.

Le chromatogramme obtenu dans notre travail montre différentes valeurs Rf des taches observées sous UV après leur séparation.

On remarque que le système solvant choisis a bien séparé les constituants de dépôt, avec des différentes migrations. Cette migration est en fonction de la polarité des substances, de polarité de l'éluant et du pouvoir d'adsorption de la phase stationnaire.

D'après le Rf des spots, on peut identifier les flavonoïdes par exemple, un RF compris entre (0.3-0.5) correspond au flavonones ou flavonols, le cas de spot 5 et spot 6.

Les Méthoxyflavones ont les valeurs les plus élevées de RF (0.5-0.75) (**Bandyukova et Shinkarenko,1973**) qui correspond au spot 3 et spot 4.

Ces résultats confirment que les feuilles du goyavier sont riches en flavonoïdes ; de type flavonones, flavonols et flavones.

Des études ont montré après détection UV que l'espèce *psidium guajava* contient des anthocyanines (delphinidin-3-O-glucoside et cyanidin-3-O-glucoside) ont été identifiés, ainsi qu'une dizaine de flavonoïdes (myricetine-3-O-arabinoside, myricetine-3-O-xyloside, isorhamnetine-3-O-galactopyranoside, quercétine et isorhamnetine), des proanthocyanidines (gallocatéchine-(4a-8)-gallocatéchol et gallocatéchine-(4a-8)-catéchine), des sesquiterpénoïdes (acide abscisique et turpinionosides A), des triterpènes (pinfaensine, pedunculoside, acide guavenoïque, acide madécassique et acide asiatique) (**Flores et al.,2015**).

Les études faites sur les feuilles de cette espèce montrent que la plus forte concentration de ces flavonoïdes a été retrouvée dans les feuilles matures au mois de juin.

Une étude très récente a montré des taux plus élevés de la teneur en composés phénoliques dans les feuilles du goyavier cultivé en Algérie par rapport à celui étudié dans les travaux cités ci-dessus, dans des pays tropicaux de l'Amérique et d'Asie (**Bouchoukh, 2021**).

I.3. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire

L'étude a été faite *in vivo* pour évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait des feuilles de (*Psidium guajava* L.) avec une dose de 200 mg/kg administrée par voie intra-péritonéale.

Les expériences ont été réalisées suivant le modèle de l'œdème de la patte des rats induit par le formol 1%.

Les résultats obtenus sont représentés sous forme de diagramme mettant en valeur l'évolution du diamètre de l'œdème en fonction du temps dans les trois lots de rats, tous avec un œdème. Un premier lot est traité par l'eau physiologique (témoin négatif), le deuxième par le diclofénac (anti-inflammatoire non stéroïdien) et le troisième par notre extrait.

L'injection de 100µl de formol à 1 %, au niveau de la patte des rats, provoque une inflammation visible dans l'heure qui suit cette injection (diamètre de l'œdème est de 7.5mm).

Après l'injection de l'eau physiologique, le formol entraîne une augmentation significative du volume de la patte des rats de $0,33 \pm 0,005$, $0,45 \pm 0,01$, $0,42 \pm 0,01$ et $0,42 \pm 0,02$ à 30 mn, 60 mn et 120 mn et 180mn, 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 $0,2 \pm 0,02$, $0,2 \pm 0,01$, $0,2 \pm 0,005$ et $0,27 \pm 0,005$ à 30, 60, 120, 180 mn; respectivement.

En ce qui concerne l'extrait foliaire de *Psidium guajava* a fortement inhibé l'évolution du volume de l'œdème de la patte du rat, de ce fait cet extrait a montré une meilleure activité anti-inflammatoire, de celle du médicament, le diclofénac.

Les valeurs d'inhibitions enregistrées sont de $0,125 \pm 0,011$, $0,05 \pm 0,010$, $0,05 \pm 0,01$ et $0,025 \pm 0,01$ après 30, 60, 120 et 180 mn, respectivement.

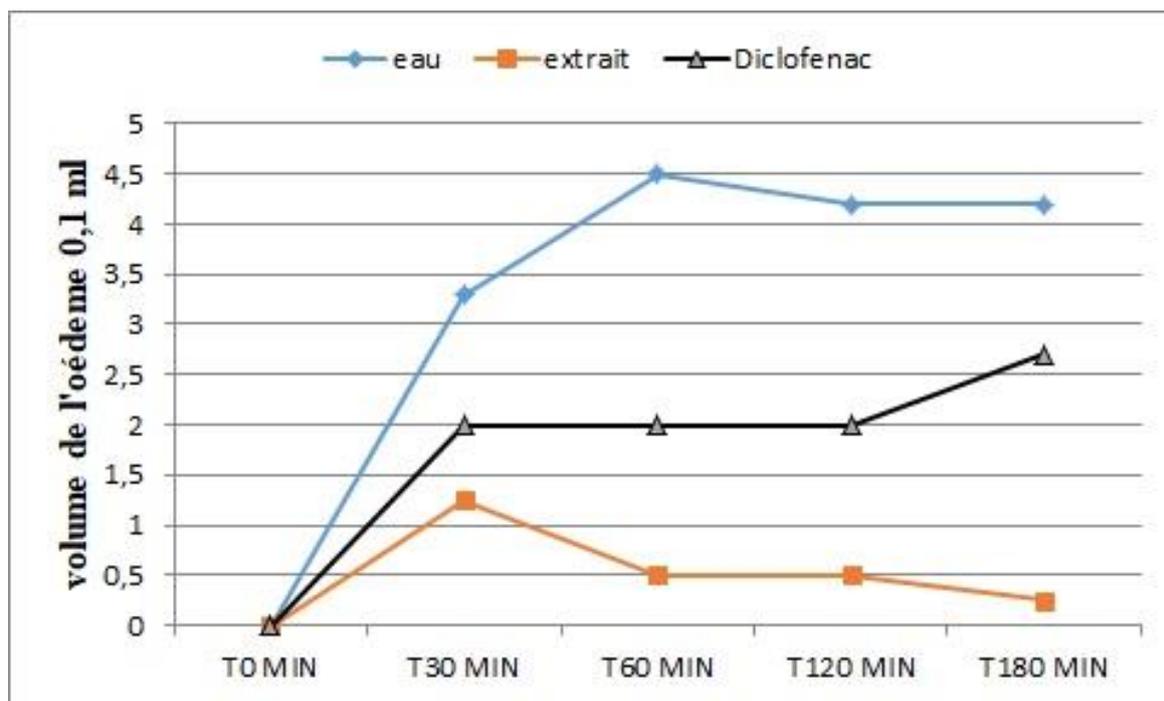


Figure 43 : Courbes de l'évolution de l'œdème en présence d'un prétraitement par voie intra péritonéale, après l'injection de formol 1%.

Nos résultats révèlent une activité anti-inflammatoire *in vivo* remarquable de l'extrait foliaire du goyavier et plus importante que le Diclofénac.

Les études faites sur les feuilles de cette espèce sont rares, surtout celles qui s'intéressent l'activité anti-inflammatoire.

Plusieurs études de l'activité anti inflammatoire ont été réalisées sur les Myrtacées, parmi elles l'activité anti-inflammatoire de l'extrait foliaire de l'espèce *Syzygium guineense* a été évaluée par l'estimation d'inhibition de l'œdème de la patte postérieure de souris à la carraghénine avec le Plétysmomètre. Par ce principe l'extrait aqueux s'est révélé plus actif plus précisément à la deuxième heure avec la dose de 200 mg/kg. Ainsi, le décocté aqueux à la dose de 100 mg/kg et 200 mg/kg présente une inhibition de l'inflammation dans les premières phases. Avec l'indométacine utilisée à la dose de 8mg/kg comme produit de référence, l'inhibition maximum de l'œdème a été de 80,02% à la troisième heure. (Diallo, 2005)

L'activité anti-inflammatoire s'explique en partie par la présence dans les feuilles de *Syzygium guineense* des composés polyphénoliques comme les tanins et les flavonoïdes dont la présence a été révélée par la chromatographie sur couche mince. **(Bruneton, 1993)**

Diverses expériences *in vitro* et *in vivo* ont montré que plusieurs composés phénoliques possèdent des activités anti-inflammatoires. Des composés phénoliques ont été signalés comme bénéfiques dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques associée à une surproduction d'oxyde nitrique (NO) **(Jiang et Dusting, 2003)**. Dans le processus d'inflammation, le NO est produit à partir de la L-arginine par la NO synthase inductible (iNOS). Le peroxyde nitrique, formé par la réaction rapide entre le superoxyde et le NO qui est une substance toxique qui contribue aux lésions tissulaires dans les maladies inflammatoires **(Szabo, 2003)**.

I.4. Évaluation de l'activité antidiabétique

Les résultats de l'effet antidiabétique de l'extrait des feuilles de *Psidium guajava* sur des rats ayant une augmentation de la glycémie sanguine durant 120min de traitement à une dose de 200mg/kg de poids corporel sont illustrés ci-dessous.

Tableau 11 : Résultats du taux de glycémie chez les trois lots de rats testés

Lots	Rats	Poids (g)	Volume administré(ml)	t-30mn	t ₀	+30mn	+60mn	+120mn
Lot1 témoins	1R	243	1	101	141	180	144	109
	2R	240	1	98	109	182	138	106
	1V	230	1	95	105	150	143	127
	1R2V	250	1	96	115	178	137	127
							
	Moy				97.5	117.5	172.5	140.5
Lot2 Bionorm	2R	247	0.48	64	61	77	65	63
	VIDE	200	0.4	86	49	74	64	45
	1V2R	253	0.48	86	65	84	61	85
	1V	174	0.32	94	70	139	109	124
							
	Moy				82.5	61.25	93.5	74.75
Lot3 <i>P. guajava</i> (Extrait foliaire)	RV1	178	0.23	53	52	98	92	70
	RV2	135	0.18	86	124	136	184	56
	RV3	188.5	0.25	82	118	124	146	81
	RV4	147	0.19	70	88	144	117	144
							
	Moy				72.75	95.5	125.5	134.75

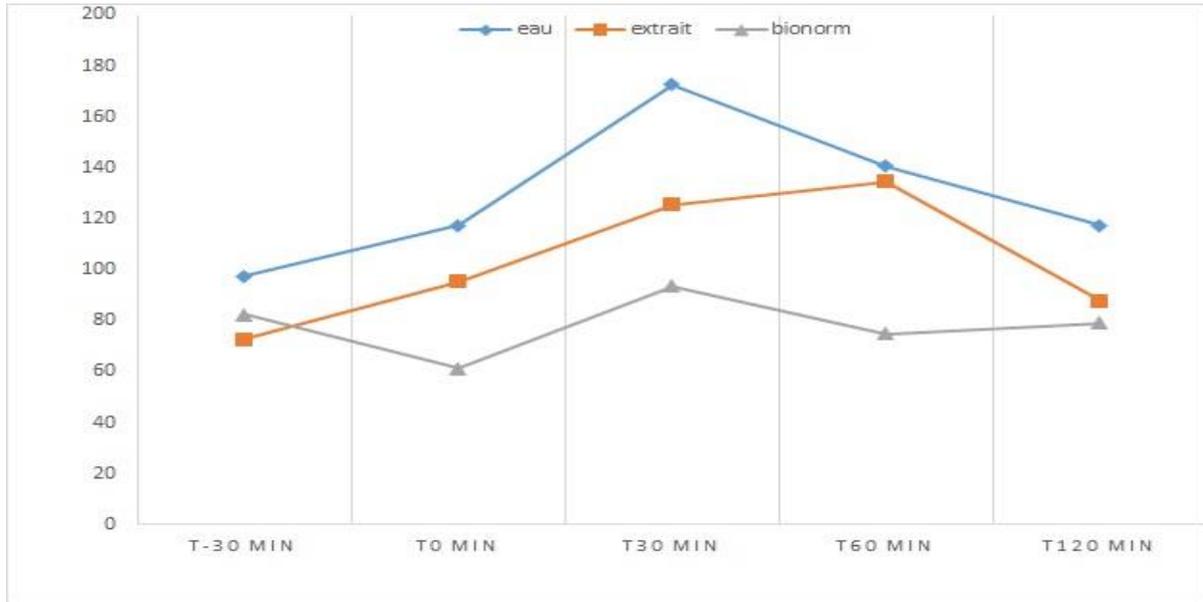


Figure 44 : Graphique représentatif du taux de glycémie des rats traités par eau physiologique, Bionorm et extrait foliaire de *Psidium guajava* L.

L'analyse des résultats montre une diminution tardive progressive de la glycémie chez les rats ayant une hyperglycémie sanguine traités par les extraits butanoliques des feuilles de *Psidium guajava*, avec une dose de 200mg/kg et cela du début jusqu'à la fin de l'étude de 1.34g/L jusqu'à 0.87g/L pour l'extrait des feuilles.

A t_0 de l'injection du glucose, la glycémie moyenne des rats non traités et injectés avec de l'eau physiologique, à raison de (250mg/kg) est de l'ordre de 1.17g/L, tandis que la glycémie moyenne des rats traitées avec l'antidiabétique référence Binorm (0.5mg/1000g) est de 0.6g/L, on peut constater que la différence est flagrante ce qui prouve sans aucun doute l'effet du médicament déjà utilisé sur le marché.

Notre plante *Psidium guajava* se place au milieu des deux lots précédents avec un taux de glycémie moyen de 0.95g/L pour l'extrait des feuilles.

A $t+30$ min ; on a observé un pic considérable de 1.72g/l pour le lot témoins 1.56g/L et 0.93g/L pour le lot référence.

A $t+60$ min, le lot traité par l'extrait marque un pic considérable de 1.34 g/L. puis les trois lots montrent une diminution progressive du taux de glycémie avec 0.79g/L pour le lot de référence, 0.87g/l pour les rats traités avec l'extrait de feuilles et lot normal est le moins avec 0.79g/l .

En ce qui concerne l'extrait, il montre une activité antidiabétique, même si elle est tardive, elle est considérée comme importante. On suppose que la concentration administrée est faible et a retardé la réaction des rats.

Le pouvoir anti-diabétique des feuilles de l'espèce *P. guajava* a été étudié dans quelques travaux. Les feuilles de cette espèce sont habituellement utilisées dans la médecine traditionnelle contre d'autres maladies. L'infusion des feuilles est utilisée comme antispasmodique et pour les rhumatismes en Inde, comme antibiotique aux USA ou pour les plaies, les ulcères et les douleurs dentaires. La bronchite, les crises d'asthme, la toux, les maladies pulmonaires peuvent également être traitées avec des thés de goyave. **(Shruthi et al., 2013 in Bouchoukh, 2021)**

En Chine, une étude multicentrique randomisée a mis en évidence l'effet sur la glycémie de *Psidium guajava* L. sur des patients d'âge moyen de 59,6 ans diabétiques depuis 5,4 ans. Ils ont reçu des capsules contenant 500 mg d'extrait aqueux de feuilles de goyavier. Les résultats montrent une hypoglycémie mais qui est moindre par rapport à la chlorpropamide et à la metformine. *Psidium guajava* L. pourrait donc être utilisé dans la prévention du diabète **(Cheng et Yang, 1983, Guillouty, 2016 in Bouchoukh, 2021)**

Des études ont montré le rôle antidiabétique de la quercétine chez *P. guajava*. Ce flavonoïde inhibe l'activité de l'alpha-amylase et l'alpha-glucosidase, stimule l'activité de l'hexokinase hépatique et de la glucose 6-phosphate déshydrogénase. **(Mukhtar et al., 2004, Cheng et al. 2009, Manikanand et al., 2013, Ullah, 2019 ; in Bouchoukh, 2021)**

Une étude *in vitro* très récente de l'activité anti alpha-glucosidase de l'extrait butanolique de *Psidium guajava* L. a montré des résultats impressionnants avec des pourcentages d'inhibition allant jusqu'à 100%. **(Bouchoukh, 2021)**

Conclusion générale

Conclusion générale

L'utilisation des plantes médicinales en thérapeutique à travers le monde est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt, ces plantes représentent une source importante de composés bioactifs.

Le goyavier (*Psidium guajava* L.), étant mal connu en Algérie, est une espèce tropicale qui mérite une attention particulière vu son utilisation en médecine traditionnelle dans les pays tropicaux et subtropicaux. Notre étude sur l'extrait foliaire du goyavier confirme la richesse de cette espèce en molécules bioactives.

Le criblage phytochimique a montré une multitude de types de composés dont les flavonoïdes, les tanins et les anthocyanes.

La chromatographie sur couche mince a révélé la présence de plusieurs molécules.

L'étude de l'activité anti-inflammatoire est un paramètre important de l'évaluation du potentiel des espèces végétales pour leur exploitation dans le domaine pharmaceutique et médicinal.

P. guajava s'est montré très efficace contre l'inflammation chez les rats. Ces résultats sont promoteurs pour l'utilisation des extraits foliaires de cette espèce comme anti-inflammatoire.

Le diabète est la maladie du siècle et les remèdes naturels sont toujours favorisés pour le traiter. Nos extraits ont exercé un pouvoir antidiabétique intéressant sur les rats en baissant leur glycémie à un taux acceptable.

Tous ces résultats nous encouragent de mieux étudier cette espèce exotique et toutes les autres espèces exotiques plantées dans nos jardins botaniques sans aucune exploitation scientifique.

Comme perspectives, nous pourrions :

- Étudier d'autres parties de l'arbre du goyavier, à savoir les fruits et l'écorce.
- Faire une séparation chromatographique qualitative comme la LC-MS pour identifier les composés phénoliques présents dans l'extrait.
- Étendre l'étude à d'autres espèces exotiques.

Références

Bibliographiques

Références Bibliographiques

1. **Abreu, P.R., Almeida M.C., Bernardo R.M., Bernardo L.C., Brito L.C., Garcia E.A., Fonseca A.S., Bernardo-Filho M. (2006).** Guava extract (*Psidium guajava*) alters the labelling of blood constituents with technetium-99m. *Journal of Science* 7, 429–435.
2. **American Diabetes Association (ADA (2008)),** *Diabetes Care*. 31,S55.
3. **American Diabetes Association (2014).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(supplement 1), S81-S90.
4. **Anzai T., Yashikawa T., Kaneko H., Maekawa Y., Iwanag S., Asakura Y and Ogawa S. (2004).** Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombus formation after anterior myocardial infarction. *Chest*. 125, 384-389.
5. **Aref M. et Heded M. (2015).**Contribution à l'étude phytochimique, les activités biologique (Antioxydante et Antibactérienne) d'une plante médicinale *Cleome arabica* L (Région d'Oued Souf).Université echahid hamma lakhdar d'el-oued faculté des sciences de la nature et de la vie département de biologie cellulaire et moléculaire.59 pages.
6. **Arima H. and Danno, G.(2002).** Isolation of antimicrobial compounds from guava (*Psidium guajava* L.). *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 66, 727–1730.
7. **Aronson, J. K. (Ed.). (2016).** Myrtaceae. In *Meyler's Side Effects of Drugs* (Sixteenth Edition) (Sixteenth, pp. 1159–1160). Elsevier.
8. **Athikomkulchai S, Watthanachaiyingcharoen R, Tunvichuen S, Vagamhasuwan P, Karnsomkiet P, Jong PS, Nijisiri R.(2008)** The development of anti-acne products from Eucalyptus globules and *Psidium guajava* oil. *Journal of Health Research*.22(3):109-13.
9. **Baba A et Zaibet I. (2020).** Etude phytochimique et évaluation de l'activité antiinflammatoire et le test de formalin de l'espèce *santolina rosmarinifolia* L. Mémoire de Master. Université Frères Mentouri Constantine.
10. **Baba Aissa F.(1999),** Encyclopédie des plantes utilisées Flore d'Algérie et du Maghreb.Edas, P368.

Références bibliographiques

11. **Badiaga M. (2011).** Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali., Doctorat d'Université, Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II, 184 p.
12. **Bahorun, T. (1997).** Substances Naturelles actives : La flore mauricienne une source d'approvisionnement potentielle. Université de Maurice. AMAS, Food and Agricultural Research Council, Réduit, Mauritius, p 83.
13. **Bandyukova V. A. et Shinkorenko A. L. (1973).** The thin layer chromatography of flavonoïdes. Chemistry of Natural compound. 9 (1) : 17-21.84.
14. **Barbalho S. M., Flávia M. V. Farinazzi-Machado , Ricardo de Alvares Goulart , Brunnati A. C.S. , Ottoboni A.M. B and Teixeira Nicolau C.C (2012).** *Psidium Guajava* (Guava): A Plant of Multipurpose Medicinal Applications » in Medicinal & Aromatic Plants.
15. **Ben-Baruch A. (2006).** Inflammation-associated immune suppression in cancer: the roles played by cytokines, chemokines and additional mediators. Sernin Cancer Biol .16(1): p. 38-52.
16. **Beutler, B. (2004).** Innate immunity: an overview. Mol Immunol. 40(12): p. 845- 59.
17. **Bidaut-Russell M.(2001).** Adverse gastrointestinal effects of nsaid: consequences and costs. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.15,p 739-753.
18. **Bisoli E., Garcez W. S., Hamerski L., Tieppo C., & Garcez F. R. (2008).** Bioactive pentacyclic triterpenes from the stems of *Combretum laxum*. Molecules, 13(11), 2717-2728.
19. **Blake D.R., Bodamyali T., Stevens C.R. and Winyard P.G. (2000).** Inflammation. In Free radicals and inflammation. Winyard PG, Blake DR and Evans CH Eds, Birkhäuser (Berlin), pp: 11 - 17.
20. **Botting R.M. and Botting J.H.(2000).** Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: An overview. Clin Drug Investig. 19, 1 -7.
21. **Bouchoukh I. (2021).** contribution à l'étude de quelques espèces fruitières exotiques acclimatées de la région de Skikda en Algérie. Thèse de doctorat en sciences spécialité biologie végétale. Universités Badji Mokhtar. Annaba.
22. **Brouillard R. (1986).** The flavonoids Advances. Research science: 525-538 p.
23. **Brunton J. (1993).** Pharmacognosie et Phytochimie des plantes médicinales 2 eme Edit. Technique et documentation, Paris, 914 P

Références bibliographiques

24. **Bruneton J. (1999).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. mdicales internationales Ed : Tec & Doc, Cachan, p. 647-673.
25. **Bruneton J. (2009).** Pharmacognosie. Phytochimie, Plantes médicinales” 4e éd., EM Inter / Lavoisier Tec & Doc, Paris : 1 270 pages.
26. **Bruneton J. (2009).** Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales. 4 e éd., revue et augmentée. Paris, France : Tec & Doc - Éditions médicales internationales, 1288 p.
27. **Camarena-Tello J. C., Martínez-Flores H. E., Garnica-Romo M. G., PadillaRamírez J. S., Saavedra-Molina A., O. Alvarez-Cortes, Bartolomé-Camacho M. C., Rodiles-López J.O. (2018).** Quantification of Phenolic Compounds and In Vitro Radical Scavenging Abilities with Leaf Extracts from Two Varieties of *Psidium guajava L.* Antioxidants 7 (3):34.
28. **Chah K.F., Eze C.A., Emuelosi C.E., Esimone C.O. (2006).** Antibacterial and wound healing properties of methanolic extracts of some Nigerian medicinal plants. Journal of Ethnopharmacology 104, 164–167.
29. **Crozier A. (2003).** Classification and biosynthesis of secondary plant products: an overview. In Plants” Diet and Health”. Ed. Goldberg. pp: 27- 48.
30. **Crozier A., Clifford M.N., Ashihara H. (2006).** Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet. Edt Blackwell Publishing Ltd.
31. **Dahmani M.M. (2018).** Evaluation de l’activité biologique des polyphénols de *Carthamuscaeruleus L* (Asteraceae). Université Mohamed bouguerre ,Boumerdes.
32. **Dallegri F. and Ottonello L. (1997).** Tissu injury in neutrohilic inflammation. Inflamm Res. 10, 382-391.
33. **De Paulo Farias, D., Neri-Numa I. A., de Araújo F. F., & Pastore G. M. (2020).** Critical review of some fruit trees from the Myrtaceae family as promising sources for food applications with functional claims. Food Chemistry, 306, 125630.
34. **Descheemaeker K. et Provoost.C.H. (1999).** L’impact de la nutrition sur la santé,Ed,Louvain Garant ,p95.
35. **Diallo Amadou. (2005).** Etude de la phytochimie et des activités biologiques de *Syzygium guineense wild (Myrtaceae)*.Thèse de doctorat. Faculté de Médecine, de Pharmacie et d’Odonto-Stomatologie du Mali.
36. **Diegelman R.F. and Evans M.C. (2004).** Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. Front Biosci. 9, 283 -289.
- 37.

Références bibliographiques

38. **Djamel I. et Aggoune H. (2012)** .Etude des composés phénoliques et mise en évidence de l'activité antioxydante chez trois plantes médicinales .Thèse de master 2.pp25.
39. **Duarte O. and Paull R. (2015)**. Exotic Fruits and Nuts of the New World. CABI.
40. **Eming S.A., Krieg T., Davidson J.M. (2007)**. Inflammation in Wound Repair: Molecular.
41. **El-Ahmady S. H., AshourM.L.,WinkM.(2013)**. Chemical composition and antiinflammatory activity of the essential oils of *Psidium guajava* fruits and leaves. Journal of Essential Oil Research 25 (6):475-481.
42. **Epa, A. P., Thatcher, Pollock T. H., Wahl S. J., Lyda L. A., Kottmann E., & Sime P. J. (2015)**. Normal human lung epithelial cells inhibit transforming growth factor- β induced myofibroblast differentiation via prostaglandin E 2. PloS one, 10(8), e0135266.
43. **Ezekwesili J.O., Nkemdilim U.U., Okeke U.U. (2010)**. Mechanism of antidiarrhoeal effect of ethanolic extract of *Psidium guajava* leaves. Biokemistri.22 (2): 85-90.
44. **Flores G., WU S., Negrin A. and Kenelly E. (2015)**. Chemical composition and antioxidant activity of seven cultivars of guava (*Psidium guajava*) fruits. Food Chemistry, 170, pp.327-335.
45. **Ford R.A., Hawkins D.R., Mayo B.C., Api A.M. (2001)**. The in vitro dermal absorption and metabolism of coumarin by rats and by human volunteers under simulated conditions of use in fragrances. Food and Chemical Toxicology, 39 (2), 153-162
46. **Fédération International du Diabète (2013)**. Atlas du Diabète 6ème Edition.
47. **FID (Fédération International du Diabète) (2017)**. Atlas du diabète8ème Edition.
48. **Garabeth F., Bouaoun D. & Elyafi-Elzahri G.(2007)** .Étude quantitative des coumarines d'une plante sauvage *Prangos asperula* Boissier Phytothérapie volume 5, pages259–263
49. **Geraldine R.(2015)**. Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2 : Les inhibiteurs de la Dpp-4. Diplôme de doctorat en pharmacie. Université Toulouse III Paul sabatier. 191p.
50. **Geng J.G.(2003)**. Interaction of vascular endothelial cells with leukocytes, platelets and cancer cells in inflammation, thrombosis and cancer growth and metastasis. Acta Pharnacol Sin,24(12): p. 1297-300.

Références bibliographiques

51. **Gravot A. (2008)**. Introduction au métabolisme secondaire chez les végétaux. Equipe pédagogique Physiologie Végétale, UMR 118 APBV. Université de Rennes 1 – L2.
52. **Ghestem A., Seguine.,Parism., Orecchionia M.(2001)**. Le préparateur en Pharmacie. 2èmed. Ed. Tec et Doc,Paris. France. 275p.
53. **Gill K.S. (2016)**.Guavas. In Encyclopedia of Food and Health.
54. **Giraudet P., Faure A. and Frot J. (1984)**. La phase d'amplification de la réaction inflammatoire. In La réaction inflammatoire : Physiologie et exploration clinique, Vigot, (Paris), pp: 56 -106.
55. **Goldsby R.A., Kindt Thomas , Osborne Barbara A.(2001)**.Immunologie, Le cours de Janis Kuby, DUNOD, Editor; Paris. p. 96-102-249-250- 259.
56. **Guignard J.L. (1996)**. Abrégé de biochimie végétale, Ed. Masson, Paris, 160 p.
57. **Harborne J. B. (1967)**. Comparative biochimitry of the flavonoides. Academic press. New York, 1-130 p. 146.
58. **Harbone J .B., Grayer R. J.(1988)**. The flavonoids, Advances. Research science: 1-20 p.
59. **Harborne J.B ,Williams C. A. (2000)** .Advances in flavonoid research since 1992.in Phytochemistry Volume 55, Issue 6, Pages 481-504.
60. **Hartmann T. (2007)** .From waste products to ecochemicals: fifty years research of plant secondary metabolism.Phytochemistry. p68, 2831–2846.
61. **Hassimotto N.M., Genovese M.I. (2005)**, Antioxidant activity of dietary fruits, vegetables, and commercial frozen fruit pulps, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 53(8): 2928–2935.
62. **Haute Autorité de Santé (2014)**. Guide de parcours de soins : Diabète de type 2. Saint-Denis La Plaine: HAS.
63. **Heide L. (1991)**. Traditionelle Arzneipflanzen in der Gesundheitsversorgung der drittenweltMöglichkeitenundgrenzen. *Zeitschrift fur Phytoterapie*, 12, 1-8.
64. **Hocquemiller R., Cave A., Jacquemin H., Touche A., & Forgacs P. (1982)**. Alcaloides des annonacées. Xxxvi (alcaloides de l'Annona crassiflora mart). Plantes medicinales et phytotherapie. Tome XVI, 1, p. 4-6.

65. **Hostettmann K., Marston A., Hostettmann M. (1998)**. Preparative chromatography techniques: Applications in natural products isolation, 2nd ed. Springer Verlag. Berlin Heidelberg.
66. **Jacob F.H., Pignal M.C. (1972)**. Interactions levures-tanins, Croissance et survie de diverses levures dans des solutions tannantes, *Mycopathologia et Mycologia applicata*, vol.48, 2-3, pag. 121-142.
67. **Janeway C.A, Travers P., Walport M. and Shlomchik M. (2001)**. An introduction to immunobiology and innate immunity. In Immunology, 5th edition, (New York), pp: 347-380.
68. **Jiang F. & Dusting G. J. (2003)**. Natural phenolic compounds as cardiovascular therapeutics: potential role of their anti-inflammatory effects. *Current vascular pharmacology*, 1(2), 135-156.
69. **Jimenez-Escrig A., Rincon M., Pulido R, Saura-Calixto F.(2001)**. Guava Fruit (*Psidium guajava L.*) as a New Source of Antioxidant Dietary Fiber. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(11): 5489-93.
70. **Kamath J.V., Nair Rahul, Ashok Kumar C.K., Mohana Lakshmi S.(2008)**. *Psidium guajava L.*: A review, *International Journal of Green Pharmacy*, 2 (1), 9-12.
71. **Kaneria M., Chanda S. (2011)**. Phytochemical and Pharmacognostic Evaluation of Leaves of *Psidium guajava L.* (Myrtaceae). *Pharmacog* 23: 32-41.
72. **Kaplan (2006)**. RSPJL. The Merck Manual.
73. **Khalfallah A. (2013)** Etude comparative du contenu phénolique et du pouvoir antioxydant de quelques plantes médicinales et des céréales alimentaires. Mémoire de magistère en Biologie appliquée. Université de Constantine. 179p.
74. **Khanbabae K., Ree T.R. (2001)**. Tannins: Classification and Definition. *Journal of Royal Society of Chemistry*. Vol. (18): 641-649.
75. **Košir I-J., Lapornik B., Andrenšek S., Wondra A., Vrhovšek U et Kidric J. (2004)**. Identification of anthocyanins in wines by liquid chromatography, liquid chromatography-mass spectrometry and nuclear magnetic resonance. *Analytica Chimica Acta*. 513: 277-282.
76. **Krief S. (2003)**. Métabolites secondaires des plantes et comportement animal : surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de

- plantes consommées Sciences du Vivant [q-bio]. Museum national d'histoire naturelle - MNHN PARIS. Français.
77. **Kuresh A., Youdim A., Jeremy P.E., Spencer, Hangen S., Rice-Evans C. (2002).** Dietaryflavonoids as potentialneuroprotectants. *BiolChem.*; 383: 503-519.
 78. **Kumari I., Gautam S ., Ashutosh C. (2013) .***Psidium guajava* A Fruit or Medicine – An Overview. the pharma innovation – journal Vol. 2 No. 8 .
 79. **Lamarti A., Badoc A., Deffileux G., et Carde J .P. (1994).** Biogénèse des monoterpènes I-localisation et sécrétion. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 133: 69-78.
 80. **Limsong J., Benjavongkulchaiand E., Kuvatanasuchati J.(2004).** Inhibitory effects of some herbal extracts on adherence of *Streptococcus mutans*. *Journal Ethnopharmacology*,92(2-3): 281-9.
 81. **Lozoya X., Meckes M., Abou-Zaid M., Tortoriello J., Nozzolillo C., Arnason J.T.(1994).** Quercetin glycosides in *Psidium guajava L.* leaves and determination of a spasmolytic principle. *Arch med res. Archives of Medical Research* 25(1): 11-5.
 82. **Macheix J-J., Fleuriet A., Jay-Allemand C. (2005).** In Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique.
 83. **Malec L.S., Pomilio A.B.(2003).** Herbivory effects on the chemical constituents of *Bromuspictus*, *Molecular Medicinal Chemistry*.1, 30-38.
 84. **Mansori S.(2015).** Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales:*ArtemisiaabsinthiumL,Artemisia herba alba AssoetHypericumscarboides- Etude in vivo.*Université, Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed BOUDIAF.
 85. **Mohr K., lüllmann H., Ziegler A. (2001).** Atlas de poche de pharmacologie. Flammarion, Médecine-Science.
 86. **Monnier L. (2010).** Diabétologie. Issy-les-M oulineaux: Elsevier M asson.
 87. **Morales M.A., Tortoriello J., Meckes M., Paz D., Lozoya X. (1994).** Calcium– antagonist effect of quercetin and its relation with the spasmolytic properties of *Psidium guajava L.* *Archives of Medical Research.* 25(1):17-21.
 88. **Mrouf A.(2002).** Analyse instrumentale à l'usage des biologistes p :17-24
 89. **Muanda F. N. (2010).** Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. these Présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur de l'Université Paul Verlaine-Metz.
 90. **Naseer S., Hussain S., Naeem N., Pervaiz M. et Rahman M. (2018).**The phytochemistry and medicinal value of *Psidium guajava* (guava) . In *Clinical Phytoscience*.

Références bibliographiques

91. **Nkhili Ez.(2009)**. Polyphénols de l'Alimentation : Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre,Oxydation et Pouvoir antioxydant. Diplôme de Doctorat,Spécialité: Sciences des Aliments. Université Cadi Ayyad. MarrakechUniversité D'avignon Et Des Pays De Vaucluse Ecole Doctorale 306 – SPSA, Montpellier.378p.
92. **Normand F. (2002)**. De la fleur au fruit : étude et modélisation de la floraison, de la fécondation-fructification et de la croissance du fruit chez le goyavier-fraise (*Psidium cattleianum*).
93. **Okwu DE, Ekeke O(2003)** . Phytochemical screening and mineral composition of chewing sticks in South Eastern Nigeria. Global Journal of Pure and Applied Sciences ,9(2): 235-238.
94. **OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2018)**. Rapport Mondiale sur le Diabète.
95. **Observatoire Régional de la santé Réunion (2015)**. Le diabète. Ile de La Réunion, France : ORS Réunion
96. **Payne D. N. R.,Adcock I. M. (2001)**. Molecular mechanisms of corticosteroid actions.- Paediatric Respiratory Reviews, 2,p 145–150.
97. **Pizo M.A. (2002)**. The Seed Dispersers and Fruit Syndromes of Myrtaceae in the Brazilian Atlantic Forest Seed Dispersal and Frugivory: Ecology, Evolution and Conservation .pp. 129–143.
98. **Pommer C. V., Murakami K. R. N. (2009)**. Breeding Guava (*Psidium guajava L.*) in Breeding Plantation Tree Crops: Tropical Species (pp.83-120).
99. **Prabhudesai A. P., Dinesh M., Biyani, Milind J. (2019)**. Umekar .Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. , 59(1), Article No. 21, Pages : 125-132
- 100.**Prabu G.R., Gnanamani A., Sadulla S. (2006)**. Guaijaverin a plant flavonoid as potential antiplaque agent against Streptococcus mutans. Journal of Applied Microbiology 101, 487–495.
- 101.**Quézel P., Santa S. (1963)**. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Tome II, C.N.R.S. Paris. 902-1087.
- 102.**Rabb H.(2002)**. The T cell as a bridge between innate and adaptive immune systems: implications for the kidney. Kidney Int, 61(6): p. 1935-46.
- 103.**Rankin J.A.(2004)**. Biological mediators of acute inflammation. AACN Clin Issues,15, 3 -17

Références bibliographiques

104. **Reddy V.L., Kumar V. J.(2018)**. In Therapeutic, Probiotic, and Unconventional Foods. Development of New Probiotic Foods - a Case Study on Probiotic Juices.
105. **Regnault J.P.(1992)**. Réactions immunitaires. In Agression et défense du corps humain. Vigot, (Paris), pp : 202 -225.
106. **Ribereau G. P (1968)**. Les composés phénoliques des végétaux. Dunod, Paris, 254 p.
107. **Rira M. (2006)**. Effet des polyphénols et des tanins sur l'activité métabolique du microbiote ruminal d'ovins. Thèse de Magister en biochimie et microbiologie appliquées, Université Mentouri Constantine, Algérie. 94 p.
108. **Rizk A. M. (1982)**. Constituents of plants growing in Qatar, Fitoterapia, 52 (2), 35-42.
109. **Rodríguez N. M., Herrero J.V-I.(2016)**. Guava (*Psidium guajava L.*) Cultivars. In Nutritional Composition of Fruit Cultivars, Chapter 13 Pages 287-315.
110. **Rohwer, J. G., & Bittrich, V. (1990)**. The families and genera of vascular plants (Vol. 1). K. Kubitzki (Ed.). Berlin: Springer.
111. **Romli H.(2016)**. Prise en charge et traitement de diabète type 2. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université Mohammed V rabat .194p.
112. **Ross I.A.(1999)**. Medicinal plants of the world: Chemical constituents, traditional and modern medicinal uses. New Jersey; Humana press.
113. **Rousselet, Vignaud J.M., Hofman P. (2005)**. Umvf.omsk-osma.ru.
114. **Shaw J. E., Sicree R. A. & Zimmet P. Z. (2010)**. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Research And Clinical Practice, 87(1), 4-14
115. **Shakeera B.M., Sujatha K., Sridharan G., Manikandan R.(2013)**. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic potentials of *Psidium guajava* in alloxan-induced diabetic rats. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 6 (2): 88-89
116. **Sahu M., S. Pandey S., Bharti. (2016)**. Tropical Fruit Apple of the Poor's People (*Psidium guajava L.*). Int. J. Life. Sci. Scienti. Res 2 (5).
117. **Santos L. S., Alves Filho E. G., Ribeiro P. R. V., Zocolo G. J., Silva S. M., de Lucena E. M. P., Alves R. E., & de Brito E. S. (2020)**. Chemotaxonomic evaluation of different species from the Myrtaceae family by UPLC-qToF/MS-MS coupled to supervised classification based on genus. Biochemical Systematics and Ecology, 90.
118. **Selles C. (2012)**. Valorisation d'une plante médicinale à activité antidiabétique de la région de Tlemcen: *Anacycluspyrethrum L.* Application de l'extrait aqueux à l'inhibition de corrosion d'un acier doux dans H₂SO₄ 0.5M. Université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen.

119. **Sen T., Nag C. (1991).** Antiinflammatory evaluation of *Pluchea indica* root extract 1. of *Ethnopharmacology*; p33: 135-141.
120. **Seraglio S. K. T., Schulz M., Nehring P., Della Betta F., Valse A. C., Daguer H. Gonzaga L. V., Fett R., & Costa A. C. O. (2018).** Nutritional and bioactive potential of Myrtaceae fruits during ripening. *Food Chemistry*, 239, 649–656.
121. **Singh S. (2011).** Guava (*Psidium guajava L.*). *Postharvest Biology and Technology of Tropical and Subtropical Fruits: Cocona to Mango: Elsevier*, 213-246e.
122. **Sofowora E.A. (1982).** Medicinal plants and traditional medicine in Africa. John Wiley and Sons, New York, 256P.
123. **Spinas RL G. A. (2001).** Diabète sucré : Diagnostic, classification et pathogénèse. *CURRICULUM Forum Med Suisse*. No 20:519-25.
124. **Sul'ain M.D., Zazaliand K.E., Ahmad N. (2012).** Screening on anti-proliferative activity of *Psidium guajava* leaves extract towards selected cancer cell lines. *Journal of US China Medical Science*. 9: 30–37.
125. **Switi B. Gaikwad, Krishna Mohan G., Sandhya Rani M. (2014).** Phytochemicals for Diabetes Management. Centre for Pharmaceutical Sciences, Institute of Science and Technology, Jawaharlal Nehru Technological University Hyderabad, Andhra Pradesh, India.
126. **Szabo C., (2003).** Multiple pathways of peroxynitrite cytotoxicity. *Toxicology Letters* 140- 141, 105-112.
127. **Székely L. A. (1997).** Crossing numbers and hard Erdős problems in discrete geometry. *Combinatorics, Probability and Computing*, 6(3), 353-358.
128. **Thomas O.P. (2009).** Métabolisme secondaire et Biosynthèse. Master 2 VEM. Université Nice Sophia Antipolis.
129. **Tiwari R. K., Mistry N. C., Singh B. (2013).** Indian horticulture database. National Horticulture Board, Min. Agric., Gov. India.
130. **Vanderwood K.K., Hall T.O., Harwell T.S., Butcher M.K., Helgerson S.D. (2010)** . *Diabetes Care*. 33 . 2543.
131. **Vieira B. T., Gonçalves, das Dores R., Soncin R.C., Gontijo EFC., Márcia da Silva TL., de Pilla V.F., Carvalho MDG., de Paula S.A. (2014).** Antioxidant, antibacterial and antitumor activity of ethanolic extract of the *Psidium guajava* leaves. *American Journal of Plant*

132. **Wagner JG., Roth R.A. (2000).** Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary. Vasculature. Pharmacol Rev. 52, 349-374
133. **Whyte M. (2000).** Neutrophils. In Cellular mechanisms in airways inflammation. Page CP, Banner KH, Spina D Eds, Birkhäuser (Berlin), pp: 125 -146.
134. **William G. H. (2003).** Physiologie végétale, Éditeur, De Boeck Supérieur, p282
135. **Witko-Sarsat V., Rieu P., Descams-Lastcha B., Lesavre P. and Halbwachs-Mcarelli L. (2000).** Neutrophils Molecules, Functions and pathophysiological aspects. Lab Invest. 80, 617 -53.
136. **Yeza S., et Bouchama S.(2014).** Index des métabolites secondaires végétaux, université kasdi merbah, Ouargla faculté des sciences de la nature et de la vie département des sciences biologiques. 47 pages.
137. **Yusuf Y. (2006).** Trends Food Sci. Tech. p17, 64-71.
138. **Zerguini M. S. (2008)** .Le diabète sucré, l'usage des étudiants en médecine et des médecins praticiens, P14.
139. **Zerriouh M. (2015).** Contribution à l'étude phytochimique et activité antidiabétique de Hammadascoparia (Pomel), « Remth ». Université AbouBekr Belkaid, Tlemcen.

Webographie

Site net 1: Pl@ntUse

Site net 2: Mansfeld

Site net 3: www.wikipedia.com

Site net 4: <https://www.etudier.com/dissertations/Description-Du-Goyavier/404726.html>

Site net 5: <http://kamerpharma.e-monsite.com/pages/plantes-diverses/la-goyave-un-fruit-tres-utilise-en-afrique-contre-la-diarrhee.html>

Site net 6 : <https://www.discoverlife.org/mp/20m?kind=Psidium+guajava>

Site net 7 : <https://www.lesfruitsetlegumesfrais.com/fruits-legumes/fruits-exotiques-et-tropicaux/goyave/les-varietes#content>

Site net 8 : <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/aliments/fruits/goyave/les-differentes-varietes-de-goyave>

Site net 9 : <https://www.djazairess.com>

Site net 10 : [https://www.news-medical.net/life-sciences/What-are-Metabolites-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/What-are-Metabolites-(French).aspx)

Site net 11 : Google

Année Universitaire : 2020-2021

Présenté par : DJAOU Cheima
GUETTECHE Hiba

Étude phytochimique et évaluation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire et antidiabétique de l'extrait foliaire du goyavier (*Psidium guajava* L.)

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Résumé

Nos travaux portent sur une espèce fruitière exotique, d'origine tropicale, c'est le goyavier (*Psidium guajava* L.) qui appartient à la famille des Myrtacées.

Nous nous sommes intéressés d'abord à l'aspect phytochimique en faisant un criblage qui a révélé plusieurs métabolites secondaires, en l'occurrence les flavonoïdes, les tanins et les anthocyanes. Une séparation chromatographique sur couche mince (CCM) a donné un chromatogramme avec six taches. Le rapport frontal nous a permis de préciser les familles des polyphénols présents, qui sont les flavonols, flavones, flavonones.

Les résultats de l'activité anti-inflammatoire réalisée *in vivo* sur des rats indiquent que l'extrait foliaire du goyavier exerce un effet anti-inflammatoire intéressant et plus important que le Diclofénac en agissant positivement sur l'œdème.

Le potentiel antidiabétique a été également évalué. Les résultats obtenus montrent une activité modérée en diminuant la glycémie des rats testés *in vivo*.

Mots clés : *Psidium guajava* L.- Extrait foliaire- Métabolites secondaires- Activité anti-inflammatoire- Activité anti-diabétique.

Jury d'évaluation :

Président :	Mr NECIB Youcef	Pr.	Université Frères Mentouri-Constantine1
Encadreur :	Mme BOUCHOUKH Imane	MCB	Université Frères Mentouri-Constantine1
Examineur :	Mr CHIBANI. Salih	MCA	Université Frères Mentouri-Constantine1

Date de soutenance : 07/07/2021