

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie et Ecologie Végétale

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique Et de l'obtention du diplôme
Startup-Brevet dans le cadre de l'arrêté ministériel 1275

Spécialité : Biologie et physiologie de reproduction végétale

N° d'ordre :

N° de série:

Intitulé :

Evaluation des activités antioxydante, antidiabétique,
anti-inflammatoire et antipyrétique de l'espèce de
Morus nigra L .

Présenté par : MEZAZIGH DAHBIA NADA

Le

HORCHI NADA

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Dr. Zoghmar Meriem (MCB- à l'UFM Constantine 1).

Encadrant : Dr. Chibani Salih (MCA - à l'UFM Constantine 1).

Co encadrant : Mr. BAHRI Laid (MAA – à l'UFM Constantine 1).

Examinatrice : Dr. Bouchoukh Imen (MCB- à l'UFM Constantine 1).

2022-2023

Remerciements

"*J*e commence par exprimer ma gratitude infinie à Allah, le Tout-Puissant, qui m'a permis de mener à bien ce travail.

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

*J'*exprime également ma reconnaissance et ma profonde gratitude à Dr CHIBANI, S Maitre de conférences « A » à l'université Mentouri 1, mon directeur de thèse, pour sa générosité, sa gentillesse, son soutien et de m'avoir fait confiance tout au long de la préparation de ce travail. Ses précieux conseils et encouragements ont été un phare dans tous les moments.

*J'*aimerais exprimer ma gratitude à monsieur BAHRI, L , note Co-encadreur, pour ses conseils quotidiens et sa gestion du laboratoire et sa critique et son analyse précieuses de ce travail.

*U*n grand merci à Dr Zoghmar, M . Maitre de Conférences « B » à l'université Mentouri Constantine1 qui a honoré ce travail en acceptant d'être le président du jury. Mes hommages respectueux vont à lui.

*M*es remerciements s'adressent également à Dr BOUCHOUKH, I, pour sa participation au jury et son examen attentif de ce travail.

*M*es plus vifs remerciements vont également aux personnels du centre de recherche de biotechnologie Constantine CRBT, Dr. MEHDI, pour leur contribution à la réalisation et à l'interprétation des essais in vitro.

*E*nfin, mes sentiments de reconnaissance vont à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail. Votre soutien a été précieux et inoubliable."

Dédicace

En tout premier lieu, je remercie Allah, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que le courage pour dépasser toutes les difficultés.

Je dédie et thèse :

A ma très chère mère à la tendresse, à la sympathie et le sacrifice, qui m'a toujours orienté vers le meilleur, à mon pilier d'amour qui a toujours cru en moi à ma confidente qui était toujours à mes côtés .

Mon très cher père qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie à toi mon héros ;

Toutes les lettres ne peuvent trouver les bons mots, tous les mots ne peuvent exprimer ma gratitude, mon amour et rien au monde ne vaut l'effort que vous avez déployé jour et nuit pour mon éducation.

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont ils ne cessent de me combler.

Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices et de vos concessions tout au long de mon parcours. Vos conseils guident toujours mes pas vers le succès. Que Dieu vous préserve pour moi, vous comble d'amour, de bonheur et vous protège de tout mal.

A mes petits chers frères: Saïd et Adem pour leurs encouragements et leur amour , Quisse dieu vous donne santé ,bonheur et réussite .

A mes sœurs que la vie m'a offertes : Anfel et Meriem pour leurs soutiens et d'avoir toujours être à mes côtés.

A toutes les autres amies que je n'ai pas citées mais à qui je pense aussi.

A toute ma famille

M. Dahbia Nada

Dédicace

Je dédie cette thèse à :

À mes parents,

Aucun mot ne saurait exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je ressens pour tous les efforts et les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être.

C'est grâce à vos encouragements que j'ai choisi cette noble profession, et c'est grâce à vos critiques que je me suis épanoui. Vous m'avez inculqué le sens du devoir, de la responsabilité, de la dignité, de l'honneur et de l'humilité. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez placés en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves. Je vous rends hommage à travers ce modeste travail en signe de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini. Que Dieu tout-puissant veille sur vous, vous accorde santé, bonheur et longévité, afin que vous demeuriez le phare éclairant le chemin de vos enfants. Je vous aime.

À mes chères sœurs, mon frère,

Pour leur amour inconditionnel et leur soutien indéfectible, je vous adresse ici l'expression de ma profonde gratitude.

À toute ma famille,

À mes amies qui ont toujours cru en moi et qui m'ont redonné confiance lorsque la motivation s'est faite rare,

Je vous prie d'accepter ce travail en témoignage de mon amour sincère et de mon attachement durable.

H. Nada

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	
LA PREMIERE PARTIE	4
Chapitre 01 : Présentation de l'espèce étudiée.	5
❖ Généralités sur le murier noir (<i>Morus nigra</i> L) :.....	5
1. Origine et distribution géographique :.....	5
1.1. Histoire et origine :.....	5
1.2. Histoire et distribution en Algérie :.....	6
2. Description de la plante :.....	7
3. Taxonomie et Position systématique :.....	9
3.1. La classification classique (cronquist) :.....	10
3.2. La classification phylogénétique APG III :.....	10
4. Caryologie de mûrier noir :.....	11
5. Etymologie :.....	11
6. Nomenclature :.....	11
7. Utilisation thérapeutique et traditionnel :.....	12
8. Composition chimique du murier (<i>Morus nigra</i> L.) :.....	13
9. Propriétés pharmacologiques de mûrier noir <i>Morus nigra</i> L. :.....	14
Chapitre 02 : Les polyphénols structures et propriétés.	17
❖ Généralités et classification des composés bioactifs.	17
1. Les métabolites primaires :	17
2. Les métabolites secondaires :	17
2.1. Classification des métabolites secondaires :.....	18
2.1.1. Composés phénoliques (aromatiques) :.....	18
2.1.2. Formation des structures de base :.....	18
2.1.3. Classification des polyphénols :.....	19
- Les flavonoïdes :.....	21
- Les tanins.....	23
- Les lignines :	23

TABLE DE MATIERES

2.1.4. Terpènes et leurs dérivés :	24
- Introduction et généralités :	24
2.1.5. Alcaloïdes :	24
- Définition :	24
❖ Activité antioxydante :	25
1. Stress oxydatif :	25
1.1. Définition :	25
1.2. Les radicaux libres :	25
2. Les antioxydants :	27
2.1. Définition :	27
2.2. Classification des antioxydants :	27
2.2.1. Les antioxydants endogènes :	28
2.2.2. Antioxydants enzymatiques :	28
2.2.3. Antioxydants non enzymatiques :	28
2.2.4. Les antioxydants exogènes :	29
3. Stress oxydant et antioxydants en pathologie :	29
Chapitre 03 : Exploration du diabète, l'inflammation et la pyrexie	32
❖ Le diabète :	32
1. La définition	32
2. Définition de l'Hémoglobine glyquée :	32
3. Histoire :	33
3.1. Formes du diabète et approches de classification :	34
3.2. Insuline et insulinothérapie :	35
3.3. Règles hygiéno-diététiques et traitement oral du diabète :	35
4. Le Diabète de type 1	35
4.1. Définition	35
4.2. Epidémiologie	36
4.3. Mécanismes physiopathologiques :	36
4.4. - Le terrain génétique de susceptibilité	36
5. Le Diabète de type 2	36
5.1. Définition	36

TABLE DE MATIERES

5.2.	Epidémiologie	37
5.3.	c- Mécanismes Physiopathologiques	38
5.4.	L'insulinorésistance : Facteurs favorisants :.....	38
5.5.	L'intolérance au glucose :.....	39
6.	Le terrain génétique de prédisposition :	40
❖	L'inflammation :.....	40
1.	Définition :.....	40
2.	Types de cellules dans les réponses inflammatoires :.....	40
3.	Activation du récepteur de reconnaissance des motifs :	41
4.	Activation des voies inflammatoires :	42
5.	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	43
6.	Anti-inflammatoires stéroïdiens :.....	44
7.	Inflammation aiguë :	45
7.1.	La phase vasculaire.....	45
7.2.	La phase cellulaire	47
8.	Inflammation chronique.....	47
9.	Résolution de l'inflammation :	48
10.	Réponses inflammatoire spécifiques aux organes :	49
❖	La pyrexie :.....	50
1.	Définition :.....	50
2.	Niveau cellulaire:.....	51
3.	Effets métaboliques associés à un état fébrile :.....	52
4.	Des effets mortels de la fièvre des d'organes :	52
4.1.	Cerveau.....	52
4.2.	Cardio-vasculaire	52
4.3.	Gastro-intestinal.....	53
4.4.	Foie	53
4.5.	Rein.....	53
4.6.	Hémostase.....	53
5.	Fonction :.....	53
6.	Mécanisme :	54

TABLE DE MATIERES

7.	Pathophysiologie:	54
8.	Importance clinique.....	55
9.	Instruments utilisés pour diagnostiquer la fièvre ;	56
9.1.	Thermomètre sublingual numérique	56
9.2.	Thermomètre rectal numérique.....	56
9.3.	Thermomètre frontal infrarouge.....	56
9.4.	Thermomètre tympanique infrarouge	56
9.5.	Thermomètre infrarouge de l'artère temporale	57
10.	Suppression de la fièvre :	57
11.	Épuisement thermique :.....	58
12.	Coup de chaleur :.....	58
LA DEUXIEME PARTIE		59
MATERIELS ET METHODES		60
I.	Etude phytochimique	61
I.1.	Matériel végétal :.....	61
I.1.1.	Récolte et conservation :.....	61
I.1.2.	Broyage du matériel végétal :	61
I.1.3.	Extraction :.....	62
I.2.	Caractérisation quantitative des polyphénols et des flavonoïdes :	64
I.2.1.	Teneurs des polyphénols :.....	64
I.2.2.	Teneur des flavonoïdes :	65
II.	Activité biologique :.....	66
II.1.	Méthodes de dosage des activités antioxydantes in vitro :	66
II.1.1.	Le test de piégeage du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl):.....	66
II.1.2.	Le test de piégeage du radical ABTS•+ :.....	68
II.1.3.	Pouvoir réducteur du fer (Test FRAP : Ferric Reducing Antioxydant Power) :	70
II.1.4.	Le test Phénanthroline :	72
II.2.	Méthodes d'évaluation de l'activité antidiabétique in vivo :.....	73
II.3.	Méthodes d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire in vivo :	75
II.4.	Activité antipyrétique :.....	77
Résultats et discussions.....		80

TABLE DE MATIERES

I. Caractérisation quantitative des polyphénols et des flavonoïdes :	81
I.1. Teneur des polyphénols:	81
I.2. Teneur des flavonoïdes :.....	82
II. Activité biologique :.....	83
II.1. Evaluation de l'activité antioxydante :	83
II.1.1. Test d'activité anti-radicalaire DPPH• (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle).....	83
II.1.2. Le test de piégeage du radical ABTS•+ :.....	84
II.1.3. Pouvoir réducteur du fer (Test FRAP :.....	86
II.1.4. Le test phénanthroline :	87
II.2. Evaluation de L'activité antidiabétique :	88
II.3. Evaluation de L'activité anti-inflammatoire :	91
II.4. Activité antipyrétique :.....	93
LA TROISIEME PARTIE.....	95
CHAPITRE I :.....	96
I .1. L'idée du projet :.....	96
II.2. Valeurs proposées pour le projet :	96
II.2.1. Naturel dépourvu de produits chimiques nocifs :.....	96
II.2.2. Moins d'effets secondaires :.....	96
II.2.3. Réduction de l'inflammation :	96
II.2.4. Soulagement de la douleur :	96
II.2.5. Goût agréable pour les enfants :	96
II.2.6. Alternative naturelle :.....	97
II.2.7. Réduction de la fièvre :.....	97
II.2.8. Acceptation accrue par les enfants :	97
II.2.9. L'équipe :.....	97
III . 1Les buts commerciaux pour un départ sont :.....	97
IV. Calendrier d'exécution du projet :	98
Haut du formulaire	100
CHAPITRE2 :.....	101
I. L'innovation :.....	101
CHAPITRE 3.....	102

TABLE DE MATIERES

I.	Le secteur du marché :	102
II.	La mesure de l'intensité de la concurrence :	102
III.	Notre stratégie de marketing se pose sur :	104
	CHAPITRE 4 :	107
I.	Plan de production et d'organisation :	107
	I.1. Phase de Planification :	107
	I.2. Phase de Production :	107
	I.3. Phase de Contrôle de Qualité :	107
	I.4. Phase de Stockage et de Distribution :	107
	I.5. Phase de Suivi et de Surveillance :	108
	I.6. Phase de Marketing et de Promotion :	108
II.	Main œuvre :	108
III.	Partenariats :	109
IV.	Opération d'achats :	110
V.	Achat de la matière première	110
VI.	Business model :	111
	VI.1. Segment de clientèle :	111
	VI.2. Proposition de valeur :	111
	VI.3. Canaux :	111
	VI.4. Relations avec les clients :	111
	VI.5. Segment de revenu :	112
	VI.6. Ressources clés :	112
	VI.7. Activités clés :	112
	VI.8. Partenaires clés :	112
	VI.9. Structure de coûts :	113
	VI.10. Un exemple pour 200 bouteilles :	113

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Aspect général de <i>Morus nigra</i> L.....	8
Figure 2: dessin de <i>Morus nigra</i> L.....	9
Figure 3 : les structures des principaux composés phytochimiques de <i>Morus nigra</i> L (Arshad et al., 2018).....	14
Figure 4: diagramme de propriétés biologiques de <i>Morus nigra</i> L (Sung ho lim et Chang-IK choi, 2019).	15
Figure 5: Biosynthèse des composés phénoliques (Mohammedi, 2013).....	19
Figure 6: Classification des polyphénols et exemples de structures chimiques (Denise et al., 2020) .	21
Figure 7 : Formation du radical libre (jean B, 2018).....	26
Figure 8: classification des antioxydants (oxidative medicine and cellular longevity 2021).....	28
Figure 9: les pathologies liées au stress oxydant (Balasaheb N et D. Pal, 2015).....	30
Figure 10: Schéma des mécanismes à l'origine du diabète.....	38
Figure 11: schéma l'activation des médiateurs en signe de danger (Charles et John, 2005)	42
Figure 12: Schéma d'activation des voies inflammatoire (Jacques et Fancis ,2012).....	43
Figure 13: schéma du mécanisme d'action de l'antiinflammatoire non stéroïdien (Variot et al,2018)	44
Figure 14: Schéma d'action des glucocorticoïdes au niveaux cellulaire (Leutrech et Guerfi , 2019)....	45
Figure 15: Les cellules et les récepteurs dans l'inflammation (Samson et Bannot ,2015).....	48
Figure 16: schéma de la résolution de l'inflammation (Georg et Markus,2018) .	49
Figure 17: la façon de caractérisation de la fièvre (Swetha et al, 2022)	50
Figure 18: les feuilles de <i>Morus nigra</i> L.....	61
Figure 19: la poudre des feuilles de <i>Morus nigra</i> L.	61
Figure 20: Filtration du macérât des feuilles de <i>Morus nigra</i> L.....	62
Figure 21: Evaporateur rotatif. Figure 22 : Schéma de fonctionnement d'un évaporateur rotatif.	62
Figure 23: l'extrait obtenu à partir de l'extraction par méthanol 70% après séchage à sec.	63
Figure 24: Extrait sec (<i>Morus nigra</i> L).....	63
Figure 25: protocole d'extraction par macération du <i>Morus nigra</i> L (BioRender).....	63
Figure 26: protocole de dosage des polyphénols (BIORENDER)	64
Figure 27: protocole de dosage des flavonoïdes (BioRender)	65
Figure 28: DPPH - radical libre et sa forme réduite (Snezana et Al, 2014).....	67
Figure 29: schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'activité anti-oxydante (DPPH).	68
Figure 30: Réaction chimique de l'ABTS avec un composé antioxydant (Patricia et Al,2019).	69

LISTE DES FIGURES

Figure 31: schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'activité anti-oxydante (ABTS).	70
Figure 32: Réaction pour le dosage FRAP (Benzie, 1996).....	70
Figure 33: schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'activité anti-oxydante (FRAP).	71
Figure 34 : Réaction du fer (II) avec la 1,10-phénanthroline (Wojciech, 2020).	72
Figure 35: schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'activité anti-oxydante (phénanthroline).	73
Figure 36: schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'activité antidiabétique in vivo (BioRender)	75
Figure 37: Protocole de l'induction d'œdème par le formol dans la patte du rat (BioRender)	77
Figure 38: le protocole de l'activité antipyrétique (BioRender).....	78
Figure 39: Droite d'étalonnage de l'Acide Gallique ((Moyenne \pm SD de trois essais)	81
Figure 40: Histogramme de teneurs en polyphénols totaux et flavonoïdes au niveau de l'extraits des feuilles de <i>M. nigra</i> en équivalent a l'acide gallique et la quercétine.	82
Figure 41: Droite d'étalonnage de la quercétine (Moyenne \pm SD de trois essais)	82
Figure 42: Histogramme représentant le pourcentage d'inhibition du. (DPPH) par l'extrait de <i>Morus nigra</i> L.	83
Figure 43: Histogramme des valeurs d'IC50 de l'extrait de <i>Morus nigra</i> L. et les standards obtenus par le test DPPH.	84
Figure 44: Histogramme représentant le % d'inhibition de ABTS• par l'extrait de EMMN.	84
Figure 45: Histogramme des valeurs d'IC50 de l'extrait EMMN et les standards BHA et BHT	85
Figure 46: Histogramme représentant le pouvoir d'inhibition de l'extrait de <i>Morus nigra</i> L par FRAP.	86
Figure 47: Histogramme des valeurs d'A0.50 de l'extrait de <i>Morus nigra</i> et les standards obtenus par le test FRAP	87
Figure 48: Histogramme représentant le pouvoir d'inhibition de l'extrait EMMN par le test phénanthroline.....	87
Figure 49: Histogramme des valeurs d'A0.50 de l'extrait de <i>M. nigra</i> et les standards obtenus par le test phénanthroline.....	88
Figure 50: histogramme du pourcentage de variation de la glycémie de <i>Morus nigra</i> L.	89
Figure 51: Histogramme du pourcentage de l'inhibition de l'extrait de <i>M.nigra</i> et du diclofénac sur l'œdème de la patte.	92
Figure 52: La courbe de pourcentage de la réduction de l'hyperthermie	93

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification classique de murier (<i>Morus nigra</i> L.)	10
Tableau 2: Classification APG3 de murier (<i>Morus nigra</i> L.).....	10
Tableau 3 : Les principales classes des composées phénoliques (Macheix et al., 2005).....	20
Tableau 4: l'effet de l'extrait MN et du diclofénac sur le volume de la patte du rat.....	91
Tableau 5: La différence entre les résultats du pourcentage d'inhibition de l'œdème entre le lot diclofénac et extrait MN.....	92
Tableau 6: valeurs de la diminution de la pyrexie induite par la levure chez un rat	93

Liste des abréviations :

% d'inhibition : pourcentage d'inhibition

(-) : Test négatif.

(+) : Test positif.

AMPc: adenosine monophosphate cyclique

ATP : adénosine triphosphate

BHA: l' Hydroxyanisole

BHT: Butylhydroxytoluène

CAT : Catalase

COX :cyclooxygenase

EMM : Extrait hydromethanolique *Morus nigra* L.

EMMN : Extrait Methanolique de *Morus nigra* L

FCR : Folin-Ciocalteu réactif

HbA1C: hémoglobine glyquée

MALT : mucous associated lymphoid tissue (tissu lymphoïde associé aux muqueuses)

MAP : mitogen activated protein

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAMP : Pathogen-Associated Molecular Pattern

PGE₂ : prostaglandin E

IFN- γ : interféron-gamma

IC50 : concentration inhibitrice

Ig : immunoglobulines

MALT : mucous associated lymphoid tissue (tissu lymphoïde associé aux muqueuses)

MN : *Morus nigra* L.

TNF- α Tumor necrosis factor alpha

INTRODUCTION

Introduction :

La médecine traditionnelle africaine est l'un des systèmes de santé les plus anciens et les plus diversifiés (**Mothibe et Sibanda, 2019**). Selon l'OMS, Près de 6377 espèces de plantes africaines sont utilisées dont plus de 400 sont des plantes médicinales qui constituent 90% de La médecine traditionnelle (**Hostettman et al., 1998**).

De nombreux médicaments approuvés à des fins thérapeutiques présentent des effets secondaires graves, tels que l'hépatotoxicité, des études ont montré de fortes implications dans le développement de divers maladies humaines comme la maladie d'Alzheimer, maladie inflammatoire, les infections virales, les pathologies auto-immunes, l'élasticité de la peau, les altérations des fibres élastiques et diverses maladies Cardiovasculaires ainsi que le cancer.

Par conséquent, la recherche de nouveaux médicaments semble nécessaire et bénéfique. Dans ce contexte, de nombreux scientifiques s'intéressent aux plantes médicinales en tant que sources naturelles avec peu d'effets secondaires et des produits naturels bioactifs alternatifs plus sûrs (**Saleem et al., 2016; Rinnerthaler et al., 2015**).

Actuellement, environ 25% des médicaments prescrits à travers le monde ont d'origine végétale, contenant environ 121 principes actifs (**Sahoo et al., 2010**). Les plantes médicinales ont montré une efficacité considérable dans le traitement de nombreuses maladies humaines avec effets secondaires limités (**Amarti et al., 2011**), l'étude ethnobotanique a permis la découverte de plusieurs nouveaux composés biologiques actifs qui sont maintenant des composants des médicaments modernes (**Nafiu et al., 2017**).

De ces nombreuses plantes médicinales, notre étude s'est portée essentiellement sur l'espèce *Morus nigra* L. connue sous le nom de « murier noir » et son nom vernaculaire en Algérie est « التوت ». Cette plante de la famille des Moraceae. L'objectif de cette étude est d'évaluer les activités biologiques d'un extrait hydrométhanolique de cette plante in vivo et in vitro.

Dans le cadre de cette étude, on a subdivisé notre travail en trois grandes parties ;

- **La première partie** : propose une étude bibliographique. Elle comprend trois chapitres.

Chapitre 01 : est consacré à l'étude bibliographique avec description détaillée de la plante étudiée et sa caractérisation et sa classification botanique et l'utilisation médicinale traditionnelle de la plante.

Chapitre 02 : donne un aperçu sur les métabolites secondaires et leurs classifications et la propriété antioxydante

Chapitre 03 : est consacré sur l'exploration du diabète l'inflammation et la pyrexie

- **La deuxième partie** : est la partie expérimentale, regroupe deux chapitres.

Chapitre 01 : concerne matériel et méthodes.

Chapitre 02 : se concerne sur l'interprétation des résultats obtenus.

- **La troisième partie** : business plan du projet du sirop anti-inflammatoire antipyrétique pour les enfants.

Le manuscrit se termine par une conclusion globale .

Revue bibliographique

LA PREMIERE PARTIE

Chapitre 01 : Présentation de l'espèce étudiée.

❖ Généralités sur le murier noir (*Morus nigra* L) :

1. Origine et distribution géographique :

1.1.Histoire et origine :

Morus nigra L. est cultivé depuis si longtemps que sa répartition originelle est devenue obscure. On pense généralement qu'il est originaire de la région bordant le sud de la mer Caspienne (aujourd'hui l'Iran, l'Azerbaïdjan et le Turkménistan), où il aurait été à l'origine une composante isolée des forêts de feuillus tempérées (**Grieve, 1931**). Il a longtemps été apprécié dans la région pour son fruit, connu sous le nom de shah-toot ou «mûrier royal» en farsi et dans plusieurs langues locales, contrairement au fruit plus petit, pédonculé, blanc ou violet foncé de certains taxons de *M. alba*, qui ont été introduits d'Asie orientale et centrale et connus simplement sous le nom de «toot» (**Coles, 2019**).

M. nigra est répandu en Méditerranée orientale, où il est probablement cultivé depuis l'Antiquité. Linnaeus (1753) croyait que l'espèce était originaire du sud de l'Italie, et elle figurait dans les écrits du philosophe naturel romain du 1er siècle après JC Pline l'Ancien (**Pline, 1945**) ainsi que représentée dans des mosaïques enfouies sous la cendre lors de l'éruption du Vésuve en 79 après JC (qui a également tué Pline) (**Coles 2019**).

Pendant ce temps, certains auteurs (**Browicz 2000**) affirment que la Grèce (ou plutôt la péninsule hellénique) est le "vrai" foyer de l'espèce, d'où la Morée (Μορέας), le nom médiéval de la péninsule du Péloponnèse, qui a la forme d'une feuille de mûrier, mais il n'y a pas de support définitif pour cette affirmation. Le mûrier noir y était autrefois abondant, cependant, ses feuilles ont soutenu une industrie de la soie du VIe au XIIIe siècle au sein de l'empire byzantin (**Muthesius 1989**).

Il existe une certaine confusion quant à la présence de l'espèce dans l'Antiquité moyen-orientale. Le grec συκάμινος (sykaminos) du Nouveau Testament de la bible chrétienne est généralement traduit en anglais par «mûrier» mais fait probablement référence à une autre espèce morace endémique de cette région, le figuier sycomore (*Ficus sycomorus*) (**Hehn 1891**).

La découverte de pépins de *M. nigra* minéralisés dans des sites archéologiques romains en Europe suggère que le mûrier noir a été introduit en Gaule (sud de la France) et dans le sud de l'Angleterre vers le 1er siècle après JC, et dans certaines parties du nord de l'Europe et de la Scandinavie pendant les occupations romaines jusqu'au 5ème siècle de notre

ère (**Lodwick 2017 ; Livarda 2008**). Il n'est pas clair, cependant, si les colonisateurs romains cultivaient l'arbre ou consommaient simplement ses fruits, par exemple dans des sirops. Le fruit fragile ne voyage pas car il se désintègre peu de temps après la récolte et ne peut pas être facilement séché. Cela a été immortalisé par William Shakespeare dans sa tragédie, Coriolanus (écrit vers 1609) : « humble comme le mûrier le plus mûr / qui ne tient pas la main ». En règle générale, pour consommer des mûres fraîches, il faut avoir un mûrier à portée de main. Les premières preuves de culture de *M. nigra* en France remontent au IV^e siècle après J.-C., dans la région du Languedoc (**Durand et al. 2016**).

Il existe des preuves plus solides de la culture de *M. nigra* (pour son fruit) dans le nord de l'Europe après le XI^e siècle, bien qu'il y ait une certaine confusion sur la nomenclature, car le nom en vieil anglais « morbeam » fait référence à la fois au mûrier et à la mûre (*Rubus fruticosus*) (**Coles 2019**). Le mot moyen anglais « murrey » a été utilisé pour la couleur pourpre du fruit du mûrier noir, du français mûre, qui fait également référence au mûrier noir et à la mûre. L'herboriste du XVI^e siècle John Gerard inclut les mûres noires et blanches dans son (**Herbal Gerard 1597**).

M. nigra a été introduit dans la péninsule ibérique depuis la Syrie par la conquête des Arabes au 8^e siècle avec des techniques d'élevage de vers à soie pour la soie (sériciculture) (**Martínez 2000**). Les feuilles du mûrier noir, comme les autres espèces de *Morus*, dégagent un latex laiteux lorsqu'elles sont coupées, ce qui peut contribuer à l'élasticité du fil de soie que le ver à soie (chenille de *Bombyx mori*) fait tourner sur lui-même afin de se métamorphoser en papillon de nuit. Bien que le ver à soie sauvage (*Bombyx mandarina*) ait évolué en Chine en symbiose avec *M. alba* – dont les feuilles étaient sa seule source de nourriture – le ver à soie domestiqué, *Bombyx mori*, s'adaptera à un régime de *M. nigra* part si nécessaire. En effet, *M. nigra* laisse une sériciculture soutenue au Moyen-Orient, en Italie, dans la péninsule ibérique et en France jusqu'à ce que *M. alba* soit introduite depuis l'Asie orientale et centrale au début du XV^e siècle (**Zanier 2019**).

1.2.Histoire et distribution en Algérie :

L'histoire de la culture du mûrier en Algérie est marquée par une grande diversité géographique. Les mûriers ont été traditionnellement plantés en bordure de route dans tout le pays. Cependant, leur culture s'est principalement développée dans les régions côtières, notamment en Kabylie et dans le Tell d'Oranie grâce à leurs conditions climatiques favorables.

L'occupation française en Algérie a également eu un impact sur la culture de mûrier, en 1931, des efforts de plantation de mûrier ont été entrepris en Algérie, avec 40000 mûriers plantés et 77000 en 1932, ainsi que 35000 en pépinière. Cela met en évidence l'importance de la culture du mûrier dans le contexte de la sériculture en raison de la nourriture des vers à soie et suggère une tentative de développement de cette industrie en Algérie à cette époque. (Janaki, 1948)

2. Description de la plante :

Morus nigra est un arbre à feuilles caduques, de 6 à 9 m de haut, élancé mais avec de nombreuses branches et rameaux, Tronc principal profondément fissuré, souvent avec de nombreuses bavures ; écorce grise à brun foncé. Cime dense, étalée, souvent plus large que la hauteur de l'arbre ; les arbres matures penchent souvent, finissent par s'effondrer et se superposent pour produire de nouvelles tiges dressées, il a tendance à devenir un buisson s'il n'est pas formé lorsqu'il est jeune (Orwa et al., 2009). L'arbre a une écorce écailleuse et est généralement taillé pour obtenir une forme plus petite, ouverte et étalée. Il peut produire un couvert assez dense et ombragé.

Les feuilles sont rugueuses sur les surfaces supérieures avec des poils courts et aplatis, vert brillant foncé et pubescentes en dessous, 7-12,5 cm de long, duveteuses sur les faces inférieures, pâle; base cordée ; bord généralement régulier, grossièrement denté en scie ; apex aigu à courtement acuminé ; pétiole jusqu'à 2-6 cm, pubescent. produisant souvent des feuilles de plusieurs formes différentes, avec 1 ou plusieurs lobes, les feuilles multilobées apparaissant souvent sur les mêmes branches que les feuilles sans lobes ; les feuilles de forme anormale sont généralement produites par les pousses de la tige ou les drageons, et fréquemment par les jeunes branches très vigoureuses.

Les fleurs sont portées par des chatons courts, verts, pendants, non descriptifs, qui apparaissent à l'aisselle des pousses de la saison en cours et sur les éperons du bois plus ancien. Les fleurs apparaissent en grappes écailleuses de 1,3 cm, les fleurs mâles à lobes ovales du calice. Inflorescences femelles 1 par nœud, jusqu'à 1,3 cm de long ; fleurs femelles à lobes du calice ciliés et ovales, styles très réduits (<1 mm) stigmates ramifiés. Syncarpes les fleurs femelles mûrissant rapidement en fruits comestibles de 1,3-2,5 cm en forme de mûre. Botaniquement, le fruit n'est pas une baie mais un fruit collectif, un syncarpe ovoïde, composé d'akènes dont chacun est recouvert d'un calice succulent ; les bases charnues des fleurs pollinisées commencent à gonfler et finissent par changer complètement de texture et de couleur, devenant succulentes, grasses et pleines de jus. En apparence, chaque petite fleur

gonflée ressemble à la drupe individuelle d'une mûre. La couleur du fruit ne permet pas d'identifier les espèces de mûriers, qui sont mieux différenciées par les caractéristiques de leurs feuilles et de leur bois. (Wu, Zhou et Gilbert 2003 ; Razdan et Dennis Thomas 2021).

Les arbres de mûrier noir se développent généralement avec un minimum de fertilisation. Bien que le mûrier noir soit résistant à la sécheresse, il doit être arrosé pendant la saison sèche. Si les racines deviennent trop sèches, les fruits risquent de tomber avant d'être complètement mûrs. Les arbres en pot doivent être rempotés chaque année avant le début de la nouvelle croissance (Weiguo, Zhihua et al. 2007). Le mûrier noir peut pousser dans des sols légèrement acides à alcalins dont le pH est compris entre 5,6 et 6,5 .La température optimale pour la germination et la croissance est comprise entre 24°C et 34°C.



Figure 1: Aspect général de Morus nigra L

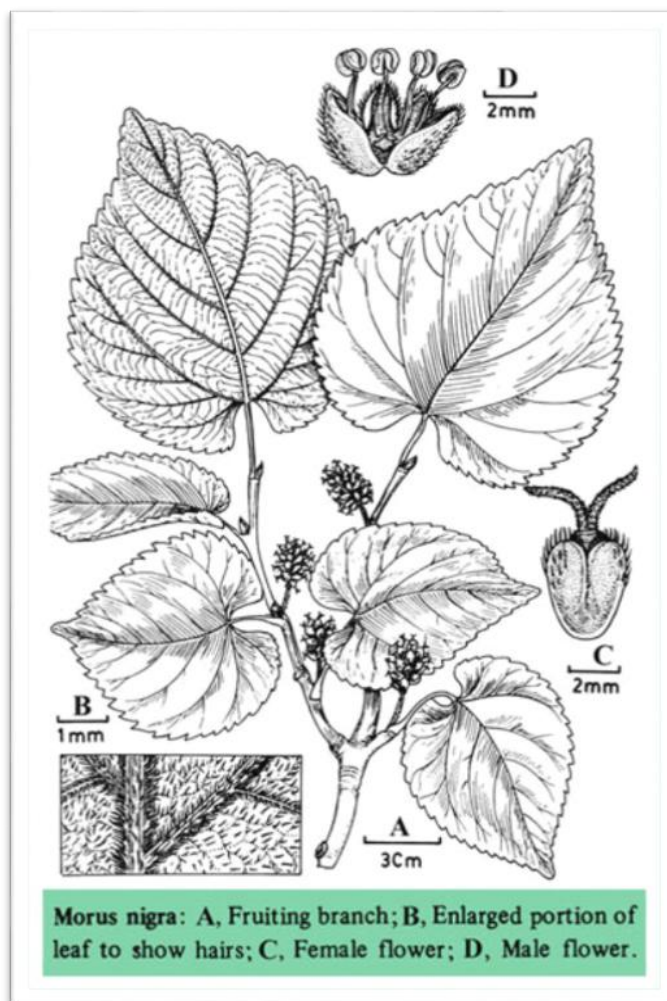


Figure 2: dessin de *Morus nigra* L.

2 .La pollinisation :

Certains mûrier noirs monoïques sont pollinisés par le vent, tandis que d'autres donnent des fruits sans pollinisation. Lorsque les anthères de l'inflorescence mâle se déhiscent, leur pollen est transporté par le vent jusqu'aux stigmates paires proéminents des fleurs femelles (Van Damme et al, 2002).

3. Taxonomie et Position systématique :

Le genre *Morus* L. appartient à la famille des Moraceae (mûriers), qui comprennent 53 genres et près de 1400 espèces réparties dans les régions tropicales et tempérées du monde entier les plantes de cette famille sont le plus souvent des arbres (*Ficus benghalensis*, *F.religiosa*, *Morus alba*) ou des arbustes à suc laiteux, rarement des herbes (*Dorstenia*) ou des plantes grimpantes (*Ficus benjamina*). Les espèces de *Morus* sont généralement connues sous le nom de mûres.

La classification systématique de Cronquist de la plante *Morus nigra* L se fait comme indique le tableau 1.

3.1.La classification classique (cronquist) :

Tableau 1 : Classification classique de murier (*Morus nigra* L.)

Règne	Plantae
Sous règne	Viridiplantae
Classe	Magnoliopsida
Sous classe	Hamamélidées
Ordre	Urticales
Famille	Moracées
Genre	<i>Morus</i>
Espèce	<i>nigra</i> L

D'après la nouvelle classification de l'APG 3 (angiosperms phylogeny group 3, 2009), la plante *Morus nigra* L. est classée et présentée dans le tableau 2 comme suite.

3.2.La classification phylogénétique APG III :

Tableau 2: Classification APG3 de murier (*Morus nigra* L.)

Règne	Aechéplastides
Clade	Angiospermes
Clade	Dicotylédones vraies
Clade	Noyau des dicotylédones vraies
Clade	Rosidées
Clade	Fabidées
Ordre	Rosales
Famille	Moracées
Genre	<i>Morus</i> L.
Espèce	<i>Morus nigra</i> L

Dans la classification de Cronquist il se trouve dans la famille des moracées mais dans l'ordre des urticales par contre dans celui des rosales dans la classification phylogénétique APG III.

4. Caryologie de mûrier noir :

D'après **P.T.Thomas** (in Darlington et la cour), cité par **E.K.Janaki Ammal**, *M.nigra* L. posséderait une place unique parmi les angiospermes en ce qu'il offre le nombre de chromosomes le plus élevé qui soit connu, $2n=308$ (22 x). Les résultats obtenus par Voltattorni (1948) travaillant sur cette dernière espèce sont d'ailleurs sensiblement différents. Il parle d'une interprétation difficile, nous le croyons volontiers et cite les nombres : $n= 43-53$, $2n=89-106$.

5. Etymologie :

Le nom générique *Morus nigra* vient du mot latin, «mora» qui signifie «retard» et «nigra» qui signifie «noir». Le nom particulier de cette plante est surtout dû à la couleur sombre du fruit. Un certain nombre d'origines sont suggérées pour le mûrier noir (**Ercisli, Orhan., 2008**).

6. Nomenclature :

Nom scientifique : *Morus nigra* L.

Nom commun : mûrier noir

Nom vernaculaire en arabe : التوت

Noms communs internationaux :

English: black mulberry tree, black Persian, small fruited mulberry

Espagnol: mora negra, moral negro, morera negra, morero

Français : mûres, murier noir

Noms communs locaux :

Brésil: amoreira negra

Cuba: moral fruto negro, morera de España

France : murier noir

Allemagne : Schwarzer Maulbeerbaum

India : shahtut, tut

Indonesie: murbei

Italie: gelso nero

Pakistan : shahtuttut

Portugal : amoreira-negra

Turquie : kara ag

Vietnam : dâu tam

7. Utilisation thérapeutique et traditionnel :

Toutes les parties du mûrier noir ont des propriétés médicinales, apparaissant dans la pharmacopée à base de plantes au cours des 2000 dernières années ; plus récemment, son fruit a été surnommé un « super aliment » en raison de ses niveaux élevés de protéines, de fibres, de vitamines et d'antioxydants (**Razdan et Dennis Thomas 2021**), mais les difficultés de production et de stockage de masse l'ont empêché de se généraliser. Un sirop fabriqué à partir du fruit peut être utilisé en gargarisme pour apaiser les maux de gorge, ainsi qu'en bain de bouche pour traiter les ulcères. Une tisane fabriquée à partir des feuilles et de l'écorce des racines a été utilisée comme vermicide. Les mûres fraîches, qui ont un agréable mélange d'acidité et de douceur, sont utilisées pour aromatiser et colorer les sorbets, les sorbets et les plats de viande. Une sorte de mélasse, connue localement sous le nom de pekmez, est généralement fabriqué à partir de fruits de mûrier noir dans le Caucase (y compris la Turquie, l'Arménie et l'Azerbaïdjan actuels) (**Coles., 2019**).

Le bois du mûrier noir est apprécié des tourneurs sur bois et des ébénistes pour les motifs de grain tourbillonnants produits par ses nombreuses bavures, qui peuvent être utilisées pour les placages. Un certain nombre de petits articles ménagers fonctionnels (arbres) ont été fabriqués à partir de bois récupéré d'un mûrier noir qui a poussé dans le jardin du dramaturge anglais, William Shakespeare, à New Place, Stratford-upon-Avon après qu'il a été abattu en 1756 par le alors propriétaire qui n'aimait pas que les visiteurs viennent le voir (**Bowe, 2015**) - bien que le clone survive dans les jardins sous le nom de «Shakespeare».

8. Composition chimique du murier (*Morus nigra* L.) :

Les mûres noires sont riches en polyphénols bioactifs, comprenant environ 55 composés différents. Parmi ces composés, on trouve des anthocyanes tels que les procyanidines, la cyanidine-3-O-glucoside, la cyanidine-3-O-rutinoside et la pélargonidine-3-O-glucoside, sont responsables de la couleur rouge-noir des mûres noires (Fazaeli, 2013 ; Soeroso, 2017). Ainsi que des flavonols, des flavanones et des acides phénoliques tels que l'acide gallique et l'acide ellagique et les caroténoïdes (Khalifa, 2018 ; Li, 2018 ; Calín-Sánchez, 2013 ; Imran, 2010).

Les principaux composants nutritionnels de *Morus nigra* sont l'humidité, les cendres, les lipides, les protéines, les fibres, les glucides et les sucres totaux. Ses fruits mûrs contiennent 85,5 % d'humidité, 0,7 % de protéines, 0,4 % de lipides, 12,2 % d'hydrates de carbone, 0,8 % de fibres, 0,4 % de matières minérales, 60 mg de calcium, 20 mg de phosphore, 2,6 mg de fer/100 g, 58 mg de thiamine, 0,2 mg d'acide nicotinique, 92 mg de riboflavine et 10 mg d'acide ascorbique /100 g (Venkatesh et al, 2008).

Les mûres noires contiennent différents sucres tels que le mannose, le rhamnose, l'acide glucuronique, le galactose, l'arabinose et l'acide galacturonique, bien que les quantités de ces composés puissent varier d'un fruit à l'autre (Wang, 2018), le glucose et le fructose sont les principaux sucres à six carbones, le saccharose est le disaccharide le plus courant dans les fruits (Gundogdu et al, 2011). Le linolénate d'éthyle est un composant important qui contribue à la saveur distinctive des mûres noires (Zhu, 2018). On estime que les mûres noires renferment environ 41 composés volatils, principalement des composés soufrés tels que le 2-(méthylthio)-éthanol, le méthionol, le diméthylsulfure, le méthional et le 3-éthylthiophène (Zhu, 2018). Les graines contiennent de l'huile brute (27,5 à 33 %), des protéines brutes (20,2 à 22,5 %), des cendres (3,5 à 6 %), des glucides (42,4 à 46,6 %) et des composés phénoliques totaux (112,2 à 152,0 mg/100 g). Environ vingt acides gras sont présents dans les graines, dont les plus importants sont l'acide linoléique, l'acide oléique, l'acide palmitique et l'acide stéarique. La teneur en α -tocophérol des graines varie de 0,17 à 0,20 mg/100g. Les principaux stérols de l'huile de graines de mûrier sont le bêta-sitostérol, le clérostérol, le 24-stigmastadienol, le D5-avenastérol et le 23-stigmastadienol (Gecgel et al, 2011). La figure présente les structures des principaux composés phytochimiques de *Morus nigra* L.

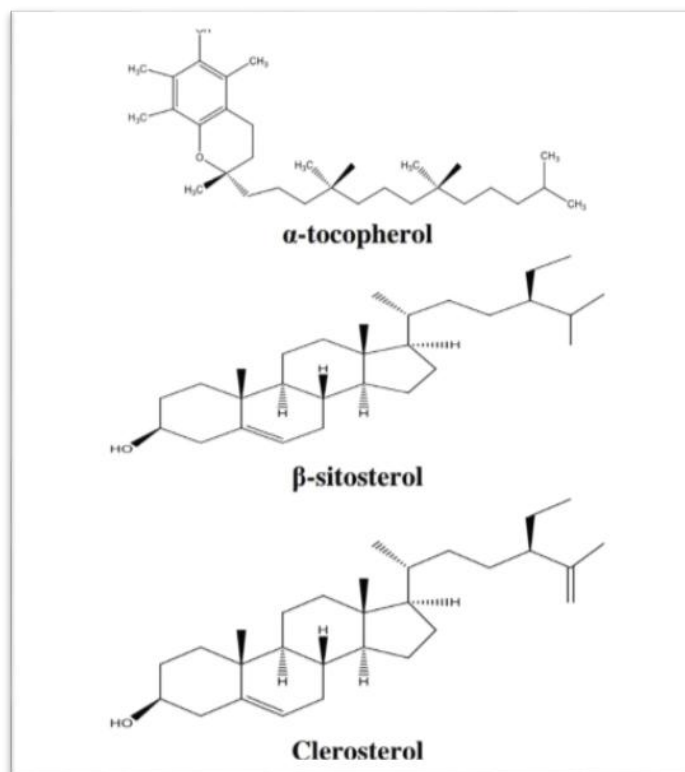


Figure 3 : les structures des principaux composés phytochimiques de *Morus nigra* L (Arshad et al., 2018).

La composition chimique de *Morus nigra* varie en fonction des influences géographiques. Les propriétés nutritionnelles et physicochimiques de l'huile de graines sont influencées par la composition en acides gras. Les variations climatiques influencent le profil des acides gras bien plus que les variations génotypiques. De même, la température est également le facteur le plus important qui influence la composition nutritionnelle de la plante (Ponce et al, 2008).

9. Propriétés pharmacologiques de mûrier noir *Morus nigra* L. :

Plusieurs recherches scientifiques s'intéressaient par les propriétés biologiques et pharmacologiques des espèces du genre *Morus*, notamment antinociceptives, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, anti-mélanogènes, antidiabétiques, anti-obésité, anti-hyperlipidémique et anticancéreuse. L'ensemble de ces activités est résumé dans la figure et détaillé dans le tableau.

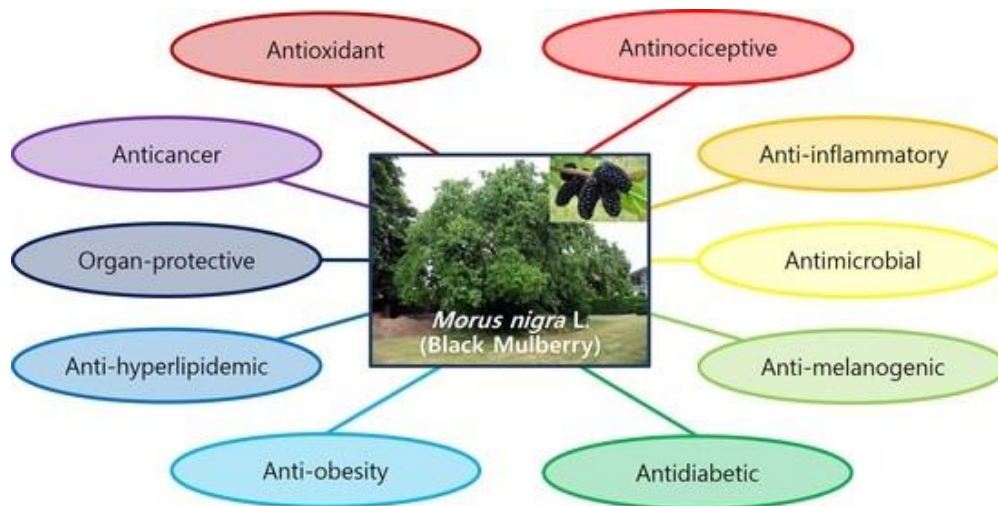


Figure 4: diagramme de propriétés biologiques de *Morus nigra* L (Sung ho lim et Chang-IK choi, 2019).

Chapitre 02 :
Les polyphénols structures et propriétés

Chapitre 02 : Les polyphénols structures et propriétés.

❖ Généralités et classification des composés bioactifs.

L'investigation des plantes présente un potentiel infini pour la découverte de nouvelles substances. Les végétaux, avec leur capacité à produire une variété remarquable de composés naturels offrent une diversité structurale inestimable. De plus, ces composés naturels présentent l'avantage de posséder un très large éventail d'activités biologiques (**Rollinger et al., 2004 ; Bérubé-Gagnon, 2006**).

Les composés naturels sont classés en deux catégories : métabolites primaires et métabolites secondaires.

1. Les métabolites primaires :

- les métabolites primaires sont essentielles à la survie des plantes (**EPIFANO et al., 2007**). Toutes les espèces ont un métabolisme primaire qui fournit un ensemble fondamental de molécules organiques, ces molécules de base peuvent être subdivisées en quatre grandes catégories :
 - Les acides nucléiques.
 - Les glucides, source d'énergie, paroi cellulaire.
 - Les lipides, source d'énergie, membranes cellulaires.
 - Les acides aminés, source primaire de construction des protéines (**Ferrari J., 2002**).

2. Les métabolites secondaires :

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes (**Lutge et al., 2002 ; Marouf et Reynaud, 2007**). Ces molécules ne sont pas impliquées dans la croissance normale et le développement d'un organisme (**Agostini-costa et al., 2012**). Ils sont responsables de l'adaptation et de la survie des plantes, en particulier dans des conditions défavorables (**Takshak et Agrawal, 2019**).

Les métabolites secondaires assurent des fonctions très importantes dans la résistance aux contraintes biotiques (phytopathogènes, Herbivores...etc.) et abiotiques (UV, température...etc.). (**Naboulsi et Aboulmouhajir, 2018**). Comme ils participent à

des réponses allopathiques (compétition entre les plantes pour la germination et croissance) (**Jeun et al., 2005**). Ils constituent un groupe de produits naturels qui sont explorés pour des propriétés très diverses : antioxydantes, Antimicrobiennes, anti-inflammatoires, anticancéreuses etc.... (**Epifano et al., 2007**).

Les métabolites secondaires sont classés en plusieurs composants chimiques dont les plus répandus sont: les composés phénoliques, les terpènes et les alcaloïdes (**Cuendet., 1999 ; Vermerris et Nicholson., 2006**). Chacune de ces classes renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activité en biologie humaine (**KRIEF, 2003**).

2.1. Classification des métabolites secondaires :

2.1.1. Composés phénoliques (aromatiques) :

Les composés phénoliques constituent l'un des groupes de substances chimiques les plus importants du règne végétal. Avec plus de 8 000 composés ont été isolés et décrits (**Ramos, 2007**). Ils représentent une large gamme potentielle d'agents thérapeutiques, largement exploitée par l'homme dans différents domaines comme la santé et l'alimentation (**Croteau et al, 2000**). Ils contribuent aussi à la qualité organoleptique des aliments issus des végétaux (couleur, astringence, arôme, amertume) (**Visioli et al, 2000**).

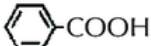
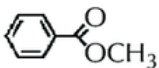
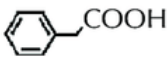
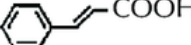
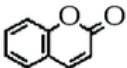
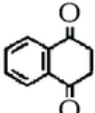
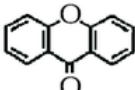
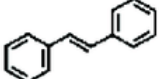
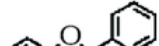
Ces composés se reconnaissent à la présence l'un ou de plusieurs groupes hydroxyle, modifiés ou non, attachés à une structure aromatique. Ils contiennent exclusivement du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène, on peut donc sans problème les rapprocher des glucides et des isoprénoïdes traités précédemment.

Du point de vue de la biosynthèse, il existe une correspondance intéressante entre les acides aminés aromatiques et l'acide cinnamique, la substance-clé des composés phénoliques : ils se forment au cours de la même suite réactionnelle. Dans ce cas, l'interdépendance du métabolisme primaire et du métabolisme secondaire est patente (**Gerhard richter, 1993**).

2.1.2. Formation des structures de base :

Les organismes disposent de plusieurs voies réactionnelles pour synthétiser les cycles aromatiques des composés phénoliques. Nous allons nous borner à considérer les voies caractéristiques des plantes supérieures, qui produisent l'acide cinnamique et la structure de type flavane.

Tableau 3 : Les principales classes des composées phénoliques (Macheix et al., 2005).

Number of carbons	Skeleton	Classification	Example	Basic structure
7	C ₆ -C ₁	Phenolic acids	Gallic acid	
8	C ₆ -C ₂	Acetophenones	Gallacetophenone	
8	C ₆ -C ₂	Phenylacetic acid	<i>p</i> -Hydroxyphenyl-acetic acid	
9	C ₆ -C ₃	Hydroxycinnamic acids	<i>p</i> -Coumaric acid	
9	C ₆ -C ₃	Coumarins	Esculetin	
10	C ₆ -C ₄	Naphthoquinones	Juglone	
13	C ₆ -C ₁ -C ₆	Xanthones	Mangiferin	
14	C ₆ -C ₂ -C ₆	Stilbenes	Resveratrol	
15	C ₆ -C ₃ -C ₆	Flavonoids	Naringenin	

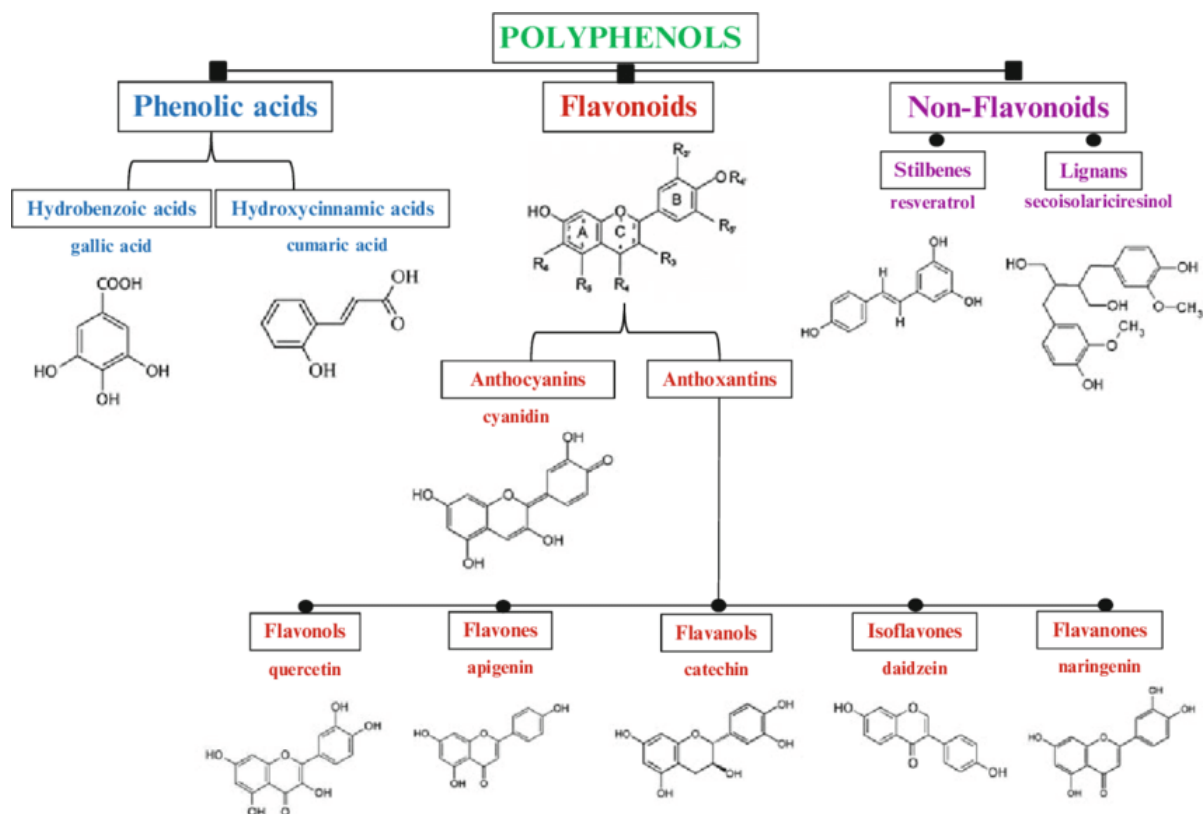


Figure 6: Classification des polyphénols et exemples de structures chimiques (Denise et al., 2020).

- Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes appartiennent à la grande famille des polyphénols. Ces derniers se subdivisent en 10 classes dont les flavonoïdes sont la classe la plus abondante. À eux seuls, ils représentent 60% des composés polyphénoliques. Les flavonoïdes sont constitués d'un même élément structural de base formé par deux cycles benzéniques, reliés par une chaîne linéaire à trois carbones qui forme un hétérocycle oxygéné.

▪ Flavanones :

Les composés de ce groupe ont une double liaison de moins que les flavones dans leur hétérocycle (exemple: la naringénine) (Gerhard., 1993).

▪ Les flavones :

Une flavone, sous forme de composé libre, entre dans la composition de la substance farineuse produite par la primevère farineuse (exemples: le chrysoériol et la lutéoline) (Gerhard., 1993).

▪ Flavanols et flavanediols :

Les flavane-3-ols ou catéchines (exemples: la catéchine et l'épicatéchine) composent, avec les flavanes-3,4-diols, le groupe des tanins condensés, peu ou pas du tout hydrolysables; (l'autre groupe des tanins étant celui des gallotanins, qui sont hydrolysables). La dénomination plus ancienne de leucoanthocyanes pour les flavanes-3,4-diols, souligne leur relation avec d'autres dérivés, les anthocyanes, pigments importants des fleurs et des tissus; les flavane-3-ols se forment à partir des flavanediols par une simple réaction non enzymatique en une étape (**Gerhard., 1993**).

- Flavonols :

Les flavonols sont dérivés des flavones par l'addition d'un nouveau groupe hydroxyle en position 3, mais leur biosynthèse emprunte une autre voie.

On peut pratiquement rencontrer des glucosides de flavonols dans tous les tissus des plantes supérieures; certains, sous forme d'anthoxanthines, confèrent leur couleur jaune pâle aux fleurs. Il n'y a pas d'explication plausible pour l'instant à cette répartition si curieusement étendue des glucosides de flavonols dans le règne végétal.

Le kaempferol et la quercétine en sont des représentants caractéristiques, sous forme d'aglycones (**Gerhard., 1993**).

- Anthocyanidines :

Les anthocyanidines sont les aglycones des anthocyanes (glucosides). Ces dernières sont les pigments vacuolaires rouges ou bleus de tous les végétaux (à l'exception de ceux qui contiennent des bétalaïnes).

Les aglycones se distinguent les uns des autres principalement par l'arrangement des substitutions sur le cycle B. Lors de l'établissement de la structure de la flavane, les dérivés de l'acide cinnamique servant d'unités de base à ce cycle seraient déjà substitués spécifiquement (acide p-coumarique, acide caféique). Lors que le nombre de substitutions augmente dans ces aglycones, la coloration bleue devient plus intense (delphinidine), la méthylation des groupes hydroxyle conduit au contraire au rouge (paconidine, malvidine). La liaison avec les unités glucidiques a lieu préférentiellement au niveau du groupe hydroxyle de la position 3 (**Gerhard., 1993**).

- Les tanins

Les tanins sont responsables de l'aspect astringent (**Macheix et al., 2005**). Ils sont combinés aux alcaloïdes et aux protéines dans les différentes organes de la plante. (**Fraga et al., 2010**). Ces composées qui confèrent des réactions de condensation avec les anthocyanes présentent un pouvoir antiseptique qui gêne le développement de certains microorganismes. On distingue chez les végétaux deux groupes de tanins :

- Les tanins hydrolysables qui sont des polyesters de glucides et d'acides phénoliques (**Grundhöfer et al., 2001**)
- Les tanins condensés qui sont nommés également tanins catéchiques ou proanthocyanidols. Ils ne sont pas hydrolysables. Leurs structures qui ne présentent pas de sucre se rapprochent de celle des flavonoïdes (**Hurabielle et Paris, 1981**).

- Les lignines :

Les lignines se déposent dans la paroi cellulaire (**Hamilton Raven et al., 2000**). Ils proviennent de la polymérisation de trois molécules phénoliques (Figure 10). Ces composées qui présentent des activités biologiques intéressantes (**Macheix et al., 2005**) assurent la résistance au compression et la rigidité des parois cellulaires et augmentent ainsi leurs imperméabilités à l'eau (**Hamilton Raven et al., 2000**).

Les stilbènes :

La formation de la structure de base des stilbènes se fonde sur le même principe réactionnel que celui qui conduit à la structure de la flavane: trois unités de malonate réagissent avec un dérivé de l'acide cinnamique pour former un acide stilbène-carboxylique. Ainsi le glucoside hydrangéique A (un glucoside de l'acide hydrangéique, un acide stilbène-carboxylique) se forme à l'aide du dérivé acyl-CoA de l'acide p-coumarique. La synthèse d'hydrangénol par des chloroplastes (d'hortensia, *Hydrangea macrophylla*) a aussi pu être mise en évidence. Il est transformé en acide lunularique, un acide dihydro-stilbène-carboxylique, qui est présent dans les hépatiques et joue chez ces plantes un rôle analogue à celui de l'acide abscissique chez les plantes supérieures (**Gerhard., 1993**).

2.1.4. Terpènes et leurs dérivés :

- Introduction et généralités :

Avec les polyphénols, les terpénoïdes sont classés aussi parmi les substances secondaires importantes du métabolisme chez les végétaux. Les terpènes peuvent être considérés comme étant des dérivés de isoprène d'où le nom d'isoprénoïdes (l'unité de base à 5 atomes de carbone) sous lequel ils sont parfois désignés, leur classification est basée sur le nombre d'unités isopréniques qui les constituent. A ce jour, avec plus de 30 000 molécules identifiées, les terpènes constituent l'une des plus polymorphes et des plus grandes familles de composés naturels, on distingue : hémiterpènes (C5), monoterpènes (C10), sesquiterpènes (C15), diterpènes (C20), sesterpènes (C25), triterpènes (C30), tetraterpènes, (C40) et polyterpènes (**Bruneton, 1999 ; Dey, 1991 ; Manitton, 1981 ; Gerhard, 1993**).

2.1.5. Alcaloïdes :

- Définition :

Le nombre de métabolites secondaires qui appartiennent à ce groupe, est à peine concevable, on en connaît actuellement environ 3000. Dans ces composés, le groupe contenant l'azote a en général été transformé en un hétérocycle, au travers de diverses voies réactionnelles, à partir de la molécule aliphatique d'un acide aminé, et il leur confère un caractère basique (d'où leur nom, attribué par Meissner en 1819 : comme un alcali). A part la chaîne carbonée d'un acide aminé aliphatique, d'autres éléments peuvent entrer dans la structure moléculaire des alcaloïdes, en particulier des groupes méthyle et acétyle, des unités en C5 et C10 (isoprènes, monoterpènes), des dérivés de l'acide cinnamique (unités C6C3) et de composés phénoliques (C6C1). Il y a souvent deux ou plusieurs atomes d'azote dans les molécules. de nombreux alcaloïdes se distinguent par une action physiologique caractéristique sur l'homme et sur les animaux en particulier au niveau du système nerveux ; les alcaloïdes partagent cette propriété avec d'autres métabolites secondaires végétaux et ceci a conduit à leur utilisation thérapeutique dans l'antiquité déjà. Le plus souvent, les alcaloïdes se trouvent dans les plantes sous la forme de sels d'acides organiques solubles dans l'eau. Les composés libres ne sont au contraire solubles que dans des solvants organiques lipophiles (**Gerhard richter, 1993**).

❖ **Activité antioxydante :**

1. Stress oxydatif :

1.1. Définition :

L'oxygène est un gaz fondamental à la vie, il est normalement transformé en molécules d'eau au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale et impliqué dans la majorité des réactions chimiques de l'organisme. Ce processus mitochondrial n'est toutefois pas parfait car 2 à 5% de l'oxygène sont transformés en espèces réactives oxygénées (ERO). (**Pincemmail et al., 2001**).

Le stress oxydant ou le stress oxydatif se définit comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre les radicaux libres, Cette situation aboutit à un déséquilibre de notre balance oxydative entre les pro-oxydants et les antioxydants (AO), durant laquelle, la génération d'oxydants accable le système de défenses antioxydants, que ce soit par un insuffisant dans les systèmes de défense antioxydants (**Albayrak et al., 2013**) ou une surproduction des molécules pro-oxydantes (**Duranbedolla et al., 2013**). Ce déséquilibre conduit potentiellement à des dégâts structuraux, fonctionnels et irréversibles pour la cellule qui se traduisent par diverses altérations biochimiques intracellulaires telles que l'oxydation de l'ADN et de protéines, la peroxydation des lipides. (**Bensakhria., 2018 ; Sies., 1985 ; Sorg., 2004 et Valko et al., 2007**).

Le stress oxydatif a été associé au développement des maladies chroniques et dégénératives telles que le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires et la dégénérescence neuronale, comme dans la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson ainsi que d'être impliqué dans le vieillissement (**Roesler., 2011 ; Valko et al., 2007**).

1.2. Les radicaux libres :

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (molécules, atomes ou ions) contenant un ou plusieurs électrons non appariés dans leurs orbitales atomiques ou moléculaires (**Halliwell et Gutteridge, 1999 ; Camara et al., 2006**). Ces électrons non appariés confèrent généralement une réactivité significative aux radicaux libres. Dans les systèmes vivants, les radicaux dérivés de l'oxygène sont particulièrement importants (**Miller, Buettner et Aust, 1990**).

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (molécules, atomes ou ions) contenant un ou plusieurs électrons non appariés dans leurs orbitales atomiques ou moléculaires (Halliwell et Gutteridge, 1999 ; Camara *et al.*, 2006). Ces électrons non appariés confèrent généralement une réactivité significative aux radicaux libres. Dans les systèmes vivants, les radicaux dérivés de l'oxygène sont particulièrement importants (Miller, Buettner et Aust, 1990).

En biologie, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires ayant un rôle particulier en physiologie par rapport à toutes les espèces radicalaires pouvant se former dans les cellules :

- **Les radicaux primaires** : sont des composés radicalaires et dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron, tels l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ et le radical hydroxyle OH^{\bullet} , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO^{\bullet} . Ces radicaux jouent un rôle particulier en physiologie.
- **Les radicaux secondaires** : se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule.

D'autres espèces dérivées connues sous le nom d'espèces actives de l'oxygène, telles que l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde ($ONOOH$), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux. L'ensemble de ces radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène (Favier, 2003)

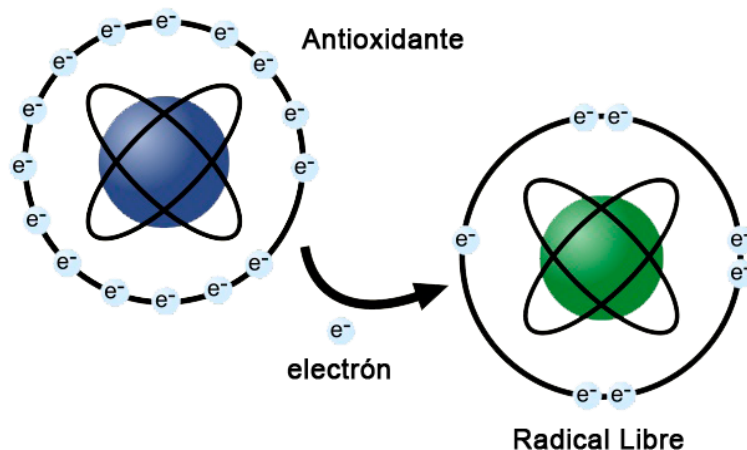


Figure 7 : Formation du radical libre (Jean B, 2018).

2. Les antioxydants :

2.1. Définition :

Un antioxydant peut être défini comme une espèce chimique plus ou moins complexe capable à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation de ces substrats (**Berger, 2006 ; Ribeiro., 2001**). Les antioxydants jouent un rôle majeur dans la protection contre les dommages oxydatifs moléculaire (**Evans., 2007**), ils réagissant avec les radicaux libres en les neutralisant ou réduisant leurs effets néfastes dans le corps (**Pereira P et al., 2012**).

Un antioxydant peut donc :

- prévenir la synthèse de radicaux libres en inhibant l'initiation des chaînes réactionnelles.
- désactiver directement les ROS.

2.2. Classification des antioxydants :

Les antioxydants peuvent être classés selon leurs modes d'actions :

- systèmes enzymatiques.
- inhibiteurs d'enzymes oxydantes.
- chélateurs de métaux et piègeurs de radicaux libres.

Et selon leurs origines en deux types : ceux déjà présents dans l'organisme, appelés antioxydants endogènes, et ceux qui proviennent de l'environnement extérieur, nommés antioxydants exogènes.

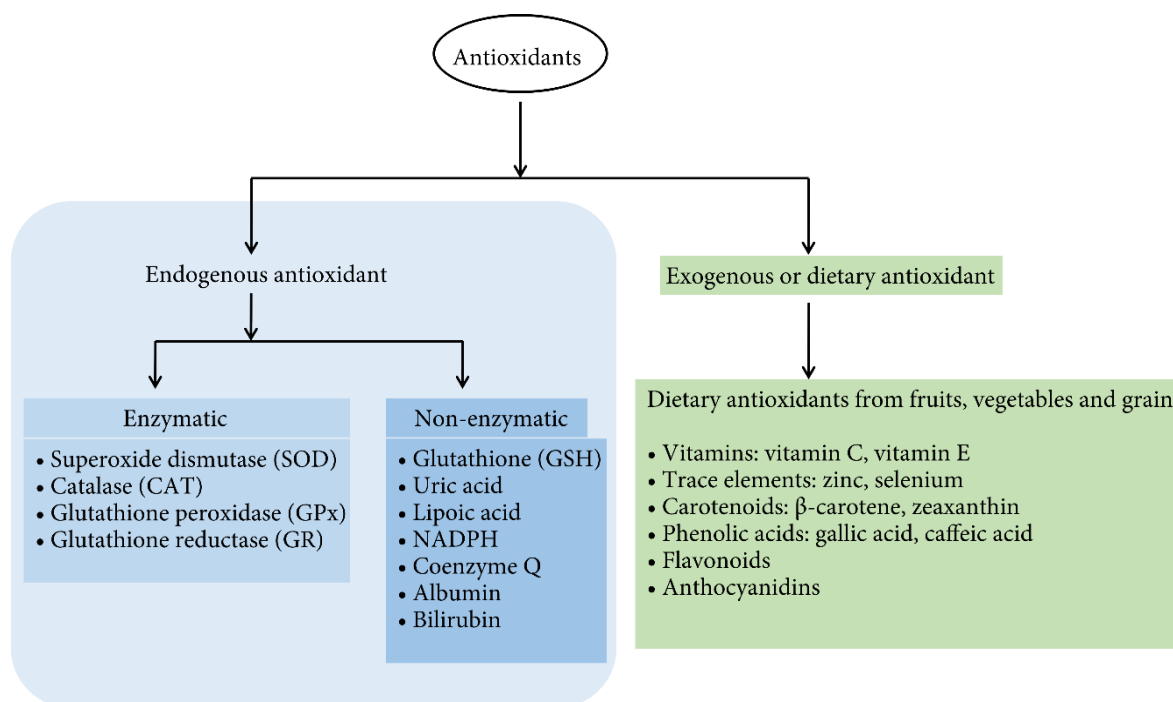


Figure 8: classification des antioxydants (oxidative medicine and cellular longevity 2021).

2.2.1. Les antioxydants endogènes :

Les antioxydants sont un groupe hétérogène composé de systèmes antioxydants endogènes, enzymatiques ou non, de vitamines, d'oligo-éléments ou encore de polyphénols (Les plus utilisés sont la quercétine (chef de file des flavonoïdes) et le resvératrol) (**Alain F., 2003; Desmier T., 2016**).

2.2.2. Antioxydants enzymatiques :

Trois enzymes ont un rôle essentiel dans la détoxification des espèces réactives de l'oxygène. Le superoxyde dismutase (SOD) la catalase et le glutathion peroxydase (**Mika et al., 2004 ; Fridovich, 1995**).

2.2.3. Antioxydants non enzymatiques :

Les antioxydants non enzymatiques endogènes revêtent une importance capitale dans la protection des cellules contre les dommages oxydatifs. Parmi eux, le glutathion occupe une place majoritaire en tant que principal défenseur antioxydant. Composé d'une triade d'acides aminés : cystéine, glutamine et glycine, largement présent sous forme réduite, ce qui lui permet de réagir efficacement avec divers agents oxydants, tels que les radicaux $\text{HO}\cdot$, $\text{RO}_2\cdot$, $\text{RO}\cdot$, ONOO et l'acide hypochloreux HOCl . Le glutathion aussi joue un rôle crucial en tant que cofacteur indispensable pour l'enzyme glutathion peroxydase, ce qui renforce considérablement son efficacité dans la neutralisation des espèces réactives de l'oxygène.

Lorsque le glutathion est oxydé en glutathion disulfure, il peut être rapidement restauré à son état réduit grâce à l'action de la glutathion réductase en présence du cofacteur NADPH (**Ichai et al., 2011 ; Pisoschi et Pop, 2015**).

Ainsi, le glutathion ne se contente pas d'agir en tant qu'antioxydant direct, mais il soutient également l'activité enzymatique, en particulier dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène et d'autres hydroperoxydes. Cette dualité fonctionnelle du glutathion en tant qu'antioxydant et cofacteur enzymatique souligne son rôle central dans le maintien de l'équilibre redox intracellulaire et la protection contre les stress oxydatifs.

2.2.4. Les antioxydants exogènes :

De nombreux antioxydants exogènes sont également présents dans l'alimentation apportant un soutien significatif dans la lutte antioxydante. Nous les trouvons dans les fruits (pommes, poires, fruits rouges...), les légumes (brocoli, oignon...), les boissons (café, thé, vin...) ainsi que dans les épices (le Curcuma est classé au quatrième rang parmi les 50 aliments renfermant le plus d'antioxydants (**Halvorsen et al., 2006**)), le cacao ou encore les céréales. Les antioxydants exogènes comprennent, principalement, les vitamines C et E, les caroténoïdes et les composés phénoliques (**Berger., 2005**).

3. Stress oxydant et antioxydants en pathologie :

Le stress oxydatif est un phénomène anormal qui se produit à l'intérieur de nos cellules ou de nos tissus lorsque la production de radicaux d'oxygène dépasse leur capacité antioxydante. L'excès de radicaux libres endommage les macromolécules essentielles de la cellule, ce qui entraîne une expression anormale des gènes, une perturbation de l'activité des récepteurs, une prolifération ou une teinture cellulaire, une perturbation de l'immunité, une mutagénèse, un dépôt de protéines ou de lipofushines. De nombreuses maladies humaines impliquent au cours du processus pathologique un tel stress, localisé ou général (au même titre que l'inflammation). Dans de nombreuses maladies graves comme le cancer (**Kaushal et Kudva, 2013**), la dégénérescence oculaire (dégénérescence maculaire liée à l'âge ou cataracte), les maladies respiratoires (**Kusano et Ferrari, 2008**), les maladies neurodégénératives (ataxie, sclérose latérale amyotrophique, maladie d'Alzheimer) (**Hwang, 2013**) le stress est le facteur originel. Dans la sclérose latérale amyotrophique familiale, l'anomalie génétique est une anomalie du codage d'une enzyme antioxydante, le super oxyde dismutase cuivre-zinc. Dans diverses autres maladies, le stress oxydatif est secondaire à la

maladie initiale mais joue un rôle important dans les complications immunitaires ou vasculaires. C'est le cas dans les maladies infectieuses telles que le SIDA ou le choc septique, la maladie de Parkinson ou l'insuffisance rénale (**Pizza et al., 2013**). Il semble donc logique de tester les traitements antioxydants dans ces pathologies. Mais ils doivent être appliqués tôt dans le processus, avant les mécanismes irréversibles. Ils doivent également être prescrits à faible dose, car la production de radicaux libres doit être préservée pour maintenir une activité utile qui ne peut pas être perdue (**Alain F., 2003**).

Le schéma ci-dessous synthétise les pathologies liées au stress oxydant.

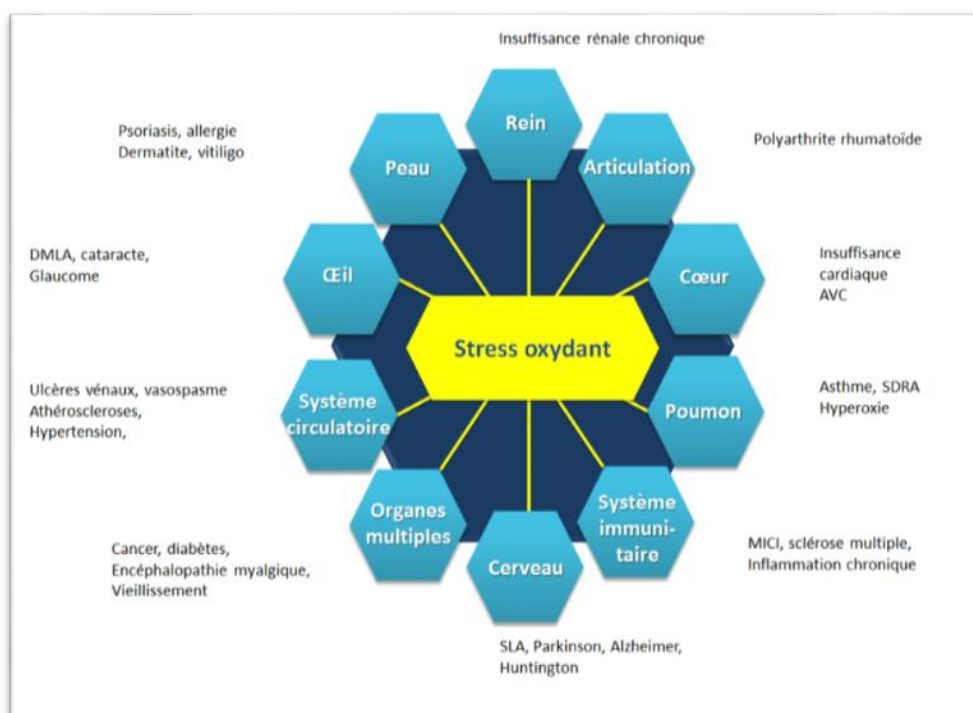


Figure 9: les pathologies liées au stress oxydant (Balasaheb N et D. Pal, 2015).

Chapitre 03 :
**Exploration du diabète, l'inflammation
et la pyrexie**

Chapitre 03 : Exploration du diabète, l'inflammation et la pyrexie .

❖ Le diabète :

1. La définition

Le diabète est basée sur l'étude du risque rétinopathie. Cette limite a été établie après que les études épidémiologiques ont eu montré que ce risque existait à long terme pour une glycémie à jeun supérieur à 1,26 g/l (7mmol/l).

Le diabète sucré repose sur la mesure de la glycémie plasmatique soit à jeun et/ou au hasard à un moment quelconque de la journée et / ou lors d'une charge orale de glucose à partir dans sang veineux (**Mathie et al, 2018**).

L'homéostasie est un processus par lequel un facteur clé (par exemple, température, acidité, tension, glycémie, ...) est maintenu autour d'une valeur stable bénéfique pour un système considéré, grâce à un système de régulation (**Bruce, 2006**).

Lors d'un repas, le taux de sucre dans le sang augmente (la glycémie est supérieure à 1g/l), Le pancréas détecte l'augmentation de la glycémie et produit l'insuline afin de réguler la glycémie et de la maintenir à un taux normal. Ce sont les îlots de Langerhans plus particulièrement les cellules bêta contenues dans ces îlots du pancréas, qui secrètent l'insuline, permettant au glucose de pénétrer dans les cellules de l'organisme (muscles, tissus adipeux et le foie) pour qu'il soit utilisé comme source d'énergie ou stocké sous forme d'unités répétées de glucose (le glycogène), par glycogénogenèse (**Hartemann et al., 2013**).

2. Définition de l'Hémoglobine glyquée :

La glycation est une réaction chimique liant un glucose à une protéine. Dans le cas particulier où ce glucose s'attache à une hémoglobine (Hb), on la nomme hémoglobine glyquée. Le taux de glycation de l'hémoglobine est en relation directe avec la glycémie sanguine, car plus la quantité de glucose est élevée, plus il pourra se lier à cette protéine. L'HbA1c représente la glycémie moyenne sur 2 à 3 mois mais est dépendante de la durée de vie des érythrocytes. Le diabète étant une maladie engendrant une augmentation chronique de la glycémie sanguine, l'utilisation de ce type d'hémoglobine est donc intéressante pour la prise en charge de cette maladie. De plus, de nombreuses études ont montré le lien qui existe entre les atteintes micro vasculaires et macro vasculaires du diabète et le contact prolongé avec une glycémie élevée, donc indirectement avec un taux d'hémoglobine glyquée haut. Le type d'hémoglobine A1 étant celui le plus fréquent chez l'adulte (97% hémoglobine totale) et

A1c4 (Gallagher et al,2009). le sous-type le plus représenté (4-6% hémoglobine totale), l'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) a donc été rapidement utilisée pour suivre les patients diabétiques (Netgen, 2016) .

3. Histoire :

Le diabète est signalé dès la plus haute antiquité. Ainsi papyrus découvert à Thèbes, daté de 1550 avant J.-C. et le groupe de James Irvine. Andrew Cudworth montre en 1976 acheté par Hebers signale une maladie caractérisée par l'abondance anormale des urines (polyurie). Terme formé à partir du grec ; diabète signifie passer à travers, par référence à la polyurie, c-à-d. à l'accroissement du volume urinaire émis par 24 h. sans épithète, il désigne les diabètes sucrés, c-à-d. en relation avec une hyperglycémie. Avec une épithète, il désigne toutes autres affections. Par exemple le diabète insipide, le diabète rénal, le diabète phosphaté familial, etc.

Le terme de diabète proprement dit est attribué à Demetrios d'Apnée (275 environ avant J.-C.) et dérive de "diabainen c'est-à-dire «qui passe à travers », désignant ainsi la fuite des urines qui ne sont pas retenues. Le terme latin "diabetes" est attribué à Arétée de Cappadoce (premier siècle après J.-C.) qui a aussi fait une description de la maladie. A partir du XVIIe siècle Thomas Willis (1621-1675) a reconnu la saveur sucrée des urines, et donc la glycosurie. Ce qui permet alors de distinguer au sein des polyuries le "diabetes mellitus " ou diabète sucré du "diabetes insipidus " ou diabète insipide. En fait, 1000 ans plutôt, le légendaire Suçruta (400 avant J.-C) a découvert la glycosurie et avait alors noté le caractère poisseux des urines et leur saveur sucrée, douée de la propriété d'attirer les fourmis ! A partir du XVIIIe siècle, les Anglais Pool et Dobson en 1775, mettent en évidence du sucre dans les urines des diabétiques. Dès 1797, avec l'Anglais John Rollo, les premières théories métaboliques visant à expliquer le diabète voient le jour. Selon cet auteur "le sucre en excès dans les urines provient d'une transformation anormale des glucides alimentaires par l'estomac". En 1815, le chimiste français Chevreul identifie le sucre dans les urines des diabétiques comme étant du glucose.

En ce basant sur cette théorie, Appollinaire Bouchardat (1830 à 1879) développe la diététique du diabétique : il proposa de réduire les apports énergétiques, surtout les glucides alimentaires. En 1848, Claude Bernard démontre la fonction glycogénique du foie, et c'est grâce aux travaux d'Oscar Minkowski et Joseph Von Mehring que le rôle du pancréas fut

découvert en 1886 à l'université de Strasbourg. L'ablation du pancréas (ou pancréatectomie) chez le chien est suivie d'un diabète, ce diabète étant corrigé par la greffe de pancréas.

3.1. Formes du diabète et approches de classification :

C'est le Français Emile Lancereaux qui, en 1879, distingue le premier, le diabète maigre (appelé encore diabète juvénile, diabète insulino-dépendant ou DID, et plus tard diabète type 1) du diabète gras (ou diabète de la maturité, diabète non insulino-dépendant ou DNID, puis diabète de type 2 selon la dénomination actuelle) (Delluc et al, 2003) . A partir de la deuxième moitié du XXe siècle, les mécanismes qui conduisent aux différentes formes de la maladie commencent à être précisés. La première avancée est due à Salomon Berson et Rosalyn Yalow qui mettent au point en 1959 la méthode radio-immunologique et le dosage de l'insuline dans le plasma. Ce dosage permet alors de distinguer les diabètes où l'insuline fait complètement défaut (diabète de type 1 ou insulino-dépendant) de ceux dont la carence en insuline n'est que partielle (diabète de type 2 ou non insulino-dépendant). La compréhension du diabète de type 1 et de ses mécanismes auto-immuns progresse avec la découverte, en 1965 par Willy Gepts, de "l'insuline" : c'est-à-dire de l'infiltration par des cellules immunitaires des îlots de Langerhans à la phase de début du diabète de type 1. Le diabète de type 1. En 1974, furent découverts les auto-anticorps dirigés contre les cellules bêta (ou anticorps anti-cellules d'îlots) par Gian Franco Botazzo du groupe de Deborah Doniach et par le groupe de James Irvine. Andrew Cudworth montre en 1976 que la prédisposition génétique au diabète de type 1 est sous la dépendance, au moins en partie, des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA) découvert par le Français Jean Dausset et qui lui valut le prix Nobel. La distinction des différentes formes du diabète de type 2 a tout d'abord été fondée sur des éléments cliniques (âge de début, présence ou non d'une obésité, évolution secondaire ou non vers l'insulino-dépendance, etc...) et a permis de distinguer le diabète découvert entre 40 et 60 ans voire au-delà, forme classique du diabète non insulino-dépendant survenant chez le sujet jeune, avant 25 ans ou MODY (acronyme de Maturity Onset Diabetes of the Young).

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis ensuite de commencer à distinguer des formes selon l'anomalie génétique en cause. La première découverte a été faite par Philippe Froguel en 1992. Froguel montre ainsi que dans 70 % des cas, les familles françaises de MODY sont associées à des mutations du gène codant une enzyme impliquée dans la sécrétion de l'insuline, la glucokinase. La découverte de certaines formes de diabète liées à une hérédité mitochondriale remonte également au début des années 1990. D'autres formes de

diabète de type 2 liées à la mutation d'un seul gène (variété monogéniques) ont été découvertes depuis . Le démantèlement du diabète de type 2 en ses différentes formes continue de progresser. (Delluc et al,2003)

3.2.Insuline et insulinothérapie :

C'est au XXème siècle que la découverte de l'insuline est faite. En août 1921, Paulesco à Bucarest fait la découverte d'une hormone pancréatique hypoglycémisante qu'il appela pancréine. Quelques mois après, en décembre 1921 à Toronto, les Canadiens Banting et Best publient aussi la découverte d'une hormone pancréatique hypoglycémisante qu'ils appelèrent insuline. C'est cette dernière dénomination qui sera utilisée par la suite et l'insuline vaudra à ses auteurs le prix Nobel en 1923. La purification et l'extraction de l'insuline à partir des extraits pancréatiques ont été rapidement réalisées par un chimiste canadien, Collip, en 1922. Le premier traitement par extraits hypoglycémisants pancréatiques a débuté le 11 janvier 1922, le premier diabétique qui en a bénéficié s'appelait Léonard Thompson. (Delluc et al,2003)

3.3.Règles hygiéno-diététiques et traitement oral du diabète :

Le fondement du régime hypocalorique et contrôlé en glucides remonte au XVIIIe siècle et à John Mollo, puis à Apollinaire Bouchardat. L'importance de l'activité physique a été démontrée plus récemment, dans les dernières décennies du XXe siècle. La découverte des antidiabétiques oraux remonte à la moitié du siècle dernier. L'effet hypoglycémisant de certains sulfamides antibactériens est montré en 1942 par Marcel Jambon à Montpellier, et prouvé expérimentalement par Auguste Loubatières (1942-1944). Les deux premiers sulfamides hypoglycémisants (tolbutamide et carbutamide) furent disponibles en France dès 1956, les biguanides un peu plus tard (la phenformine en 1957, la metformine en 1959).

Parmi les insulinosécrétagogues, une nouvelle classe est apparue en 2000, celle des glinides. Les glitazones, nouvelle classe d'anti- diabétiques oraux purement insulino sensibilisateurs, remontent au deuxième trimestre 2001 (Delluc et al,2003)

4. Le Diabète de type 1

4.1.Définition

Le diabète de type 1 est le diabète anciennement appelé insulino dépendant. Il est secondaire à une destruction des cellules pancréatiques insulino sécrétrices (cellules β), entraînant une carence totale en insuline. L'hyperglycémie est la conséquence d'une insulino-pénie absolue résultante de la destruction progressive et drastique des cellules

sécrétrices d'insuline induite par une réaction auto-immune. Dans la chronologie de pathologie, la production d'anticorps reconnaissant les antigènes de la cellule bêta pancréatique (ex : GAD65 ,insuline,IA2) précède la destruction des cellules bêta et l'apparition (Mathie et al,2018)

4.2. Epidémiologie

Il survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans, avec un pic de fréquence à l'âge de 12 ans. Mais il se voit aussi chez l'adulte jeune (Benabdrrahmane,2022)

4.3. Mécanismes physiopathologiques :

Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices, dites cellules β , situées dans les îlots de Langerhans. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellules β fonctionnelles. Le processus auto-immun se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus) avant l'apparition clinique du diabète. Cette réaction auto-immune est amorcée par des « facteurs déclenchants » sur un terrain de susceptibilité génétique, et peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto-anticorps (Caroline et Julliete , 2019).

4.4.- Le terrain génétique de susceptibilité

'une susceptibilité plurigénique avec au moins 10 gènes en cause : le principal se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes du système HLA de classe II, avec un risque relatif de 3 à 5, lorsqu'il existe un allèle HLA DR3 ou DR4. Le risque relatif atteint 20 à 40 lorsque les deux allèles DR3 et DR4 sont associés. Ainsi, le risque pour des frères et sœurs d'un enfant diabétique peut être précisé en fonction de l'identité HLA avec l'enfant atteint. Le risque est de 15 % lorsque les frères ou sœurs présentent les deux haplotypes HLA en commun avec l'enfant diabétique. Il n'est que de 7 % lorsqu'ils n'ont qu'un seul haplotype en commun et il est inférieur à 1 % lorsque les deux haplotypes sont différents. Le risque pour une mère diabétique insulino-dépendante d'avoir un enfant diabétique est environ de 2 % alors que le risque est de 4 à 5 % lorsque c'est le père qui est diabétique insulino-dépendant (Caroline et Julliete , 2019).

5. Le Diabète de type 2

5.1. Définition

Le diabète est défini comme une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie (taux de sucre dans le sang trop élevé) liée à une déficience, soit de la

sécrétion, soit de l'action de l'insuline, ou des deux. L'insuline est une hormone produite par le pancréas, indispensable à la pénétration du glucose sanguin dans les cellules. (DT1) représente moins de 10 % des diabètes répertoriés. L'hyperglycémie est la conséquence d'une insulino-pénie absolue résultante de la destruction progressive et drastique (> 80 %) des cellules sécrétrices d'insuline induite par une réaction auto-immune (Mathie et al, 2018) .

La grande majorité des cas de diabète se répartissent en deux catégories : le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Les autres cas de diabète sont le diabète gestationnel défini comme une intolérance au glucose débutante ou découverte la première fois pendant la grossesse ou d'autres types plus spécifiques car liés à : des défauts génétiques des cellules β du pancréas, des défauts génétiques de l'action de l'insuline, des maladies du pancréas exocrine, des endocrinopathies, secondaire à la prise de médicaments ou de substances chimiques, secondaire à une infection, des formes non communes de diabètes immuns ou des diabètes associés à des syndromes génétiques (Oosson,2010)

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus répandue, représentant près de 90 % des formes diagnostiquées de diabètes. L'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, les facteurs génétiques et environnementaux. L'obésité est le premier facteur de risque de diabète ainsi que l'âge. La maladie surviendrait par suite d'une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme causée, elle, par une augmentation de la résistance à l'insuline (Matie et al, 2018).

5.2.Epidémiologie

Le sexe ratio H/F est de 1. En général âge de début >35ans La prévalence de cette pathologie augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarité au développement de l'obésité dans les populations des pays industrialisés. Cette maladie n'épargne pourtant pas les pays sous-développés où le diabète de type 2 atteint parfois une prévalence de 20 à 30 %, entrainant d'une prédisposition génétique couplée à une modification rapide du mode de vie : urbanisation brutale, sédentarisation (Benabderahmane ,2022).

La mortalité des diabétiques est principalement due aux complications vasculaires rencontrées dans le diabète de type 2 qui associent la microangiopathie diabétique (rétinopathie, néphropathie et pied diabétique) et la macroangiopathie diabétique (athérosclérose, syndromes coronariens, accidents vasculaires cérébraux (AVC),...). En effet, le risque d'atteinte vasculaire est fortement augmenté et les complications cardiovasculaires

associées (AVC, infarctus du myocarde (IM)) sont responsables de 80% des décès des personnes diabétiques.

5.3.c- Mécanismes Physiopathologiques

Le diabète non insulino-dépendant ou diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, et de facteurs d'environnement, au premier rang desquelles, la consommation excessive de graisses saturées, et la sédentarité. L'insulino-déficience relative responsable de l'hyperglycémie du diabète de type 2 est précédée par 10 ou 20 ans d'hypersecretion insulinique (hyperinsulinisme) secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques. L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est donc l'insulino-résistance. (Benabderhmane ,2022).

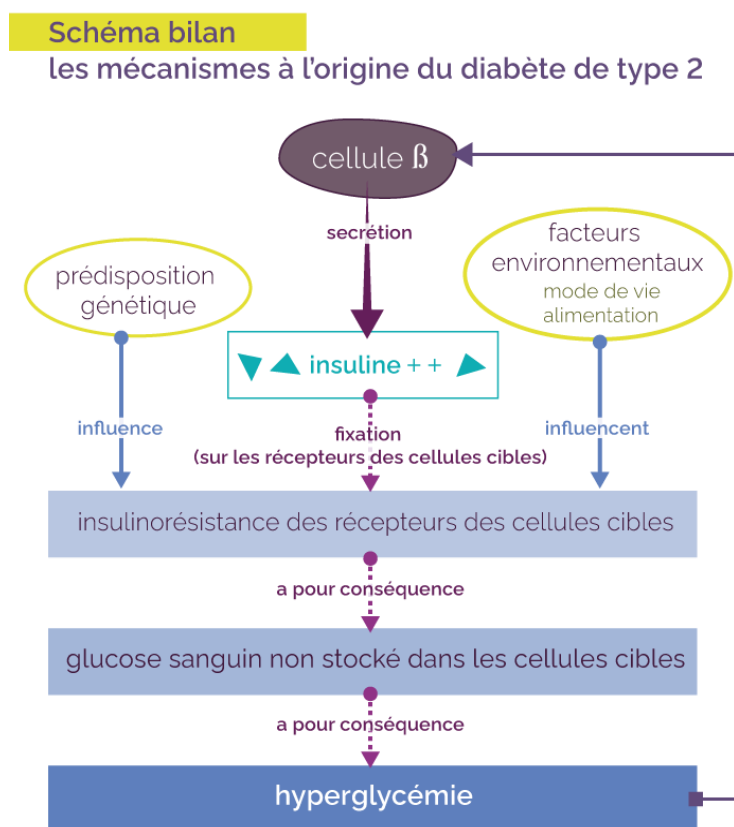


Figure 10: Schéma des mécanismes à l'origine du diabète

5.4. L'insulino-résistance : Facteurs favorisants :

L'obésité, surtout quand elle a une répartition abdominale, est le principal et le plus puissant facteur prédisposant au diabète de type 2 (Hu et al,2001). Près de 80 % des individus souffrant de ce type de diabète ont un excès pondéral et, dans la quasi-totalité des populations, il existe une relation étroite entre la prévalence du diabète et celle de l'obésité (West et

Kalbfleisch, 1971). La moitié des sujets présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle ou IMC > 40 kg/m²) finissent par devenir diabétiques. L'effet diabéto-gène de l'obésité provient de sa capacité à induire ou à aggraver une insulino-résistance, ce qui impose au pancréas une hypersécrétion permanente d'insuline pour maintenir une glycémie normale.

Un deuxième facteur favorisant le diabète est, sans conteste, la sédentarité croissante des populations industrialisées. L'activité physique améliore la sensibilité à l'insuline et a, notamment pour cette raison, un effet protecteur sur le développement du diabète (**Hu et al, 1999**).

5.5. L'intolérance au glucose :

Les études de Ferrannini et Weyer ont montré que l'évolution d'une tolérance au glucose normale vers un diabète passe par un stade d'intolérance au glucose au cours duquel la glycémie n'atteint pas encore une valeur considérée comme diabétique, mais n'est plus strictement normale (**Ferrannini et al, 2005**). A ce stade, l'insulinémie basale ou postprandiale est généralement élevée en valeur absolue, mais insuffisante par rapport au niveau glycémique concomitant. La réponse insulinique précoce et la sensibilité des cellules β au glucose sont, en revanche déjà significativement diminuées. Par rapport à des sujets normotolérants appariés pour l'âge et l'IMC, les patients intolérants au glucose sont plus insulino-résistants. Le passage d'une intolérance au glucose vers le diabète est marqué par une détérioration supplémentaire, quoique modeste, de la réponse insulinique précoce et de la sensibilité à l'insuline et par une chute brutale de la sécrétion basale et postprandiale d'insuline. D'un point de vue mécanistique, on peut définir l'apparition du diabète comme le moment où la sécrétion d'insuline n'est plus capable de compenser la résistance à l'hormone. Une fois installé, le diabète de type 2 a tendance à s'aggraver au cours du temps de manière plus ou moins rapide selon les cas. La chute progressive de l'insulinémie face à une élévation de la glycémie observée dans toutes les études longitudinales plaide en faveur d'un "épuisement pancréatique" (**Weyer et al, 1999**).

Les élévations chroniques de la glycémie et des acides gras libres qui sont la conséquence du déficit insulinosécrétoire et de l'insuline résistance sont susceptibles de majorer ces deux anomalies par des mécanismes complexes impliquant notamment la voie de la glucosamine pour l'hyperglycémie et une accumulation de tri-glycérides au niveau des muscles et des cellules β pour les acides gras (vide supra). Ces processus, appelés respectivement phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité, conduisent à des cercles

vicieux qui jouent certainement un rôle dans l'aggravation progressive de la maladie (**Fery et Paquot ,2005**)

L'insulinorésistance décrite précédemment entraîne pendant 10 à 20 ans un hyperinsulinisme permettant pendant des années de maintenir la glycémie à jeun inférieure à 1.20 g/l. Puis l'insulinémie décroît progressivement en même temps que la glycémie à jeun dépasse 1.20 g/l. Cette défaillance de l'insulinosécrétion ne serait pas uniquement due à l'hyperstimulation chronique, mais pourrait être en partie génétiquement programmée(**Weyer et al ,1999**) .

6. Le terrain génétique de prédisposition :

La prédisposition héréditaire est importante dans le diabète de type 2 : lorsque l'un des parents est diabétique, le risque pour les enfants est de 30 %, lorsque les deux parents sont diabétiques, le risque est d'environ 50 %. La prédisposition génétique favoriserait l'insulinorésistance musculaire, la répartition androïde des graisses, et possiblement une défaillance en partie programmée de la cellule béta insulino-sécrétrice.

❖ L'inflammation :

1. Définition :

L'inflammation est une réponse biologique du système immunitaire qui peut être déclenchée par une variété de facteurs y compris des agents pathogènes, des cellules endommagées et des composés toxiques. Ces facteurs peuvent induire des réponses inflammatoires aiguës et / ou chroniques dans le cœur, pancréas, le foie, les reins, les poumons, le cerveau, les voies intestinales et le système reproducteur, ce qui peut entraîner des lésions tissulaires ou une maladie. Les agents infectieux et les dommages cellulaires activent les cellules Inflammatoire, le plus souvent les voies NF-kb, MAPK et JAK-STAT(**lin chen, et al ,2017**) .

2. Types de cellules dans les réponses inflammatoires :

La réponse inflammatoire implique un réseau hautement coordonné de nombreux types de cellules. Les macrophages activés et des lymphocytes CD8+ , la défense antiparasitaire est lié a la production d'IgE spécifique et a une inflammation à éosinophile. Les lymphocytes CD4+empruntent en effet majoritairement deux grandes voies de différenciation définies par le profil de sécrétion cytokinique, lymphocytes Th1 étant caractérisés par la production d'IL-5 et d'IL-10. L'engagement dans une voie particulière de différenciation et déterminé par l'activation de transcription spécifiques en réponse avec les

médiateurs principalement produit par les cellules présentatrices de l'antigène : les lymphocytes Th1 sont obtenus par présence d'IL-12 et les cellules Th2 en présence d'IL-4 **(Létuvé et Taillé, 2013)**.

Les cellules présentes dans le tissu infecté ou lésé, telles que les phagocytes mononucléés résidents (macrophages et cellules dendritiques) et les mastocytes, sont les premières cellules activées par des signaux de dangers. En réponse à cette activation, elles libèrent de l'histamine, des cytokines pro-inflammatoires et d'autres composés actifs que nous regrouperons ici sous le terme général de médiateurs de l'inflammation. Les conséquences fonctionnelles de cette activation sont l'élimination du pathogène (par ex. par phagocytose) et/ou la réparation de la lésion (remodelage de la matrice extracellulaire). **(Mayol, 2021)**

Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes-macrophages possèdent cette propriété commune qu'est la phagocytose ayant pour but de neutraliser et de détruire l'agent pathogène. Leur capacité de défense de l'organisme contre les agents pathogènes ne se limite cependant pas à cette fonction. Cette revue met l'accent sur l'origine commune ainsi que sur les fonctions que partagent les deux types de phagocytes, en particulier la dégranulation, l'activation métabolique oxydative. Elle souligne ensuite les fonctions particulières du polynucléaire neutrophile qui lui confèrent ce rôle prépondérant dans la bactéricidie (libération de protéases, oxydants, protéines antibiotiques). Le monocyte a, en revanche, le privilège du contrôle de la réaction inflammatoire de par sa capacité à synthétiser une pléiade de cytokines. Cependant, aucune dichotomie fonctionnelle ne s'opère réellement et les deux types de cellules phagocytaires sont à la fois effectrices et régulatrices. Nous citerons l'exemple de l'interleukine-8 synthétisée à la fois par le monocyte et par le polynucléaire neutrophile, et qui représente une de ses cibles privilégiées. **(B. Descamps-Latscha, 1999)**

3. Activation du récepteur de reconnaissance des motifs :

Le système immunitaire évolué pour reconnaître des motifs microbiens conservés (*pathogen-associated molecular pattern*, PAMP) grâce un ensemble de récepteurs (*pattern recognition receptor*, PRR). La reconnaissance de la plupart des PAMP par les PRR entraîne une réponse transcriptionnelle qui se traduit par la néosynthèse de centaines de protéines. L'inflammasome, quant à lui, est un complexe de l'immunité innée qui, en réponse à la détection de motifs microbiens ou de signaux de danger par certains PRR, conduit au contraire à l'activation spécifique d'une caspase inflammatoire, la caspase-1. La caspase-1 activée déclenche la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine (IL)-

1 β et l'IL-18, ainsi qu'une mort cellulaire programmée appelée pyroptose. Dans cette revue, nous décrivons les récepteurs de l'inflammasome et leurs ligands, l'assemblage et le fonctionnement de ce complexe protéique, ainsi que le rôle de l'inflammasome dans les infections bactériennes et virales (**Henry, 2013**)

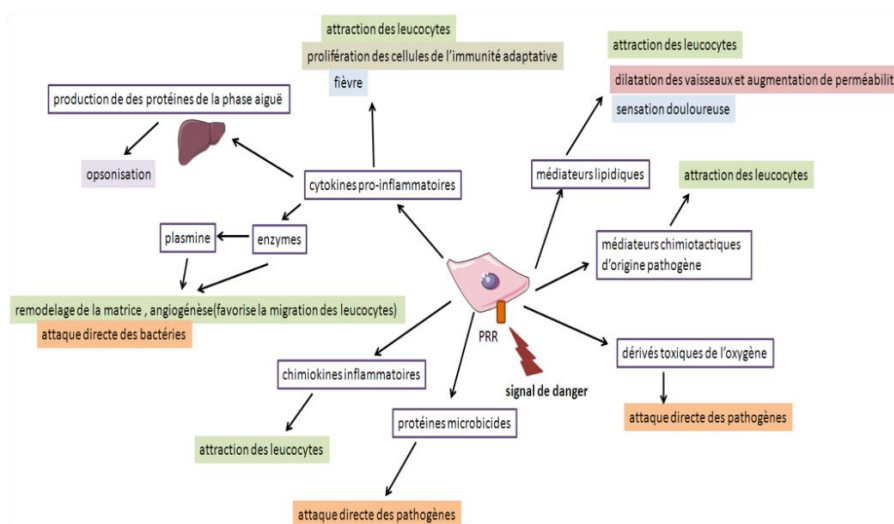


Figure 11: schéma l'activation des médiateurs en signe de danger (Charles et John, 2005)

4. Activation des voies inflammatoires :

Les voies inflammatoires ont un impact sur la pathogenèse d'un certain nombre de maladies chroniques et impliquent des médiateurs inflammatoires communs et des voies de régulation.

Les stimuli inflammatoires activent les voies de signalisation intracellulaires qui activent ensuite la production de médiateurs inflammatoires, elles sont activées par les cytokines sont nombreuses et possèdent de nombreuses interconnexions (« cross talk ») entre elles. Les voies de signalisation les plus impliquées dans l'inflammation sont les voies des mitogen activated protein kinases (MAP kinases), de la phosphoinositide (PI)-3 kinase, de janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) et de nuclear factor kappa B (NF κ B) mais il existe également d'autres voies de signalisation importantes comme celles associées aux immunorécepteurs (intégrines, sélectines), aux récepteurs liés aux grandes protéines G (récepteur des chimiokines) et aux récepteurs nucléocytoplasmiques des stéroïdes (**Morel et Berenbaum, 2004**)

Les cellules communiquent entre elles par contact direct ou par l'intermédiaire de messagers comme les cytokines. La liaison d'un ligand avec son récepteur membranaire

provoque une modification de conformation du récepteur qui aboutit à la phosphorylation du récepteur lui-même ou d'une enzyme qui lui est associée. Cette première phosphorylation entraîne l'activation en cascade d'autres enzymes appelées les protéines kinases qui activent à leur tour les facteurs de transcription (**Morel et Berenbaum, 2004**)

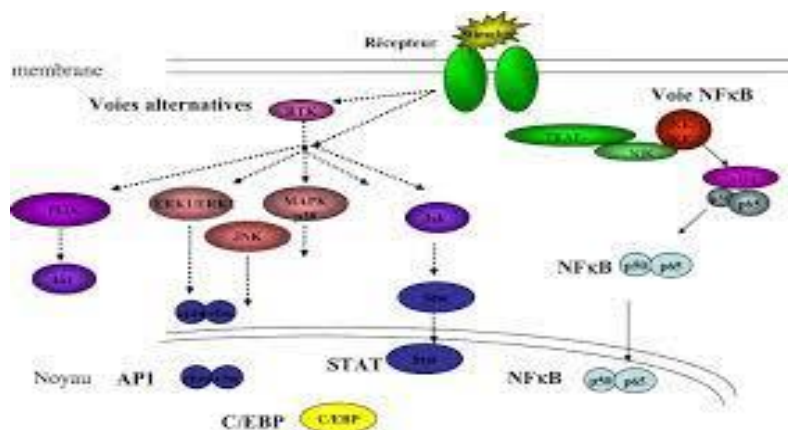


Figure 12: Schéma d'activation des voies inflammatoires (Jacques et Fancis, 2012)

5. 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 cyclooxygénase (**Bidaut-Russel, 2008**).

Cependant, l'usage des prévalences considérables de nouvelles maladies et de mortalité (**Bidaut-Russell, 2001**).

Les effets secondaires du traitement par les AINS sont attribués à leur inhibition non sélective des isoformes de la cyclooxygénase dont la COX-1 qui est présente de façon constitutive dans la plupart des tissus humains. Celle-ci a pour rôle la régulation d'un nombre de processus physiologiques tel que la maintenance de l'intégrité de la muqueuse gastrique, la fonction rénale, et l'agrégation plaquettaire (**Vonkeman et al., 2008**).

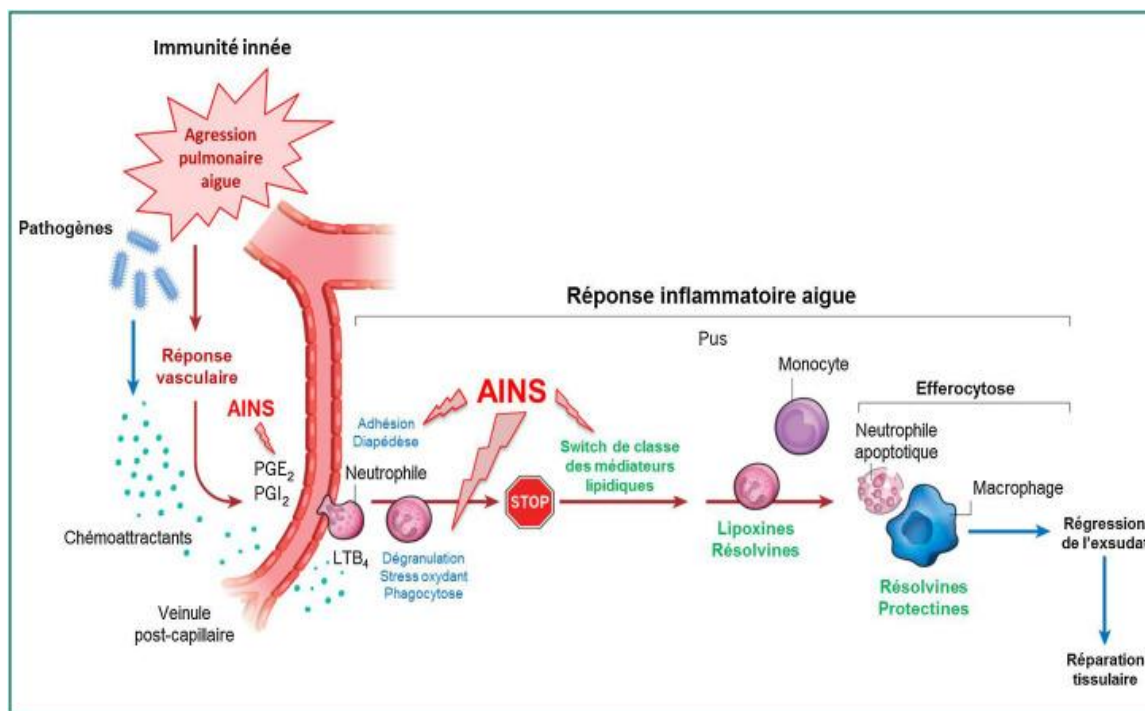


Figure 13: schéma du mécanisme d'action de l'anti-inflammatoire non stéroïdien (Variot et al,2018)

6. 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-immunes (**Payne et Adcock., 2001**). Leur mécanisme d'action est le même que celui des glucocorticoïdes endogènes. Ils se lient au récepteur des glucocorticoïdes dans le cytoplasme induisant ainsi sa dimérisation et sa translocation vers le noyau où il se lie à son élément de réponse sur les gènes appropriés. Ceci conduit à une élévation de la transcription des gènes codants pour les protéines anti-inflammatoires tel que la lipocortine-1 et l'interleukine 10, avec une inhibition de l'expression de plusieurs gènes codants pour des protéines pro-inflammatoires incluant des cytokines, des enzymes, des récepteurs et des molécules d'adhésion (**Barnes., 1998**).

Comme pour les AINS, l'usage des glucocorticoïdes est associé à de nombreux effets indésirables. Le risque d'apparition de ces effets indésirables s'accroît avec le prolongement de la durée du traitement et l'augmentation de la posologie. Divers troubles peuvent être observés. Ces troubles peuvent être aigus tel que l'hypertension artérielle, la dérégulation de la synthèse naturelle de glucocorticoïdes à la fin du traitement, l'euphorie avec insomnie allant jusqu'à une psychose aiguë et l'apparition d'ulcères gastro-duodénaux. Des troubles

chroniques peuvent aussi se manifester tel que l'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids (Henzen, 2003).

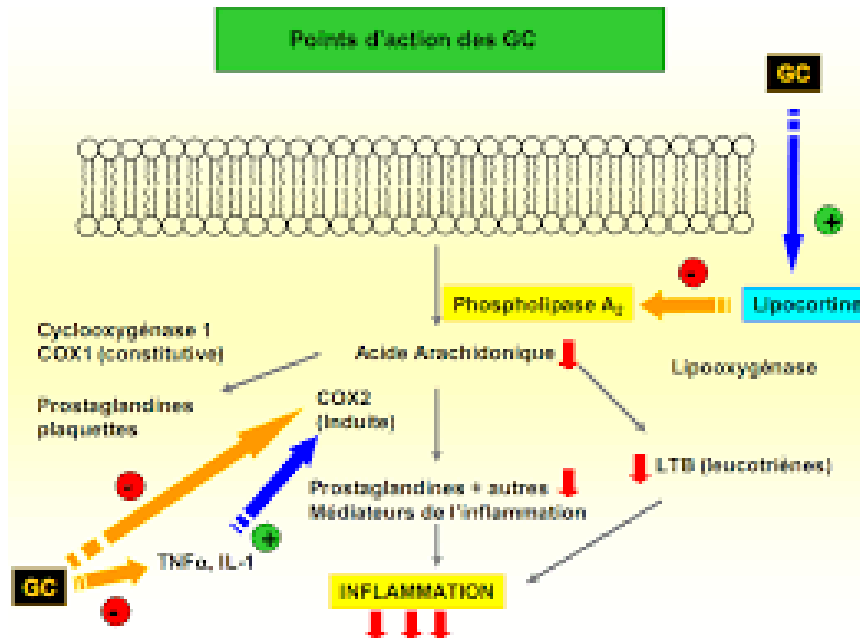


Figure 14: Schéma d'action des glucocorticoïdes au niveau cellulaire (Leutrech et Guerfi , 2019)

7. Inflammation aiguë :

L'inflammation aiguë est caractérisée par quatre phénomènes typiques qui sont l'œdème, la douleur, la chaleur et la rougeur. Elle peut également s'accompagner d'atteintes fonctionnelles régionales selon la gravité de l'agression (Botting et Botting, 2000).

Elle dure de quelques jours à quelques semaines. L'inflammation aiguë peut être divisée en trois grandes phases ; une phase vasculaire immédiate (de l'ordre de minutes) caractérisée par des modifications de la microcirculation locale, une phase cellulaire consécutive caractérisée par la mobilisation de nombreuses cellules immunitaires qui permettra l'élimination des microorganismes pathogènes et des tissus lésés, et une phase de résolution et de cicatrisation qui en quelques jours conduira à la restauration des tissus (Weill et al., 2003)

7.1. La phase vasculaire

L'activation des plaquettes qui survient à la suite d'une lésion tissulaire touchant ou pas les veinules ou les artérioles, constitue la première étape de la phase vasculaire (Steinhubl, 2007).

Les mastocytes résidents qui peuvent aussi être activés par un très grand nombre de stimuli, sont également susceptibles d'initier la réaction inflammatoire (**Botting et Botting, 2000**).

Une fois ces deux types de cellules activés, plusieurs médiateurs tel que la sérotonine, l'histamine et des dérivés de l'acide arachidonique sont libérés. D'une autre part, l'activation de la cascade de coagulation et du système du complément qui surviennent suite à une agression externe conduit à la génération de divers médiateurs doués d'activités vasodilatatrice et chimio attractante comme le facteur XII, la fibrine, la bradykinine, C3a et C5a (**Fauve et Hevin, 1998**).

Ceci induit une vasodilatation des vaisseaux sanguins avec une augmentation du débit locale et une modification de la perméabilité vasculaire. Cette dernière est due à l'augmentation des fenêtres intercellulaires, ce qui permet l'extravasation des protéines plasmatiques vers les tissus (exsudation plasmatique). Les neurones sensoriels sensibles à la capsaïcine sont également susceptibles de déclencher les évènements de la phase vasculaire de l'inflammation. Ce phénomène est connu sous le nom de l'inflammation neurogénique (**Börzsei et al., 2008**).

Suite à une stimulation, ces neurones libèrent principalement deux médiateurs ; la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine. Ces derniers induisent une vasodilatation et une exsudation plasmatique en agissant sur les cellules endothéliales et les muscles lisses des vaisseaux sanguins (**Birklein et Schmelz, 2008**).

Comme ils peuvent activer directement les mastocytes et les autres cellules immunitaires. Il est également admis que les neurones sensoriels contiennent des cyclooxygénases capables de synthétiser les prostaglandines pro-inflammatoires (**Richardson et Vasko, 2002**).

L'augmentation du débit microcirculatoire au niveau du site enflammé explique partiellement l'apparition de chaleur et de rougeur. L'exsudation plasmatique induit un œdème par distension des tissus et provoque une hyperpression sur les terminaisons nerveuse locales, ce qui explique les sensations de tuméfaction et de douleur (**Weill et al., 2003**).

La fièvre, ou pyrexie, est l'élévation de la température corporelle centrale d'un individu au-dessus d'un « point de consigne » régulé par le centre thermorégulateur du corps dans l'hypothalamus. Cette augmentation de la température du « point de consigne » du corps est

souvent due à un processus physiologique provoqué par des causes infectieuses ou non infectieuses telles que l'inflammation, la malignité ou les processus auto-immuns. Ces processus impliquent la libération de médiateurs immunologiques, qui déclenchent le centre thermorégulateur de l'hypothalamus, conduisant à une augmentation de la température centrale du corps.

7.2. La phase cellulaire

L'exsudation plasmatique permet l'apparition de plusieurs substances dans les espaces extravasculaires : anticorps, substances bactéricides, facteurs de coagulation, composants du complément, kininogènes, interleukines, interférons et des dérivés de l'acide arachidonique. Ceci conduit à un afflux extravasculaire des leucocytes attirés par les chimioattractants existants dans l'exsudat et ceux libérés au niveau du site enflammé (**Schoroderet, 1993**).

La première étape de cet afflux consiste en une marginalisation des leucocytes grâce à l'expression d'adhésines (intégrines, sélectines, membres de la superfamille des immunoglobulines) au niveau des cellules endothéliales et des leucocytes activés (**Fauve et Hevin, 1998**).

Ceci permet l'interaction entre l'endothélium et les phagocytes du sang, principalement les polynucléaires neutrophiles (PMNs) et les monocytes, et leur passage à travers les cellules endothéliales contractées sous l'effet de certains médiateurs inflammatoires tel que la bradykinine et certains dérivés de l'acide arachidonique (**Schoroderet, 1993**).

Guidées par le gradient de concentration des chimioattractants, les leucocytes parviennent au tissu lésé (**Weill et al., 2003**).

Les monocytes achèvent leur différenciation en macrophages et amorcent avec les PMNs la phagocytose des agents extérieurs et/ou des débris cellulaires. De nombreuses protéases (collagénase, élastase) et des radicaux libres dérivés du métabolisme de l'oxygène et du monoxyde d'azote sont produits au cours de la phagocytose. Les effets cytotoxiques locaux de ces produits sont très importants (**Fauve et Hevin, 1998**).

8. Inflammation chronique

L'inflammation chronique se développe dans les conditions où persiste une agression ou dans les tissus soumis à des réactions auto-immunes, où l'antigène ne peut être éliminé (**Rankin, 2004**).

Elle est caractérisée par une durée étalée sur des mois ou des années. Elle peut même se prolonger tout au long de la vie de l'individu (Fauve et Hevin, 1998).

A la différence de ce qui se passe dans l'inflammation aiguë, les phases vasculaires et cellulaires ne se succèdent pas mais coexistent tout au long de l'évolution de l'inflammation. Des phénomènes de destruction tissulaire et de tentatives de réparation sont également présents (Weill et al., 2003).

Les cellules mononuclées et particulièrement les macrophages constituent l'essentiel de l'infiltrat cellulaire vers le site inflammatoire (Fauve et Hevin, 1998 ; Weill et al., 2003).

La présence de lymphocytes dans l'infiltrat est habituelle. Tandis que la présence des polynucléaires éosinophiles est caractéristique des inflammations chroniques allergiques et parasitaires (Dombrowicz et Capron, 2007).

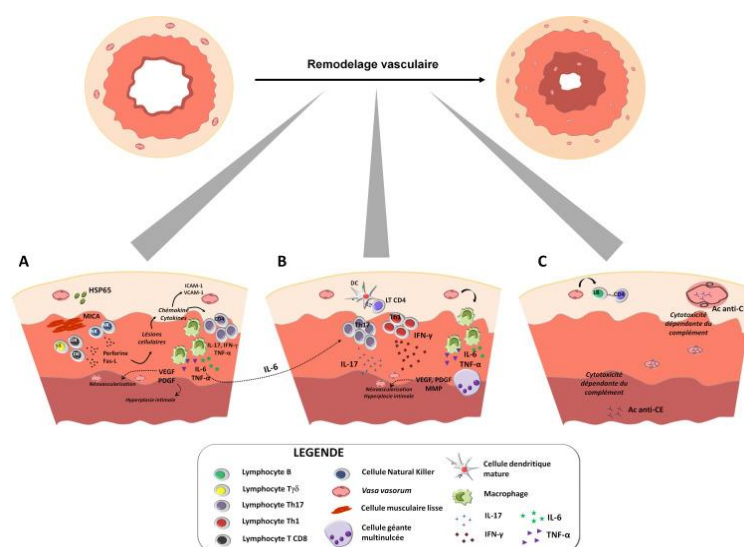


Figure 15: Les cellules et les récepteurs dans l'inflammation (Samson et Bannot ,2015)

9. Résolution de l'inflammation :

Pour éviter la progression de l'inflammation aiguë à l'inflammation chronique persistante, la réponse inflammatoire doit être supprimée pour éviter des dommages tissulaires supplémentaires.

La résolution de l'inflammation est un processus bien géré impliquant la production de médiateurs contrôlés spatialement et temporellement, au cours duquel les gradients de chimiokines sont dilués dans le temps.

Les globules blancs circulant ne détectent finalement plus ces gradients et ne sont pas recrutés sur les sites de blessure. La dysrégulation de ce processus peut entraîner une inflammation chronique incontrôlée (**Headland et Norling 2015**).

Les processus de résolution de l'inflammation qui rectifient l'homéostasie tissulaire comprennent la réduction ou l'arrêt de l'infiltration tissulaire par les neutrophiles et l'apoptose des neutrophiles usés, la contre-régulation des chimiokines et des cytokines, la transformation des macrophages des cellules activées (**Reville et al,1888**). L'inflammation chronique survient lorsque les mécanismes inflammatoires aigus ne parviennent pas à éliminer les lésions tissulaires (**Lintermans et Savill ,2014**), et peut entraîner une foule de maladies, telles que les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose, le diabète de type 2, la polyarthrite rhumatoïde et les cancers. La compréhension des mécanismes communs qui orchestrent le dysfonctionnement dans les différents systèmes d'organes permettra le développement et la production de thérapies ciblées améliorées (**Sugimoto et al,2016**).

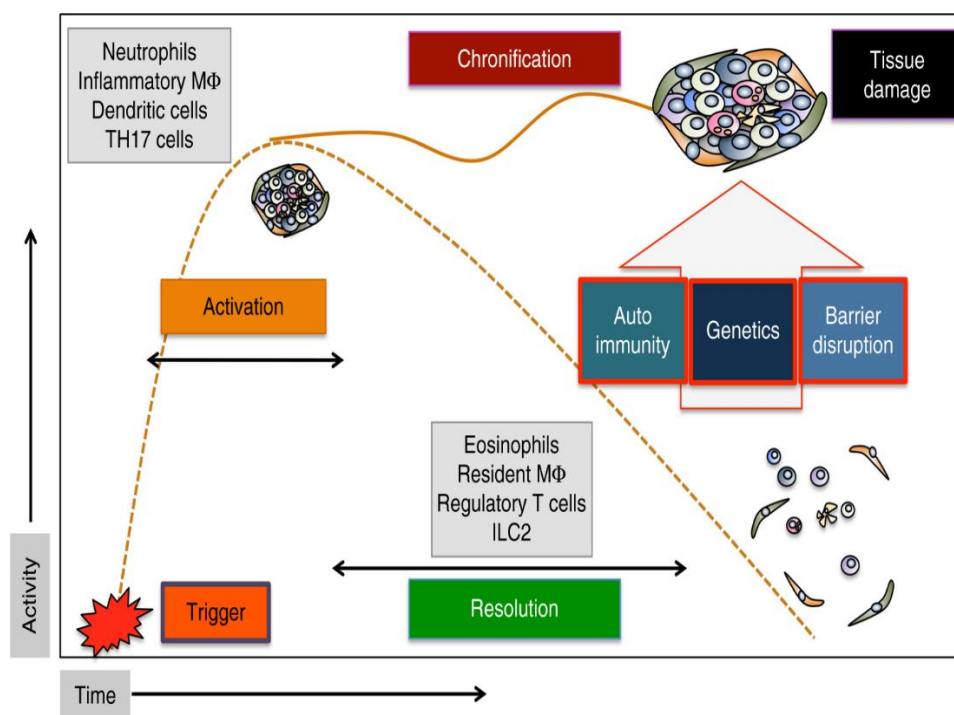


Figure 16: schéma de la résolution de l'inflammation (Georg et Markus,2018).

10. Réponses inflammatoire spécifiques aux organes :

L'inflammation est depuis longtemps reconnue comme une cause majeure de maladie. On estime qu'environ 15 % des cancers humains sont associés à une infection chronique et à une inflammation. Des lésions tissulaires aiguës et chroniques médiées par l'inflammation sont observées dans de nombreux systèmes d'organes, y compris le cœur, le pancréas, le foie,

les reins, les poumons, le cerveau, le tractus intestinal et le système reproducteur (He et al 2011).

❖ La pyrexie :

1. Définition :

La fièvre, ou pyrexie, est l'élévation de la température corporelle centrale d'un individu au-dessus d'un « point de consigne » régulé par le centre thermorégulateur du corps dans l'hypothalamus. Cette augmentation de la température du « point de consigne » du corps est souvent due à un processus physiologique provoqué par des causes infectieuses ou non infectieuses telles que l'inflammation, la malignité ou les processus auto-immuns. Ces processus impliquent la libération de médiateurs immunologiques, qui déclenchent le centre thermorégulateur de l'hypothalamus, conduisant à une augmentation de la température centrale du corps (Swetha et al,2022)

La température normale du corps humain est d'environ 37 degrés Celsius (C), ou 98,6 degrés Fahrenheit (F), et varie d'environ 0,5 C tout au long de la journée. Cette variation de la température corporelle centrale résulte de processus physiologiques normaux dans tout le corps humain, y compris les changements métaboliques, les cycles sommeil/réveil, la variabilité hormonale et les changements de niveaux d'activité. Cependant, dans le cas d'une fièvre, l'augmentation de la température corporelle centrale est souvent supérieure à 0,5 C et est attribuée à une substance induisant la fièvre (pyrogène). Bien que ces chiffres puissent varier légèrement en fonction de la source, vous trouverez ci-dessous un résumé de la façon de catégoriser la fièvre (Swetha et al, 2022)

Faible qualité	37,3 à 38,0 C (99,1 à 100,4 F)
Grade modéré	38,1 à 39,0 C (102,6 à 102,2 F)
Haute qualité	39,1 à 41 C (102,4 à 105,8 F)
Hyperthermie	Supérieure à 41 C (105,8 F)

Figure 17: la façon de caractérisation de la fièvre (Swetha et al, 2022)

Il est essentiel de comprendre que la définition de la fièvre n'est pas la même que celle de l'hyperthermie (hyperpyrexie). Dans la fièvre, il y a une augmentation de la température du « point de consigne » provoquée par l'hypothalamus, ce qui permet au corps de maintenir une augmentation contrôlée de la température centrale et de la fonctionnalité générale de tous les systèmes d'organes. En hyperthermie, cependant, l'élévation de la température centrale du corps est au-delà des limites de la température du point de consigne et de la régulation de

l'hypothalamus. La discussion du concept de fièvre est la compréhension que le site de mesure influence les lectures de la température corporelle. La lecture moyenne de la température axillaire est de 35,97 degrés C (96,75 degrés F), orale est de 36,57 degrés C (97,83 degrés F), l'urine est de 36,61 degrés C (97,90 degrés C), le tympanique est de 36,64 degrés C (97,95 degrés F) et le rectal est de 37 (**Victor et al, 1990**). Il est également important de tenir compte de la température corporelle de base normale du patient. Si un patient est généralement "froid" ou "chaud", sa température corporelle de base peut être diminuée ou élevée au-dessus de ce qui est considéré comme "normal" et n'indique pas nécessairement une fièvre ou une maladie fébrile. Aussi les patients puissent déclarer qu'ils ont de la fièvre parce qu'ils "se sentent au chaud", il est noté que le diagnostic de fièvre basé sur la palpation est peu fiable et inexact chez jusqu'à 40 % des personnes. Si une fièvre est suspectée, une lecture officielle doit être obtenue.

2. Niveau cellulaire:

Milton et Wendlandt ont démontré que la fièvre est médiée par l'activité pyrogène des prostaglandines (PG), en particulier PGE2. La synthèse de PGE2 commence par la conversion des phospholipides membranaires en acide arachidonique (AA) par la phospholipase A2 (PLA2). L'AA est ensuite converti en PGH2 par cyclooxygénase (COX), après quoi PGH2 subit une isomérisation en PGE2 par la PGE synthase. PGE2 agit via le récepteur EP3 pour affecter des neurones spécifiques à l'hypothalamus qui aident à la thermorégulation. Les médicaments qui inhibent la COX sont un pilier du traitement de la fièvre, car ils arrêtent la conversion de l'AA en PGE2 et, par conséquent, d'autres prostanoïdes qui peuvent conduire à la fièvre (**Yoshihiro Kita, 2015**)

L'action de la PGE2 commence lorsque les pyrogènes exogènes (par exemple, les bactéries, les virus) stimulent les pyrogènes endogènes tels que l'IL-1, l'IL-6, le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'interféron (IFN) pour modifier le point de consigne hypothalamique via l' Les pyrogènes endogènes agissent également pour déclencher une réponse immunitaire et inflammatoire. La réponse immunitaire comprend la leucocytose, l'activation des lymphocytes T, la prolifération des lymphocytes B, la destruction des lymphocytes NK et l'augmentation de l'adhésion des globules blancs. La réponse inflammatoire comprend une augmentation des réactifs en phase aiguë, une augmentation de

la dégradation des protéines musculaires et une augmentation de la synthèse du collagène (Martin J Edelman, 2015).

L'induction de la fièvre chez l'homme se produit à un coût métabolique élevé, de sorte que seule une augmentation de 1 C de la température corporelle nécessite une augmentation de 10 à 12,5 % du taux métabolique (Martin J Edelman, 2015) .

3. Effets métaboliques associés à un état fébrile :

- Demande accrue d'oxygène
- Augmentation de la fréquence cardiaque
- Augmentation de la fréquence respiratoire
- Utilisation accrue des protéines corporelles comme source d'énergie
- Le métabolisme passe de l'utilisation du glucose (un excellent milieu pour la croissance bactérienne) à l'utilisation des produits de dégradation des protéines et des graisses.
- Fonction immunitaire renforcée
- Augmentation de la motilité et de l'activité des globules blancs
- Stimule la production et l'activation de l'interféron des lymphocytes T
- Inhibition de la croissance d'agents microbiens spécifiques

De nombreux agents microbiens qui causent l'infection ont tendance à se développer à des températures corporelles normale (Evans SS et al, 2015)

4. Des effets mortels de la fièvre des d'organes :

4.1.Cerveau

La fonction neurologique et cognitive aiguë peut survenir après un épisode d'hyperthermie, environ 50 % des survivants de coups de chaleur subissant des dommages neurologiques chroniques. Plus précisément, les cellules de Purkinje dans le cortex cérébelleux sont sensibles aux dommages causés par la chaleur, ce qui peut entraîner un dysfonctionnement cérébelleux de longue durée (Mégarbane B et al, 2003)

4.2.Cardio-vasculaire

De manière aiguë, un patient hyperthermique aura tendance à être hypotenseur avec un débit cardiaque élevé en raison de la redistribution du sang et de la vasoconstriction induite par l'oxyde nitrique. En cas de fièvre sévère, telle qu'un coup de chaleur, un électrocardiogramme peut montrer des anomalies de l'onde T, des changements de l'intervalle

QT et du ST et des défauts de conduction. De plus, les taux sériques de troponine I peuvent être considérablement augmentés (Akhtar et al,1993)

4.3.Gastro-intestinal

Au-dessus de 40 C (104 F), il y a une réduction du flux sanguin vers le tractus gastro-intestinal. En outre, le stress oxydatif, les protéines dénaturées et les membranes cellulaires endommagées sont évidents, ce qui augmente le potentiel de libération de cytokines pro-inflammatoires, d'inflammation gastro-intestinale et d'œdème (Lambert GP,2004) .

4.4.Foie

Des enzymes hépatiques élevées (AST/ALT) sont observées chez les personnes dont la température corporelle est supérieure à 40 C, les cas graves conduisant à des dommages hépatocellulaires permanents nécessitant une greffe de foie. Il est important de noter que la fonction hépatique peut continuer à décliner même après correction de l'hyperthermie. Pour cette raison, un clinicien devrait suivre l'évolution des enzymes hépatiques du patient pour s'assurer qu'il n'y a pas de dommages hépatiques continus (Alzeer AH et al,1997).

4.5.Rein

Les patients présentant une augmentation de la température corporelle courent un risque significativement plus élevé de lésions rénales aiguës (AKI). Une augmentation de la température corporelle de seulement 2 °C entraîne une diminution du taux de filtration glomérulaire (DFG), qui continue de baisser avec une nouvelle augmentation de la température. Les études de laboratoire montreront une augmentation de la créatinine plasmatique et de l'urée. De plus, un état hyperthermique stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), ce qui entraîne une réduction ultérieure du flux sanguin vers le rein (Mustafa S et al ,2007).

4.6.Hémostase

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire, les saignements spontanés, l'augmentation des temps de coagulation, la thrombocytopénie et l'augmentation des productions de dégradation de la fibrine plasmatique sont classiques chez les patients hyperthermiques

5. Fonction :

La réponse à la fièvre est une réaction systémique à une infection qui a évolué chez les animaux à sang chaud depuis plus de 600 millions d'années. Une augmentation de la température corporelle centrale est connue pour améliorer la survie et résoudre les infections.

Bien qu'une augmentation de la température corporelle entraîne par la suite une augmentation du coût métabolique, on sait que les avantages de survie l'emportent sur le coût métabolique associé à la fièvre. Une augmentation de la température corporelle centrale agit comme un système d'alerte pour activer la surveillance immunitaire via différents types de cellules, y compris les cellules tueuses naturelles, les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes T et B, les neutrophiles et les cellules endothéliales vasculaires. (**Diel KA et al, 2000**)

6. Mécanisme :

Le mécanisme d'initiation de la fièvre résulte d'interactions complexes entre les cellules de la périphérie qui sont ensuite transmises de manière centralisée à l'hypothalamus, en particulier à la zone préoptique médiane ventrale (VMPO). De multiples études ont montré que le VMPO abrite des neurones activés par la fièvre, spécifiquement localisés près de l'organe vasculaire de la lamina terminalis (VOLT), qui n'a pas de barrière hémato-encéphalique (BBB). Cette absence de BBB permet aux substances circulantes d'accéder au cerveau, qui comprend les molécules liées à la fièvre du système immunitaire. Une étude récente a déclaré que la fonction principale des neurones VMPO pendant l'infection est de traduire les signaux immunitaires de la périphérie en changements dans l'activité cérébrale pour finalement provoquer des symptômes de la maladie (**Nakamori T et al,1993**).

7. Pathophysiologie:

Les patients ayant de la fièvre présentent généralement une peau chaude et rouge, une tachycardie, des contractions ou des rigueurs musculaires involontaires, et des sueurs ou des sueurs nocturnes. La piloérection et le positionnement du corps pour minimiser la surface exposée sont également observés. Parfois, ces signes sont absents ou minimes, et la peau ou les extrémités sèches et froides sont détectées malgré une augmentation significative de la température centrale. La fièvre survient lorsque des pyrogènes endogènes ou exogènes provoquent une élévation du point de consigne thermorégulateur du corps. En hyperthermie, le point de consigne est inchangé et la température corporelle devient élevée de manière incontrôlée en raison de l'exposition à la chaleur exogène ou de la production de chaleur endogène (**Osterhout JA et al ,2022**).

L'hyperpyrexie est le terme désignant une fièvre exceptionnellement élevée (supérieurs à 41 C), qui peut survenir chez les patients atteints d'infections graves. L'hyperpyrexie peut également être observée chez les patients atteints d'hémorragies du SNC et est associée à un

mauvais résultat (**Honig A et al,2015**). Une température cérébrale élevée peut entraîner une augmentation de la pression intracrânienne, des lésions cérébrales ischémiques, une exacerbation de l'œdème cérébral et la mort.

Les inhibiteurs des cyclooxygénases, par exemple l'aspirine et l'acétaminophène, peuvent aider à réduire la fièvre (**Parzybyla GW et al, 2020**)

L'observation d'un schéma de fièvre peut être utile dans certaines conditions. Par exemple, une fièvre qui survient toutes les 48 à 72 heures se produit dans certains types de paludisme, et une fièvre qui survient principalement le soir est typique de la tuberculose.

Les hauts et les bas quotidiens des températures typiques sont mis en évidence dans de nombreuses fièvres. Cependant, ces variations pourraient être inversées dans la fièvre typhoïde et la tuberculose disséminée. La dissociation température-pulse se produit dans la fièvre typhoïde, la brucellose, la leptospirose, certaines fièvres médicamenteuses et la fièvre factitious. Chez les personnes en bonne santé, la relation température-impulsion est directement proportionnelle, avec une expansion de l'impulsion de 4,4 battements/minute pour chaque 1 degré C (2,44 battements/minute pour chaque 1 degré F) d'augmentation de la température centrale.

Pendant les infections, la fièvre peut ne pas être observée chez les bébés, les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ou les patients prenant des corticostéroïdes ; au lieu de cela, une hypothermie peut être présente. Les causes les plus courantes de la fièvre en milieu clinique La septicémie représente jusqu'à 74 % de la fièvre chez les patients hospitalisés (**Kaul DR et al ,2006**).

La malignité, l'ischémie tissulaire et les réactions médicamenteuses représentent la plupart des autres fièvres observées en milieu hospitalier (**Bor DH et al ,1988**).

Les causes rares de fièvre comprennent la fièvre neurogène et les fièvres associées à l'endocrinopathie.

8. Importance clinique

Bien que nous ayons parlé en détail de ce qui constitue une température "normale" et "anormale", compte tenu des nombreux facteurs qui influencent les résultats des mesures de température chez l'homme, il ne peut jamais y avoir un seul seuil de température universellement accepté définissant une fièvre. Cette réalité clinique, cependant, n'élimine pas le besoin de précision dans la mesure et la déclaration de la fièvre.

9. Instruments utilisés pour diagnostiquer la fièvre ;

9.1. Thermomètre sublingual numérique

Une sonde de température est placée sous la langue du patient, les lèvres fermées autour de l'instrument. Le patient ne devrait pas avoir récemment fumé ou consommé de substances chaudes ou froides. Les thermomètres numériques sont recommandés par rapport aux thermomètres en verre, car ils ont un couvercle de sonde jetable et donnent des résultats en environ 10 à 20 secondes, au lieu de 3 à 5 minutes pour une sonde en verre (**Hooper et Andrew JO, 2006**).

9.2. Thermomètre rectal numérique

Ils sont indiqués chez les enfants et les patients qui ne peuvent pas coopérer pleinement. Un thermomètre lubrifié à pointe émoussée doit être inséré d'environ 4 à 5 cm dans le canal anal à un angle de 20 degrés par rapport à l'horizontale, le patient étant en position inclinée. Une lecture de la température rectale est la méthode préférée chez les patients soupçonnés d'hypothermie. Une sonde rectale et un thermocouple sont essentiels pour mesurer des températures aussi basses que 25 C (77 F) (**Postma et al, 1997**).

Avant chaque nouvelle mesure avec un thermomètre numérique, l'appareil doit être réinitialisé en dessous de 35 C (95 F).

9.3. Thermomètre frontal infrarouge

Cette méthode consiste à mesurer la température à une courte distance de l'os frontal sans contact avec la peau. Des dispositifs tels que ceux-ci fonctionnent en convertissant le rayonnement infrarouge du front en un signal électrique, qui est ensuite utilisé pour déterminer une lecture de température (**Khan S et al, 2021**).

C'est la méthode préférée pour les lectures de température sans contact, car elle ne nécessite aucun nettoyage entre les lectures individuelles.

9.4. Thermomètre tympanique infrarouge

Cette méthode détecte le rayonnement infrarouge de la membrane tympanique et le convertit en signal électrique, qui est ensuite interprété comme une lecture de la température.

Cette méthode implique le contact avec le patient et nécessite un nettoyage après chaque patient (Khan S et al,2021).

9.5. Thermomètre infrarouge de l'artère temporale

Cette méthode utilise un thermomètre qui enregistre la température en déplaçant lentement l'appareil du centre du front vers la racine latérale. Cela détecte le rayonnement infrarouge émis par la peau sur l'artère temporale superficielle. Ce thermomètre prend jusqu'à 1 000 lectures/seconde et indique la température la plus élevée. (Mangat J et al,2010). Un algorithme est utilisé pour ajuster la température ambiante et calculer la température centrale.

10. Suppression de la fièvre :

Les fièvres sont généralement gérées avec des antipyrétiques, qui fonctionnent en inhibant l'enzyme cyclooxygénase (COX), réduisant ainsi les niveaux de PGE2 dans l'hypothalamus. D'autres mécanismes d'antipyrétique ont été suggérés, qui comprennent la réduction des médiateurs pro-inflammatoires et l'amélioration des signaux anti-inflammatoires au site de la blessure. Bien que l'on puisse se sentir enclin à donner un antipyrétique à tous les patients fébriles, cela n'est pas recommandé. Certains antipyrétiques peuvent causer de l'inconfort chez le patient, prédisposer les patients aux effets indésirables d'autres médicaments ingérés ou interférer avec l'évaluation précise des patients recevant des antibiotiques (Arnoff DM et Neilson EG, 2001). Les antipyrétiques en vente libre comprennent l'acétaminophène et les AINS tels que l'aspirine, le naproxène et l'ibuprofène.

Bien que la plupart des patients ayant une température corporelle élevée aient une fièvre typique, il y a des cas où la température corporelle augmente au-dessus du seuil de fièvre, appelé hyperthermie ou hyperpyrexie. L'hyperpyrexie peut généralement être observée dans les maladies liées à la chaleur telles que l'épuisement par la chaleur et les coups de chaleur, qui sont généralement causés par un surmenage et une déshydratation dans un environnement chaud. Les autres causes comprennent l'obésité, les conditions métaboliques, les réactions indésirables aux médicaments (hyperthermie maligne ou syndrome malin des neuroleptiques) et l'âge, les personnes de moins de quatre ans et de plus de 65 ans présentant un risque accru de maladie liée à la chaleur (Kidane AS et Peters R 2020).

En contradiction avec la fièvre, dans l'hyperpyrexie, le point de consigne thermorégulateur reste inchangé à des niveaux normothermiques, tandis que la température corporelle s'élève de manière incontrôlée et au-delà de la capacité de perdre de la chaleur (Angilletta MJ et al,2019).

11.Épuisement thermique :

Température supérieure à 38 degrés C (100 degrés F) en présence de l'un des symptômes suivants (**Kenny GP et al,2018**).

- Transpiration accrue
- Peau pâle, moite et froide
- Faiblesse généralisée
- Tachycardie à faible pouls
- Nausées ou vomissements
- Étourdissements, étourdissements ou évanouissements

12.Coup de chaleur :

Température supérieure à 40 degrés C (104 degrés F) en présence de l'un des symptômes suivants (**Hifumi et al,2018**).

- Peau chaude, rouge et sèche.
- Tachycardie avec un pouls fort.
- Délire, convulsions ou coma.

LA DEUXIEME PARTIE

MATERIELS ET METHODES

I. Etude phytochimique

I.1. Matériel végétal :

I.1.1. Récolte et conservation :

Le matériel végétal utilisé dans cette étude sont les feuilles de *Morus nigra* L. ces dernières ont été collectées de l'arbre du murier noir le mois de février 2022 . Les feuilles de *Morus nigra* sont lavées avec de l'eau et séchées a l'abri de la lumière , a dans un environnement sec et à température ambiante .



Figure 18: les feuilles de *Morus nigra* L.

I.1.2. Broyage du matériel végétal :

Les feuilles de *Morus nigra* ont été broyée dans moulin à café stockés dans des bocaux fermés et placée dans un endroit a l'abri de la lumière et de la chaleur avant son utilisation .



Figure 19: la poudre des feuilles de *Morus nigra* L.

I.1.3. Extraction :

86 g de poudre végétal des feuilles de *Morus nigra* L. ont été macérées avec du méthanol 70 % pendant 72 heures et l'opération est répétée trois fois à température ambiante, et jusqu' à l'épuisement du végétal. Ensuite l'extrait hydrométhanolique obtenue est concentré sous pression réduite à l'aide d'un rotavapeur de marque Buchi l'extrait sec finale est sauvegardé jusqu'à son utilisation .



Figure 20: Filtration du macérât des feuilles de *Morus nigra* L.



Figure 21: Evaporateur rotatif.

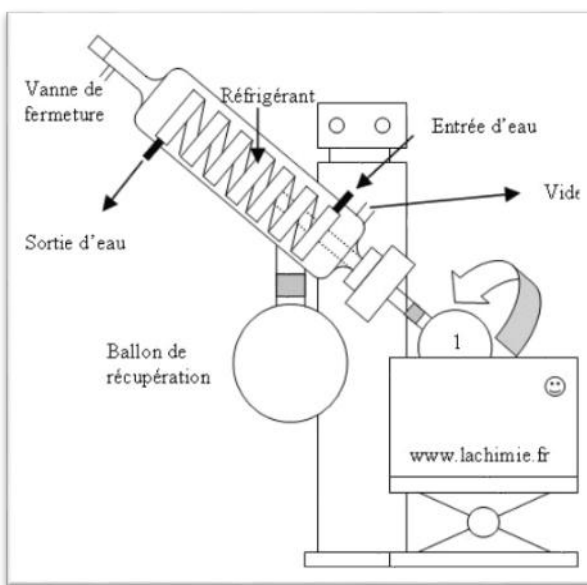


Figure 22 : Schéma de fonctionnement d'un évaporateur rotatif.



Figure 23: l'extrait obtenu à partir de l'extraction par méthanol 70% après séchage à sec.

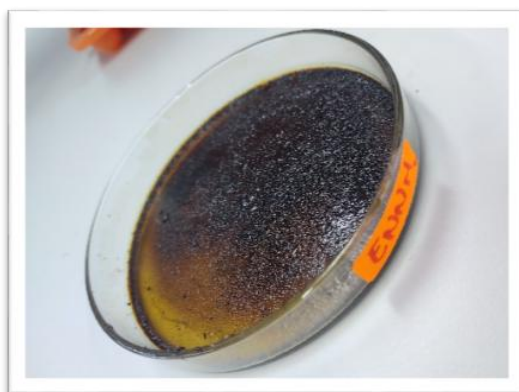


Figure 24: Extrait sec (*Morus nigra* L).

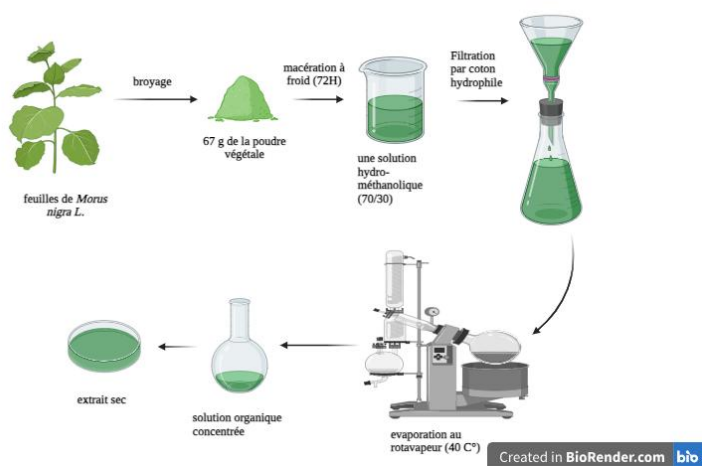


Figure 25: protocole d'extraction par macération du *Morus nigra* L (BioRender).

I.2. Caractérisation quantitative des polyphénols et des flavonoïdes :

I.2.1. Teneurs des polyphénols :

A) Principe : La teneur en polyphénols totaux est déterminée en utilisant le Folin-Ciocalteu (**singleton et Rossi,1965**) selon une méthode de dosage sur microplaque décrite par muller et al, 2010)

Le réactif FC, constitué par un mélange d'acide phosphotungstique (H₃PW₁₂O₄₀) et d'acide phsphomolybdique (H₃PMO₁₂O₄₀),est réduit , lors de l'oxydation des phénols,en mélange l'oxydes de tungstène (W₈O₂₃) et de molybdène (Mo₈O₂₃) . La coloration bleue produite est proportionnelle a la teneur en phénols totaux et possède absorption maximum aux environs de 750-765nm. à l'aide d'un lecteur Dans une microplaque on a mis 20 µl d'extrait de plante puis 100µl de FCR dilué après on mis 75 µl de carbonate de sodium , on mis le mélange à l'obscurité pendant 2h et la lecture à 765 nm. Une courbe d'étalonnage standard a été réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires avec différentes concentrations

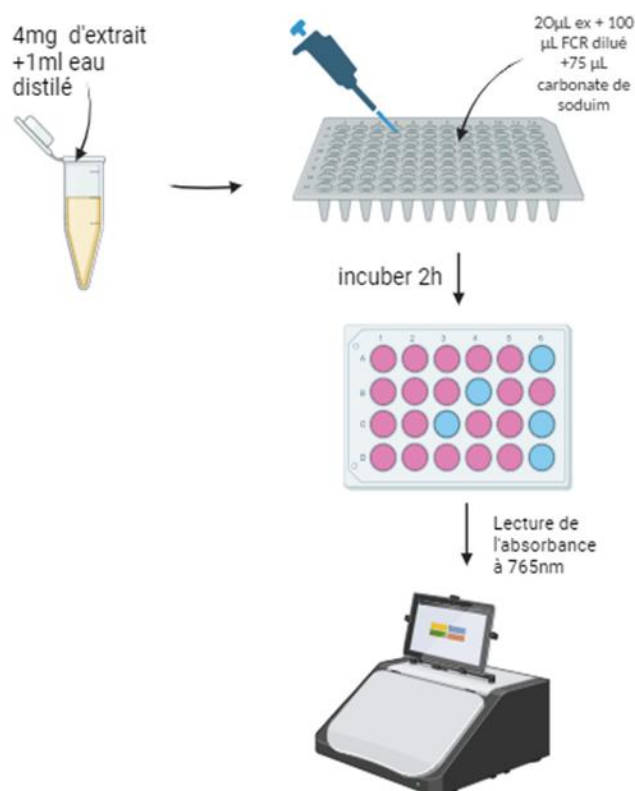


Figure 26: protocole de dosage des polyphénols (BIORENDER)

I.2.2. Teneur des flavonoïdes :

A) Principe :

Le dosage des flavonoïdes dans les extraits est basé sur la formation d'un complexe entre Al^{+3} et les flavonoïdes. La méthode de Topçu *et al.*, (2007) est utilisée avec quelques modifications pour une détermination sur microplaque 96 puits.

B) Procédure :

On a mis dans une microplaque 50 μ l (S2) (extrait de plante) puis on ajoute 130 μ l (MeOH) suivis de 10 μ l (S1) (CH_3COOK) après 10 μ l ($Al(NO_3)_2 \cdot 9H_2O$) on attende 40 mn et après à la lecture à 415 nm. Un blanc échantillon est préparé en remplaçant les réactifs par le méthanol (50 μ l extrait et 150 μ l méthanol).

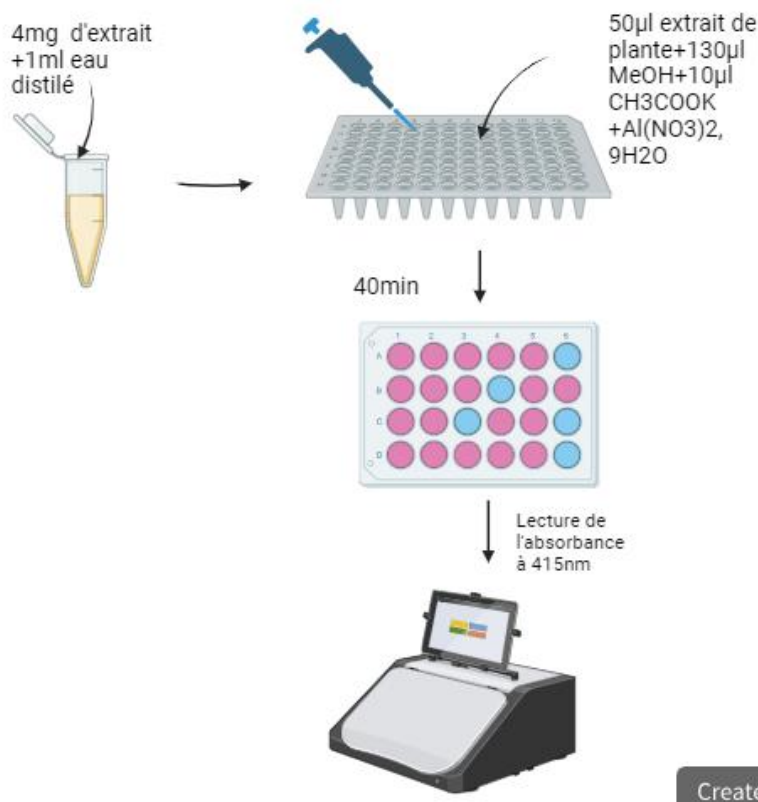


Figure 27: protocole de dosage des flavonoïdes (BioRender)

II. Activité biologique :

II.1. Méthodes de dosage des activités antioxydantes in vitro :

Actuellement, il n'existe pas de méthode universelle pour évaluer la capacité antioxydante de manière exhaustive. Des tests et des méthodes variés sont utilisés car l'efficacité antioxydante peut varier selon les substances et les conditions. Pour parvenir à une évaluation définitive de l'effet antioxydant d'un extrait végétal ou alimentaire, il est nécessaire de recourir à plusieurs tests d'activité (Cao & Prior, 1998).

C'est pour cela que l'activité antioxydante de l'extrait de *Morus nigra* L. a été évaluée in vitro en utilisant quatre tests différents : le piégeage du radical libre DPPH•, Galvinoxyle et radical hydroxyle par Phénanthroline, décoloration du radical ABTS•+ et la méthode de FRAP reducing power.

II.1.1. Le test de piégeage du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl):

Le DPPH (2,2 diphényl-1-picrylhydrazyl) est généralement le substrat le plus utilisé pour l'évaluation rapide et directe de l'activité antioxydante en raison de sa stabilité sous forme de radicale libre, ainsi que la simplicité du protocole expérimental (Molyneux , 2004).

A) Principe :

Cette méthode est basée sur la mesure de la capacité des antioxydants à réagir avec le radical libre stable de forme synthétique : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazil (DPPH•) (figure), ce radical absorbe dans le visible à la longueur d'onde de 515 à 520 nm. Ce dernier est réduit pour donner du diphényl picrylhydrazine DPPH-H et un radical phénoxy en acceptant un atome d'hydrogène (Chaabi, 2008).

Le piégeage du radical DPPH• se traduit par le changement de la couleur de la solution «violette » à une couleur « jaune pâle » (Chaabi, 2008), ce qui permet de déterminer, cinétiquement, l'activité anti-radicalaire libre des extraits de plantes, par spectrophotométrie à 517 nm (Blois, 1958).

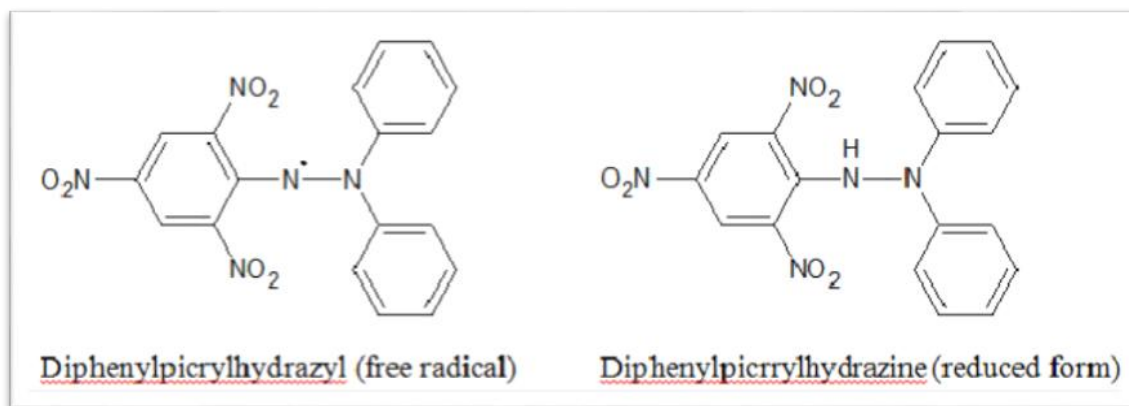


Figure 28: DPPH - radical libre et sa forme réduite (Snezana et Al, 2014).

B) Méthode de dosage en microplaques :

Dans notre étude, la capacité de piégeage des extraits de plante vers le DPPH• a été déterminée en utilisant le protocole appliqué en 1958 par Blois avec des changements impliquant l'utilisation d'un système de microplaques à haut débit. Sur une microplaque à 96 puits de volume 200 µl pour chaque puits, 160 µl d'une solution méthanolique au DPPH (4 mg de DPPH dissout dans un volume de 100 ml de méthanol) est mélangé avec 40 µl de différentes dilutions des extraits des plantes (4 mg/ml). Le mélange est gardé pendant 30 minutes à température ambiante et à l'abri de lumière. Puis la lecture est effectuée par la mesure de l'absorbance à 517 nm contre un blanc en utilisant un lecteur à microplaque (Multimode Plate Reader de PerkinElmer, Inc, EnSpire®, Massachusetts, USA) et le % PI (pourcentage d'inhibition) est calculé suivant cette équation :

$$PI (\%) = \frac{Abs\ contrôle - Abs\ échantillon}{Abs\ contrôle} \times 100 ; \text{(équation 1)}$$

PI : pourcentage d'inhibition.

Abs contrôle : est l'absorbance de la réaction témoin contenant tous les réactifs à l'exception de l'extrait.

Abs échantillon : est l'absorbance du composé à tester (l'extrait).

Les échantillons et le blanc sont préparés dans le solvant correspondant et les standards (Le α-tocophérol, le Butylhydroxytoluène (BHT) et l' Hydroxyanisole (BHA)) sont préparés dans le méthanol absolu.

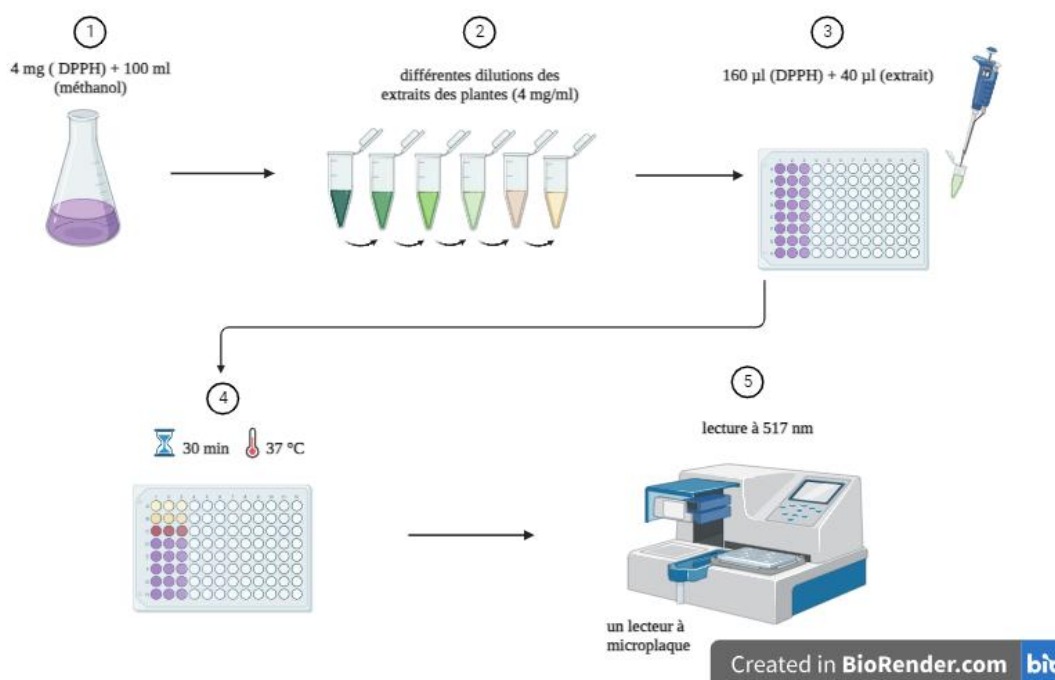


Figure 29: schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'activité anti-oxydante (DPPH).

C) L'expression des résultats :

Les résultats ont été exprimés en pourcentages d'inhibition selon l'équation 1 (**Wang et al., 2002**), avec une présentation des données en moyenne et écart type. La valeur d'IC₅₀, représentant la concentration nécessaire pour une inhibition de 50 %, a été définie conformément à (**Mensor et al., 2001**).

Une plus faible valeur d'IC₅₀ indique une plus grande capacité de l'extrait à neutraliser le radical libre DPPH, mesurée en µg/ml. (**Boumarfegue et al., 2012**).

II.1.2. Le test de piégeage du radical ABTS•+ :

A) Principe :

Le test de décoloration des cations radicalaires ABTS•+ a été réalisé selon la méthode décrite par (**Re et al., 1999**) avec de légères modifications, l'activité ABTS est une technique spectrophotométrique basée sur la formation d'un radical cationique coloré (bleu-vert) stable (ABTS•+), à partir de l'ABTS (acide 2,2'-azino-bis-3 éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) en réagissant avec le persulfate de potassium (K₂S₂O₈) les deux réactifs sont mélangés en solution aqueuse et mis à l'abri de la lumière pendant 16H. Avant utilisation, ce mélange a été ensuite dilué dans l'éthanol ou l'eau distillée pour obtenir une absorbance de 0,700±0,020 à 734 nm.

L'ajout d'un antioxydant ; un donneur de $H\bullet$, permet la réduction de ce radical qui se décolore à la suite d'un transfert d'électron. En effet, le dosage de l'ABTS permet de déterminer l'activité antioxydants totale des extraits de plantes à partir de sa capacité à inhiber le radical $ABTS^{\bullet+}$, obtenu à partir d'ABTS, cette décoloration du radical est alors mesurée par spectrophotométrie à 734 nm comparativement à des antioxydants de référence tels que le BHT et le BHA (Marc et al., 2004 ; Re et al., 1999).

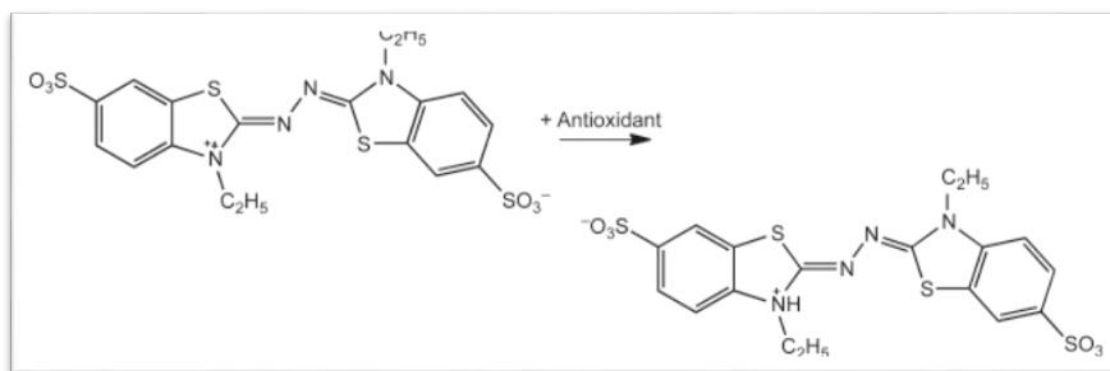


Figure 30: Réaction chimique de l'ABTS avec un composé antioxydant (Patricia et Al,2019).

B) Méthode de dosage en microplaques :

Chaque puits d'une microplaque contient 160 μ L de solution $ABTS^{\bullet+}$ diluée et 40 μ L d'extrait de plante dans du méthanol à différentes concentrations (4 mg/ml). Après 10 minutes à température ambiante et à l'abri de lumière, l'absorbance à 734 nm a été enregistrée à l'aide d'un lecteur de microplaques à 96 puits, puis le pourcentage d'inhibition a été calculé en utilisant « l'équation 1 ».

Les substances BHA et BHT ont été utilisés comme standards positifs. L'expression des résultats (IC_{50}) sont déterminées de la même manière que celui décrit pour le test DPPH (Re et al., 1999).

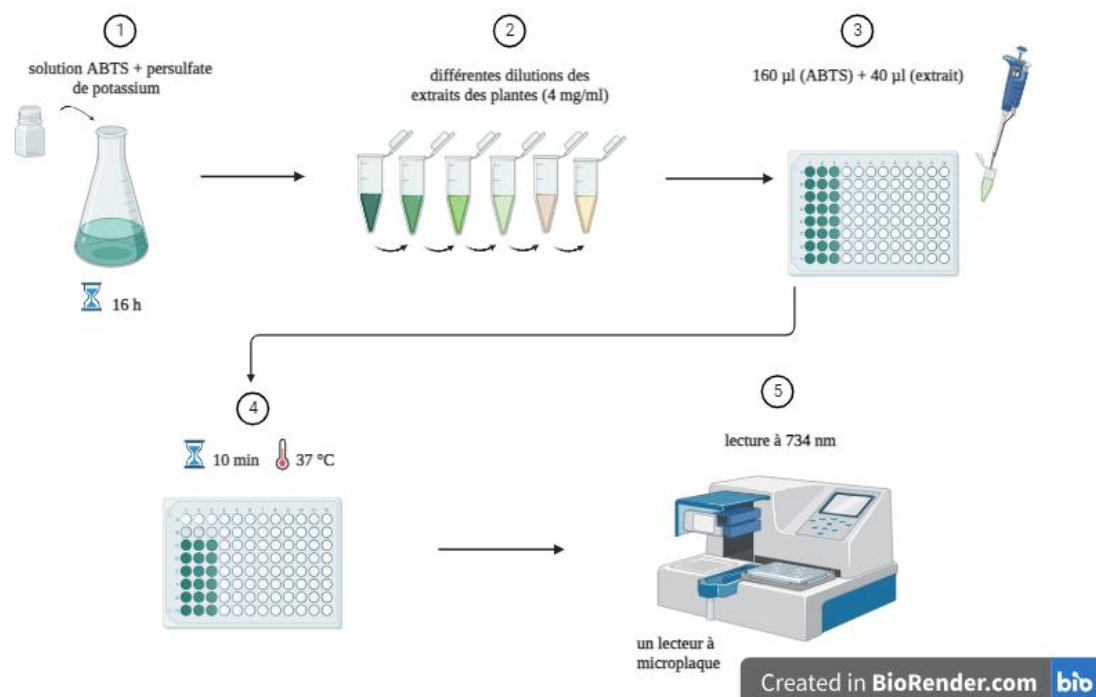


Figure 31: schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'activité anti-oxydante (ABTS).

II.1.3. Pouvoir réducteur du fer (Test FRAP : Ferric Reducing Antioxydant Power) :

A) Principe :

La méthode de la réduction du fer est basée sur la réduction de l'ion ferrique (Fe^{3+}) en ion ferreux (Fe^{2+}) par les antioxydants qui donnent la couleur bleue, cette méthode permet de évaluer la capacité des extraits testés à réduire le fer le pouvoir réducteur des composés (Ou et *al.*, 2001)

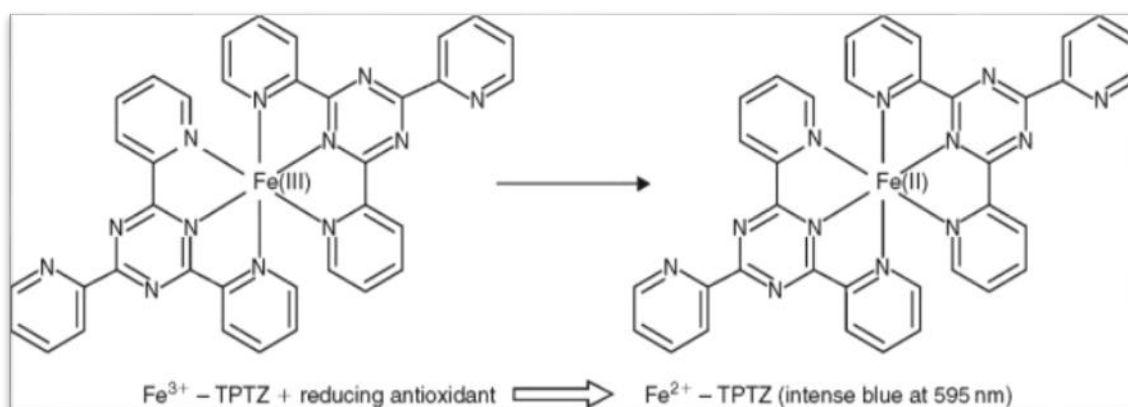


Figure 32: Réaction pour le dosage FRAP (Benzie, 1996).

B) Méthode de dosage en microplaques :

Le protocole utilisé dans ce test est basé sur la méthode précédemment décrite par Oyaizu (**Oyaizu, 1986**) avec une légère modification. Dans une plaque de 96 puits, 10 μl de différentes concentrations d'extrait de mûrier noir ont été mélangées avec 40 μl du tampon phosphate (pH 6.6), puis 50 μl potassium ferricyanide (1%) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (1 g de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ dans 100 ml H_2O) est alors ajouté. Ce mélange a été maintenu à 50°C dans l'étuve pendant 20 minutes. Après refroidissement, un volume de 50 μl d'acide trichloracétique (TCA) à 10% (1 g de TCA dans 10 ml H_2O) a été ajoutés, 40 μl H_2O et 10 μl de chlorure ferrique fraîchement préparée à 0.1% (FeCl_3) (0,1 g de FeCl_3 dans 100 ml H_2O) ont été mélangée.

L'absorbance a été mesurée à 700 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions en remplaçant l'extrait par méthanol. L'acide ascorbique et l'acide tannique ont été utilisés comme standards. L'augmentation de l'absorbance du mélange réactionnel indique une augmentation du pouvoir réducteur.

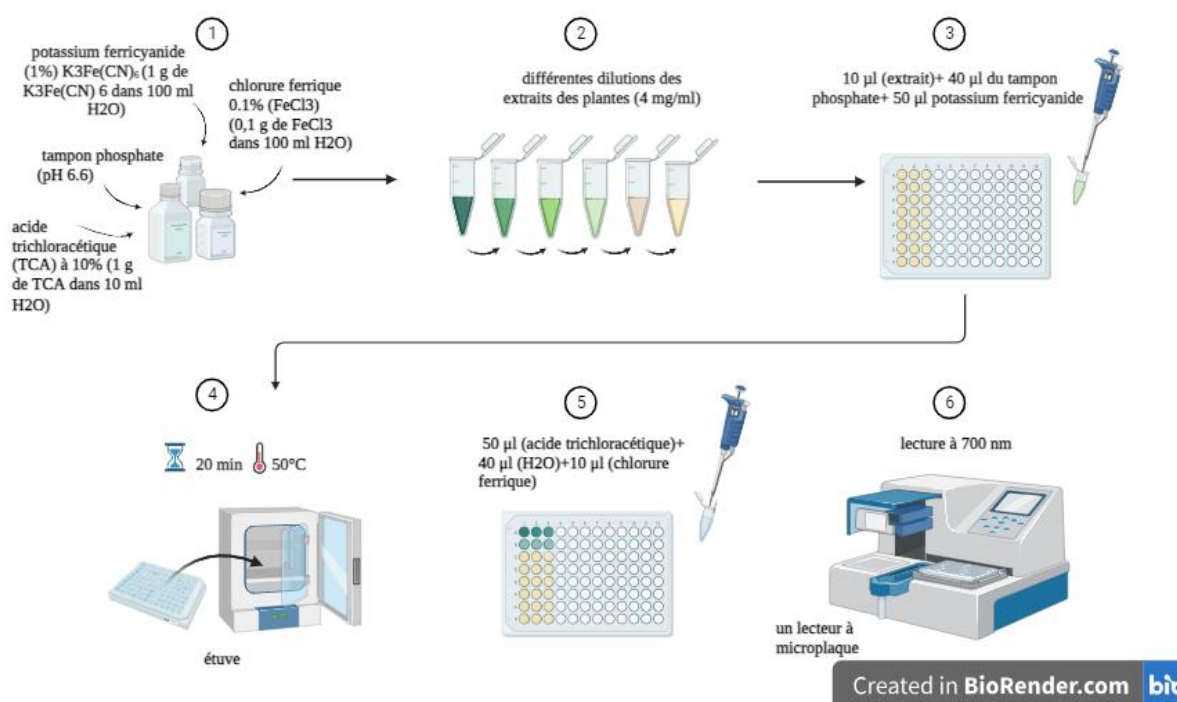


Figure 33: schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'activité anti-oxydante (FRAP).

C) L'expression des résultats :

Le pourcentage de pouvoir réducteur de fer est calculé selon l'équation 2 (**Rhaisas et al, 2008**), avec une présentation des données en histogramme.

$$\text{pouvoir réducteur de fer \%} = \frac{\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillon}}{\text{Abs contrôle}} \times 100 ; (\text{équation 2})$$

Où :

Abs contrôle : est l'absorbance de FeCL₃.

Abs échantillon : est l'absorbance de FeCL₃ solution en présence de l'extrait.

II.1.4. Le test Phénanthroline :

A) Principe :

Ce test est basé sur la réduction par des antioxydants des ions de fer ferrique (Fe³⁺) du complexe 1, 10- phénanthroline-Fe³⁺ en fer ferreux (Fe²⁺) pour donner le complexe phénanthroline-Fe²⁺ (le complexe Ferroïne) rouge-orangé. Ce complexe absorbe au maximum à 508-510 nm. (**Yefrida et al., 2018**) (**Kolthoff et al., 1950**).

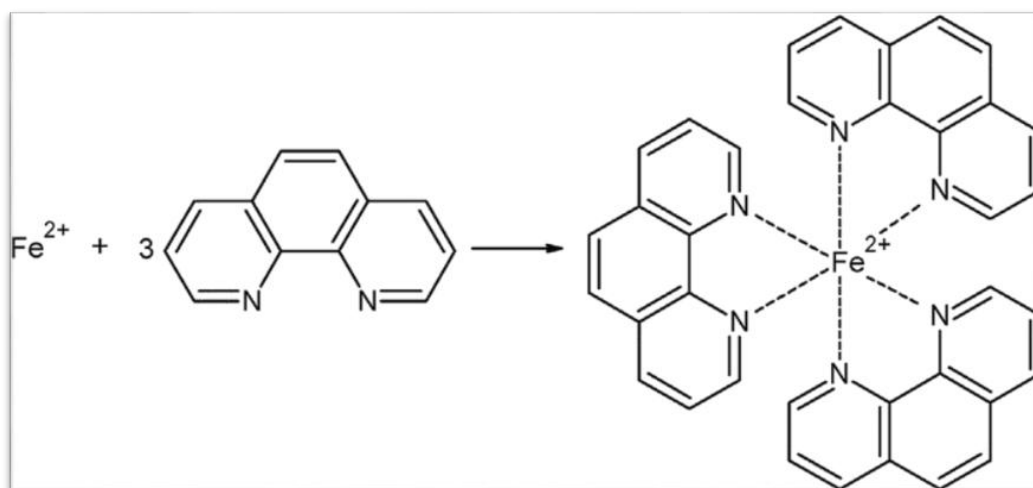


Figure 34 : Réaction du fer (II) avec la 1,10-phénanthroline (Wojciech, 2020).

B) Méthode de dosage en microplaques :

La méthode de Szydłowska-Czerniak et al., (2008) a été adoptée pour ce test. Le mélange réactionnel contient 10 µL de différentes concentrations d'extrait de plante, 50 µL de

chlorure ferrique FeCl_3 0,2% (0.02g de FeCl_3 dans 10ml de H_2O), 30 μL (0,5%) de la solution de 1,10-phénanthroline dans 10 ml de méthanol et 110 μL de MeOH qui ont été incubés dans l'obscurité pendant 20 min à 30°C. L'absorbance du mélange réactionnel a été notée à 510 nm. Le BHT et l'acide ascorbique sont utilisés en tant que standard/ chélateur de métal classique.

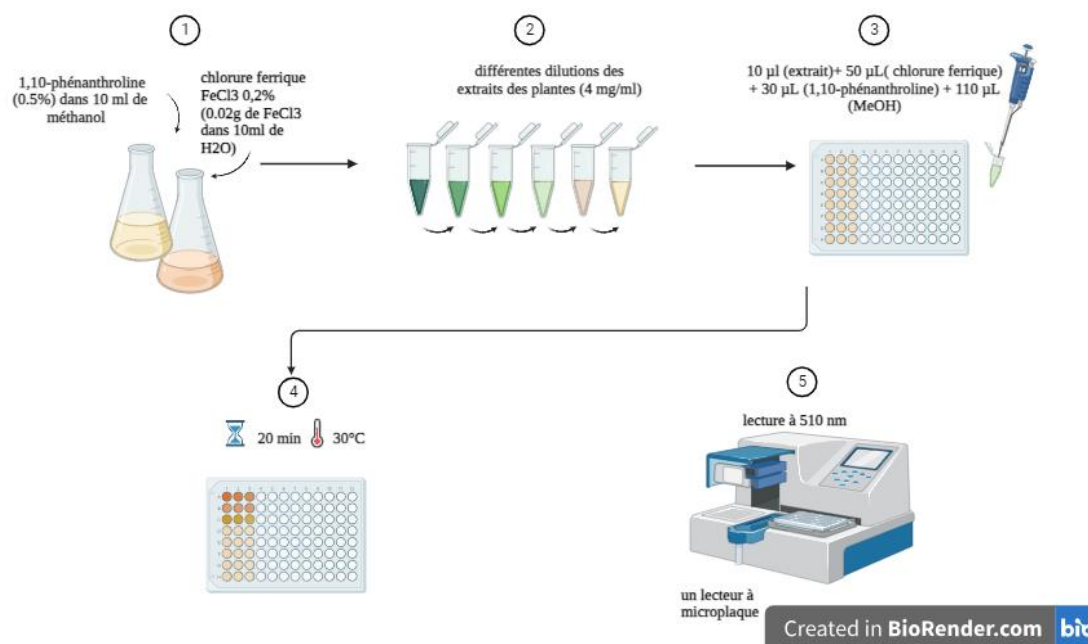


Figure 35: schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'activité anti-oxydante (phénanthroline).

C) L'expression des résultats :

En conséquence, le calcul de la capacité des composés ayant une activité de piégeage du peroxyde d'hydrogène a été calculé en utilisant l'équation 2 (Szydłowska et al., 2008).

II.2. Méthodes d'évaluation de l'activité antidiabétique in vivo :

Test de tolérance au glucose (oral glucose tolerance test OGTT) :

But : ce test mesure la clairance d'une charge de glucose injectée par voie intrapéritonéale du corps. Il est utilisé pour détecter les perturbations du métabolisme du glucose qui peuvent être liées à des conditions humaines telles que le diabète.

Les rats sont unis à jeun pendant environ 16h, les niveaux de glucose sanguin sont déterminés avant qu'une solution de glucose ne soit administrée par injection (IP).

Par la suite, le taux de glucose sanguin est mesuré à différents moments au cours des 3h suivantes.

Matériel végétal

Extrait hydro-méthanolique des feuilles de *Morus nigra L.* préalablement préparé par macération.

Matériel animal

Les animaux utilisés dans notre étude sont des rats albinos adultes males (cobayes) de souches Wistar dont le poids est compris entre 275 et 360 g, élevés à l'animalerie de l'université des Frères Mentouri.

L'expérience a été réalisée sur 9 rats répartis en trois lots :

Lot 01 : Témoin négatif

Lot 02 : Témoin positif

Lot 03 : Expérimental

Mode opératoire :

Avant l'essai, les rats ont été pesés à l'aide d'une balance électrique et mis à jeun la veille du test pendant 16 heures. Les trois lots ont reçu préalablement différents traitements injectés par voie intrapéritonéale (IP) à t 30min.

Lot témoin (01) : reçu uniquement de l'eau physiologique 0.9% (NaCl) à une dose de 250mg/kg.

Lot référence (02) : traité avec de la Répaglinide, un médicament antidiabétique qui aide le pancréas à produire plus d'insuline et donc à réduire le taux de glycémie à une dose de 0.5mg/kg.

Lot essai (03) : traité avec l'extrait de feuilles (EBMN) à raison de (200mg/kg).

Le taux de glycémie a été mesuré après 30min de l'administration des différents traitements puis les rats ont administré une solution de glucose par voie orale à l'aide d'une seringue de gavage à raison de 4g/kg de masse corporelle pour augmenter la glycémie.

On a mesuré la glycémie des rats après 30, 60,90, 120, 150,180 min après l'administration de la solution de glucose.

L'évaluation du taux de glucose sanguin a été faite à l'aide d'un glucomètre et des bandelettes adaptées (Diagno-check) après prélèvement du sang au niveau de la veine principale de la queue (obtenu par une coupe de 2mm).

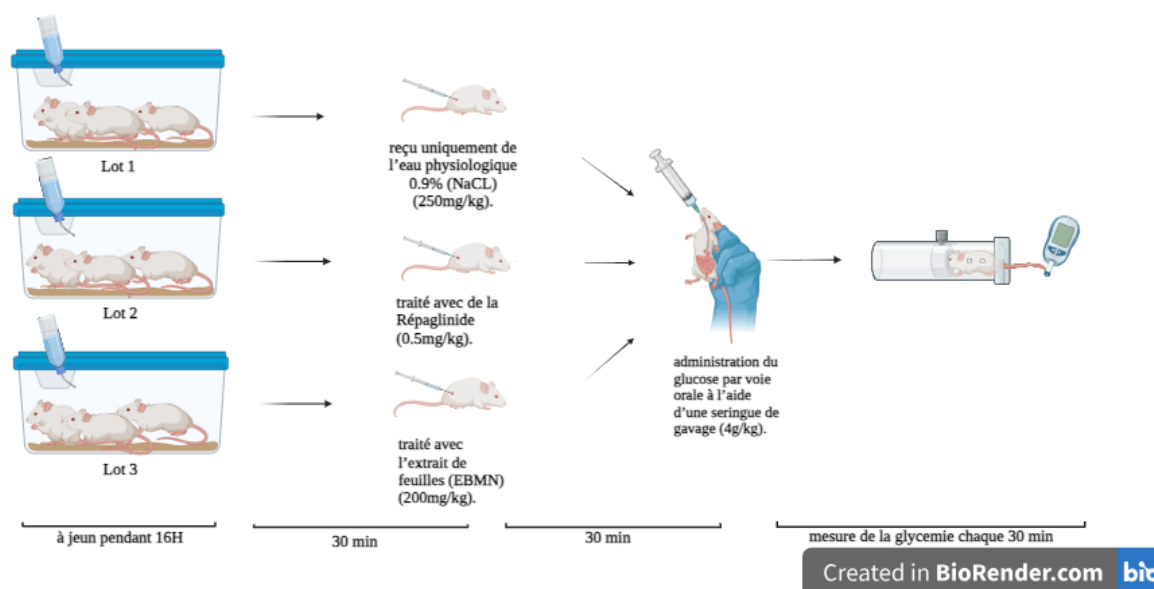


Figure 36: schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'activité antidiabétique in vivo (BioRender) .

II.3. Méthodes d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire in vivo : Matériel végétal

Extrait hydro méthanolique des feuilles de *Morus nigra L.* préalablement préparé.

Matériel animal :

Les animaux utilisés dans notre étude sont des rats albinos adultes males (cobayes) de souches Wistar dont le poids est compris entre 275 et 360 g, élevés à l'animalerie de l'université des Frères Mentouri. L'expérience a été réalisée sur 12 rats répartis en trois lots :

Lot 01 : Témoin négatif

Lot 02 : Témoin positif

Lot 03 : Expérimental

Les réactifs :

- Les solvants organiques utilisés dans les différents compartiments de cette étude sont de grade analytique (Le méthanol, l'éthanol, le formol) ont été fournis par Sigma Aldrich.
- Le réactif chimique : le diclofénac comme un anti-inflammatoire de référence fournis par SAIDAL

Protocol expérimental :

Pour cette étude, les rats ont été choisis comme un modèle animal ils étaient mis à jeun pendant 12 heures avant l'expérimentation pour induire l'inflammation et étudier l'effet anti-inflammatoire de l'extrait hydrométhanolique de plante *M. nigra* (EMMN). L'inflammation est induite par l'injection de 0,1 ml de formol (1%) dans la patte arrière gauche du rat, après l'évolution de la réaction inflammatoire. L'inflammation est déterminée en suivant l'évolution de l'œdème de la patte postérieure chez les 3 lots de rats. Chaque lot contient 4 individus.

- Le 1er lot (témoin) : qui va servir à suivre l'évolution de la réaction inflammatoire chez le rat en absence de traitement
- Le 2ème lot référence : qui va servir à suivre l'évolution de la réaction inflammatoire chez le rat
- Le 3ème lot essai : L'extrait EMMN à tester est administré aux rats par voie (IP) à raison de 100 mg/kg, 30 mn avant l'injection de formol. L'activité anti-inflammatoire a été évaluée par le calcul du pourcentage d'inhibition (%Inh) de l'œdème selon la formule :

$$\% \text{ Inh} = \frac{(V_t - V_0)_{\text{témoin}} - (V_t - V_0)_{\text{traité}}}{(V_t - V_0)_{\text{témoin}}} \times 100$$

- V_0 : représente le volume de la patte à $t=0$ (avant injection du formol)
- V_t : représente le volume de la patte à un temps t quelconque.

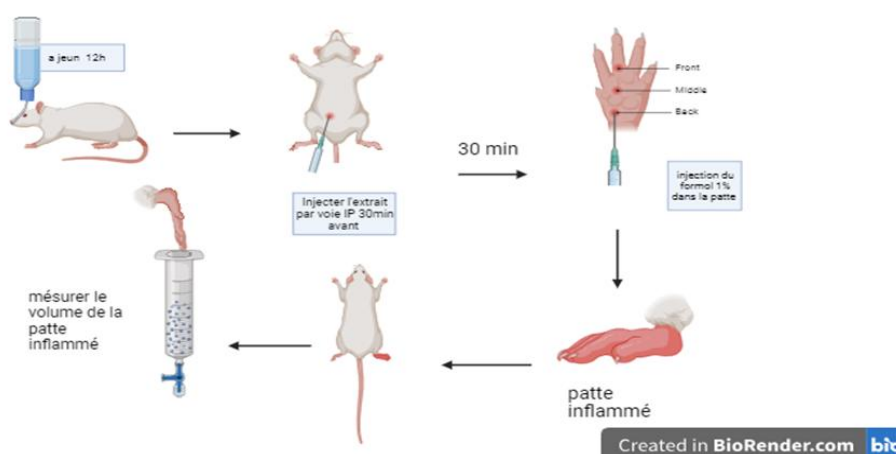


Figure 37: Protocole de l'induction d'œdème par le formol dans la patte du rat (BioRender) .

II.4. Activité antipyrétique :

Les souris utilisées dans notre expérience sont des mâles et des femelles de l'espèce Wistar albinos nocturnes de l'ordre rongeurs, qui pèsent entre (25 et 36g) , ils sont maintenus en cages . L'adaptation était effectué dans l'animalerie de l'université des Frères Mentouri à Chaaba Rssas , acclimatés aux condition naturelles de température 24C° avec un cycle de 10/ 14 h (Lumière/ Obscurité) et une hygrométrie de 67% , la nourriture est standard fournies par l'office nationale des animaux de bétail de Ain M'Lila (ONAB) et de l'eau a volonté présentés dans des biberons adaptés aux cages , la litière utilisée est de la sciure de bois, renouvelée 3fois par semaine pour garder, le bon conditionnement hygiénique des souris .

Réactifs :

- Les solvants organiques utilisés dans les différents compartiments de cette étude sont de grade analytique (Le méthanol, l'éthanol, le formol) ont été fournis par Sigma Aldrich.
- Le paracétamol fournis par SAIDAL

Principe

Cette étude a été évaluée sur deux sexes d'un poids entre 25 et 36g, ils étaient mis à jeun avec un accès libre à l'eau dans les 24 heures avant de prélever La température rectale (initiale) de chaque rat a été prélevée en utilisant un thermomètre digital juste avant l'induction de la pyrexie par injection de 20% d'une suspension aqueuse de levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*) à raison de 10 ml/kg en Sous-cutané (Bhowmick *et al.*, 2014). 18h après l'induction, la température a été prélevée. La pyrexie a été confirmée par une augmentation de

la température variant entre 0,3 et 0,5 L'administration des différents traitements a été effectuée de la manière suivante :

- Lot témoin : Les animaux de ce lot ont reçu par voie orale la solution véhicule (eau distillée) à raison de 10 ml/kg de poids corporel.
- Lot référence : Les animaux de ce lot ont été traités par voie orale avec un antipyrétique utilisé en thérapeutique (Paracétamol) à raison de 150 mg/kg de poids corporel.
- un lot essais : Les animaux reçoivent par voie orale l'extrait à tester à raison de 200 mg/kg.pc pour chaque souris .A noter que ces traitements étaient administrés juste après avoir prélevé la température après induction de la pyrexie.

Le pourcentage de réduction de la pyrexie a été calculé selon la formule suivante :

$$R (\%) = [(Tp-Tn)/(Tp-Ti)] \times 100$$

Tp: température après induction de la pyrexie;

Tn: température après x temps; et Ti: température initiale

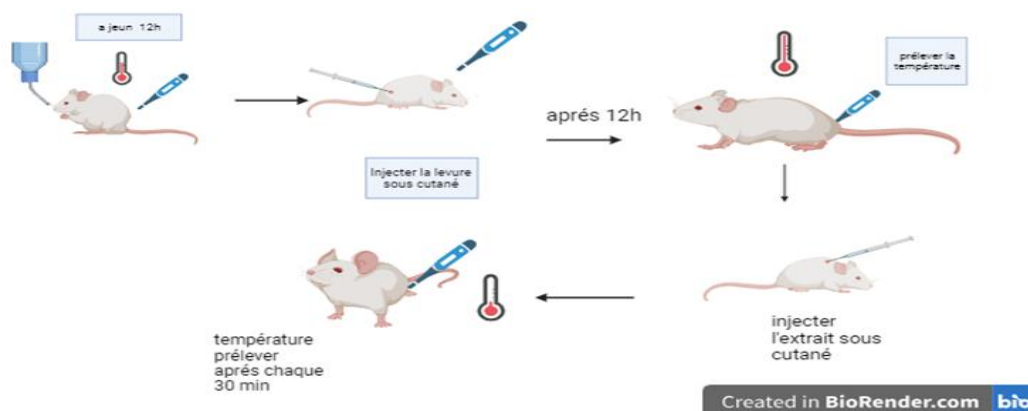


Figure 38: le protocole de l'activité antipyrétique (BioRender)

Appareillage :

- pH mètre (Meter Lab –PHM210) - Centrifugeuse (Sigma 3K30) - Lecteur plaques (Elisa) - Bain-marie (MEMMERT) - Etuve (MEMMERT) - Balance de précision (Explorer OHAUS) - Agitateur avec plaque chauffante (Kika werk- RCT basic) -Glucomètre (Diagno-Ckeck ® Smart)

Résultats et discussion

I. Caractérisation quantitative des polyphénols et des flavonoïdes :

I.1. Teneur des polyphénols:

La teneur des polyphénols totaux dans l' extrait des feuilles de *Morus nigra* L. est déterminée à partir de l'équation de régression linéaire de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique ($Y=0,0048x$, $R^2 = 0,993$)

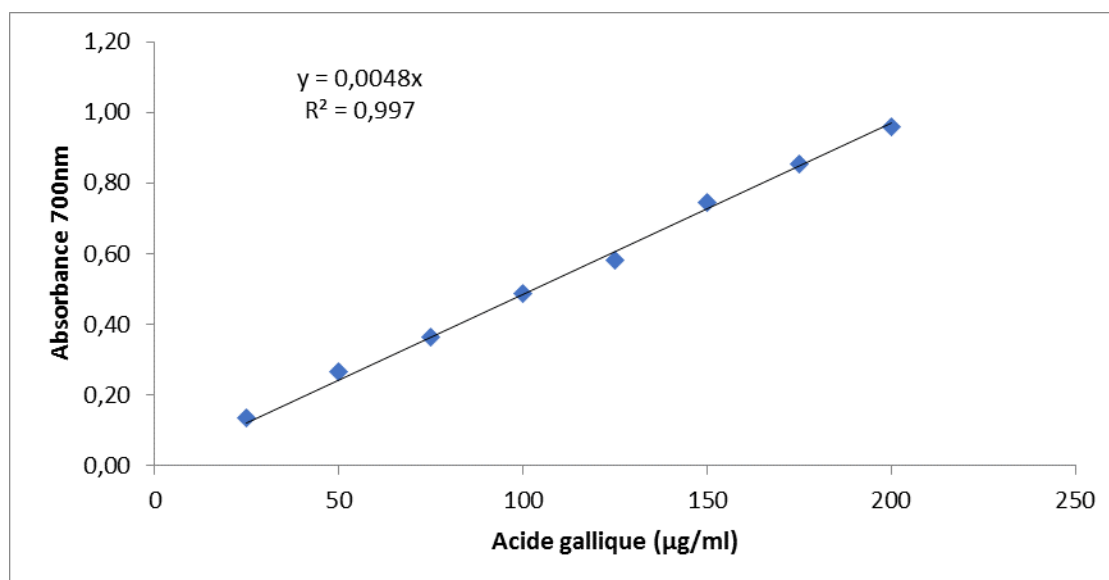


Figure 39: Droite d'étalonnage de l'Acide Gallique ((Moyenne \pm SD de trois essais)

Les résultats du dosage polyphénoliques totaux obtenus, calculé à partir de l'équation de régression linéaire de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique ($Y=0,0048x$, $R^2 = 0,993$), a montré que le taux des composés phénoliques détecté dans l' extrait EMMN est de 9 mg/g. EAG /g MS. Ce résultat illustre la faible quantité de poly phénols détecté dans les feuilles de la plante *M .nigra* L.

On a constaté que le taux des polyphénols est inférieur au résultat trouvé par les auteurs qui ont rapporté que les teneurs en polyphénols totaux sont de l'ordre de $268,53 \pm 0,021$ mg EAG/gE dans l'extrait éthanolique, et de 87,058 mg EAG/gE dans l'extrait aqueux (Mahroune et Boulebtina, 2017). Cette différence entre les résultats est du aux circonstances environnementales tels que la période de récolte , la température et le temps d'extraction . (Nkhili *et al.*, 2009).

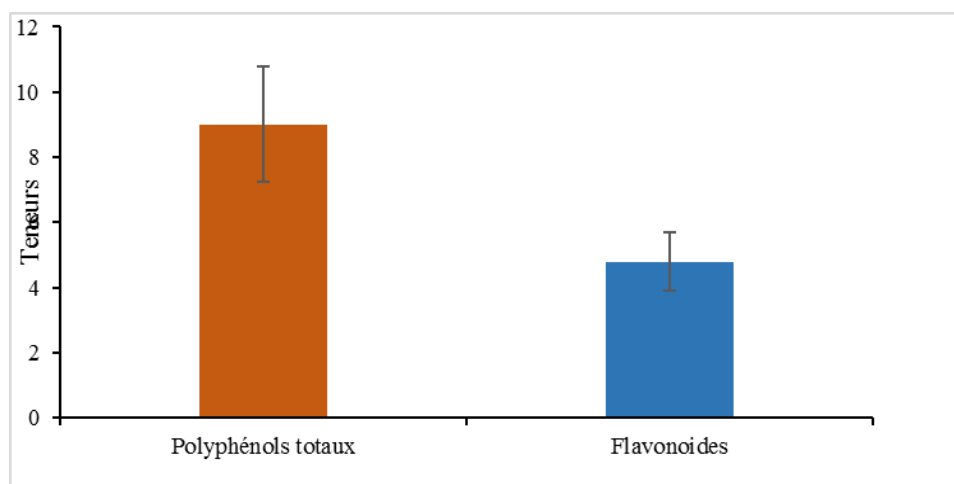


Figure 40: Histogramme de teneurs en polyphénols totaux et flavonoïdes au niveau de l'extrait des feuilles de *M. nigra* en équivalent à l'acide gallique et la quercétine.

I.2. Teneur des flavonoïdes :

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé selon la méthode de trichlorure d'aluminium (AlCl_3). La quercétine a été utilisée comme étalon et l'absorbance a été lue dans une longueur d'onde de 415 nm. Les résultats obtenus sont représentés dans une courbe d'étalonnage $y = 0,0048x$ avec un coefficient de corrélation de $R^2 = 0,9994$ représenté dans cette figure.

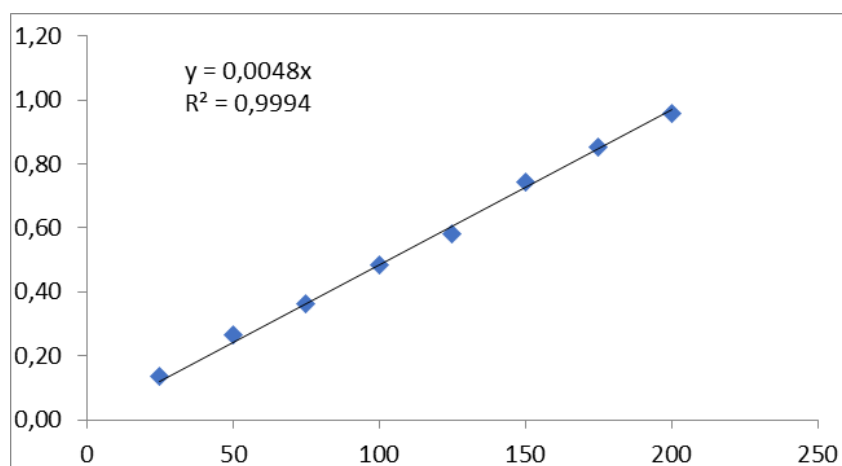


Figure 41: Droite d'étalonnage de la quercétine (Moyenne \pm SD de trois essais)

D'après les résultats trouvés selon les figures 40 et 41 on a constaté que la plante *Morus nigra* contient un taux faible en flavonoïdes qui est de $4,79 \pm 0,88$ mg EQ/gE qui est inférieur au résultat 276 mg Eq/ 100g trouvés par (Sezai et al, 2006). Ces résultats ne concordent pas complètement à ceux trouvés dans notre étude dont les valeurs sont moins

élevées. Ces différences dans la composition des flavonoïdes et de polyphénols dépendaient non seulement de l'espèce mais aussi des conditions de croissance, telles que le sol, les conditions géographiques et environnementales pendant le développement, et les différences génétiques ainsi que la nature de solvant et les conditions d'extraction (Nkhili *et al.*, 2009).

II. Activité biologique :

II.1. Evaluation de l'activité antioxydante :

Les résultats d'une méthode ne donnent que des suggestions réduites sur les propriétés antioxydantes chez une ou plusieurs espèces. Pour cette raison, l'utilisation de plusieurs tests antioxydants complémentaires est utile afin d'évaluer le potentiel antioxydant des extraits (Ksouri *et al.*, 2009).

II.1.1. Test d'activité anti-radicalaire DPPH• (2,2-diphényle-1-picrylhydrazyle)

La capacité anti-radicalaire de l'extrait de *M.nigra* L. a été évaluée comme décrit précédemment dans le protocole expérimental.

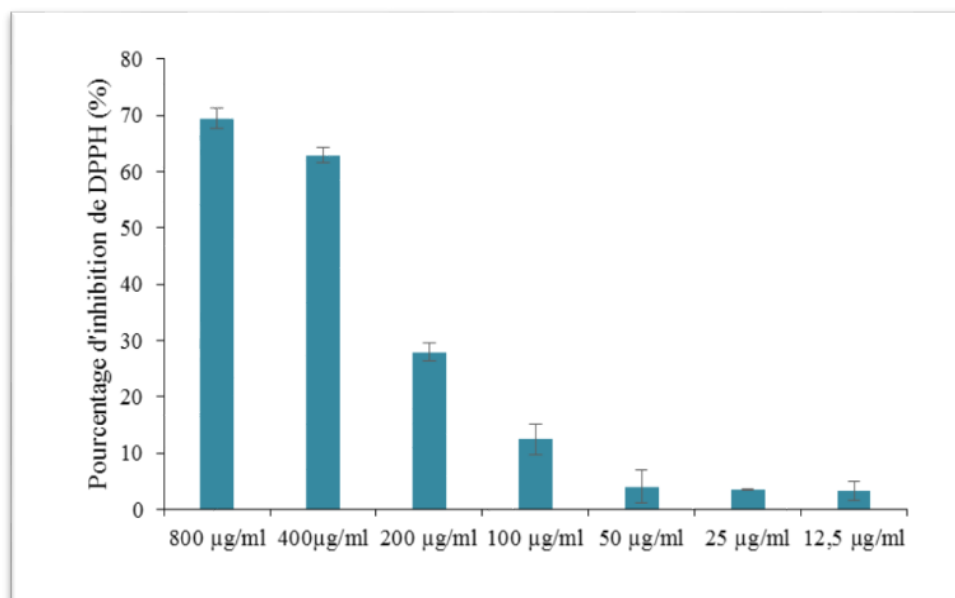


Figure 42: Histogramme représentant le pourcentage d'inhibition du. (DPPH) par l'extrait de *Morus nigra* L.

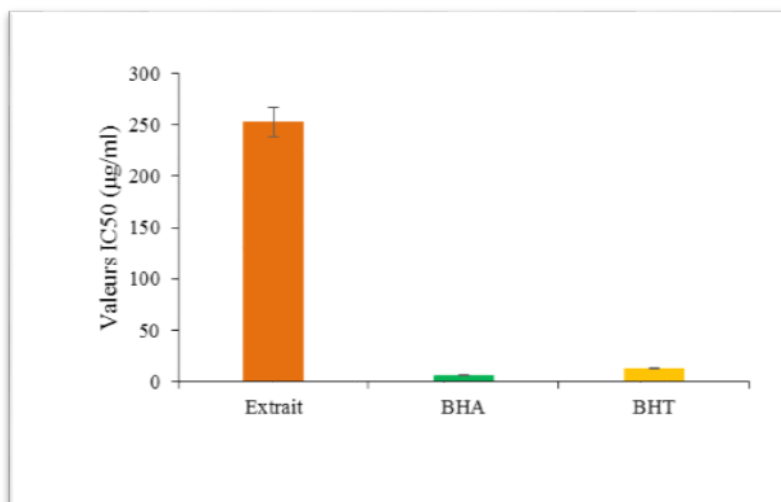


Figure 43: Histogramme des valeurs d'IC₅₀ de l'extrait de *Morus nigra* L. et les standards obtenus par le test DPPH.

Selon les résultats obtenus par cette méthode et par comparaison de l'efficacité anti-radicalaire entre l'extrait de *Morus nigra* L. et les produits de référence, des observations significatives se dessinent. L'extrait brut 'EMMN' a montré une valeur IC₅₀ (252,75±14,71) supérieur à celui des standards BHA et BHT (valeurs de 6,14±0,41 µg/ml et 12,99±0,41 µg/ml respectivement). Cette distinction marquée suggère que l'extrait présente une activité antioxydante moins puissante que celles des standards.

II.1.2. Le test de piégeage du radical ABTS•+ :

Les résultats obtenus dans ce test, nous permettent de tracer un histogramme de variation du pourcentage d'inhibition du radical ABTS• en fonction de la concentration des extraits testés (figure 55).

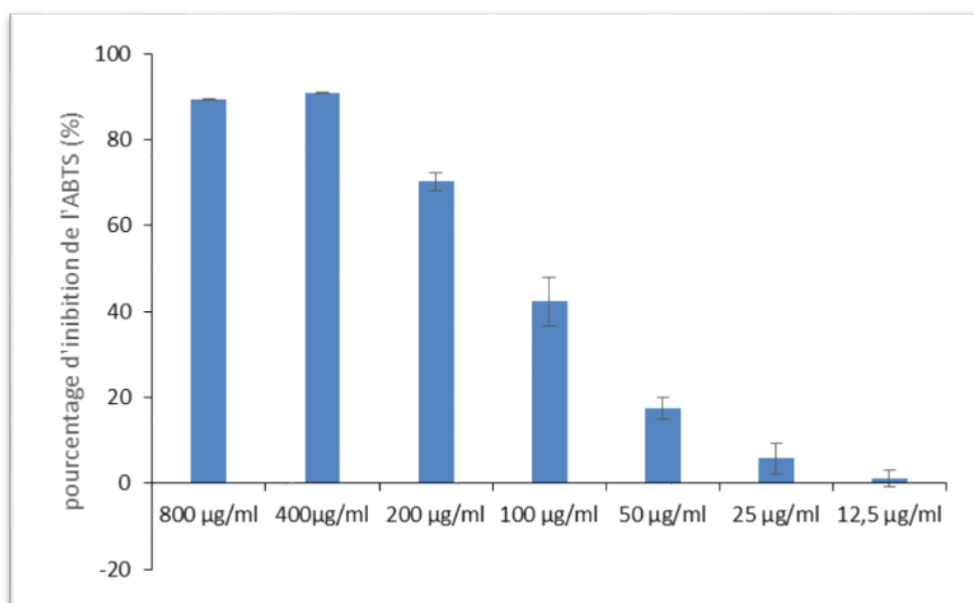


Figure 44: Histogramme représentant le % d'inhibition de ABTS• par l'extrait de EMMN.

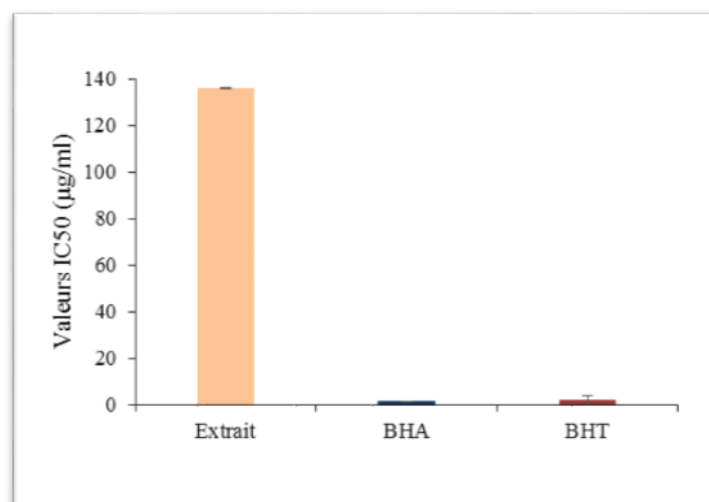


Figure 45: Histogramme des valeurs d'IC₅₀ de l'extrait EMMN et les standards BHA et BHT

En fonction des valeurs de l'IC₅₀ de BHA (1,29±0,3 µg/ml) et le BHT à (1,81± 0,1µg/ml) (figure : 56), on remarque que l'extrait des feuilles de *Morus nigra* L. a enregistré la plus faible valeur d'IC₅₀ de (135,92±3,93µg/ml). Cette valeur est supérieure au IC₅₀ des standards BHT et BHA et correspondent à une faible efficacité dans la neutralisation du radical ABTS•

L'étude de l'activité antioxydante de différents extraits de *Morus nigra* L. montre que ces extraits sont moins actifs par rapport aux standards utilisés. Selon les différentes méthodes testées, comme le DPPH et l'ABTS largement utilisés pour évaluer l'activité antioxydante des extraits naturels, les résultats sont exprimés en termes d'IC₅₀ (µg/ml). D'après les résultats obtenus, on a pu mettre en évidence une variabilité au niveau de la composition chimique de l'extrait. La variabilité des résultats est liée à la nature chimique des extraits et à la méthode utilisée. L'extrait 'EMMN a montré une activité antioxydante très limitée avec une valeur IC₅₀ de 252,75 ± 14,71, légèrement supérieure à celle des standards BHA et BHT. Nos résultats sont en accord avec ceux précédemment publiés par Nidhal Merzougui et ses collaborateurs en 2020. Ils ont démontré que l'extrait préparé à l'aide d'éthanol présentait une capacité de neutralisation du radical libre DPPH⁺ relativement faible, avec une valeur IC₅₀ de 206,24 ± 20,49 µg/ml.

Ce pouvoir antiradicalaire est attribué aux teneurs des extraits étudiés en composés phénoliques et en flavonoïdes. Le radical ABTS est plus apte à être neutralisé que le DPPH. Cela peut être dû à la stéréochimie de la molécule, qui est plane, alors que la molécule de DPPH est complexe, ce qui gêne les protons d'hydrogène à la neutraliser. L'activité

inhibitrice du radical DPPH n'est pas dépendante du contenu total en polyphénols, mais des polyphénols qui ont des structures chimiques spécifiques (Sánchez-Vioque, 2013) Cependant, notre extrait ne contient pas une teneur élevée en polyphénols et flavonoïdes. De plus, Amić *et al.*, (2003) ont mis en évidence la relation structure-fonction de 29 flavonoïdes (flavones, flavonols et flavanones) et leurs capacités à piéger le DPPH•. Les résultats de cette étude ont montré que les flavonoïdes les plus efficaces sont ceux qui renferment des groupements 3',4' dihydroxy sur le cycle B et/ou un groupement 3-OH sur le cycle C.

II.1.3. Pouvoir réducteur du fer (Test FRAP : (Ferric Reducing Antioxydant Power) :

Les résultats obtenus dans la figure 46 montre que l'acide tannique présente le pouvoir réducteur le plus important avec une A0.50 ($5,39 \pm 0,91 \mu\text{g/ml}$), suivi par l'acide ascorbique avec une A0.50 ($6,77 \pm 1,15 \mu\text{g/ml}$), tandis que, l'extrait 'EMMN' arrive en dernière position avec une A0.50 de ($144,73 \pm 13,95 \mu\text{g/ml}$) et montre une activité antioxydante inférieure que celle des standards.

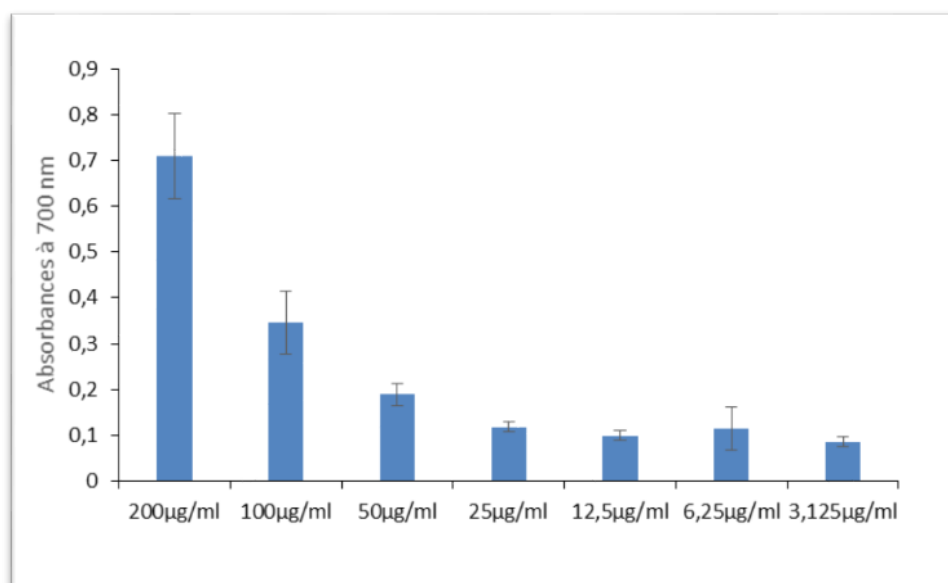


Figure 46: Histogramme représentant le pouvoir d'inhibition de l'extrait de *Morus nigra* L. par FRAP.

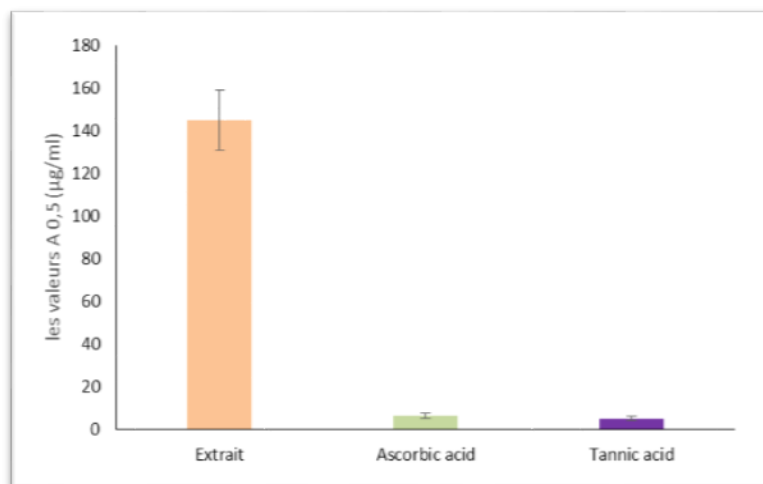


Figure 47: Histogramme des valeurs d'A0.5 de l'extrait de *Morus nigra* et les standards obtenus par le test FRAP.

Les résultats obtenus (figure 58) montrent que l'acide tannique présente le pouvoir réducteur le plus important avec une A0.5 ($5,39 \pm 0,91 \mu\text{g/ml}$), suivi par l'acide ascorbique avec une A0.5 ($6,77 \pm 1,15 \mu\text{g/ml}$), tandis que, l'extrait 'EMMn' arrive en dernière position avec une A0.5 de ($144,73 \pm 13,95 \mu\text{g/ml}$) et montre une activité antioxydante inférieure que celle des standards.

II.1.4. Le test phénanthroline :

L'activité de réduction par la formation du complexe Fe^{2+} phénanthroline a été évaluée en mesurant les valeurs A0.5 des extraits de la plante et celles des standards BHA et acide ascorbique.

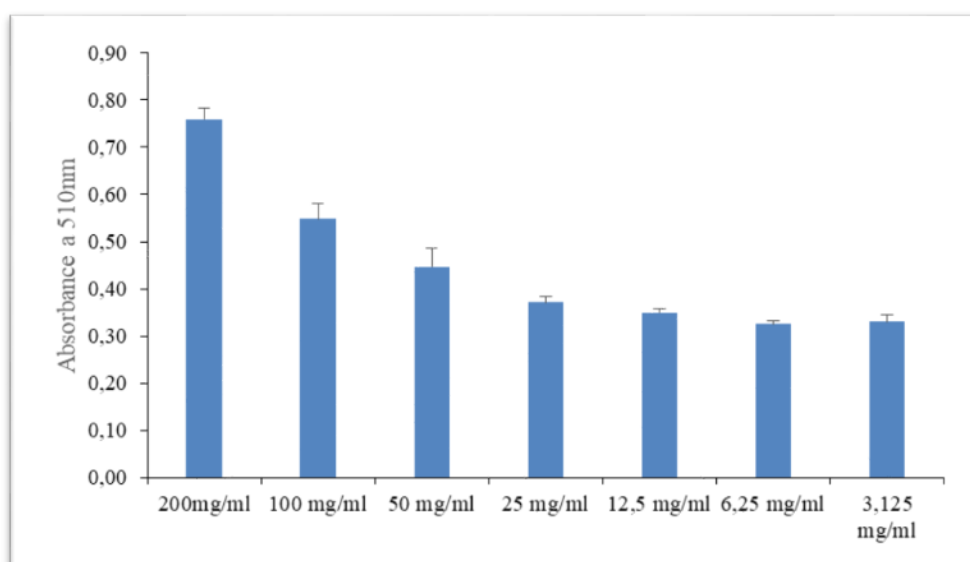


Figure 48: Histogramme représentant le pouvoir d'inhibition de l'extrait EMMN par le test phénanthroline

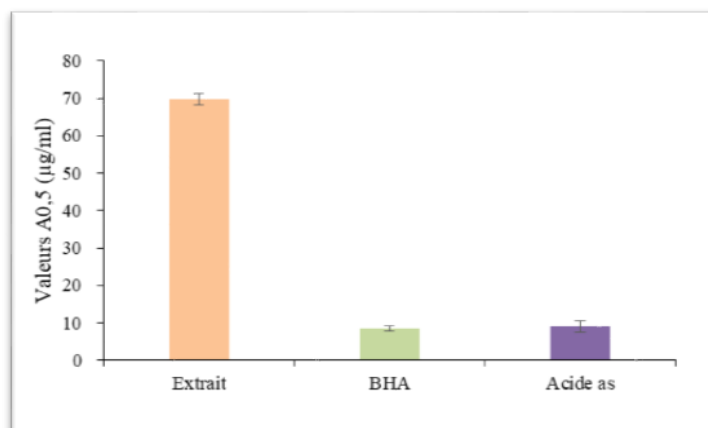


Figure 49: Histogramme des valeurs d'A0.50 de l'extrait de *M. nigra* et les standards obtenus par le test phénanthroline.

Selon les résultats obtenus par cette méthode et par comparaison de l'efficacité anti-radicalaire entre l'extrait de *Morus nigra* et les produits de référence, des observations significatives se dessinent. L'EMMN a montré une valeur A0.50 ($69,74 \pm 1,51$) légèrement supérieur à celui des standards BHA et acide ascorbique (valeurs de $8,41 \pm 0,67 \mu\text{g/ml}$ et $9,01 \pm 1,46 \mu\text{g/ml}$ respectivement). Cette distinction marquée suggère que l'extrait présente une activité antioxydante moins puissante à celui des standards.

Dans cette partie, le pouvoir antioxydant des extraits a été évalué à l'aide des méthodes FRAP et de la phénanthroline. Les résultats sont exprimés en termes de A0.5 ($\mu\text{g/ml}$). Le pouvoir réducteur des extraits de la plante étudiée dépend de leur concentration en composés phénoliques. La teneur et la nature des flavonols peuvent jouer un rôle dans l'influence de la capacité de chélation des extraits. Les flavonols peuvent également agir comme des antioxydants en chélatant des ions métalliques tels que le Fe^{2+} (Engelmann et al., 2005). Ainsi, les agents chélatants peuvent inactiver les ions métalliques et potentiellement inhiber les processus dépendants des métaux (Andjelković et al., 2006).

Dans le dosage de la phénanthroline-Fe (II), les radicaux hydroxyles ($\cdot\text{OH}$) produits dans le système $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ peuvent oxyder le phénanthroline- Fe^{2+} en phénanthroline- Fe^{3+} , et le pic d'absorption à 532 nm (A_{532}) est considérablement réduit. Lorsque les extraits ont été ajoutés dans le système, le changement d'absorbance peut être réduit, de sorte que l'étendue de la diminution pourrait être le critère d'estimation de la force relative de l'antioxydation de l'extrait (Zhou & Li, 2009). Par ailleurs, la méthode et les conditions d'extraction (température et temps) ont également affecté ces activités (Robards, 2003).

II.2. Evaluation de L'activité antidiabétique :

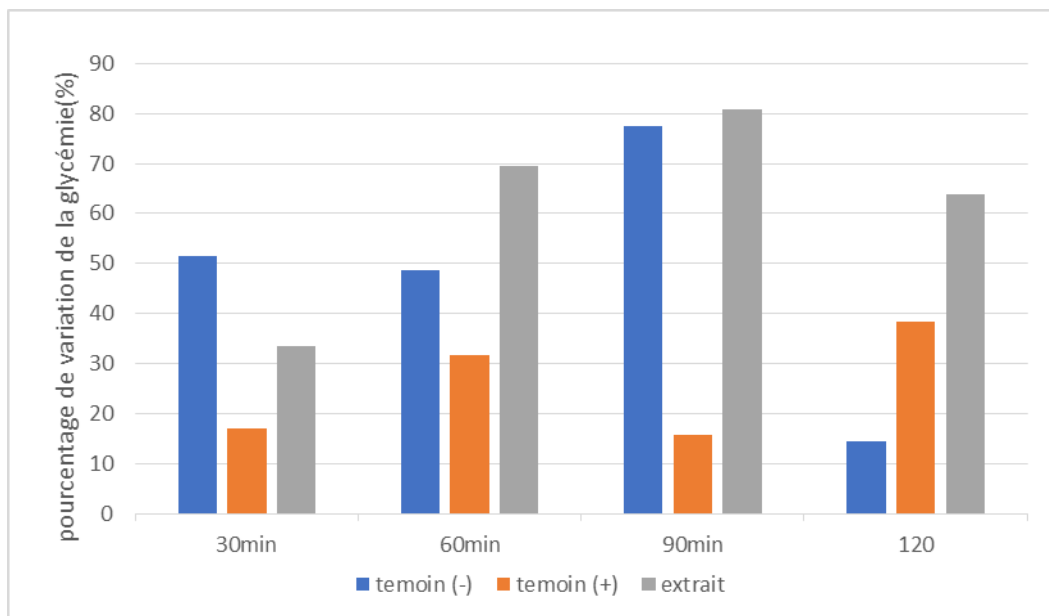


Figure 50: histogramme du pourcentage de variation de la glycémie de *Morus nigra* L.

Les résultats de pourcentage de la variation de la glycémie chez les rats de trois lots sont présentés dans la figure 50, mesurant leur taux de glucose sanguin toutes les 30 minutes sur une période de 2 heures. Les résultats ont été analysés sous la forme d'histogrammes de distribution de la glycémie pour chaque 30minute.

Au cours de la première demi-heure, l'histogramme révèle que le pourcentage de la glycémie pour l'extrait EMMN était de 34%, ce qui était inférieur aux résultats du groupe témoin (-) avec un pourcentage de 51%, et nettement en dessous du groupe témoin (+) avec un pourcentage de 18%. Cette observation suggère des variations significatives de la glycémie.

Une heure après, le pourcentage de la glycémie pour l'extrait EMMn ainsi que le groupe témoin (-) ont augmenté, passant respectivement de 70% à 81% et de 59% à 78%. En revanche, le groupe témoin (+) a montré le pourcentage le plus bas après 90 minutes.

Après de 2 heures, le groupe témoin (+) a connu une augmentation marquée, atteignant un pourcentage de 39%. En contraste, le pourcentage de la glycémie pour l'extrait EMMn ainsi que le groupe témoin (-) a diminué à 64% et 16% pour ce dernier.

Les résultats obtenus indiquent que l'extrait de *Morus nigra* n'a qu'un effet antidiabétique modéré, suggérant que son impact peut pas très significatif dans ce contexte.

La création expérimentale du diabète chez des animaux joue un rôle essentiel dans l'avancement de notre connaissance et de notre compréhension des différents aspects de sa pathogénie. En fin de compte, cela nous aide à découvrir de nouvelles thérapies et éventuellement un remède. Les modèles animaux de diabète sont donc extrêmement précieux et bénéfiques dans les études biomédicales, car ils ouvrent de nouvelles perspectives sur le diabète chez l'homme (**Bhandary et al., 2012**).

Les résultats de notre étude menée sur les extraits de *Morus nigra* L in vivo ont révélé une faible activité hypoglycémiant, suggérant ainsi une faible efficacité de la plante en tant qu'agent antidiabétique. Nos résultats sont en accord avec ceux précédemment publiés par Ahmed M. A et al, 2011, ils ont montré que l'activité hypoglycémique de l'extrait de feuilles de *Morus nigra* est moins efficace que les cellules cultivées traitées avec du MJ. D'autres chercheurs ont également prouvé que l'action hypoglycémique de l'écorce de racine de *Morus nigra* était due à l'action synergique ou additive de la moranoline (1-deoxynojirimycine), des moranes (glycopeptides), des flavonoïdes hydrophobes (flavones et flavanones) et des 2-arylbenzofuranes. (**Chen et al, 1989 ; Chen et al, 1995**), ce qui est probablement lié à la complexité des extraits en composés exerçant un effet négatif sur l'activité antidiabétique des feuilles de mûrier noir.

Par conséquent, ces découvertes remettent en question l'efficacité de *Morus nigra* L. en tant que traitement potentiel du diabète, soulignant ainsi la nécessité de recherches plus approfondies pour identifier des alternatives plus prometteuses, telles que l'évaluation de l'activité enzymatique in vitro, où l'extrait peut renforcer le système de défense enzymatique.

L'effet potentiel des plantes médicinales comme inhibiteurs des enzymes responsables du métabolisme glucidique a été démontré par plusieurs auteurs (**Mangala et al, 2007 ; Patil et al, 2011 ; Foddai et al, 2015**). Certains auteurs mettent en évidence le rôle antidiabétique des polyphénols via leur capacité à inhiber les enzymes de digestion (α -glucosidase et l' α -amylase) en limitant l'absorption intestinale du glucose (**Thengyai et al., 2020**). Des études ont démontré que les feuilles des espèces de mûriers contiennent de la 1-déoxynojirimycine, qui est connue pour être l'un des inhibiteurs des α -glycosidases les plus puissants. Ces feuilles sont consommées au Japon et en Corée comme aliments nutraceutiques anti-hyperglycémiques pour les patients atteints de diabète sucré (**Kim et al., 2003**). Les feuilles de *Morus nigra* contiennent de la déoxynojirimycine et sont utilisées par les patients diabétiques dans de nombreuses régions du monde. Les effets antidiabétiques de la feuille de *Morus nigra* L. sont comparables à ceux du médicament standard Glibenclamide (**Padilha et al., 2010**).

II.3. Evaluation de L'activité anti-inflammatoire :

L'inflammation est un mécanisme de défense immunologique que le corps utilise pour lutter contre les bactéries, les virus et autres agents pathogènes (Yoon et Baek, 2005) . Dans ces processus, une variété de médiateurs chimiques sont libérés des tissus endommagés, y compris les acides aminés excitateurs, les ions hydrogènes, les peptides, les lipides et les cytokines. Ceux-ci sous-tendent l'inflammation et la douleur (Alvarez *et al* ,2012).

Tableau 4: l'effet de l'extrait MN et du diclofénac sur le volume de la patte du rat

Traitement	0min (Moyenne ± SD) ml	30min (Moyenne ± SD) ml	160min (Moyenne ± SD) ml	2h (Moyenne ± SD) ml	180min (Moyenne ± SD) ml
Témoin	2,375±0,14434	3,750±0,28	3,8125±0,34	3,625±0,27	3,6875±0,315
Diclofénac 0,5mg/ml	2,1875±0,375	2,3125±0,2394	2,6875±0,5543	2,4375±0,375	2,3125±0,51
Extrait aq MN 200mg/ml	1,406±0,237	1,688±0,217	1,719±0,258	1,594±0,157	1,531±0,157

D' après nos résultats décrits dans tableau 4 qui montre que dans le lot de témoin négatif, le volume de la patte a augmenté de 2,375±0,14434 ml a 3,750± 0,28ml dans les 120 min première et après passe a 3,8125 ±0,34 dans la deuxième heure et a 3,6875 ±0,315 dans l'heure qui suit , ces valeurs conviennent a un pourcentage d'augmentation d'œdème respectifs de 61% et 55% , cela signifie que l'œdème a atteint le maximum dans la deuxième heure.

Tableau 5: La différence entre les résultats du pourcentage d'inhibition de l'œdème entre le lot diclofénac et extrait MN

	30 min	60 min	120 min	180 min
DICLOFENAC 10mg/kg	70%	65,97%	80,00%	90,47%
EXT AQ MN 200mg/kg	79,7%	78,47%	84,96%	90,09%

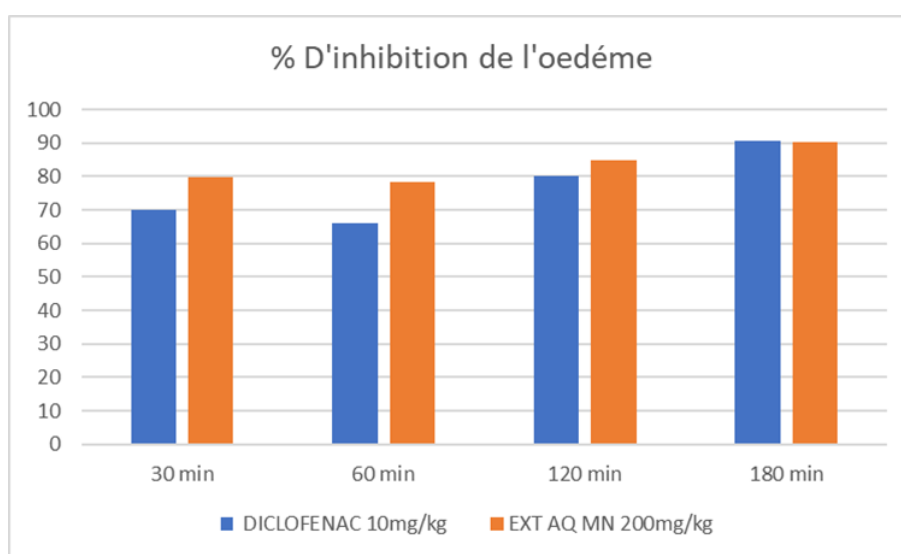


Figure 51: Histogramme du pourcentage de l'inhibition de l'extrait de M.nigra et du diclofénac sur l'œdème de la patte.

Les résultats obtenus (figure 51) et dans le tableau 5 dévoile que l'extrait EMMN a un effet inhibiteur important sur le volume de l'œdème induit par le formol entre 30 min à 180min par rapport au test du contrôle positif déterminé par un pourcentage entre 79,9% et 90% pour le lot traité par EMMN et entre 70% et 90% pour les résultats du groupe référence diclofénac (10mg / kg).

Les résultats obtenus à l'issu des tests antiinflammatoires montrent que les extraits des feuilles de M. nigra réduisent de façon appréciable l'œdème induit par le formol. L'inhibition de l'œdème de l'extrait aqueux de la plante est comparable, à celle de diclofénac.

La richesse de la plante en différents constituants chimiques peut justifier cette activité. Dans les conditions expérimentales le formol a provoqué l'œdème dont le volume est maximal au bout de trois heures. Le formol provoque l'inflammation locale lorsqu'il est injecté dans l'aponévrose de la plante du pied tout comme la carragénine (Bhatt et al ,1977). La cause de

cette réaction inflammatoire est la lésion tissulaire. Cette lésion tissulaire induit la synthèse de l'histamine, des prostaglandines, des leucotriènes, du PAF (facteur d'activation plaquettaire), des cytokines, du NO (monoxyde d'azote) et du TNF (facteur de nécrose tumorale) (Clarck et al., 1996)

II.4. Activité antipyrétique :

Le tableau montre les résultats de l'effet antipyrétique de l'extrait hydrométhanolique (EMMN) des feuilles de *Morus nigra* sur l'hyperthermie induite par l'injection d'une solution de levure de bière (20 %) chez le rat.

L'injection de la suspension de levure de bière a provoqué une élévation de température rectale après 12 heures

Tableau 6: valeurs de la diminution de la pyrexie induite par la levure chez un rat

	<i>Avant traitement</i>	<i>30min</i>	<i>60min</i>	<i>120 min</i>	<i>180 min</i>	<i>240 min</i>	<i>300min</i>
<i>Témoin</i>	38,24± 0,29	0,12± 0,09	0,40± 0,16	0,70± 0,31	0,94± 0,21	1,28± 0,21	1,28± 0,28
<i>paracétamol</i>	38,04± 0,34	1,46± 0,49	1,74±0,43	1,52± 0,41	1,58± 0,22	1,52±0,26	1,56± 0,36
<i>Ext aqueux MN</i>	38,9± 0,62	1,89 0,60±	2,16±0,6	2,37± 0,58	2,1± 0,56	1,54± 0,62	1,5± 0,62

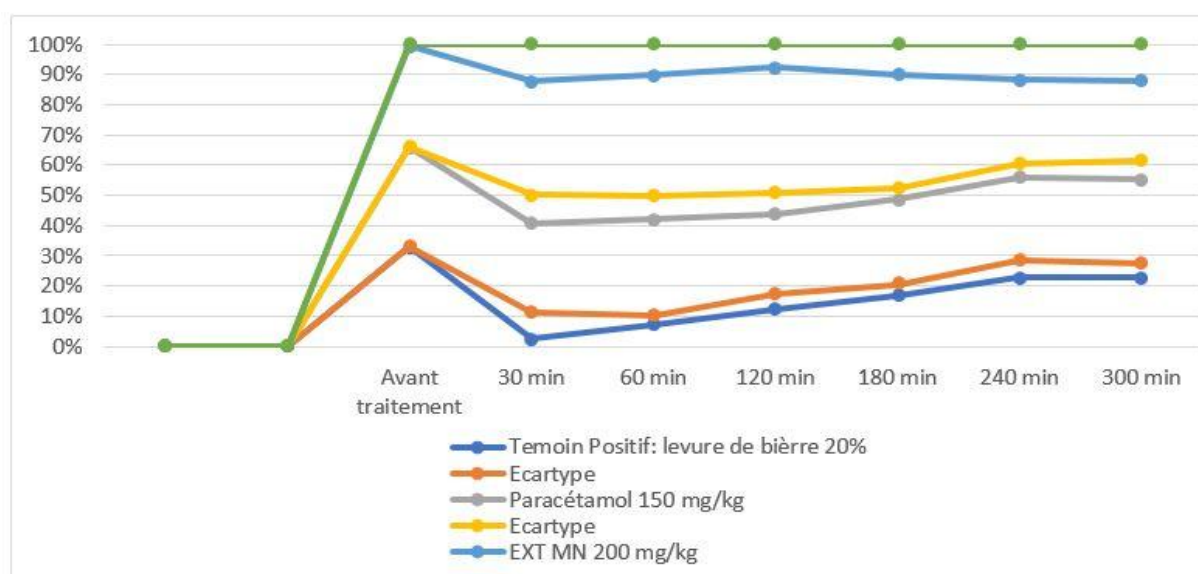


Figure 52: La courbe de pourcentage de la réduction de l'hyperthermie

Les résultats du tableau 6 et la figure 52 révèlent que l'extrait du murier noir a une grande efficacité sur la réduction de l'hyperthermie pendant 5 heures après l'induction de cette dernière par la levure de bière (*Saccharomyces cerevisie*) elle a maintenu la fièvre au-delà de 38 C° chez les souris témoins qui ont reçue de l'eau distillée comme traitement et en présence de l'extrait *M. nigra* à une concentration de 200mg /kg. L'hyperthermie diminue autour du 37 et 36,5. Il semble que l'extrait de *M. nigra* ait démontré une grande efficacité, en particulier lorsqu'il a été administré dans la première et la deuxième heure après le traitement. Les résultats montrent des valeurs rectales (T60=2,16±0,6, T180=2,1±0,52) et un pourcentage de réduction d'hyperthermie élevés (T60=92%, T180=90%) pour l'extrait de *M. nigra* par rapport au groupe témoin traité avec du paracétamol à 150 mg/kg (T60=1,74±0,43, T180=1,52±0,41) qui a montré un pourcentage de réduction d'hyperthermie moins élevé (T60=41%, T180=49%). Par rapport au groupe témoin négatif (T60=0,40±0,16, T180=0,94±0,21), l'extrait de *M. nigra* a également montré des valeurs de réduction d'hyperthermie beaucoup plus élevées (T60=92%, T180=90%). Il est intéressant de noter que l'effet antipyrétique de *M. nigra* à 200 mg/kg est significativement plus important que celui du paracétamol à 150 mg/kg. Comme a indiqué Lim et Choi dans leur examen, que les feuilles de *Morus nigra* ont diverses propriétés pharmacologiques telles que les activités antinociceptives, antipyrétique. Il est connu que la fièvre peut être provoquée par des substances exogènes telles les bactéries, endotoxines, les infections microbiennes (Abdulrahman et al., 2010 ; Morabandza et al., 2016). Ces exogènes pyrogènes sont responsables de la production des différents médiateurs pro-inflammatoires qui stimulent la synthèse des prostaglandines (PGs) exerçant leur action au niveau du centre hypothalamique (point d'équilibre thermique) occasionnant ainsi une élévation de ce thermostat (**Ouedraogo et al., 2012**). L'injection sous-cutanée de la levure de bière induit la fièvre par la synthèse des PGs. Il s'agit d'un test habituellement utilisé pour le criblage des plantes aussi bien des médicaments synthétiques dans la recherche des propriétés antipyrétiques (**Muhammad et al., 2012**). La pyrexie induite avec la levure de bière est appelée fièvre pathogénique et pourrait avoir pour origine la production des PGs (**Dharmasiri et al., 2003**). L'inhibition de la synthèse des PGs pourrait ainsi être un possible mécanisme de l'action antipyrétique de l'extrait étudié proche de l'action exercée par le paracétamol en provoquant un blocage oxygénase inhibant ainsi la synthèse des PGs.

LA TROISIEME PARTIE

CHAPITRE I :

I.1. L'idée du projet :

II.2. Valeurs proposées pour le projet :

Bienvenue dans le projet le plus envoûtant de l'année, où la magie de la nature rencontre la santé des enfants. Notre initiative, "Élixir Enchanté pour Enfant", dévoile un sirop Hypomor antipyrétique anti-inflammatoire à base de plante qui transporte les petits dans un monde de guérison magique. Chaque goutte est un doux enchantement, une formule secrète révélée par des experts, une promesse d'apaisement pour les maux des enfants. Notre emballage ensorcelant invite à l'aventure, tandis que notre engagement envers la sécurité et la qualité ravira les parents. Rejoignez-nous dans cette quête ensorcelante pour créer un futur plus sain et plus magique pour nos enfants.

II.2.1. Naturel dépourvu de produits chimiques nocifs :

Notre sirop Berrybuzz à base de plante est formulé avec des ingrédients naturels, ce qui signifie qu'il ne contient pas de produits chimiques nocifs, de colorants artificiels ou d'additifs potentiellement préoccupants. Les parents sont souvent rassurés par l'absence d'effets secondaires graves.

II.2.2. Moins d'effets secondaires :

Les médicaments antipyrétiques et anti-inflammatoires traditionnels peuvent provoquer des effets secondaires indésirables, tels que des troubles gastro-intestinaux, des réactions allergiques ou des saignements gastro-intestinaux. Les sirops à base de plantes ont tendance à être plus doux pour l'estomac et moins susceptibles de provoquer ces effets indésirables.

II.2.3. Réduction de l'inflammation :

Le murier noir utilisé dans la formulation du sirop a des propriétés anti-inflammatoires naturelles, ce qui aide à réduire l'inflammation associée à la fièvre et à certaines conditions médicales.

II.2.4. Soulagement de la douleur :

En plus de réduire la fièvre, un sirop antipyrétique anti-inflammatoire à base de plantes peut également aider à soulager la douleur légère à modérée associée à des maux de tête, des douleurs musculaires, des douleurs articulaires, etc.

II.2.5. Goût agréable pour les enfants :

Ce sirop à base de plantes pour enfants est formulé pour avoir un goût agréable, ce qui facilite leur administration aux enfants et peut rendre le processus de prise du médicament moins difficile.

II.2.6. Alternative naturelle :

Les parents qui préfèrent des approches plus naturelles pour la santé de leurs enfants sont enclins à opter pour ce sirop à base de plante plutôt que des médicaments synthétiques.

II.2.7. Réduction de la fièvre :

Le sirop aide à réduire la fièvre, ce qui est souvent l'objectif principal lorsqu'un enfant est malade

II.2.8. Acceptation accrue par les enfants :

En raison de leur goût agréable, les sirops à base de plantes ont tendance à être mieux acceptés par les enfants, ce qui facilite leur administration.

II.2.9. L'équipe :

Etudiante : Mezazigh dahbia nada spécialisé en biologie végétale de reproduction a eu une formation en marketing et commercialisation,

Etudiante : Horchi nada spécialisé en biologie de reproduction

Un pharmacien et formateur : Mezazigh. R

Un botaniste: Dr Chibani Salih Chercheur en phytothérapie est responsable de la recherche sur les plantes médicinales et les herbes qui seront utilisées dans le sirop. qui évalue la sécurité, l'efficacité et les interactions potentielles entre les plantes, ainsi que déterminer les dosages appropriés

Enseignant chercheur responsable de l'animalerie : Mr Bahri Laid des tests sur les rats sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité du sirop,

Des médecins : Dr. Mezazigh Rabie Dr. Mezazigh ALI Dr. Mezazigh Halima sont professionnels de la santé sont impliquée pour superviser et mener ces essais.

III . 1Les buts commerciaux pour un départ sont :

- ✓ **Pénétration du marché :** L'un des principaux objectifs est d'entrer sur le marché avec succès en identifiant des créneaux spécifiques pour les enfants.
- ✓ **Augmentation des ventes :** Le but ultime de la commercialisation est d'augmenter les ventes du sirop.
- ✓ **Rentabilité :** L'objectif commercial est également de réaliser un profit grâce à la vente du sirop.
- ✓ **Établissement d'une marque :** La création d'une marque forte pour le sirop est essentielle. Et pour cela on développe une image de marque distinctive, pour créer une reconnaissance et une fidélité à la marque, et de se démarquer de la concurrence.
- ✓ **Distribution efficace :** Assurer une distribution efficace du sirop est crucial. Alors on a établi des partenariats avec des distributeurs, des pharmacies, des magasins d'aliments naturels, des supermarchés et d'autres canaux de vente pour rendre le produit largement disponible
- ✓ **Marketing ciblé :** L'objectif est de mettre en valeur les avantages de notre sirop par rapport a tous nos concourants sur le marché .

- ✓ **Éducation des consommateurs :** Informer les consommateurs sur les avantages du sirop, son utilisation appropriée et sa sécurité est essentielle et cela est fait par le biais de matériel promotionnel, de sites web, de campagnes publicitaires et de conseils de professionnels de la santé.
- ✓ **Conformité réglementaire :** On assure que le sirop est conforme à toutes les réglementations et exigences légales en matière de commercialisation de produits pharmaceutiques et à base de plantes pour enfants.
- ✓ **Gestion des stocks :** On gère efficacement les niveaux de stock pour éviter les pénuries ou les excédents de produit, tout en optimisant les délais de livraison.
- ✓ **Service clientèle :** On fournit un excellent service clientèle pour répondre aux questions des Parents, résoudre les problèmes et renforcer la confiance dans le produit.
- ✓ **Suivi et évaluation :** On va mesurer la performance de notre sirop sur le marché grâce à des analyses de ventes, des commentaires des clients, des enquêtes et d'autres méthodes d'évaluation pour apporter des améliorations continues.
- ✓ En somme, les buts commerciaux on vise à faire du sirop antipyrétique anti-inflammatoire à base de plantes pour enfants un produit rentable, largement reconnu et apprécié par les consommateurs, tout en respectant les normes de qualité et de sécurité. Pour atteindre ces objectifs, une stratégie commerciale solide et une exécution efficace sont essentielles.

IV. Calendrier d'exécution du projet :

Année 1 :

Mois 1-3 : Phase de planification

- Élaboration du plan de projet détaillé.
- Constitution de l'équipe de projet.
- Identification des ressources nécessaires.
- Étude de marché pour définir les besoins et les préférences des consommateurs.

Mois 4-6 : Sélection des matières premières

- Évaluation de la qualité des matières premières.
- Négociation avec les fournisseurs et acquisition des matières premières.

Mois 7-9 : Macération des plantes

- Préparation des plantes pour la macération.
- Macération des plantes dans un solvant approprié pour extraire les composés actifs.
- Filtration du liquide extrait.

Mois 10-12 : Recherche et développement

- Développement de la formulation du sirop en utilisant l'extrait de plantes.

- Tests en laboratoire pour évaluer l'efficacité, la stabilité et la sécurité du produit.
- Obtention des autorisations nécessaires pour la collecte et l'utilisation des plantes médicinales.

Année 2 :

Mois 1-3 : Tests de laboratoire

- Raffinement de la formulation en fonction des résultats des tests initiaux.
- Tests de stabilité et de pureté.
- Évaluation des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Mois 4-6 : Études préliminaires de sécurité

- Évaluation de la sécurité préliminaire de la formulation.
- Identification des problèmes potentiels de sécurité.
- Ajustements de la formulation en fonction des résultats.

Mois 7-9 : Préparation des tests cliniques

- Planification des essais cliniques, y compris la sélection des participants.
- Obtention des autorisations éthiques et réglementaires pour les essais.
- Préparation des protocoles d'essai.

Mois 10-12 : Essais cliniques

- Réalisation des essais cliniques pour évaluer l'efficacité et la sécurité chez les participants.
- Collecte de données et surveillance des effets secondaires potentiels.

Année 3 :

Mois 1-3 : Analyse des résultats et ajustements

- Analyse des données des essais cliniques.
- Ajustements de la formulation en fonction des résultats des essais.
- Préparation de la documentation réglementaire en vue de l'approbation.

Mois 4-6 : Production et validation

- Mise en place de l'unité de production conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).
- Production de lots pilotes pour validation.
- Validation des processus de fabrication.

Mois 7-9 : Lancement du produit

- Mise en place de la chaîne de distribution.

- Lancement du produit sur le marché.
- Campagnes de marketing et de sensibilisation.

Mois 10-12 : Suivi et ajustements post-lancement

- Suivi des ventes et des commentaires des clients.
- Ajustements de la stratégie marketing en fonction des retours.
- Gestion de la chaîne d'approvisionnement pour maintenir des niveaux de stock adéquats.

Année 4 :**Mois 1-12 : Suivi à long terme**

- Surveillance continue de l'efficacité et de la sécurité du produit sur le marché.
- Réponses aux éventuelles préoccupations des clients.
- Adaptation de la stratégie marketing en fonction de l'évolution du marché.

Haut du formulaire

CHAPITRE2 :

I. L'innovation :

- ✓ **Premier sirop** qui est a base de murier noir en Algérie
- ✓ **Naturel et sûr** : Ce sirop à base de plante est fabriqué à partir d'ingrédients naturels, ce qui peut rassurer les parents soucieux de la sécurité de leurs enfants. Ils contiennent généralement moins d'additifs chimiques par rapport aux médicaments pharmaceutiques.
- ✓ **Moins d'effets secondaires** : Les produits à base de plantes ont tendance à provoquer moins d'effets secondaires indésirables que certains médicaments pharmaceutiques, ce qui en fait une option plus douce pour les enfants.
- ✓ **Efficacité prouvée** : l'ére plante médicinale a des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires prouvées par la recherche scientifique. L'utilisation de cette plante offert une efficacité similaire à celle des médicaments classiques.
- ✓ **Goût agréable** : Ce sirop à base de plante est formulé pour avoir un goût agréable, ce qui peut rendre plus facile pour les enfants de les prendre sans protestation.
- ✓ **Options de traitement complémentaires** : ce sirop à base de plante est utilisé en complément d'autres traitements ou médicaments, ce qui peut offrir plus d'options de traitement pour les parents.
- ✓ **Approche holistique de la santé** : ce produit à base de plante s'inscrit souvent dans une approche holistique de la santé, prenant en compte le bien-être général de l'enfant plutôt que de simplement traiter les symptômes.
- ✓ **Réduction de la résistance aux médicaments** : L'utilisation occasionnelle de ce produit à base de plantes peut contribuer à réduire la résistance aux médicaments chez les enfants, en évitant une utilisation excessive d'antibiotiques ou d'autres médicaments.
- ✓ **Préférences personnelles** : les parents préfèrent les produits à base de plantes en raison de leurs convictions personnelles en faveur de la médecine alternative ou naturelle.
- ✓ **Disponibilité** : Ce produit à base de plante est souvent largement disponibles en vente libre dans les pharmacies et les magasins de produits naturels.

CHAPITRE 3

I. Le secteur du marché :

- ✓ **Santé infantile** : Le marché de la santé infantile comprend un large éventail de produits, notamment des médicaments, des suppléments, des vitamines, des produits de soins personnels et des produits de santé naturels spécialement conçus pour les enfants. Le sirop antipyrétique anti-inflammatoire à base de plantes s'inscrit dans cette catégorie.
- ✓ **Tendance vers le naturel** : Il existe une tendance croissante vers l'utilisation de produits de santé naturels pour les enfants, en particulier parmi les parents qui recherchent des options plus douces et moins médicamenteuses pour leurs enfants. Les sirops à base de plantes s'alignent sur cette tendance.
- ✓ **Préoccupation pour la sécurité et l'efficacité** : Les parents sont de plus en plus soucieux de la sécurité et de l'efficacité des produits qu'ils donnent à leurs enfants. Les sirops à base de plantes sont souvent perçus comme des alternatives plus sûres aux médicaments traditionnels.
- ✓ **Marché mondial** : Le marché des produits de santé pour enfants est mondial, avec des opportunités dans de nombreux pays. La demande varie en fonction des cultures, des réglementations et des préférences locales.
- ✓ **Segmentation** : Le marché de la santé infantile est généralement segmenté en fonction des besoins spécifiques des enfants, tels que les produits pour le soulagement de la fièvre, des douleurs ou de l'inflammation. Le sirop antipyrétique anti-inflammatoire à base de plantes se situe dans ces segments.
- ✓ **Concurrence** : Le secteur est concurrentiel, avec de nombreuses entreprises offrant des produits similaires. La différenciation par l'innovation, la qualité, la sécurité et le marketing est essentielle pour se démarquer.
- ✓ **Réglementations strictes** : Les produits destinés aux enfants sont souvent soumis à des réglementations strictes en matière de sécurité et d'étiquetage. Il est crucial de respecter ces normes pour entrer sur le marché.
- ✓ **Marketing et éducation** : L'éducation des parents sur les avantages et l'utilisation appropriée de notre sirop à base de plante est importante. Les campagnes marketing axées sur la sécurité, l'efficacité et la douceur du produit peuvent être efficaces.
- ✓ **Tendances démographiques** : Les tendances démographiques, telles que la croissance de la population infantile dans certaines régions, peuvent influencer la demande de produits pour enfants, y compris les sirops antipyrétiques anti-inflammatoires à base de plantes.

En résumé, le secteur du marché pour ce type de sirop se situe au carrefour de la santé infantile, de la médecine alternative et de la tendance croissante vers des produits de santé naturels et sûrs pour les enfants.

II. La mesure de l'intensité de la concurrence :

Les principaux concurrents en Algérie sont des sirops pharmaceutiques antipyrétique et anti-inflammatoire sont :

- Efferalgan pédiatrique
- Ibuprofène
- Algifen 20 mg/ml
- Clardine
- Doliprane
- Orofer
- Paracétamole

À l'échelle mondiale, le marché des produits de santé pour enfants est vaste et comprend de nombreuses entreprises internationales. Certaines marques bien établies dans le secteur des produits de santé infantile comprennent des entreprises telles que Johnson & Johnson, Procter & Gamble (P&G), Novartis (qui possède la marque de sirop pour enfants Theraflu), Sanofi (qui commercialise des produits comme Doliprane pour enfants), et de nombreuses autres marques régionales et locales.

Certainement Sirop Antipyrétique Anti-inflammatoire Pharmaceutique pour Enfants :

- ✓ **Efficacité prouvée :** Les sirops pharmaceutiques contiennent généralement des médicaments tels que l'ibuprofène, le paracétamol ou d'autres substances actives dont l'efficacité est bien établie pour réduire la fièvre et l'inflammation.
- ✓ **Dosage précis :** Les sirops pharmaceutiques sont généralement formulés avec des dosages précis en fonction de l'âge et du poids de l'enfant, ce qui peut faciliter l'administration de la dose correcte.
- ✓ **Réglementations strictes :** Les sirops pharmaceutiques sont soumis à des réglementations strictes en matière de sécurité, d'efficacité et de qualité. Ils doivent répondre à des normes pharmaceutiques strictes.
- ✓ **Rapidité d'action :** Les médicaments pharmaceutiques ont souvent une action rapide pour soulager la fièvre et l'inflammation.
- ✓ Mais :
- ✓ **Effets secondaires :** De nombreux sirops pharmaceutiques peuvent provoquer des effets secondaires indésirables, notamment des maux d'estomac, des réactions allergiques, de la somnolence, des vertiges, des nausées et d'autres réactions indésirables.
- ✓ **Risques pour la sécurité :** Certains médicaments en sirop, en particulier ceux qui contiennent des ingrédients actifs puissants, peuvent présenter des risques pour la sécurité, en particulier si la posologie n'est pas respectée. Il est essentiel de suivre attentivement les instructions du médecin ou de l'étiquette du produit.
- ✓ **Dépendance :** Certains médicaments en sirop contiennent des ingrédients qui peuvent entraîner une dépendance, en particulier lorsqu'ils sont mal utilisés ou abusés. Cela peut être un problème pour les médicaments contenant des opioïdes ou d'autres substances potentiellement addictives.

- ✓ **Interaction avec d'autres médicaments** : Les sirops pharmaceutiques peuvent interagir avec d'autres médicaments que l'enfant prend peut-être déjà. Il est important de consulter un professionnel de la santé pour éviter les interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses.
- ✓ **Goût désagréable** : Certains sirops pharmaceutiques ont un goût désagréable, ce qui peut rendre difficile pour les enfants de les prendre sans refus.
- ✓ **Résistance aux médicaments** : L'utilisation fréquente de certains médicaments en sirop peut contribuer à la résistance aux médicaments, rendant les médicaments moins efficaces avec le temps.
- ✓ **Risques de surdosage** : Les sirops peuvent être administrés incorrectement, ce qui peut entraîner un surdosage, en particulier si les parents ne mesurent pas avec précision la dose. Cela peut être dangereux pour la santé de l'enfant.
- ✓ **Inefficacité** : Certains médicaments en sirop peuvent ne pas être efficaces pour certains individus ou pour certains types de symptômes.
- ✓ **Coût** : Les médicaments pharmaceutiques peuvent être coûteux, en particulier si l'assurance ne les couvre pas.
- ✓ **Goût artificiel** : Certains sirops pharmaceutiques contiennent des saveurs et des édulcorants artificiels, ce qui peut ne pas convenir à certains parents soucieux de la naturalité des produits.

III. Notre stratégie de marketing se pose sur :

- ✓ **Campagne d'éducation en ligne** : On va créer un blog sur la santé de l'enfant et partager des articles informatifs sur les avantages de notre sirop à base de plante pour les enfants. Utilisez les médias sociaux pour partager ces articles et on engage avec les parents pour répondre à leurs questions.

- ✓ **Témoignages vidéo** : On va Demander aux parents qui ont utilisé notre sirop à base de plante de partager leurs témoignages vidéo. Les vidéos peuvent être partagées sur notre site web et nos médias sociaux.
- ✓ **Partenariats avec des pédiatres** : On va Collaborer avec des pédiatres locaux pour promouvoir notre produit. Les pédiatres peuvent recommander le sirop à leurs patients et fournir des informations sur son utilisation.
- ✓ **Packaging ludique** : on crée un emballage attrayant pour les enfants avec des personnages de dessins animés ou des motifs amusants.
- ✓ **Réduction pour les premiers acheteurs** : On offre une réduction spéciale pour les parents qui achètent le produit pour la première fois. Cela peut encourager les essais initiaux.
- ✓ **Webinaires éducatifs** : On organise des webinaires en ligne animés par des experts en santé pour discuter des avantages des produits à base de plantes et répondre aux questions des parents en direct.
- ✓ **Publicités ciblées en ligne** : On utilise la publicité en ligne pour cibler les parents et les soignants qui recherchent des produits naturels pour enfants.
- ✓ **Programme de fidélisation** : On Met en place un programme de fidélisation pour récompenser les clients réguliers. Les récompenses peuvent inclure des remises ou des échantillons gratuits.
- ✓ **Participation à des salons professionnels** : On participe à des salons professionnels de la santé pour enfants. Cela nous aidera à établir des contacts avec des professionnels de la santé et à promouvoir notre produit.
- ✓ **Collaboration avec des blogueurs et des influenceurs** : On Travaille avec des blogueurs et des influenceurs qui se spécialisent dans la santé et la parentalité pour créer du contenu et promouvoir notre produit.
- ✓ **Soutien à la communauté** : On Participe à des initiatives locales ou à des œuvres de bienfaisance pour montrer notre engagement envers la santé des enfants et la communauté.

- ✓ **Études cliniques et résultats** : On mène des études cliniques pour prouver l'efficacité de votre produit et partagez les résultats avec le public.

- ✓ **Un emballage** : attirant avec des couleurs pour les enfants

- ✓ **Service client réactif** : On a un service client réactif pour répondre rapidement aux questions et aux préoccupations des clients.

CHAPITRE 4 :

I. Plan de production et d'organisation :

I.1. Phase de Planification :

- ✓ **Développement du produit** : Finalisation de la formulation du sirop à base de plantes en collaboration avec des experts en phytothérapie et en pharmacologie.
- ✓ **Recherche des ingrédients** : Identifions et sourçons des ingrédients de qualité supérieure auprès de fournisseurs fiables.
- ✓ **Conformité réglementaire** : Assurassions que le produit respecte toutes les réglementations locales et internationales en matière de sécurité alimentaire et de produits pharmaceutiques.

I.2. Phase de Production :

- ✓ **Mise en place de l'usine** : Nous établissons une installation de production conforme aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour garantir la qualité du produit.
- ✓ **Contrôle de la qualité** : Nous mettons en place des procédures de contrôle de la qualité pour surveiller chaque étape de la production, de la réception des matières premières à l'emballage final.
- ✓ **Production en lots** : Nous produisons le sirop par lots pour assurer une cohérence de la qualité. Chaque lot doit être testé et vérifié avant d'être distribué.
- ✓ **Stockage des matières premières** : Stockage de la matière première dans des conditions appropriées pour éviter la contamination et la détérioration.
- ✓ **Emballage** : Nous utilisons des matériaux d'emballage appropriés et sécurisés pour le sirop. Assurassions que l'emballage protège le produit de la lumière, de l'humidité et de la contamination (des bouteilles en verre fumé) .
- ✓ **Étiquetage** : Étiquetons le produit conformément aux réglementations locales, en fournissant des informations précises sur la composition, la posologie et les précautions d'emploi.

I.3. Phase de Contrôle de Qualité :

- ✓ **Tests de qualité** : nous effectuons des tests de laboratoire pour garantir la qualité, la pureté et la sécurité du produit.
- ✓ **Évaluation sensorielle** : Nous évaluons le goût, la couleur et la texture du sirop pour vous assurer qu'il est agréable pour les enfants.

I.4. Phase de Stockage et de Distribution :

- ✓ **Stockage du produit fini** : Stockage des produits finis dans des entrepôts appropriés, en respectant les conditions de température et d'humidité.
- ✓ **Logistique et distribution** : Mettons en place une chaîne logistique efficace pour distribuer le produit aux points de vente, aux pharmacies et aux hôpitaux.

I.5. Phase de Suivi et de Surveillance :

- ✓ **Surveillance de la sécurité** : La surveillance des rapports d'effets indésirables et réagissons rapidement en cas de problèmes de sécurité.
- ✓ **Révision continue** : On Continue à évaluer et à améliorer la qualité du produit en fonction des commentaires des clients et des résultats des tests.

I.6. Phase de Marketing et de Promotion :

- ✓ **Stratégie marketing** : On mit en œuvre la stratégie de marketing préalablement définie pour promouvoir le produit auprès des parents et des professionnels de la santé.
- ✓ **Formation des professionnels de la santé** : On organise des sessions de formation pour les professionnels de la santé afin qu'ils puissent recommander correctement le produit.
- ✓ **Communication transparente** : On communique de manière transparente sur les avantages, la sécurité et l'efficacité du produit.
- ✓ **Suivi des ventes** : On surveille les ventes et l'acceptation du marché, et On ajuste la production en conséquence.

II. Main œuvre :

- ✓ **Pharmacien ou herboriste en chef** : 1 personne
- ✓ **Responsable de la production** : 1 à 2 personnes, en fonction de la taille de la production
- ✓ **Techniciens de laboratoire** : 1 à 2 personnes, en fonction du volume de tests nécessaires
- ✓ **Opérateurs de production** : 2 à 4 personnes, en fonction de la capacité de production
- ✓ **Contrôle qualité** : 1 à 2 personnes, en fonction de l'étendue des tests nécessaires
- ✓ **Emballage et expédition** : 1 à 2 personnes, en fonction du volume de production

- ✓ **Équipe de gestion** : Le nombre de personnes dans l'équipe de gestion peut varier considérablement en fonction de la complexité de l'entreprise. Cela peut aller d'une personne responsable de la gestion de l'ensemble de l'entreprise à plusieurs gestionnaires spécialisés (ventes, marketing, logistique, conformité, etc.).

III. Partenariats :

- ✓ **Fournisseurs de matières premières** : On établit des partenariats à long terme avec des producteurs de plantes médicinales certifiées biologiques pour garantir un approvisionnement de haute qualité.
- ✓ **Professionnels de la santé** : Collaboration avec des pédiatres locaux pour organiser des ateliers éducatifs pour les parents sur la santé infantile et l'utilisation de produits à base de plantes en toute sécurité.
- ✓ **Distributeurs et détaillants** : Partenaires avec des chaînes de pharmacies et de magasins de produits naturels pour distribuer votre sirop à travers leurs points de vente.
- ✓ **Associations professionnelles** : On devient membre d'associations telles que l'Association Internationale de Phytothérapie ou l'Association des Pharmaciens pour promouvoir la qualité de votre produit.
- ✓ **Partenariats marketing** : Collaboration avec des blogueurs et des influenceurs dans le domaine de la parentalité et de la santé infantile pour créer du contenu sponsorisé mettant en avant les avantages de votre sirop.
- ✓ **Organisations de recherche** : le travail avec des institutions de recherche universitaires pour mener des études cliniques sur l'efficacité et la sécurité de votre produit, ce qui peut renforcer la crédibilité de votre sirop.
- ✓ **Partenariats de certification** : des certifications de qualité auprès d'organisations de consommateurs reconnues, ce qui peut renforcer la confiance des clients.

IV. Opération d'achats :

- ✓ **Bouteilles en verre :** Les bouteilles en verre peuvent être plus coûteuses que les bouteilles en plastique. Le prix d'une bouteille en verre de 250 ml à 500 ml est de 15 DZD par unité, en fonction du type de verre et du design.
- ✓ **Capsules et bouchons :** Les capsules et les bouchons pour les bouteilles de sirop sont également nécessaires. Le prix d'un bouchon en plastique est de 4 DZD par unité, tandis que les capsules en aluminium coûtent 3 DZD par unité, en fonction du type.
- ✓ **Étiquettes et emballages extérieurs :** Les coûts d'étiquetage et d'emballage extérieur varient en fonction de la conception, de la taille et de la qualité. Les étiquettes autocollantes coûtent 4 DZD par unité, tandis que les emballages extérieurs, tels que les cartons, peuvent varier en fonction de leur taille et de leur design.
- ✓ **Cartons de groupage :** Si vous emballez plusieurs bouteilles de sirop dans des cartons de groupage, les prix dépendront de la taille et de la qualité des cartons. Les cartons de groupage peuvent coûter 15 DZD par unité.
- ✓ **Emballages de transport :** Les coûts d'emballage pour le transport, tels que les palettes et les films plastiques, dépendront de la quantité et de la méthode de transport utilisée.

V. Achat de la matière première

Est fait directement par les coopératives agricoles et c'est un point de plus pour nous.

VI. Business model :

VI.1. Segment de clientèle :

- ✓ Enfants âgés de 2 à 12 ans souffrant de fièvre ou d'inflammation.
- ✓ Enfants atteints de maladies courantes telles que la grippe, les infections respiratoires, etc.
- ✓ Parents et tuteurs légaux d'enfants.
- ✓ Parents soucieux de la santé de leurs enfants.
- ✓ Personnel médical pédiatrique.

VI.2. Proposition de valeur :

- ✓ Sirop antipyrétique à base de feuille de mûrier noir, spécialement formulé pour les enfants.
- ✓ Formulation douce et adaptée aux besoins des enfants.
- ✓ Réduction efficace et sûre de la fièvre et de l'inflammation.
- ✓ Réduction de la douleur et de l'inconfort.
- ✓ Ingrédients naturels, sans effets secondaires nocifs, au goût agréable pour les enfants.
- ✓ Sans colorants artificiels ni édulcorants.

VI.3. Canaux :

- ✓ Pharmacies et points de vente au détail de produits de santé naturels.
- ✓ Chaînes de magasins de produits de santé naturels.
- ✓ Boutiques spécialisées dans les produits à base de plantes.
- ✓ Vente en ligne via un site web dédié avec option de réapprovisionnement automatique.
- ✓ Site web e-commerce sécurisé.
- ✓ Plateformes de vente en ligne tierces axées sur les produits naturels.
- ✓ Distribution en gros aux magasins spécialisés et aux cliniques pédiatriques.
- ✓ Contrats de vente en gros.
- ✓ Réseaux de distribution de produits naturels.

VI.4. Relations avec les clients :

- ✓ Service clientèle dédié pour répondre aux questions, fournir des conseils sur l'utilisation du produit et traiter les retours.
- ✓ Ligne d'assistance téléphonique.
- ✓ Chat en ligne.

- ✓ Support en ligne complet avec une FAQ, des vidéos explicatives et des ressources éducatives pour les parents.

VI.5. Segment de revenu :

- ✓ Vente de sirop antipyrétique anti-inflammatoire en différentes tailles de flacons.
- ✓ Différents formats adaptés à l'âge et au poids des enfants.
- ✓ Offres d'abonnements pour une livraison périodique aux parents.
- ✓ Réductions pour les abonnés.

VI.6. Ressources clés :

- ✓ Laboratoire de recherche et développement dédié à l'innovation continue et à la formulation du produit à base de plantes.
- ✓ Approvisionnement stable en feuilles de mûrier noir de haute qualité provenant de fournisseurs agréés.
- ✓ Personnel qualifié, y compris des spécialistes des produits de santé naturels, des chercheurs et du personnel de production.
- ✓ Installations de production modernes et d'embouteillage conformes aux normes de qualité strictes pour les produits naturels.

VI.7. Activités clés :

- ✓ Recherche et développement continus pour améliorer la formulation du sirop à base de plantes et développer de nouvelles variantes si nécessaires.
- ✓ Production et embouteillage du sirop à base de plantes avec des normes de qualité élevées, y compris des contrôles de qualité stricts.
- ✓ Campagnes marketing ciblées pour sensibiliser les parents aux avantages du produit et aux caractéristiques naturelles.
- ✓ Distribution efficace du produit aux points de vente et aux clients en ligne.
- ✓ Conformité aux réglementations relatives aux produits de santé naturels pour enfants, y compris des tests de sécurité et de qualité.

VI.8. Partenaires clés :

- ✓ Fournisseurs de feuilles de mûrier noir de confiance pour garantir un approvisionnement constant et de qualité.
- ✓ Organismes de réglementation des produits de santé naturels pour les approbations et licences nécessaires.
- ✓ Magasins de produits de santé naturels et détaillants pour la distribution, avec des accords de partenariat solides.
- ✓ Entreprises de logistique pour l'expédition et la livraison en temps opportun.

VI.9. Structure de coûts :

- ✓ Coûts de recherche et développement pour l'innovation et les tests du produit à base de plantes.
- ✓ Coûts de production, y compris l'achat d'ingrédients naturels, la fabrication, l'embouteillage et le contrôle qualité.
- ✓ Coûts marketing et publicité, y compris les campagnes en ligne et hors ligne.
- ✓ Coûts de distribution, y compris les frais de livraison et d'entreposage.
- ✓ Coûts administratifs et de personnel pour la gestion quotidienne de l'entreprise.

VI.10. Un exemple pour 200 bouteilles :

▪ Coûts de production par bouteille :

- ✓ Coûts des matières premières (feuilles de mûrier noir, autres ingrédients, emballage, etc.) : 100 DZD par bouteille.
- ✓ Coûts de main-d'œuvre (salaires pour la production) : 50 DZD par bouteille.
- ✓ Coûts de production (électricité, eau, entretien, etc.) : 20 DZD par bouteille.

▪ Coûts de marketing et de distribution :

- ✓ Coûts de marketing (publicité, promotion) : 30 DZD par bouteille.
- ✓ Coûts de distribution (transport, entreposage) : 40 DZD par bouteille.

▪ Coûts administratifs :

- ✓ Coûts administratifs (bureaux, personnel administratif, etc.) : 15 DZD par bouteille.

▪ Coûts de recherche et développement :

Coûts de recherche et développement : 10 DZD par bouteille (pour l'innovation continue et l'amélioration de la formulation).

▪ Coûts de conformité aux réglementations :

Coûts de conformité aux réglementations (autorisations, tests de qualité, certifications) : 25 DZD par bouteille.

- **Total des coûts par bouteille :** = (100 + 50 + 20 + 30 + 40 + 15 + 10 + 25) DZD par bouteille = 290 DZD par bouteille

Pour 200 bouteilles, le coût total de production pour ce lot de 200 bouteilles serait de : = 290 DZD par bouteille x 200 bouteilles = 58 000 DZD pour ce lot de 200 bouteilles

▪ PRIX :

Coût de production par bouteille : 290 DZD (comme estimé précédemment).

Marge bénéficiaire souhaitée : 30 % (0,30 en décimal).

Calcul du prix de vente :

Prix de vente en DZD = Coût de production / (1 - Marge bénéficiaire souhaitée)

Prix de vente en DZD = 290 DZD / (1 - 0,30)

Prix de vente en DZD = 290 DZD / 0,70

Prix de vente en DZD \approx 414,29 DZD

Conclusion

En conclusion, la première partie de ce mémoire met en évidence l'importance de la médecine traditionnelle en utilisant des plantes médicinales, notamment le *Morus nigra* L, dans la formulation de sirops et de médicaments. Cette plante présente un potentiel significatif en raison de ses propriétés médicinales.

La deuxième partie a porté une analyse phytochimique approfondie du *Morus nigra* L. Cependant, les résultats ont révélé des valeurs relativement faibles de phénols totaux et de flavonoïdes par rapport aux normes. De plus, les tests in vitro d'antioxydants ont montré une efficacité limitée de l'extrait de *Morus nigra* dans la neutralisation des radicaux libres.

une partie de l'étude a été consacrée à l'évaluation de l'activité antidiabétique de l'extrait de *Morus nigra* L. Les résultats de cette étude ont révélé une efficacité antidiabétique relativement modeste de *Morus nigra* L.

Néanmoins, partie suivante a apporté des résultats prometteurs en montrant une grande efficacité anti-inflammatoire de l'extrait de *Morus nigra* dans des tests in vivo utilisant un modèle d'œdème expérimental de la patte.

De plus l'extrait a également révélé une efficacité antipyrétique remarquable lors de tests in vivo, surpassant même les traitements positifs.

En somme, cette étude a mis en évidence le potentiel remarquable du *Morus nigra* L. pour la formulation d'un sirop efficace à la fois anti-inflammatoire et antipyrétique. Les résultats des tests in vivo ont montré des effets prometteurs, ouvrant ainsi la voie à l'utilisation de cette plante dans le développement de mon projet de formulation d'un sirop antipyrétique anti-inflammatoires pour enfants que j'ai élaborer a la fin suivis d' un business plan.

D'un point de vue commercial, cette découverte est porteuse d'opportunités significatives. Les médicaments anti-inflammatoires et antipyrétiques sont en demande constante, et la tendance croissante vers des solutions naturelles et à base de plantes renforce encore davantage cette demande. Le sirop à base de *Morus nigra* L. pourrait devenir un produit de choix pour les parents à la recherche de solutions naturelles pour leurs enfants.

Cependant, il est essentiel de noter que la commercialisation de ce sirop exigera une approche stratégique solide. Des recherches complémentaires seront nécessaires pour optimiser la formulation et garantir la sécurité d'utilisation chez les enfants. De plus, des efforts de marketing ciblés seront essentiels pour sensibiliser les professionnels de la santé et les parents aux avantages de ce produit.

Conclusion :

En somme, cette étude représente une étape cruciale dans la valorisation du *Morus nigra* L. dans le domaine médical et commercial, en particulier dans le développement de mon sirop anti-inflammatoire et antipyrétique. Les opportunités sont prometteuses, mais elles nécessiteront un engagement continu en matière de recherche, de développement et de marketing pour réaliser pleinement leur potentiel.

Référence :

A.G. Ponce, S.I. Roura, C.E. del Valle, M.R. Moreira. (2008). Antimicrobial and antioxidant activities of edible coatings enriched with natural plant extracts: in vitro and in vivo studies. *Postharvest biology and Technology*. 49(2): 294- 300.

Abderrahmane (2022) , cours endocrinologie, polycopie de medecine pp 30.

Abdulrahman FI, Tijjani MA, Sandabe UK.(2010). Antipyretic and anti-inflammatory properties of the methanolic leaf extract of *Vitex doniana* Sweet (Black plum). *Bull. Pure Appl. Sci.*, 29c : 153–160.

Akhtar MJ, al-Nozha M, al-Harhi S, Nouh MS. Electrocardiographic abnormalities in patients with heat stroke. *Chest*. 1993 Aug;104(2):411-4.

Alvarez Perez Gil AL, Barbosa Navarro L, Patipo Vera M, Petricevich VL (2012) Anti-inflammatory and antinociceptive activities of the ethanolic extract of *Bougainvillea xbutiana*. *J Ethnopharmacol* 144:712–719.

Alzeer AH, el-Hazmi MA, Warsy AS, Ansari ZA, Yrkendi MS (1997). Serum enzymes in heat stroke: prognostic implication. *Clin Chem*. 43(7):1182-7.

Angilletta MJ, Youngblood JP, Neel LK, VandenBrooks JM (2019). The neuroscience of adaptive thermoregulation. *Neurosci Lett.*;692:127-136.

Aronoff DM, Neilson EG (2001). Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med*. 111(4):304-15.

B. Descamps-Latscha, V. W.-S. (1999). Relations polynucléaires neutrophiles et monocytes-macrophages Neutrophil polymorphonuclear leukocyte and monocyte-macrophage relationships. pp. 241-247

Barnes P J (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids : molecular mechanisms. *Clinical Science*, 94, 557–572.

Bartosz G (2003). Generation of reactive oxygen species in biological systems. *Comments on Toxicology*, 9, 5-21.

Bhowmick R, Sarwar S, Masudur S, Dewan R, Das A, Das B. 2014. In vivo analgesic, antipyretic, and anti- inflammatory potential in Swiss albino mice and in vitro thrombolytic activity of hydroalcoholic extract from *Litsea glutinosa* leaves. *Biol. Res.*, 47 : 1-8

Bidaut-Russell M (2001) Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: consequences and costs. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*,15, 739-753.

Birklein F, Schmelz M (2008). Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neuroscience Letters*, 437,199-202.

- Blois M.S., 1958. Antioxidant determinations by the use of a stable Free Radical. *Nature*, 4617 (181): 1119-1200.
- Bonnefont-Rousselot D, Thérond P, Delattre J (2003). Radicaux libres et anti-oxydants. In : *Biochimie pathologique : aspects moléculaires et cellulaires*. Delattre J, Durand, G, Jardillier J C. Eds, Flammarion (Paris), pp : 59-81.
- Bor DH, Makadon HJ, Friedland G, Dasse P, Komaroff AL, Aronson MD1988. Fever in hospitalized medical patients: characteristics and significance. *J Gen Intern Med.* (2):119-25.
- Börzsei R, Pozsgai G, Bagoly T, Elekes K, Pintér E, Szolcsányi J, Helyes Z (2008). Inhibitory action of endomorphin-1 on sensory neuropeptide release and neurogenic inflammation in rats and mice. *Neuroscience*, 152, 82-88.
- Börzsei R, Pozsgai G, Bagoly T, Elekes K, Pintér E, Szolcsányi J, Helyes Z (2008). Inhibitory action of endomorphin-1 on sensory neuropeptide release and neurogenic inflammation in rats and mice. *Neuroscience*, 152, 82-88.
- Botting RM, Botting JH (2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain : An overview. *Clinical Drug Investigation*, 19, 1-7.
- Bruneton J (1999). *Pharmacognosie, phytochimie des plantes médicinales*. Eds Tec & Doc (Paris), pp: 111.
- Calín-Sánchez, Á, Figiel, A., Lech, K., Szumny, A., & Carbonell-Barrachina, Á. A. (2013). Volatile composition of supercritical CO₂ extracted black mulberry (*Morus nigra* L.) fruit. *Food and Bioprocess Technology*, 6(10), 2762-2771.
- Carey1 W M, Babu J M, Rao V, Mohan K (2008). Antiinflammatory activity of the fruit of *Kigelia pinnata* Dc. *Pharmacologyonline*, 2, 234-245.
- Caroline Daems, Juliette Vanderroost, Philippe A (2019). Lysy Publié dans la revue de Diabétologie
- Cash T, Pan Y, Simon M C (2007). Reactive oxygen species and cellular oxygen sensing. *Free radical biology & medicine*, 43, 1219-1225.
- Catelan S C, Belentani R M, Marques L C, Silva E R, Silva M A, Caparroz-Assef S M, Cuman R K N , Bersani-Amado C A (2006). The role of adrenal corticosteroids in the anti inflammatory effect of the whole extract of *Harpagophytum procumbens* in rats *Phytomedicine*, 13, 446-451.
- Charles N Serhan & John Savill (2005), Resolution of inflammation: the beginning programs the end *Nature Immunology*, pp1191–1197 .

- Chen Q, Vazquez E J, Moghaddas S, Hoppel C L. (2003). Production of reactive oxygen species by mitochondria. Central role of complex III. *The Journal of biological chemistry*, 278, 36027-36031.
- Cheng C, Wang Z (2006). Bacteriostatic activity of Anthocyanin of *Malva sylvestris*. *Journal of Forestry Research*, 17, 83-85.
- Chevalier X, Flipo R, Goupille P, Schaefferbeke T (2005). *Rhumathologie*. Eds, Elsevier Masson (France), pp : 340.
- Clarke, J.M.; Sabrena,M.B.;Edward,C.; Jo Rae,W. (1996) SurfactantproteinA protects growing cells and reduces TNF-alpha activity from LPS-stimulated macrophages; *American Journal ofPhysiology* 271: pp :310-319
- Cuendet M. Recherche de nouveaux composés capteurs de radicaux libres et antioxydants à partir d'une plante d'indonésie, *fagraea blumel* (L loganiaceae) et de trois plantes d'altitude, *Bartsia alpina* (Scrophlariaceae), *Loiseleuria Procumbens* (Ericaceae) et *Campanula barbata* (Campanulaceae), Thèse de Doctorat. Faculté des sciences de l'université de Lausanne. 1999 ; p, 24.
- Dalal M, Khanna-Chopra R. 2001. Differential response of antioxidant enzymes in leaves of necrotic wheat hybrids and their parents. *Physiol Plant* 111: 297–304.
- Denise,B., Francesca, F., Angèle, F., Bruno, S., Ylénia, Z., et Rossella, D., (2020). Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Cherry Extract: Nanosystems-Based Strategies to Improve Endothelial Function and Intestinal Absorption *journal of MDPI food*
- Desemier. T. (2016, mars). Thèse d'exercice.
- Dharmasiri MG, Jayakody JRAC, Galhena G, Liyanage SSP, Ratnasooriya WD. 2003. Anti-inflammatory and analgesic activities of mature fresh leaves of *Vitex negundo*. *J. Ethnopharmacol.*, **87** : 199– 206.
- Diehl KA, Crawford E, Shinko PD, Tallman RD, Oglesbee MJ(2000). Alterations in hemostasis associated with hyperthermia in a canine model. *Am J Hematol.*;64(4):262-70.
- Dombrowicz D, Capron M (2001). Eosinophils, allergy and parasites. *Current Opinion in Immunology*, 13, 716-720.
- E.J. Van Damme, B. Hause, J. Hu, A. Barre, P. Rougé, P. Proost, W.J. Peumans. (2002). Two distinct jacalin-related lectins with a different specificity and subcellular location are major vegetative storage proteins in the bark of the black mulberry tree. *Plant physiology*. 130(2): 757-769.
- Edwards EA, Rawsthorne S, Mullineaux PM. 1990. Subcellular distribution of multiple forms of glutathione reductase in leaves of pea (*Pisum sativum* L.). *Planta* 180: 278–284.

- Epifano F, Genovese S, Menghini L, Curini M. Chemistry and pharmacology of Oxyprenylated secondary plant metabolites, Review, *Phytochemistry* 2007 ; 68 : 39- 953.
- Ercisli, S. (2008). A short review of the fruit germplasm resources of Turkey. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 55(4), 613-636.
- Erdemoglu N, Küpeli E, silada E Y (2003). Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 89, 123–129.
- Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. (2015) .Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol*. Jun;15(6):335-49.
- Ezzohra Nkhili et al. *Phytochem Anal* (2009), Microwave-assisted water extraction of green tea polyphenols, 94.
- F.Féry , N,Paquot (2005) ; , Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2 , service d'endocrinologie, Hôpital Erasme Rev Med Liege ; 60 : 5-6 pp: 361-368
- Fauve R M, Hevin M (1998). Réaction inflammatoire et réactions immunitaires. In: inflammation. Russo-Marie F, Peltier A, Polla B S. Eds, John Libbey Eurotext (France), pp: 10-19.
- Favier A (2003). Le stress oxydant, interet conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique*, 11- 12,108-115.
- Fazaeli, M., Emam-Djomeh, Z., Kalbasi-Ashtari, A., & Omid, M. (2013). Characterization of anthocyanins in black mulberry juice. *Food Chemistry*, 136(1), 120-125.
- Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y (2005).Beta- cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: à new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 493-500.
- Ferrari J. Contribution à la connaissance du métabolisme secondaire des Thymelaeaceae et investigation phytochimique de l'une d'elle : *Gnidia Involucrata* Steud. A. Rich, Thèse de doctorat de l'université de Lausanne. 2002.
- G. Voiriot a, M. C.-D. (2018). Risques associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours de la pneumonie. pp. 430-440.
- Gallagher EJ, L. R. (2009, mars 1). Review of hemoglobin A1c in the management of diabetes. *J Diabetes*, pp. 9–17.
- Hartman T. From waste products to ecochemicals, Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry* 2007 ; 68 : 2831-2846.

- Headland SE, Norling LV (2015). The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Semin Immunol* pp 149–160.
- Henry, Y. J. (2013). platforms of innate immunity. *les infalammasomes* , pp. 975–984
- Henzen C (2003). Traitement aux glucocorticoïdes: risques et effets secondaires. *Forum médical suisse*, 19, 442-446.
- Hifumi T, Kondo Y, Shimizu K, Miyake Y. Heat stroke. *J Intensive Care* (2018);6:30. [
- Honig A, Michael S, Eliahou R, Leker RR (2015). Central fever in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: predicting factors and impact on outcome. *BMC Neurol.* 2015 Feb 04;15:6.
- Hooper VD, Andrews JO (2006). Accuracy of noninvasive core temperature measurement in acutely ill adults: the state of the science. *Biol Res Nurs.*(1):24-34.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ (2001).Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*, 345, 790-797.
- Hu FB, S. R.-E. (1999). : a prospective study. *JAMA.* : *a prospective study.* *JAMA*, pp. 1433-1439.
- Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW(1999).Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*, 282, pp :1433-1439.
- Imran, M., Khan, H., Shah, M., & Khan, R. (2010). Chemical composition and antioxidant activity of certain *Morus* species. *Journal of Zhejiang University Science B*, 11(12), 973-980.
- Jacques Morel a, F. B. (2004). Les voies de signalisation intracellulaire : de nouvelles cibles thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïdeSignal transduction pathways: new targets for treating rheumatoid arthritis. *revue de remathisme*, pp. 1104-1113.
- Jacques Morel a, Francis Berenbaum (2003), les voies de signalisation intracellulaire : de nouvelles cibles thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïdeSignal transduction pathways: new targets for treating rheumatoid arthritis pp 1104-1113
- Janaki Ammal. E. K. contributions from the cytological department R. H. S. Gardens, Wisley. I. the origin of the black mulberry. *J. R. Hort. Soc.*, 73, 1948, 117-120.
- K R Bhat, R K Mehta, P N Shrivastava ,(1977) . A simple method for recording antiinflammatory effects on rat paw oedema in Indien *J physiol Pharmacol* pp : 399-400
- K R Bhat, R. K. (1977, OCT). A simple method for recording antiinflammatory effects on rat paw oedema . *Indien J physiol Pharmacol*, pp. 399-400.
- Kaul DR, Flanders SA, Beck JM, Saint S(2006) . Brief report: incidence, etiology, risk factors, and outcome of hospital-acquired fever: a systematic, evidence-based review. *J Gen Intern Med.* (11):1184-7.

- Kenny GP, Wilson TE, Flouris AD, Fujii N (2018). Heat exhaustion. *Handb Clin Neurol.*;157:505-529.
- Khalifa, I. (2018). Black Mulberry (*Morus nigra* L.): Composition, Phytochemicals, and Nutraceutical Properties. In *Nutraceuticals and Functional Foods in Human Health and Disease Prevention* (pp. 269-282). CRC Press.
- Khan S, Saultry B, Adams S, Kouzani AZ, Decker K, Digby R, Bucknall T (2021). Comparative accuracy testing of non-contact infrared thermometers and temporal artery thermometers in an adult hospital setting. *Am J Infect Control.* 49(5):597-602.
- Kidane AS, Peters R. [Heat stroke on the hottest day of the year]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2020 Aug 06;164
- Lambert GP. Role of gastrointestinal permeability in exertional heatstroke. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004 Oct;32(4):185-90.
- létué S, t. c. (2013, 10). *physio pathologie de la réponse infamatoire dans l'asme de l'adulte . emc pneumologie*, pp. 1-8.
- Leutrech et Guerfi , 2019 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Corticoïdes)
- Li, D. (2018). *Morus Species: Phytochemical Composition, Biological Activities, and Potential Applications.* In *Bioactive Food Ingredients and Functional Food Processing* (pp. 237-249). Wiley.
- Lim S H, & Choi C I,), (2019) Pharmacological properties of *Morus nigra* L. (Black Mulberry) as a promising nutraceutical resource, *Nutrients*, 11 (2), pp :437.
- Lintermans LL, Stegeman CA, Heeringa P, Abdulahad WH (2014). T cells in vascular inflammatory diseases. *Front Immunol.* Pp 504.
- M. Gundogdu, F. Muradoglu, R.G. Sensoy, H. Yilmaz. (2011). Determination of fruit chemical properties of *Morus nigra* L., *Morus alba* L. and *Morus rubra* L. by HPLC. *Scientia Horticulturae.* 132: 37-41.
- M. Samson , B. Bonnotte (2016), *Physiopathologie des vascularites primitives des gros vaisseaux* Pathogenesis of large vessel vasculitis pp 264-273
- Mahroune, N., & Boulebtina, F. (2017). Extraction des polyphénolsou des flavonoïdes des feuilles de mûres sauvage (*Rubus fruticosus*) par le méthanol ou dans un milieu aqueux : Test de tolérance au glucose et activité antioxydante. Mémoire de Master. Faculté SNV. Université des frères Mentouri Constantine.
- Mangat J, Standley T, Prevost A, Vasconcelos J, White P(2010). A comparison of technologies used for estimation of body temperature. *Physiol Meas.* (9):1105-18.

- Mégarbane B, Résière D, Shabafrouz K, Duthoit G, Delahaye A, Delerme S, Baud F. (2003) [Descriptive study of the patients admitted to an intensive care unit during the heat wave of August 2003 in France]. *Presse Med.* Nov 08;32(36) :1690-8.
- Morabandza CJ, Itou RDGE, Ossibi AWE, Assoungou HG, Ongoka PR, Ouamba JM, Abena, AA. 2016. Activités analgésique et antipyrétique de l'extrait aqueux des écorces de tige de *Strychnos camptoneura* Gilg & Busse (Loganiaceae). *Pharm. Méd. Trad.*
- Muhammad N, Saeed M, Khan H. 2012. Antipyretic, analgesic and antiinflammatory activity of *Viola betonicifolia* whole plant. *Complement. Altern. Med.*, 12 : 1–8
- Müller L., Gnoyke S., Popken A.M., V. Böhm V. 2010. Antioxidant capacity and related parameters of different fruit formulations. *LWT - Food Science and Technology*, 43: 992–999.
- Mustafa S, Elgazzar AH, Essam H, Gopinath S, Mathew M (2007). Hyperthermia alters kidney function and renal scintigraphy. *Am J Nephrol.* 27(3):315-21.
- N. Ouédraogo, M. Lompo, RW. Sawadogo, A. Tibiri, A.-E. Hay, J. Koudou, M.-G. Dijoux, I.P. Guissou, (2012) Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae), *Pharmacognosie*.
- Nakamori T, Morimoto A, Yamaguchi K, Watanabe T, Long NC, Murakami N (1993). *Organum vasculosum laminae terminalis (OVLT)* is a brain site to produce interleukin-1 beta during fever. *Brain Res.*;618(1):155-9.
- Osterhout JA, Kapoor V, Eichhorn SW, Vaughn E, Moore JD, Liu D, Lee D, DeNardo LA, Luo L, Zhuang X, Dulac C(2022). A preoptic neuronal population controls fever and appetite during sickness. *Nature* .606(7916):937-944.
- Oyaizu, M. (1986). Studies on products of browning reactions: antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine. *Japanese Journal of Nutrition*, 44, 307–315.
- Payne D N R, Adcock I M (2001). Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2, 145–150.
- Postma CT, Wahjudi J, Kamps JA, de Boo T, van der Meer JW(1997). [Measurement of the body temperature of adults by rectal digital thermometer and the infrared tympanic thermometer: equally good results in the department of internal medicine]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 141(19):942-6.
- Przybyła GW, Szychowski KA, Gmiński J (2020) . Paracetamol - An old drug with new mechanisms of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol*.

- R. Venkatesh Kumar, S. Chauhan. (2008). Mulberry: life enhancer. *Journal of medicinal plants research*. 2(10): 271-278.
- Rahima Begum, S. H.-O.-R.-D. (2021). Antioxidant and Signal. Modulating Effects of Brown.
- Rankin, J. A. (2004). Biological mediators of acute inflammation. pp. 3-17.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C., 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Bio. Med.* 26, 1231–1237.
- Reville K, Crean JK, Vivers S, Dransfield I, Godson C (2006). Lipoxin A4 redistributes myosin IIA, Cdc42 in macrophages: implications for phagocytosis of apoptotic leukocytes. *Jof Immunol.* pp 1878–1888.
- Richardson J D, Vasko M R (2002). Cellular Mechanisms of Neurogenic Inflammation. *Perspectives in Pharmacology*, 302, 839–845.
- Sagnia B, Fedeli D, Casetti R, Montesano C, Falcioni G (2014) Antioxidant and anti-inflammatory activities of extracts from *Cassia alata*, *Eleusine indica*, *Eremomastax speciosa*, *Carica papaya* and *Polyscias fulva* medicinal plants collected in Cameroon.
- Schorderet, S. (1993, aout 12). effets de la charge parasitaire et de traitements par les cytokines IL-2 et TNF- α . *Modulation de l'immunité de lapins contre les tiques iode ricinus L.*
- Schoroderet M (1992). Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Volume 2. Eds, Office des publications universitaires (Alger), pp : 523-530.
- Serhan CN, Savill J (2005). Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* pp1191–1197.
- Sezai Ercisli, Mustafa Kenan Gecer, Meleksen Akin, Muttalip Gundogdu, Sadiye Peral Eyduran, and Ecevit Eyduran (2016), Organic acids, sugars, phenolic compounds, and some horticultural characteristics of black and white mulberry accessions from Eastern Anatolia, *Canadian Journal of Plant Science* Volume 9 1
- Singleton V.L and Rossi J.A.J. 1965. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *Amer. J. Enol. Viticult.* 16:144-58.
- Soeroso, Y., Kusumawati, A., Rahayu, E. S., & Widowati, W. (2017). Anthocyanin analysis and antioxidant activity of *Morus nigra* L. leaf extracts. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 8(6), 1657-1661.
- Szydłowska-Czerniaka A, Dianoczki C, Recseg K, Karlovits G, Szlyk E (2008). Determination of antioxidant capacities of vegetable oils by ferric-ion spectrophotometric methods. *Talanta* ;76:899-905.

- Topçu G., Ay A., Bilici A., Sarıkürkcü C., Öztürk M., and Ulubelen A. 2007. A new flavone from antioxidant extracts of *Pistacia terebinthus*. *Food Chemistry* 103: 816–822
- U. Gecgel, S.D. Velioglu, H.M. Velioglu. (2011). Investigating some physicochemical properties and fatty acid composition of native black mulberry (*Morus nigra* L.) seed oil. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 88(8): 1179-1187.
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M. and Mazur, M. (2006). « Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. » *Chem Biol Interact* 160(1): 1-40.
- Vermerris W, Nicholson R. *Phenolic compound biochemistry*, Springer, Dordrecht, ISBN. 2006 ; 1001-4020-5163-8.
- Vonkeman H E, Laar M A V (2008). *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention*. *Seminars in arthritis and rheumatism*,10, 10-16.
- Wang, M., Cao, J., & Song, S. (2018). Sugar composition, taste compounds and volatile profiles in mulberry fruit (*Morus* spp.) from China. *Food Chemistry*, 242.
- Weill B, Batteux F, Dhainaut J (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Eds, De Boeck Université (Paris), pp: 12-23.
- West KM, Kalbfleisch JM (1971). Influence of nutritional factors on prevalence of diabetes. *Diabetes*, pp 99-108.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE (1999). The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 104 pp :787-794.
- Yoon JH, Baek SJ (2005) Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. *Yonsei Med J* 46: 585–596.
- Yoshihiro Kita, K. Y. (2015). Feve is mediated by conversion of Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol to Prostaglandin E2.

Résumé

Résumé :

L'objectif de cette étude est de réaliser une étude phytochimique et d'évaluer les effets antipyrétiques, anti-inflammatoires, antidiabétiques et antioxydants d'un extrait de feuilles de la plante indigène *Morus nigra* L. in vitro et in vivo.

Selon l'étude phytochimique la quantification des phénols totaux et des flavonoïdes a montré des valeurs faibles (9mg EAG / ge \pm 1,72, pour les phénols totaux et $4,79 \pm 0,88$ mg EQ/gE pour les flavonoïdes), ensuite, lors de l'évaluation in vitro du pouvoir antioxydant par différentes méthodes : DPPH (IC₅₀ : $252,75 \pm 14,71$), FRAP (A_{0.50} : $69,74 \pm 1,51$) , ABTS (IC₅₀ : $135,92 \pm 3,93 \mu\text{g/ml}$) , phénanthroline A_{0.50} de ($144,73 \pm 13,95 \mu\text{g/ml}$).

L'activité antidiabétique a été évaluée sur trois lots de trois rats, qui ont reçus préalablement la solution du glucose 4g/kg , le premier lot a reçu de l'eau physiologique uniquement 0.9% , le deuxième traité avec de la Répaglinide (0.5mg/kg), et le troisième traité avec l'extrait du murier noir .Les tests antidiabétique ont élucidé que l'EMMN a un effet hypoglycémique modérée par apport au test positif Répaglinide (0,5mg /kg).

L'évaluation du pouvoir antiinflammatoire de l'extrait du murier noir réalisé sur les rats Wistar adultes est provoqué par une réaction inflammatoire au niveau de l'aponévrose a montré que l'extrait EMMN possède un effet antiinflammatoire puissant supérieur a celle du contrôle positif (Diclofénac 0,5mg/kg).

En revanche, L'activité antipyrétique a été évaluée sur des souris, La température rectale (initiale) de chaque souris a été mesurée à l'aide d'un thermomètre digital après induction de la pyrexie par injection de levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*) . Les résultats obtenus des souris ayons reçus l'extrait de la plantes *M.nigra* ont révélé une activité antipyrétique remarquable.

En conclusion ; *Morus nigra* L présente des activités antipyrétique et anti-inflammatoire remarquables. Par conséquent, il peut constituer une ressource naturelle pour le contrôle et la prévention de diverses maladies chroniques.

Mots-clés : Activité antipyrétique, activité antiradicalaire, *Morus nigra* L, diabète, antiinflammatoire.

Abstract:

The objective of this study is to carry out a phytochemical study and to evaluate the antipyretic, anti-inflammatory, antidiabetic and antioxidant effects of a leaf extract of the native plant *Morus nigra* L. in vitro and in vivo.

According to the phytochemical study, the quantification of total phenols and flavonoids showed low values (9mg EAG / ge \pm 1.72, for total phenols and 4.79 ± 0.88 mg EQ/gE for flavonoids), then, during the in vitro evaluation of the antioxidant power by different methods: DPPH (IC₅₀:252.75 \pm 14.71), FRAP (A_{0.50}:69.74 \pm 1.51), ABTS (IC₅₀: 135.92 \pm 3.9 \pm μ g/ml), phenanthroline A_{0.50} of (144.73 \pm 13.95 μ g/ml).

the antidiabetic activity was evaluated on three batches of three rats, which previously received the 4g/kg glucose solution, the first batch received physiological water only 0.9%, the second treated with Répaglinide (0.5mg/kg), and the third treated with black mulberry extract. Antidiabetic tests have elucidated that EMMN has a moderate hypoglycemic effect by adding to the positive test Repaglinide (0.5mg /kg).

The evaluation of the anti-inflammatory power of black mulberry extract carried out on adult Wistar rats is caused by inflammatory reaction at the aponeurosis level showed that the EMMN extract has a powerful anti-inflammatory effect greater than that of positive control (Diclofenac 0.5mg/kg).

On the other hand, the antipyretic activity was evaluated on mice, The rectal (initial) temperature of each mouse was measured using a digital thermometer after induction of pyrexia by injection of brewer's yeast (*Sacchararomyces cerevisiae*). The results obtained from mice who received the extract of the *M.nigra* plant revealed remarkable antipyretic activity.

Keywords: Antipyretic activity, anti-radical activity, *Morus nigra* L, Antidiabetic , anti-inflammatory.

المخلص:

الهدف من هذه الدراسة هو إجراء دراسة كيميائية نباتية وتقييم الآثار الخافضة للحرارة والمضادة للالتهابات ومضادة للسكري ومضادات الأكسدة لمستخلص أوراق النبات الأصلي *Morus nigra L.* في المختبر وفي الجسم الحي.

وفقا للدراسة الكيميائية النباتية، أظهر القياس الكمي لإجمالي الفينولات والفلافونويدات قيما منخفضة (9 ملغ $EAG / ge \pm 1.72$ ، لإجمالي الفينولات و 0.88 ± 4.79 ملغ EQ / geE للفلافونويدات)، ثم، أثناء التقييم المختبري للقوة المضادة للأكسدة بطرق مختلفة (DPPH (IC50: 252.75 ± 14.71 ، FRAP (A0.50: 69.74 ± 1.51 ، ABTS (IC50: 135.92 ± 3 ميكروغرام / مل، (9 فينانثرولين A0.50 من 13.95 ± 144.73 ميكروغرام / مل). تم تقييم النشاط المضاد للسكري على ثلاث دفعات من ثلاثة فنران، والتي تلقت سابقا محلول الجلوكوز 4 جم / كجم، تلقت الدفعة الأولى ماء فسيولوجي بنسبة 0.9% فقط، والثانية عولجت بريباغليينيد (0.5 ملغم / كجم)، والثالثة عولجت بمستخلص التوت الأسود. أوضحت الاختبارات المضادة للسكري أن EMMN لها تأثير معتدل في نسبة السكر في الدم عن طريق إضافة ريباجليينيد الاختبار الإيجابي (0.5 ملغم / كجم).

إن تقييم القوة المضادة للالتهابات لمستخلص التوت الأسود الذي تم إجراؤه على فنران ويستار البالغة ناتج عن ردود الفعل الالتهابية على مستوى الشلل العصبي الذي أظهر أن مستخلص EMMN له تأثير قوي مضاد للالتهابات أكبر من تأثير السيطرة الإيجابية (ديكلوفيناك 0.5 ملغم / كجم).

من ناحية أخرى تم تقييم نشاط خافض للحرارة على الفنران، وتم قياس درجة حرارة (الأولية) لكل فأر باستخدام ميزان حرارة رقمي بعد تحريض الحمى عن طريق حقن خميرة البيرة (*Sacchararomyces cerevisiae*). كشفت النتائج التي تم الحصول عليها من الفنران التي تلقت مستخلص نبات *M.nigra* عن نشاط خافض للحرارة ملحوظ.

في الختام؛ يحتوي *Morus nigra L* على أنشطة خافضة للحرارة ومضادة للالتهابات بشكل ملحوظ. لذلك، يمكن أن يكون موردا طبيعيا للسيطرة على الأمراض المزمنة المختلفة والوقاية منها.

الكلمات الرئيسية: نشاط خافض للحرارة، نشاط مضاد للجذور، *Morus nigra L*، مرض السكري، مضاد للالتهابات.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : Mezazigh Dahbia Nad
Horchi Nada

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master académique et du diplôme Startup-Brevet dans le cadre de l'arrêté ministériel 1275

Intitulé : Evaluation des activités antioxydante, antidiabétique, antiinflammatoire et antipyrétique de l'espèce de *Morus nigra* L .

Résumé :

L'objectif de cette étude est de réaliser une étude phytochimique et d'évaluer les effets antipyrétiques, anti-inflammatoires, antidiabétiques et antioxydantes d'un extrait de feuilles de la plante indigène *Morus nigra* Lin vitro et in vivo.

Selon l'étude phytochimique la quantification des phénols totaux et des flavonoïdes a montré des valeurs faibles (9mg EAG / ge \pm 1,72, pour les phénols totaux et $4,79 \pm 0.88$ mg EQ/gE pour les flavonoïdes), ensuite, lors de l'évaluation in vitro du pouvoir antioxydant par différentes méthodes : DPPH (IC50 :252,75 \pm 14,71), FRAP (A0.50 :69,74 \pm 1,51) , ABTS (IC50 : 135,92 \pm 3,93 \pm μ g/ml) , phénanthroline A0.50 de (144,73 \pm 13,95 μ g/ml).

L'activité antidiabétique a été évaluée sur trois lots de trois rats, qui ont reçus préalablement la solution du glucose 4g/kg, le premier lot a reçu de l'eau physiologique uniquement 0.9% , le deuxième traité avec de la Répaglinide (0.5mg/kg), et le troisième traité avec l'extrait du murier noir .Les tests antidiabétique ont élucidé que l'EMMN a un effet hypoglycémique modérée par apport au test positif Répaglinide (0,5mg /kg).

L'évaluation du pouvoir antiinflammatoire de l'extrait du murier noir réaliser sur les rats Wistar adultes est provoqué par une réaction inflammatoire au niveau de l'aponévrose a montré que l'extrait EMMN possède un effet antiinflammatoire puissant supérieur a celle du contrôle positif (Diclofénac 0,5mg/kg).

En revanche ,l'activité antipyrétique a été évaluée sur des souris, La température rectale (initiale) de chaque souris a été mesurée à l'aide d'un thermomètre digital après induction de la pyrexie par injection de levure de bière (*Sacchararomyces cerevisiae*). Les résultats obtenus des souris ayons reçus l'extrait de la plante M. nigra ont révélé une activité antipyrétique remarquable.

L'activité antidiabétique a été évaluée sur trois lots de trois rats, qui ont reçus préalablement la solution du glucose 4g/kg, le premier lot a reçu de l'eau physiologique uniquement 0.9% , le deuxième traité avec de la Répaglinide (0.5mg/kg), et le troisième traité avec l'extrait du murier noir .Les tests antidiabétique ont élucidé que l'EMMN a un effet hypoglycémique modérée par apport au test positif Répaglinide (0,5mg /kg).

En conclusion ; *Morus nigra* L présente des activités antipyrétique et anti-inflammatoire remarquables. Par conséquents, il peut constituer une ressource naturelle pour le contrôle et la prévention de diverses maladies chroniques.

Mots-clefs : Activité antipyrétique, activité antiradicalaire, *Morus nigra* L, antidiabétique, antiinflammatoire.

Laboratoires de recherche : Laboratoire de biochimie appliqué (l'UFM Constantine 1).

Encadreur : Chibani Salih (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Co encadreur : BAHRI Laid (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Présidente du jury : Zoghmar Meriem (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Bouchoukh Imen (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).