



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية

République Algérienne Démocratique Et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère De L'enseignement Supérieur

Et De La Recherche Scientifique

Département : Biologie animale قسم : بيولوجيا الحيوان

Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الاخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة



Mémoire présenté en vue de l'obtention du

**Diplôme de Master Domaine : Sciences de
la Nature et de la Vie**

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Étude comparative des effets antihypercholesterolémiant, hépatoprotecteur
et anti-inflammatoires de *Saussurea costus* et *Punica granatum* chez des
souris ayant reçu un régime gras**

Présenté par : BOUKEBECHE Rayene

Le : 08/06/2024

KHELIFI Marwa

Jury d'évaluation :

Président : TARTOUGA Maya Abir (MAB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : MECHATI Chahinez (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur : MOKHTARI Mohammed Badreddine (MAB - U Constantine 1 Frères
Mentouri).

**Année universitaire
2023 - 2024**



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique Et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère De L'enseignement Supérieur

Et De La Recherche Scientifique

Département : Biologie animale قسم : بيولوجيا الحيوان

Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الاخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du
Diplôme de Master Domaine : Sciences de
la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques**

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Étude comparative des effets antihypercholesterolémiant, hépatoprotecteur
et anti-inflammatoires de *Saussurea costus* et *Punica granatum* chez des
souris ayant reçu un régime gras**

Présenté par : BOUKEBECHE Rayene

Le : 08/06/2024

KHELIFI Marwa

Jury d'évaluation :

Président : TARTOUGA Maya Abir (MAB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : MECHATI Chahinez (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur : MOKHTARI Mohammed Badreddine (MAB - U Constantine 1 Frères
Mentouri).

**Année universitaire
2023 - 2024**



Remerciements

Nous souhaitons exprimer nos sincères remerciements à Dieu, qui nous a guidés et soutenus tout au long de ces années d'études.

En premier lieu, nous tenons à adresser nos chaleureux remerciements à notre encadrante, Mme Mechati Chahinez, d'avoir accepté de superviser notre travail. Sa compétence, ses conseils précieux et son assistance tout au long de cette période ont suscité notre plus grande admiration.

Nous souhaitons également remercier les examinateurs de ce travail, Dr TARTOUGA Maya et Dr MOKHTARI Badreddine, Leur intérêt pour notre travail est hautement apprécié, et nous leur adressons nos sincères remerciements et nos profonds respects.

Enfin, nous exprimons notre gratitude envers le chef du département de biologie animale, M. MADACI Brahim, ainsi que tout le personnel de l'Université des Frères Mentouri pour leur contribution et leur sérieux





Dédicaces

A mes chers parents,
Pour votre amour inconditionnel et votre soutien sans faille,
je vous suis éternellement reconnaissante.

A mon frère bien-aimé, **Younes**
Ton soutien inestimable et tes conseils avisés ont été la boussole qui a guidé mes études.

A mes sœurs adorées, **Meriem** et **Sara**
A mes précieuses amies, **Aya**, **Sofia** et **Maroua**.
Qui ont partagé avec moi tant de moments de joie et de peine.
A mon binôme : **Marwa** qui a contribué à la réalisation de ce modeste travail,
et passé des bons et durs moments

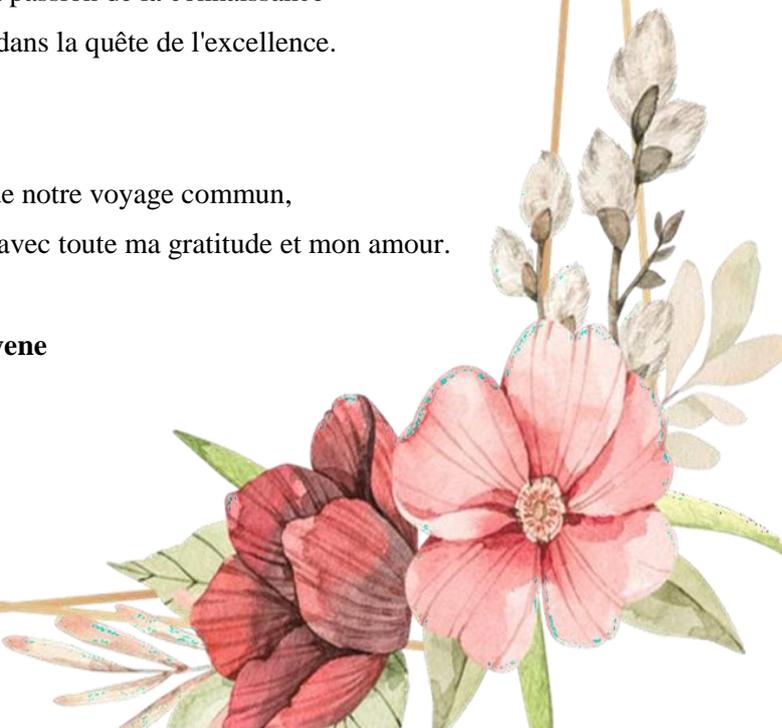
À ma chère famille,
Pour chaque moment de soutien, chaque mot d'encouragement et chaque geste d'amour,

À mes amis
Compagnons de chaque aventure,
vous avez partagé les rires et les larmes, les succès et les échecs.
Cette réussite est aussi la vôtre, car sans votre présence et votre amitié,
le voyage aurait été bien moins joyeux.

Et à mes estimées enseignantes,
Pour avoir éveillé en moi la passion de la connaissance
et pour avoir guidé mes pas dans la quête de l'excellence.

Ce mémoire est le fruit de notre voyage commun,
et je vous dédie chacune de ses pages avec toute ma gratitude et mon amour.

Rayene





Dédicaces

Au nom d'Allah le plus grand merci lui revient de m'avoir guidé vers le droit chemin,
De m'avoir aidé tout long de mes années d'étude,
Il m'a donné la force, les moyens et le courage pour terminer ce travail.
A l'âme chère à mon cœur, l'épaule solide, mon père **Lazhar**,
pour ses encouragements, son soutien, sa force et surtout pour son amour et son sacrifice,
que je ressens toujours autour de moi, je t'aime papa.

A mon paradis et ma joie, à la lumière de ma vie, la source de tendresse, ma première
Supportrice et mon amour éternelle, ma mère que j'adore **Djahida**.
A ma très chère grande sœur : **Ahlem**, son mari **Mouhamed**, et leur enfants **Hanine** et
Oubaid.

A mes chers frères, **Amine, Seyf Eddine, Zine Eddine**.
A mes chères amies : **Belkis, Nour El Houda, Hadjar, Radjaa**, et **Aicha**.

A mes chères copines : **Lamia, Soumia, Maissa**.

A mon binôme : **Rayene** qui a contribué à la réalisation de ce Modeste travail et passé des
bons et durs moments

A mes **enseignants** qui j'ai bénéficié durant ces années d'études.

Tous simplement, a tous ceux que j'aime et qui m'aiment.

Dieu merci, merci à tous.

Marwa



Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1

Partie bibliographique

Chapitre 1 : hypercholestérolémie et inflammation

I. Généralités sur hypercholestérolémie	3
II. L'inflammation.....	8
III. L'inflammation et l'hypercholestérolémie.....	10

Chapitre 2 : les plantes médicinales utilisées

I. Le costus indien.....	12
II. L'écorce de grenade.....	15
III. Les propriétés biologiques de <i>S.costus</i> et de l'écorce de <i>P.granatum</i>	17

Partie pratique

Matériel et méthode

I. Matériel.....	20
I.1. Matériel végétal.....	20
I.2. Choix des animaux.....	21
II. Méthodes.....	21
II.1. Traitement des souris.....	21
II.2. Prélèvement sanguin.....	23
II.3. Méthode de dosage des différents paramètres biologiques.....	24
III. Analyses statistiques.....	26

Résultats et discussion

I. Effet de la poudre de racines de <i>Saussurea costus</i> sur le poids des souris et la consommation de l'aliment.....	27
I.1. Variation du poids.....	27
I.2. Consommation de l'aliment.....	28
II. Effet de la poudre de racines de <i>Punica granatum</i> sur le poids des souris et la consommation de l'aliment.....	28
II.1. Variation du poids.....	28

II.2.	Consommation d'aliment.....	29
III.	Discussion générale sur le poids et la consommation de l'aliment.....	30
IV.	Les paramètres biochimiques.....	31
V.	Discussion générale des résultats des analyses biochimiques.....	39
	Conclusion.....	48
	Référence bibliographique.....	49
	Annexes	
	Résumés	

Liste des abréviations

ALAT : alanine aminotransférase
ASAT : aspartate aminotransférase
CCl₄ : Carbon tetrachloride
COX-2 : cyclogénase 2
CRP : C reactive protein
D-GalN : D-galactosamine
ERA : l'espèce réactives à l'azote
ERC : l'espèce réactives carbonyles
ERO : Espèces réactives de l'oxygène
GM-CSF : Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène
HBP : Hyperplasie bénigne de la prostate
HDL-C: Hight density lipoprotein cholesterol
HO : radical hydroxyle
HOCl : l'acide hypochloreux
IL-1 : Interleukine 1
IL-6 : Interleukine 6
IL-8 : Interleukine 8
iNOS : L'oxyde nitrique synthase inductible
LDL-: Low density lipoprotein cholesterol
LPS : Lipopolysaccharides
MCV : Maladies cardiovasculaires
P.granatum : *Punica granatum*.
S.costus : *Saussurea costus*.
SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus.
TG : triglycérides
TLR: Toll -like receptor
TNF- : Tumour Necrosis Factor alpha
VLDL: Very low-density lipoprotein

Liste des figures

Figure 1 : La structure de cholestérol.....	4
Figure 2 : La classification de l'hypercholestérolémie.....	8
Figure 3 : L'évolution de la plaque d'athérosclérose et ses conséquences physiopathologiques.....	9
Figure 4 : Les phases de l'inflammation aigue.....	11
Figure 5 : Inflammation chronique.....	12
Figure 6 : La plante <i>Saussurea lappa</i> .(a) : feuilles, (b) racine, (c) extrait en poudre.....	13
Figure 7 : Fruit de grenade sous différentes formes.....	16
Figure 8 : Arbre et fleur de grenadier.....	17
Figure 9 : Activité antivirale de l'écorce de grenade.....	19
Figure 10 : (A) Les racines de costus indien. (B) La poudre de costus indien.....	21
Figure 11 : Répartition des souris dans les différents lots.....	23
Figure 12 : Prélèvement sanguin au niveau des sinus rétro-orbital et récupération du sérum après centrifugation 2500 tours pendant 5 minutes.....	25
Figure 13 : Effet de la poudre de racines de <i>Saussurea costus</i> sur le poids des souris.....	28
Figure 14 : Effet de la poudre de racines de <i>Saussurea costus</i> sur la consommation d'aliment.....	29
Figure 15 : Effet de la poudre de l'écorce de <i>Punica granatum</i> sur le poids.....	30
Figure 16 : Effet de la poudre de l'écorce de <i>Punica granatum</i> sur la consommation d'aliment.....	31
Figure 17 : Effets des plantes <i>Saussurea costus</i> et <i>Punica granatum</i> sur le taux de cholestérol chez les souris hypercholestérolémies.....	33
Figure 18 : Effets des plantes <i>Saussurea costus</i> et <i>Punica granatum</i> sur le taux de TG chez les souris hypercholestérolémies.....	34
Figure 19 : Effets des plantes <i>Saussurea costus</i> et <i>Punica granatum</i> sur le taux de HDL chez les souris hypercholestérolémie.....	35
Figure 20 : Effets des plantes <i>Saussurea costus</i> et <i>Punica granatum</i> sur le taux de LDL chez les souris hypercholestérolémies.....	36
Figure 21 : Effets des plantes <i>Saussurea costus</i> et <i>Punica granatum</i> sur le taux d'ASAT chez les souris hypercholestérolémies.....	37
Figure 22 : Effets des plantes <i>Saussurea costus</i> et <i>Punica granatum</i> sur le taux d'ALAT chez les souris hypercholestérolémies.....	38

Figure 23: Effets des plantes *Saussurea costus* et *Punica granatum* sur le taux de CRP chez les souris hypercholestérolémies..... 39

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les valeurs lipidiques chez une personne saine.....	4
Tableau 2 : Les composants chimiques de <i>Saussurea costus</i>	13
Tableau 3 : Les composés bioactifs de l'écorce de grenade.....	16
Tableau 4 : Traitement des souris.....	22

Introduction

Introduction

L'hypercholestérolémie désigne une concentration anormalement élevée de cholestérol dans le sang. Un taux trop élevé de cholestérol augmente le risque de survenue de maladies cardiovasculaires, d'AVC (accident vasculaire cérébral) et de dépôt de corps gras au niveau des artères ou des tissus (athérosclérose). En Algérie, comme dans tous les pays, les affections cardiovasculaires occupent une place prépondérante dans la morbi-mortalité (**Ngwasiri et al., 2023**).

Les recommandations de traitement des hypercholestérolémies repose sur la notion de réduction dose-dépendante du risque de maladies cardiovasculaires (MCV) avec la baisse du taux de cholestérol (précisément la fraction LDL-c, cholestérol des lipoprotéines de faible densité). Ce bénéfice n'est pas limité aux statines. Il existe une variabilité inter-individuelle dans la réponse sur les taux de LDL-c, du régime alimentaire et des traitements hypolipémiants. La prise en charge doit donc être personnalisée et adaptée (**Pan et al., 2016**).

De tout temps, les plantes médicinales ont été utilisées pour prévenir ou traiter diverses maladies. Elles sont utilisées à travers le monde, en médecine traditionnelle, pour leurs activités hypoglycémiantes, hypolipémiante et antioxydante (**Nasar et al., 2009**).

Saussurea costus (Falc.) Lipsch, souvent connu sous le nom de costus, est un arbuste de l'Himalaya avec des avantages médicaux et économiques, tels que l'effet anti-inflammatoire, antivirale, et antioxydant (**Attallah et al., 2023 ; Kumari et al., 2024**).

La grenade (*Punica granatum*) est un fruit appréciées pour leurs propriétés culinaires et médicinales comme les propriétés antimicrobiennes, anticancéreuses et cardioprotecteurs (**Singh et al., 2019 ; Semwal et al., 2020 ; Sabraoui et al., 2020**).

Notre étude vise à comprendre et à comparer l'effet de la poudre de *Saussurea costus* et de la poudre de *Punica granatum* comme suppléments alimentaires riches en acides gras polyinsaturés sur l'hypercholestérolémie expérimentale induite par le régime hyperlipidique et hypercalorique sur les souris *Mus musculus* pour prévenir l'hypercholestérolémie et ses désordres associés.

Pour cela, différents paramètres seront étudiés : le Cholestérol total, les Triglycérides, les Transaminases hépatiques (ASAT / ALAT), l'HDL-c, l'LDL-c et la CRP.

Notre étude vise aussi à montrer l'effet des différents traitements sur le poids des animaux et leur consommation alimentaire.

Partie bibliographique

Chapitre 1
Hypercholestérolémie
et
inflammation

I. Généralités sur hypercholestérolémie

I.1. L'historique du cholestérol

Le cholestérol est l'un des lipides eucaryotes les plus importants. La première identification du cholestérol remonte à la fin du XVIII^e siècle, avec François Poulletier de la Salle. Le terme « cholestérol » a été inventé par Michel Eugène Chevreul au cours de la première partie du XIX^e siècle (**Azira et al, 2019**). Au fil des années, cette découverte a été suivie par une clarification de l'importance de cette molécule extrêmement unique pour deux raisons particulières :

- Il a une fonction structurelle et fonctionnelle en lui-même ;
- Il produit diverses molécules indispensables à la santé cellulaire (**Gizzi et al, 2022**).

I.2. Définition du cholestérol

Le cholestérol fait partie des stérols, une famille de lipides. Il est également présent dans les matières grasses animales et il occupe une place essentielle dans de multiples activités biochimiques de l'organisme humain.

Le cholestérol est transporté dans le sang une sous forme libre ou estérifiée par les lipoprotéines. De nombreuses cellules nécessitent le cholestérol circulant pour l'utiliser dans la fabrication de leurs membranes, la synthèse des hormones stéroïdes dans les glandes endocrines et les gonades, de la vitamine D dans la peau et des acides biliaires dans le foie (**Zubair, 2014**).

I.3. La structure chimique de cholestérol

Le cholestérol, $C_{27}H_{46}O$, se compose de quatre anneaux de carbone fusionnés, connus sous le nom d'anneaux A, B, C et D (qui se déplacent loin de l'hydroxyle). L'anneau D est composé de cinq carbones tandis que les anneaux A, B et C sont constitués de six carbones. La forme principale de ce système d'anneaux fusionnés est planaire (même si l'anneau A peut adopter une forme différente).

Une face de ce système d'anneau est plate à l'échelle moléculaire, tandis que le côté opposé n'est pas, car il contient deux groupes de méthyle en proie. On désigne communément cette structure chimique sous le nom de système d'anneau de stéroïdes du cholestérol. Les hydrocarbures de la queue courte du cholestérol sont étroitement liés à l'anneau D (**Maud, 2015; Yeagle, 2016**) (**Figure 1**).

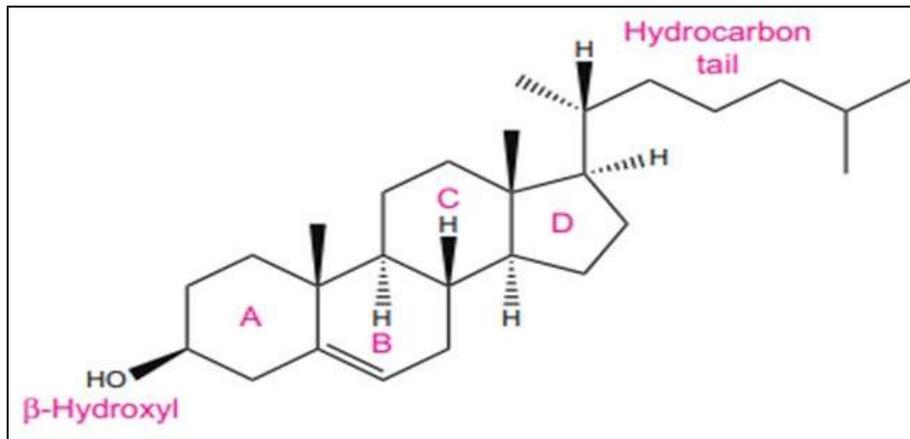


Figure 1 : La structure de cholestérol (Yeagle, 2016).

I.4. Le rôle physiologique de cholestérol

Le cholestérol assure plusieurs rôles indispensables au fonctionnement de l'organisme :

- **Un constituant des membranes cellulaires** : le cholestérol participe à la formation des membranes cellulaires afin de favoriser leur fluidité et leur bon fonctionnement, ainsi qu'à la couche externe des lipoprotéines plasmatiques (qui assurent le transport des lipides dans le plasma).
- **La production des sels biliaires** : le cholestérol participe à la formation des sels biliaires, qui jouent un rôle crucial dans la décomposition des aliments et leur absorption des nutriments.
- **Un rôle hormonal** : le cholestérol est un précurseur indispensable pour la biosynthèse des corticostéroïdes (cortisone, cortisol et aldostérone) ainsi que des hormones stéroïdes (oestradiol et testostérone).
- **La synthèse de la vitamine D** : le cholestérol joue un rôle essentiel dans la production de la vitamine D, essentielle à la fixation du calcium sur les os (Sidimammar, 2020 ; Guernoug, 2021).

I.5. Sources de cholestérol

Le cholestérol présent dans le corps est issu de deux sources différentes, l'alimentation qui est la source externe et de la biosynthèse endogène du cholestérol, principalement dans le foie et l'intestin (Voisin, 2015).

I.5.1. La source exogène

L'apport exogène est assuré par l'alimentation contenant des graisses animales telles que les abats (foie, cervelle), les crustacés et mollusques, le jaune d'œuf et le beurre. Il représente

environ 25 % et lorsque la consommation de cholestérol diminue, le foie compense en le produisant en plus grande quantité. En effet, en plus de l'apport externe de cholestérol, toutes les cellules ont la capacité de produire leur propre cholestérol, même si la synthèse principale se produit dans le foie (50% de la synthèse). Il est produit dans le réticulum endoplasmique des cellules, où se trouvent la plupart des enzymes responsables de sa biosynthèse (**Guernoug, 2021**).

I.5.2. La biosynthèse endogène

Principalement dans le foie et l'intestin, mais aussi dans les glandes surrénales, les testicules, la peau et le système nerveux (**Guernoug, 2021**).

- La synthèse endogène se déroule donc de la manière suivante :
- Environ 1g de cholestérol est produit par le foie chaque jour, ce qui représente 4/5 de la production totale.
- La synthèse quotidienne est assurée par 1/5ème de l'intestin, tandis que la peau participe à un degré moindre.
- La production de cholestérol commence dans le cytoplasme et se poursuit dans le réticulum endoplasmique et le peroxyosome (**Sidimammar, 2020 ; Mathilde et al, 2021**).

I.6. Les transporteurs de cholestérol

L'organisme humain transporte le cholestérol à travers des lipoprotéines telles que les Chylomicrons, les VLDL, les LDL et les HDL (**Alaoui, 2019**).

I.6.1. Le LDL cholestérol ou "mauvais cholestérol"

C'est une lipoprotéine de faible densité (LDL ou "protéine de faible densité"), qui a pour fonction de transporter le cholestérol issu des aliments vers les tissus, formant ainsi le cholestérol "mauvais" et il est bénéfique d'avoir des niveaux bas de LDL-cholestérol. En réalité, la probabilité d'athérosclérose est d'autant plus élevée lorsque le LDL-cholestérol est élevé (**Bouchareychas, 2014 ; Soran et al, 2018**).

I.6.2. Le HDL-cholestérol ou "bon cholestérol"

C'est une lipoprotéine de grande densité (HDL ou "protéine de grande densité"), qui a pour rôle de transporter l'excès de cholestérol dans le sang vers le foie, contribuant ainsi à son élimination. Il est préférable d'obtenir des valeurs élevées pour le "bon" cholestérol. Au fur et à mesure que le taux sanguin de HDL-cholestérol augmente, le risque d'athérosclérose diminue. Il est généralement admis que sa concentration doit être supérieure à au moins 35 mg/dl ou

0,9mmol/l (**Bouchareychas, 2014 ; Soran et al, 2018**).

I.6.3. Les chylomicrons

Les chylomicrons sont les lipoprotéines les plus larges qui transportent les lipides de l'intestin grêle vers les tissus périphériques. Elles sont fabriquées par les entérocytes et constituées de l'apolipoprotéine B-48, de triglycérides et de phospholipides (**Renaud, 2018**). Ils sont responsables du transport des triglycérides et du cholestérol total provenant de l'alimentation (**Ayeb et al, 2016**).

I.6.4. Lipoprotéines de très faible densité (VLDL)

Les VLDL sont légèrement plus denses que les chylomicrons (0,95-1,006 g/ml). Elles sont synthétisées et sécrétées par le foie (Renaud, 2018). Leur principale fonction est de transporter les triglycérides produits dans le foie vers les tissus périphériques tels que les muscles et les tissus adipeux pour fournir de l'énergie ou pour le stockage (**Bouchareychas, 2014 ; Ayeb et al, 2016**).

I.7. Le bilan lipidique

Pour qu'un bilan lipidique soit normal chez une personne saine, il doit répondre aux critères suivants (**Tableau 1**) :

Tableau 1: les valeurs lipidiques chez une personne saine (**Hmaiddouch, 2021**).

Paramètre	Valeur
Cholestérol total (CT)	< 2g/l
Cholestérol LDL (LDLC)	< 1,6 g/l
Cholestérol HDL (HDLc)	> 0,4 g/l
Triglycérides (TG)	< 1,5 g/l

I.8. L'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie est caractérisée un niveau élevé du cholestérol-LDL et un niveau bas de cholestérol-HDL (**Azira et al, 2019**).

I.9. Classification d'hypercholestérolémie

I.9.1. Hypercholestérolémie primaire

En l'absence de cause secondaire, cela est appelé hypercholestérolémie primaire (Brucker, 2017).

I.9.1.1. L'hypercholestérolémie génétique ou familiale

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique autosomique dominante, causée par une mutation sur l'un des trois gènes impliqués dans le catabolisme des particules LDL ; le récepteur LDL, l'apolipoprotéine B et la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Lorsque le diagnostic est phénotypique ou génétique, la prévalence varie de 1 pour 500 naissances à 1 pour 250 naissances (Brucker, 2017).

I.9.1.2. L'hypercholestérolémie primaire idiopathique

En absence de critères d'hypercholestérolémie génétique et d'un facteur secondaire prédisposant ou favorisant, On peut distinguer une hypercholestérolémie primaire. Cela inclut une hypercholestérolémie primaire avec un taux de LDL ≥ 190 mg/dl (4,9 mmol/L) ou un taux de NON-HDLC ≥ 220 mg/dl (5,7 mmol/L) (Civeira et al, 2022).

I.9.2. Hypercholestérolémie secondaire

Celle-ci est causée par la grossesse, le syndrome néphrotique, l'hypothyroïdie, l'anorexie nerveuse, la cholestase ou l'utilisation de certains médicaments (Civeira et al, 2022).

I.9.3. Hypercholestérolémie multifactorielle

Les taux de LDLc supérieurs à 130 mg/dl (3,4 mmol/l) ou de HDLC supérieurs à 160mg/dl (4,1 mmol/l), associés à des critères d'hypercholestérolémie primaire ou secondaire, peuvent être identifiés comme une hypercholestérolémie multifactorielle (Figure 2) (Civeira et al, 2022).

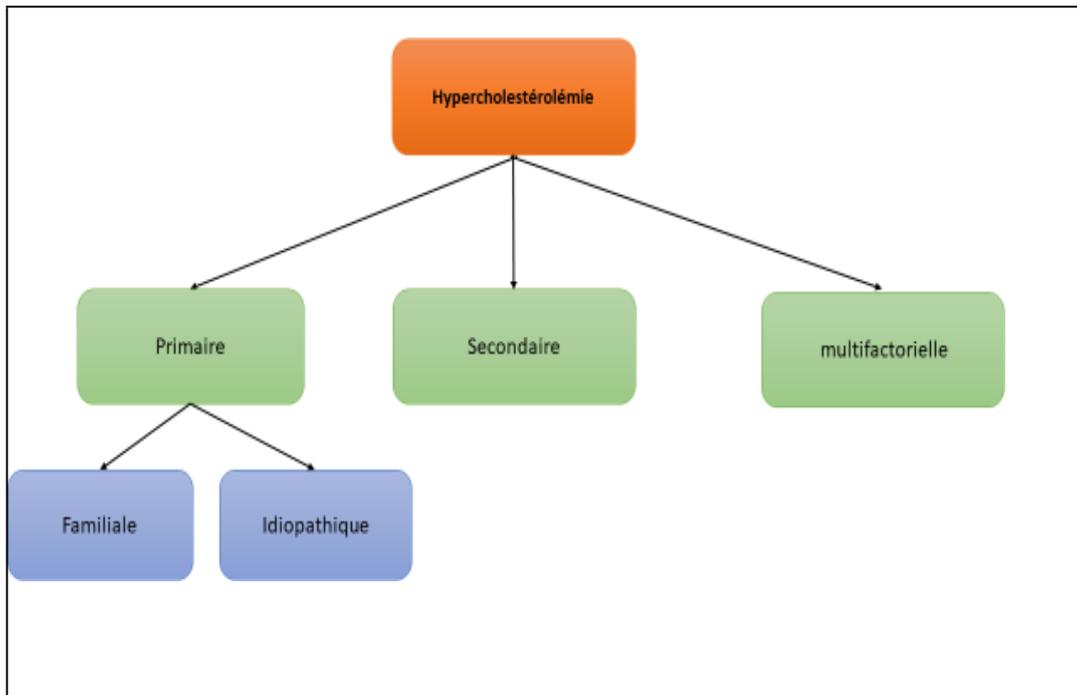


Figure 2: La classification de l'hypercholestérolémie.

- **L'âge :** il joue un rôle important car le taux de LDLc augmente après 50 ans chez les hommes et après 60 ans chez les femmes. En effet, le taux d'hormones estrogéniques diminue après la ménopause, ce qui entraîne une augmentation du taux de cholestérol.
- **Le sexe :** les hommes sont plus fréquemment atteints d'hypercholestérolémie que les femmes.
- **L'hypertension artérielle :** il est également nécessaire de surveiller l'hypertension artérielle, qu'elle soit traitée ou non, en cas de suspicion d'hypercholestérolémie.
- **Le diabète de type 2 :** c'est un important facteur prédisposant à la dyslipidémie.
- **Le tabagisme :** qu'il soit actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans, le tabagisme augmente le risque d'hypercholestérolémie en raison de son impact sur les parois des artères et de l'accumulation des lipides.
- Le manque d'exercice physique (**Berthémély, 2012**).

I.10. Les maladies cardiovasculaires et l'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque important dans la survenue des maladies cardiovasculaires, lorsque LDLc est supérieure à 1,6 g/l (**Hmaiddouch, 2021**). Ce dernier est un facteur essentiel dans la formation des stries lipidiques et des plaques. Ce processus est d'autant plus rapide que le taux sanguin de LDLc est élevé, car cela favorise une augmentation du passage de la molécule à travers l'endothélium. Ce niveau élevé entraîne une dysfonction

endothéliale qui conduit à l'athérosclérose (Koké, 2022).

L'athérosclérose se produit lorsque les lipides s'accumulent sur les parois des artères, ce qui entraîne la formation de plaques d'athéromes qui réduisent la luminosité de ces vaisseaux. En général, ces rétrécissements ou sténoses peuvent conduire à l'occlusion de l'artère par une thrombose et entraîner des accidents vasculaires ischémiques (Azira et al, 2019) (Figure 3).

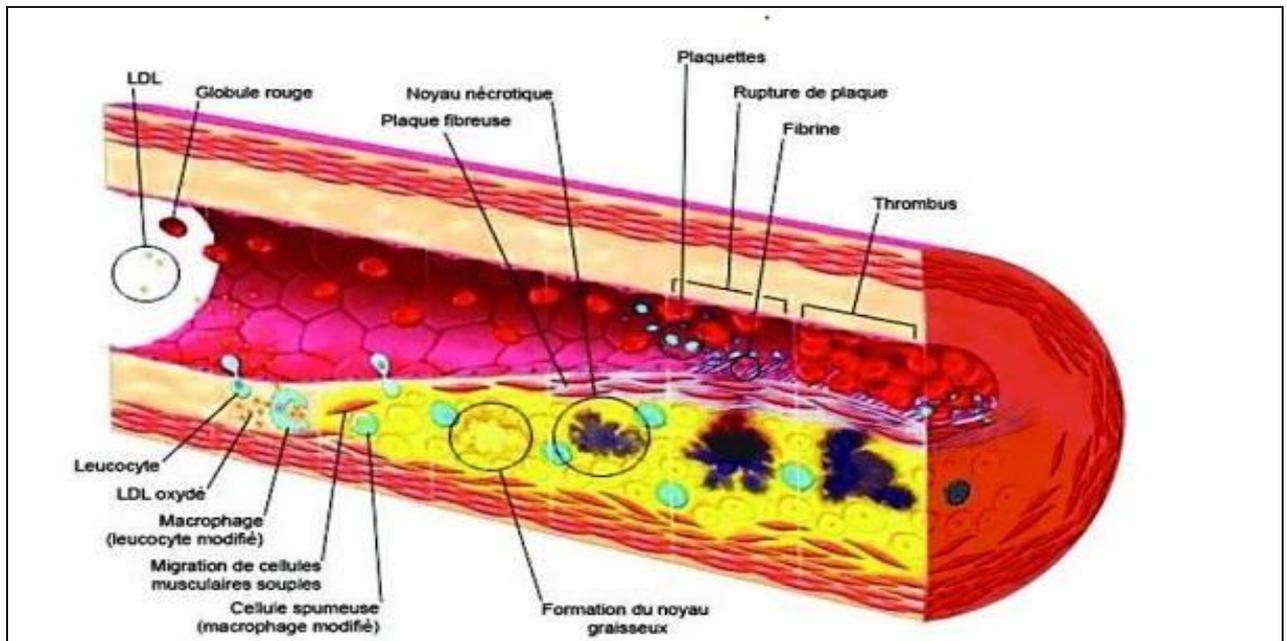


Figure 3: L'évolution de la plaque d'athérosclérose et ses conséquences physiopathologiques (Azira et al, 2019).

II. L'inflammation

L'inflammation est une réponse physiologique de l'organisme à une agression qui provoque une dégénérescence tissulaire. L'objectif de cette technique est d'orienter les molécules sanguines et les cellules du système immunitaire vers le lieu de la lésion tissulaire, afin de supprimer ou d'isoler l'agent agresseur du reste de l'organisme et de favoriser la réparation des tissus le plus rapidement possible (Meziti, 2018).

II.1. Types d'inflammation

II.1.1 Inflammation aiguë

La réaction de phase aiguë correspond à une réponse physiologique immédiate qui vise à défendre l'organisme et à maintenir l'homéostasie. Celle-ci se développe très tôt, à la suite de l'activation des macrophages et des lésions tissulaires causées par l'infection. Il sert à isoler et à neutraliser les agents pathogènes, à réduire les dommages aux tissus et à favoriser les

processus de réparation.

L'inflammation aigue se déroule en trois phases successives et interdépendantes : une première étape appelée "initiation", qui suit le signal de danger (qu'il soit externe ou interne), implique des effecteurs appelés "primaires". Par la suite, une phase d'amplification de la réaction inflammatoire entraîne la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires. Finalement, une étape de résolution et de réparation permet de rétablir la santé du tissu endommagé (Fourrier, 2016).

La réaction inflammatoire aiguë se caractérise par un ensemble complexe d'événements qui incluent l'exsudation, l'activation des cellules endothéliales, l'interaction entre les leucocytes sanguins et l'endothélium vasculaire, le recrutement des leucocytes, l'activation des macrophages du tissu, l'activation des plaquettes et leur agrégation, l'activation du complément, du système de coagulation et la libération des protéases et des oxydants par les cellules phagocytaires. Ce genre d'inflammation, qui peut durer de quelques jours à quelques semaines, présente quatre symptômes caractéristiques : l'œdème, la douleur, la chaleur et la rougeur. Cependant, il peut également être accompagné d'atteintes fonctionnelles régionales en fonction de la gravité de l'agression (Hafiane et al, 2019) (Figure 4).

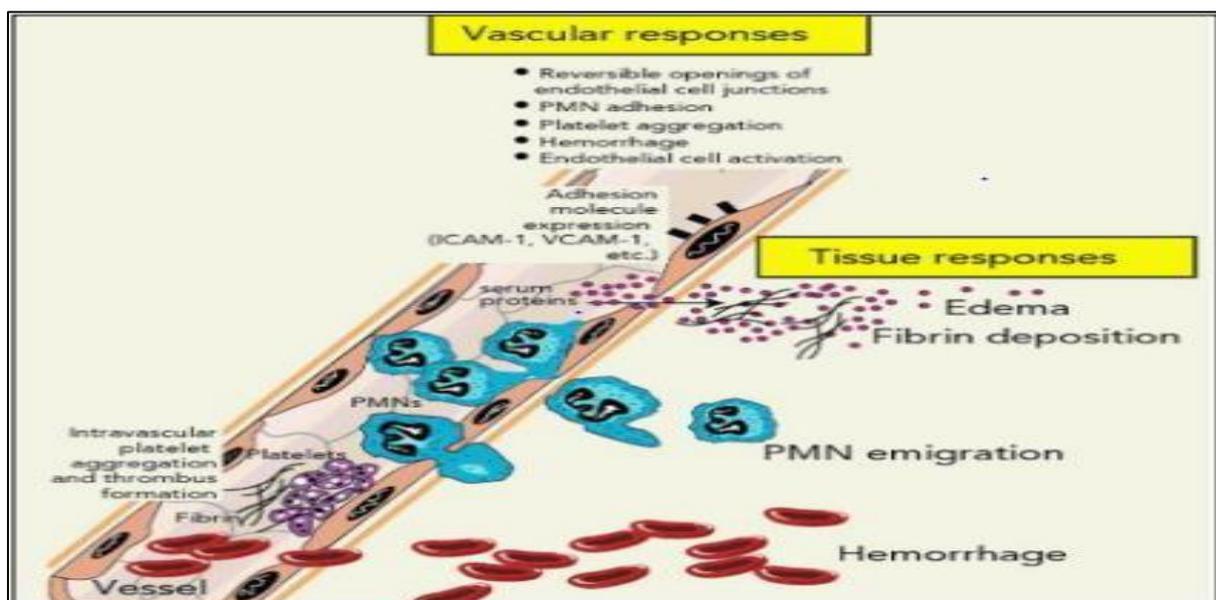


Figure 4: Les phases de l'inflammation aigue (Meziti, 2018).

II.1.2. Inflammation chronique

S'il y a une persistance d'un agent inflammatoire en raison de sa résistance à la destruction métabolique ou de la faiblesse du système immunitaire qui ne peut alors éliminer le germe, la réponse inflammatoire devient chronique pathologique, elle peut se prolonger pendant

plusieurs semaines ou plusieurs mois, voire tout au long de la vie de l'individu.

Le principal symptôme de l'inflammation chronique est une dérégulation du système immunitaire de l'individu, qui échappe à son rôle protecteur et réparateur pour causer des dommages anatomiques et fonctionnels importants, ce qui explique la gravité de diverses maladies inflammatoires chroniques telles que la goutte, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et la fibrose pulmonaire (Meziti, 2018) (Figure 5).

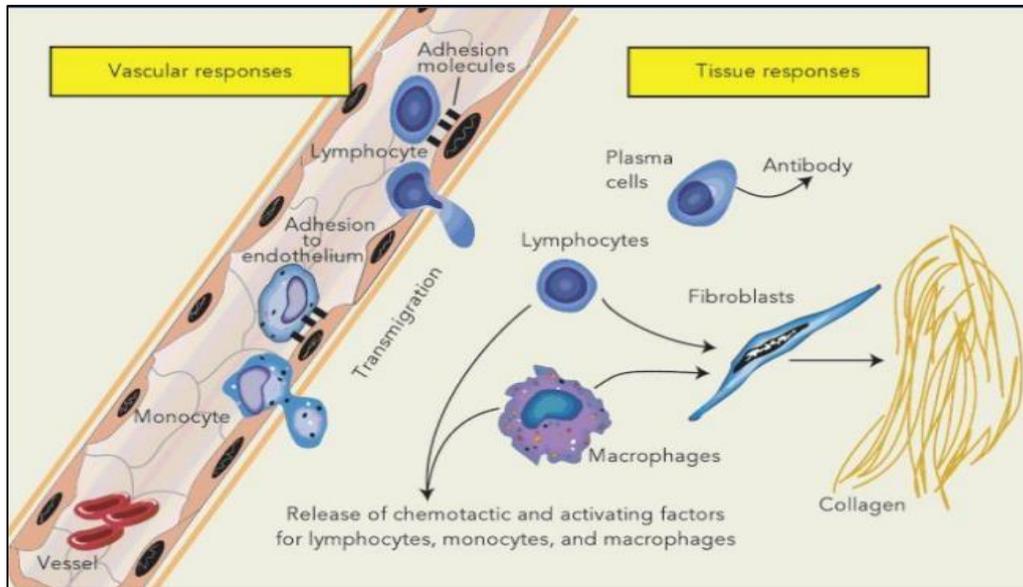


Figure 5: Inflammation chronique (Meziti, 2018).

I. L'inflammation et l'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie entraîne l'accumulation de cholestérol dans les macrophages et d'autres cellules immunitaires, ce qui favorise des réponses inflammatoires telles que l'activation de l'inflammation, la production de monocytes et de neutrophiles dans la moelle osseuse et la moisissure, ainsi que la signalisation de récepteurs semblables à Toll- like receptor (TLR).

L'activation de la signalisation du TLR au niveau cellulaire réduit l'efflux de cholestérol, ce qui entraîne une amplification plus tard des réponses inflammatoires. Bien que l'accumulation de cholestérol par l'activation des réponses inflammatoires puisse améliorer la réponse aux infections, elle aggrave les maladies liées à l'inflammation métabolique chronique, telles que l'athérosclérose et l'obésité (Hansel et al, 2010).

L'accumulation des lipoprotéines de faible densité et la cellule subissant une apoptose sont des caractéristiques essentielles de l'athérosclérose qui est une inflammation chronique de

la partie intime artérielle. Si ces matériaux ne sont pas nettoyés correctement, ils peuvent être odieux. Ces structures endogènes modifiées peuvent provoquer une réponse auto-immune ou une "inflammation stérile" et sont les cibles de l'immunité innée et adaptative. En conséquence, l'athérosclérose peut parfois être considérée comme une maladie auto-immune (**Pirlaut et al, 2011**).

Chapitre 2
Saussurea costus et Punica granatum

I. Le costus indien

I.1. Nomenclature

Saussurea costus (Falc.) Lipsch., souvent connu sous le nom de Costus mais a des synonymes dans la littérature, notamment *Saussurea lappa*, *Saussurea costus* et *Aucklandia lappa*. En Inde et en Chine, la plante est connue respectivement sous les noms de *Saussurea costus* et *Aucklandia lappa* (Nadda et al., 2020).

I.2. Morphologie

S.costus est une plante herbacée vivace, dressée et robuste, avec une tige pouvant atteindre 1 à 2 mètres de haut. Elle possède des poils courts, doux et pubescents. Ses grandes feuilles sont membraneuses, irrégulièrement dentelées, rugueuses sur le dessus et lisses en dessous, avec une base auriculée. Leur taille varie de 0,5 à 1,25 mètre, les feuilles supérieures étant plus petites et pour la plupart subsessiles.

Les fleurs violettes, sphériques et rigides, mesurent de 2,4 à 4,0 cm de diamètre et sont regroupées en groupes de deux à cinq à l'aisselle terminale des feuilles. Le capitule fructifère présente une corolle tubulaire de 2 cm de long avec de longs poils duveteux d'environ 1,7 cm de long. Les racines sont brunes foncées et s'étendent sur environ 40 cm. Le fruit de *S.costus* est enroulé, poilu, comprimé et en coupe (Nadda et al., 2020) (Figure 6).



Figure 6 : La plante *Saussurea lappa*.(a) : feuilles, (b) racine, (c) extrait en poudre (Vashisht, 2021).

I.3. Distribution géographique

S. Costus est un arbuste de l'Himalaya avec des avantages médicaux et économiques (Nadda et al., 2020). Il fleurit dans des sols de sable et des rivières, avec des sables noirs qui favorisent la croissance et la production des racines (Kumari et al., 2024).

Dans les climats tempérés et sous-alpins, il peut se propager par des graines ou des racines. Les racines de la plante sont abondantes dans des produits chimiques tels que le lactone et le costunolide de dehydrocostus, qui ont le potentiel de développement bioactif. Cependant, en raison de l'excès d'exploitation, il a été ajouté à la liste des plantes gravement menacées d'extinction (**Kumari et al., 2024**).

Il se trouve naturellement dans les régions de l'Himalaya, mais aussi peut être trouvé dans une variété de lieux, y compris les vallées de Neelum, Leepa et Kaghan, ainsi que la Chine, à des altitudes allant de 3300 à 4000 mètres. Il a été enregistré comme une espèce endémique au Cachemire et en Inde. Il prospère dans les forêts de *Betula* dans les montagnes (**Nadda et al., 2020 ; Kumari et al., 2024**)

I.4. Classification

- Règne : Plantae
- Sous-règne : Tracheobionta
- Classe : Magnoliopsida
- Sous-classe : Asteridae
- Ordre : Les Asterales (**Schoch et al., 2020**)
- Famille : Asteraceae.
- Genre: *Saussurea*.
- *Saussurea* est un genre de 410 espèces de plantes présentes en Asie, en Europe et en Amérique du Nord dans les régions tempérées et arctiques.
- Espèce : *S.Costus*.

S.costus est l'espèce utilisé dans notre travail. Il est synonyme de *Dolomiaea costus* et A. K. Pandey. Le nom *Saussurea* est préféré en raison de son utilisation fréquente (**Nadda et al., 2020**).

I.5. Composants chimiques de *S.costus*

Tableau 2: Les composants chimiques de *Saussurea costus* (Sofi et al., 2022).

Plante	Molécules
<i>Saussurea costus</i>	Costunolide Dehydrocostus lactone Alantolactone Mokko lactone Betulinic acid A-cyclocostunolide Dihydro costunolide Saussureamine A Saussureamine B Arbusculin B Isoalantolactone Isodihydrocostunolide Umbelliferonglucoside Santamarin Reynosin

II. L'écorce de grenade

II.1. Généralités

La grenade (*Punica granatum*) appartient à la famille des *Punicaceae* et tire son nom du terme latin pour le fruit, « Malumgranatum », qui se traduit par « pomme granulée » est un fruit aux bienfaits bien documentés pour la santé. Ce fruit contient des substances bénéfiques telles que les ellagitanins et les anthocyanes, qui protègent contre les troubles dégénératifs (Siddiqui et al., 2023 ; Singh et al., 2023)

- **Historique**

Les grenades sont depuis longtemps appréciées pour leurs propriétés culinaires et médicinales ainsi que pour leur signification symbolique dans la religion et l'art dans une diversité de sociétés. Le papyrus Ebers, un dossier médical survivant de l'Égypte ancienne remontant à environ 1 500 avant JC, recommandait ce remède contre les ascaris. L'écorce et la pulpe des fruits secs, sous forme de teintures (extractions alcooliques) ou d'infusions (thés),

sont traditionnellement utilisées contre les maux d'estomac et la diarrhée (Usha et al., 2020) (Figure 7).

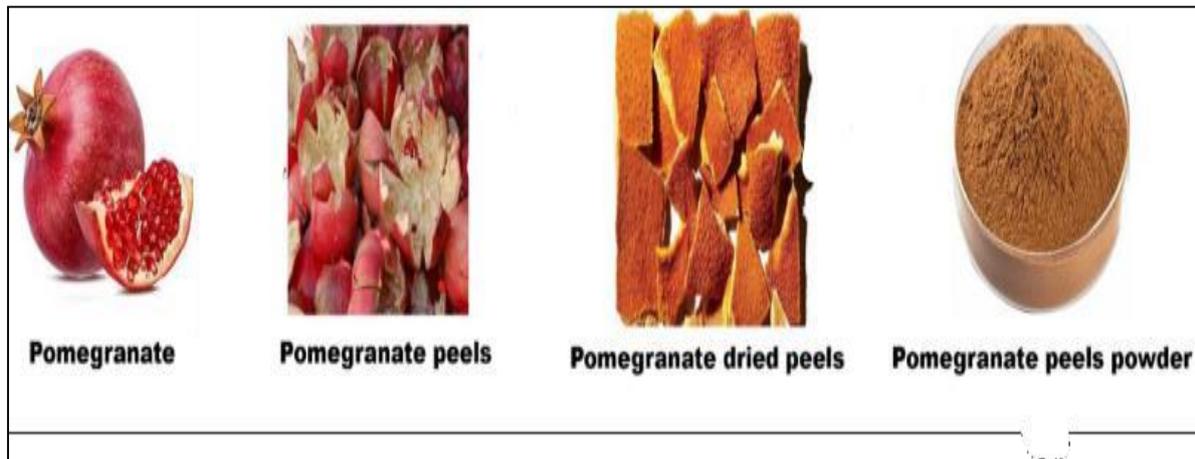


Figure 7: Le fruit de grenade sous différentes formes (Mohamed et al., 2023)

II.1. Distribution géographique et classification

Elles sont originaires du Moyen-Orient et se sont largement répandues grâce à la multiplication des graines, entraînant une vaste variation génétique.

La plus grande collection de matériel génétique de grenade se trouve à la station de recherche de Garrygala au Turkménistan ; elle est suivie par des collections provenant d'Inde, de Chine, des États-Unis, de Palestine, de Russie, d'Iran, d'Ukraine et de Turquie. Avec plus de 140 accessions, l'Espagne possède la plus grande collection de matériel génétique de l'UE (Melgarejo-Sánchez et al., 2021).

Les grenades sont faciles à cultiver, du niveau de la mer jusqu'à 1 000 mètres d'altitude. C'est une plante vivace qui aime le soleil. Dans les zones climatiques tropicales et subtropicales, cette espèce fruitière est soit à feuilles caduques, soit persistantes (Polat et al., 2024).

II.2. Classification

- Règne : Plantae
- Classe : Magnoliopsida
- Ordre : Myrtales (Schoch et al., 2020)
- Famille : Punicaceae
- Genre: *Punica*
- Espèce: *Punica granatum* (Hussain et al., 2021)

II.3. Morphologie

Le grenadier atteint normalement une hauteur de 6 à 10 mètres et ses nombreuses branches sont épineuses (**Hussain et al., 2021**).

Ses fleurs pourpres ont des sépales pointus et de nombreuses étamines. Les feuilles persistantes sont à tige courte, longues de 1 à 6 cm et regroupées en grappes sur les branches. Habituellement, il y a deux à sept fleurs sur chaque branche.

Le fruit a une forme hexagonale, mesure 6 à 12 cm de largeur et pèse environ 200 grammes. Il présente une croûte dure et coriace et un calice tubulaire épais. La partie comestible, connue sous le nom de sarcotesta, se trouve à l'intérieur de la croûte et est composée de 600 arilles, ou enveloppes de graines, recouvertes d'une épaisse couche de peau (**Hussain et al., 2021**) (**Figure 8**).



Figure 8: Arbre et fleur de grenadier (**Kahramanoglu et al., 2016**)

II.4. Les composés biochimiques de l'écorce de *P. Granatum*

Tableau 3: Les composés bioactifs de l'écorce de grenade (Mo et al., 2022).

Plantes	COMPOSÉS BIOACTIFS	Types
Ecorce de grenade	Polyphénols	Acides phénoliques
		Tannins
		Flavonoïdes
	Fibre alimentaire,	Lignine
		Cellulose
		Acide uronique
		Xylose
		Arabinose
		Galactose
	Autres	Minéraux
		Glycosides
		Alcaloïdes

III. Les propriétés biologiques de *S.costus* et l'écorce de *P.granatum*

Les deux partagent des propriétés communes, antioxydants, protectrices et antivirales qui peuvent aider à améliorer la fonction du système immunitaire.

III.1. Propriétés antioxydant

Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre entre les défenses anti oxydantes et pro-oxydantes. De nombreuses maladies chroniques, notamment le cancer, les anomalies métaboliques et les problèmes cardiaques, sont généralement liées à ces dommages (**Haghi Aminjan et al., 2019**).

Les composants de la *P.granatum* et *S.costus*, réduisent le stress oxydatif (Lorzadeh et al., 2022), en réduisant les espèces réactives de l'oxygène (ERO) telles que l'acide hypochloreux (HOCl), le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), le radical hydroxyle (HO), ainsi que d'autres espèces telles que l'espèces réactives carbonyles (ERC) et les espèces réactives à l'azote (ERA) (**Choi et al., 2021**).

III.2. Propriétés antivirales

Pendant la pandémie de COVID-19, les gens se sont tournés vers les plantes médicinales telles que le costus indien et l'écorce de grenade pour aider à réduire les symptômes du virus et à soutenir leur système immunitaire.

Il est considéré comme un important médicament à base de plantes avec des effets thérapeutiques adjuvants possibles contre le SARS-CoV-2 (Al Fadal, 2023 ; Attallah et al., 2023).

Non seulement avec le Covid-19, mais l'extrait de racine de *S.costus* a été testé pour sa capacité à inhiber le virus de l'hépatite B (Houchi et al, 2022).

L'écorce de grande a des effets supplémentaires contre différents types de virus tels que les adénovirus (Karimi et al., 2020) les norovirus le virus de l'herpès simplex (Moradi et al., 2020), le virus de la grippe et le fameux SARS-CoV-2 (Moradi et al., 2019 ; Kushwaha et al., 2020 ; Tito et al., 2021) (Figure 9).

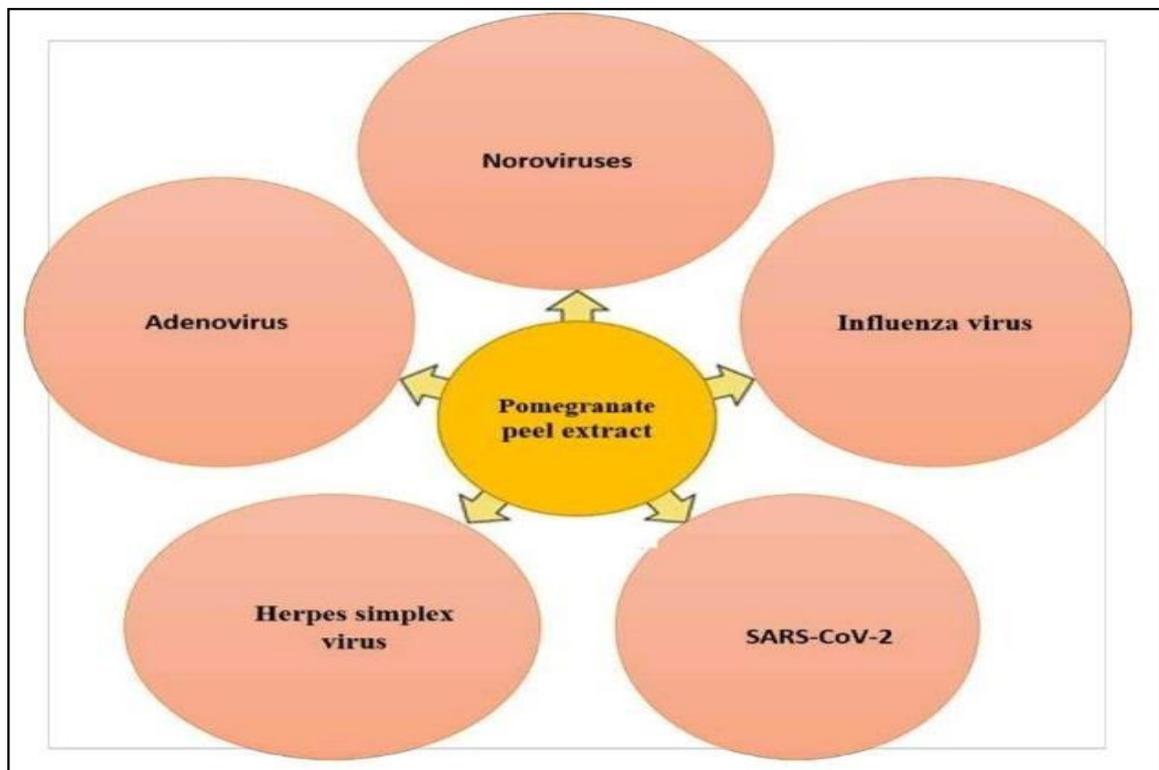


Figure 9: Activité antivirale de l'écorce de grenade (Hikal et al., 2022)

III.3. Propriétés anticancéreuses

L'écorce de grenade et l'extrait de *S.costus* ont une capacité de traiter et prévenir le cancer telle que les tumeurs hépatiques et rénales (Sabraoui et al., 2020 ; Al-Zayadi et al., 2023). *P.granatum* a également montré une efficacité dans la prévention d'autres types de cancer tels

que les cancers du côlon, du sein, de la prostate et de la peau (**Chaves et al., 2020 ; Kushwaha et al., 2020 ; Moga et al., 2021**)

III.4. Propriétés protectrices

- **L'effet gastro-protecteur** : le *S.costus* protège la muqueuse gastrique contre les lésions causées par l'éthanol (**Ali et al, 2022**)
- **L'effet Cardio-protecteur** : l'écorce de grenade et le *S.costus* partage un effet cardio-protecteur dont à différentes doses, l'extrait de *S.costus* abaisse la tension artérielle, arrête la coagulation du sang et dilate les vaisseaux sanguins et contribue à la réduction des taux de triglycéride et de cholestérol (**Semwal et al., 2020**).

III.5. Propriétés Anti-inflammatoires de S. Costus

Le costunolide a une activité anti-inflammatoire et inhibe l'expression de la cytokine pro-inflammatoire IL-1 (**Mammate et al., 2023 ; Kumari et al., 2024**).

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) est causée par un déséquilibre de l'apoptose et une inflammation due au vieillissement. Cependant en modulant ces derniers, le *S.costus* peut prévenir et traiter l'apparition de l'HBP, ainsi une inhibition dans le cas des œdèmes (**Choi et al., 2021 ; Al-Fadal, 2023**).

III.6. Propriétés antimicrobiennes de l'écorce de grenade

L'activité antimicrobienne (AAM) de l'écorce de *P.granatum* est étendue contre les bactéries Gram-positives et Gram-négative et contre les champignons (**Singh et al., 2019**).

Partie pratique

Matériel et méthodes

I. Matériel

I.1. Matériel végétal

Les racines du costus indien (*Saussurea costus*) et les écorces de grenadier (*Punica granatum*) sont le matériel végétal utilisé dans ce travail. Elles ont été achetées chez un herboriste. Les racines et les écorces ont été nettoyées, séchées à l'air libre, puis broyées en poudre fine (**Figure 10**).

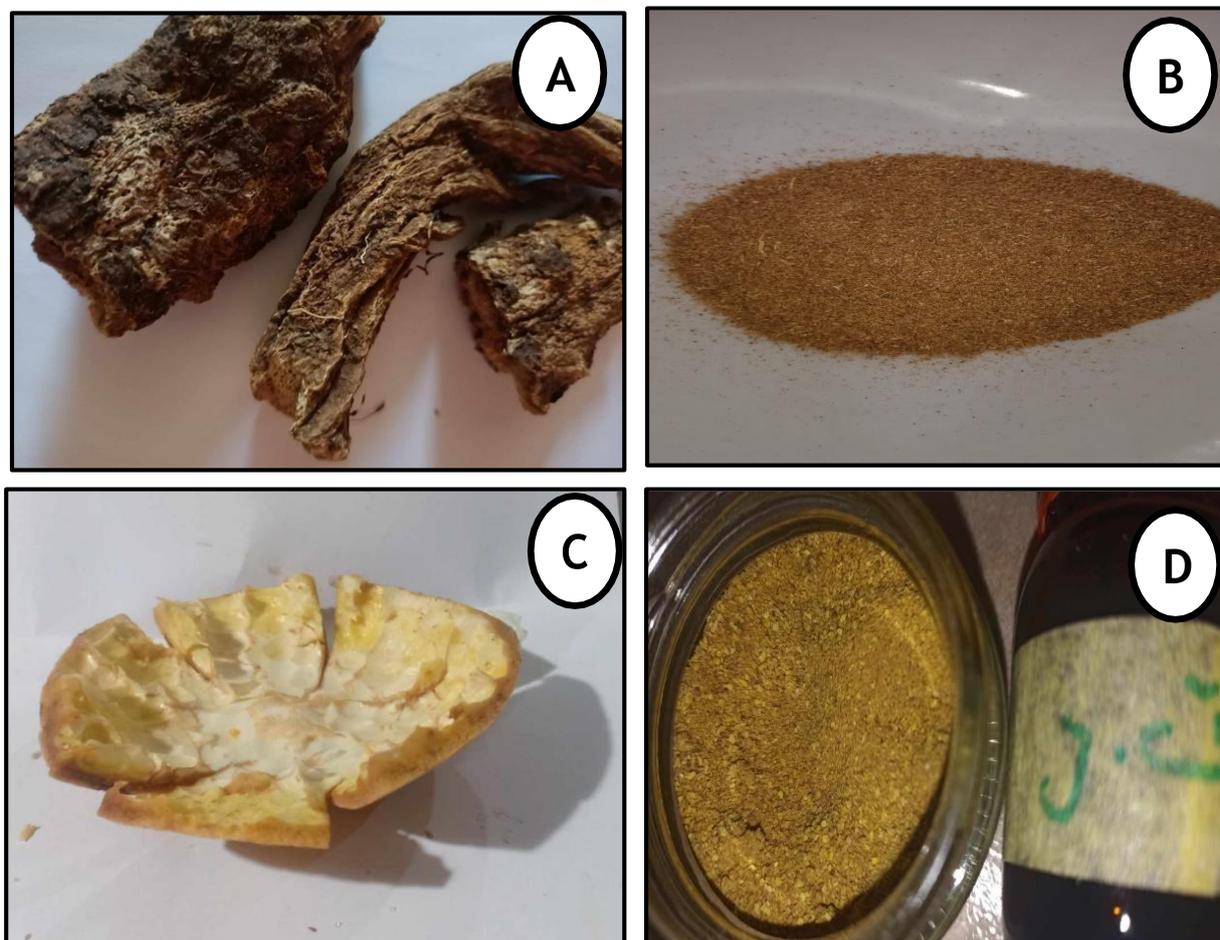


Figure 10: (A) Les racines de costus indien. (B) La poudre de costus indien.

(C) Les écorces de grenadier. (D) La poudre des écorces de grenadier

I.2. Choix des animaux

L'expérience est réalisée sur des souris mâles (30 souris), du genre (*Mus*), espèce (*Mus musculus*), âgés (de 2, 5 à 3 mois et ayant un poids entre 14g et 18 g.

Les animaux sont maintenus dans les conditions favorables d'élevage au niveau de l'animalerie du département de Biologie Animale, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri Constantine 1, à une température de 25 à 30°C, un taux d'humidité entre 45 et 60% et une photopériode de 12 heures jour et 12 heures nuit. Afin d'éviter les variabilités inter-sexe, l'étude est réalisée sur les souris mâles.

Durant la période d'expérimentation, les souris sont alimentées avec l'aliment ONAB sous forme de granulés (**Annexe 01**) et de l'eau de robinet ad libitum.

Les animaux sont séparés et répartis en 6 lots suivant le régime administré. Ils sont pesés tous les jours à la même heure (9h 30) pendant les 15 jours de traitement.

La quantité de l'ingesta a été enregistrée quotidiennement.

II. Méthodes

II.1. Traitement des souris

Cette étude comporte un groupe de 30 souris mâles, réparties en 6 lots (**Figure 11**) et (**Tableau 4**).

Les doses du cholestérol et la plante sont calculées par rapport au poids des souris de chaque lot soit : $(17\text{g (jaune d'œuf)} \times 3 \text{ fois/j (3 repas)} \times 2 \text{ (hypercholestérolémie)}) = 450 \text{ mg/kg/j}$ pour le cholestérol et (150mg/kg/j) pour la poudre de racines de *Saussurea costus* et les écorces de *Punica granatum*.

Le cholestérol incorporé à la farine, est administré sous forme de boules (le poids de chaque boule = 0,1 g pour chaque dose).



A : Farine



B : Farine + Cholestérol



C : Farine +
Cholestérol+ poudre
de *Saussurea costus*



D : Farine +
poudre de
Saussurea costus



E : Farine +
Cholestérol+
poudre de
P. granatum



F : Farine + poudre
de *Punica granatum*

Figure 11: Répartition des souris dans les différents lots.

Tableau 4: Traitement des souris.

Groupe expérimental	Traitement	Nombre d'animaux	Durée de l'expérience	Dose quotidienne
01	Témoin (Farine)	05	15 jours	0,1 g / souris
02	Farine+Cholestérol	05	15 jours	450 mg/kg/j/ souris
03	Farine+ Cholestérol + poudre de <i>Saussurea costus</i>	05	15 jours	150 mg/kg/j/ poudre de <i>Saussurea costus</i> /souris et 450 mg/kg/j Cholestérol /souris.
04	Farine + poudre de <i>Saussurea costus</i>	05	15 jours	150 mg/kg/j/ poudre de <i>Saussurea costus</i> /souris
05	Farine+ Cholestérol + poudre de <i>Punica granatum</i>	05	15 jours	150 mg/kg/j/ poudre de <i>Punica granatum</i> /souris et 450 mg/kg/j Cholestérol /souris.
06	Farine + poudre de <i>Punica granatum</i>	05	15 jours	150 mg/kg/j/ poudre de <i>Punica granatum</i> /souris

II.2.Prélèvement sanguin

Chaque étape de traitement a été suivie d'un prélèvement sanguin pour l'évaluation de certains paramètres biologiques. Le sang est prélevé au niveau des sinus rétro-orbital des souris et a été mis directement dans des tubes héparinés.

Ensuite, le sang est centrifugé à 2500 tours/minute pendant 5 minutes, puis le sérum est récupéré dans des tubes eppendorfs pour faire les dosages biochimiques au niveau de laboratoire d'analyses médicales **Ibn Sina** à Constantine (**Figure 12**).



Figure 12: Prélèvement sanguin au niveau des sinus rétro-orbital et récupération du sérum après centrifugation 2500 tours pendant 5 minutes

II.3.Méthode de dosage des différents paramètres biologiques

Tous les paramètres biologiques sont déterminés par les techniques habituelles utilisées dans le laboratoire en utilisant l'automate (**COBAS Pro**) et le spectrophotomètre.

II.3.1. Dosage du cholestérol total

Le cholestérol total est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique (kit Quimica Clinica Aplicada S.A) sur du sérum. Les esters de cholestérol sont hydrolysés par le cholestérol

ester hydrolase en cholestérol libre et acides gras.

Le cholestérol libre produit et celui préexistant est oxydé par une enzyme cholestérol oxydase en Δ^4 cholestérone et H_2O_2 . Ce dernier, en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration en quinonéimine colorée mesurée à 510 nm est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon.

II.3.2. Dosage des triglycérides

Le dosage des TG sériques et tissulaires se réalise entièrement par voie enzymatique, sous l'action d'une lipase selon la méthode colorimétrique enzymatique (kit Quimica Clinica Aplicada S.A).

Les TG sont hydrolysés en glycérol et en acides gras grâce à des lipases. Une suite de réaction aboutit à la formation du H_2O_2 qui, en présence de la peroxydase et d'un chromogène donne un composé coloré, la quinonéimine.

La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration totale en TG présents dans l'échantillon. La concentration en TG est déterminée à une longueur d'onde $\lambda=500$ nm.

II.3.3. Dosage des HDL-LDL

Pour le HDL- cholestérol, la technique utilisée est celle du chlorure de magnésium qui va précipiter les LDL et les VLDL ; le HDL cholestérol est alors dosé dans le surnageant par la même technique enzymatique que le cholestérol total. La valeur normale est $>0,45$ g/l.

Pour le LDL- cholestérol, la formule est la suivante :

$$\text{LDL c} = \text{CT} - [(\text{TG} \div 5) + \text{HDL c}]$$

II.3.4. Dosage des transaminases

Les transaminases sont déterminées par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit, Chronolab, System).

L'ALAT catalyse le transfert du groupe aminé de la L-alanine vers l' α -cétoglutarate pour donner du L-glutamate. La lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda=340$ nm.

L'ASAT catalyse le transfert du groupe aminé du L-aspartate vers l' α -cétoglutarate pour donner du L-glutamate. La lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde

$\lambda=340\text{nm}$.

II.3.5. Dosage de la CRP

Le dosage de la CRP s'est effectué selon le test immunoturbi dimétrique sur l'auto analyseur COBAS Pro. Ce test mesure de très faibles concentrations de CRP dans des échantillons de sérum.

III. Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. La comparaison des moyennes entre les quatre groupes est effectuée par le test ANOVA à un facteur et complétée par le test de Tukey. L'analyse statistique est réalisée par logiciel SPSS, version 23.0.

La comparaison est considérée, selon la probabilité (p), comme suit :

- Non significative si $p > 0,05$.
- Significative si $p < 0,05$.
- Une différence significative est exprimée par différentes lettres (a, b, c et d).

Résultats et Discussion

I. Effet de la poudre de racines de *Saussurea costus* sur le poids des souris et la consommation de l'aliment

I.1. Variation du poids

La **figure 13** illustre la courbe de l'évolution pondérale des différents groupes. Elle indique que dans le groupe (**Témoin**), le poids des animaux durant les 2 semaines est entre 32,14g, et 34,7g respectivement. Donc, il existe une augmentation non significative du poids des souris, avec $p>0,05$.

Aussi, Dans le groupe (**Cholestérol**), le poids des animaux est entre 35,9g, et 37,4g respectivement. Ces résultats montrent une augmentation non significative du poids des souris, avec $p>0,05$.

Par contre, dans le groupe (**Cholestérol + *Saussurea costus***), le poids durant les 2 semaines est entre 31g, et 29.2g respectivement. Ces résultats indiquent une diminution significative du poids des souris, avec $p<0,05$.

Enfin, dans le groupe (***Saussurea costus***), l'évolution du poids dans les 2 semaines est entre 29.24g, et 29.04g respectivement. Nous constatons une diminution significative du poids des souris, avec $p<0,05$.

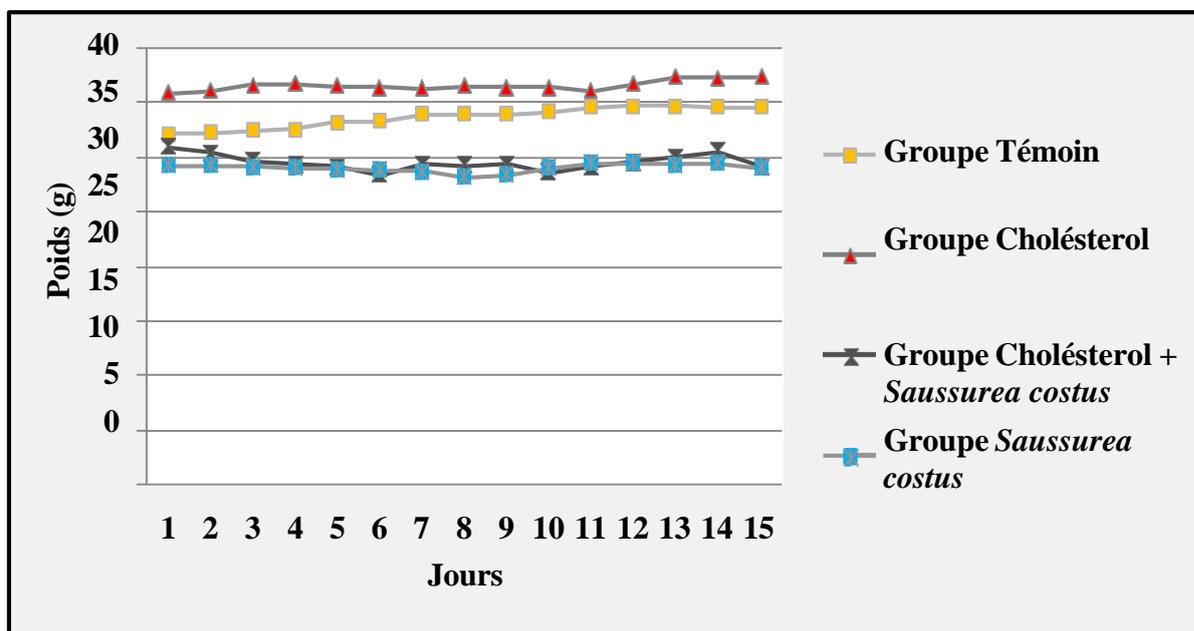


Figure 13 : Effet de la poudre de racines de *Saussurea costus* sur le poids des souris.

I.2. Consommation de l'aliment

Au cours du traitement, chez le groupe recevant le régime hypercholestérolémiant (**Cholestérol**) les ingesta sont plus élevés par rapport au groupe (**Témoin**), avec $p < 0,05$

En plus, pour le groupe (**Cholestérol + *Saussurea costus***), la consommation d'aliment de la première à la 2ème semaine est de 41g et 56.1g respectivement. Les données reflètent une augmentation significative, avec $p < 0,05$.

Enfin, le traitement par la poudre de racines de *Saussurea costus* induit une diminution significative de consommation d'aliment chez le groupe (*Saussurea costus*) par rapport au groupe (**Cholestérol**), avec $p < 0,05$ (**Figure 14**).

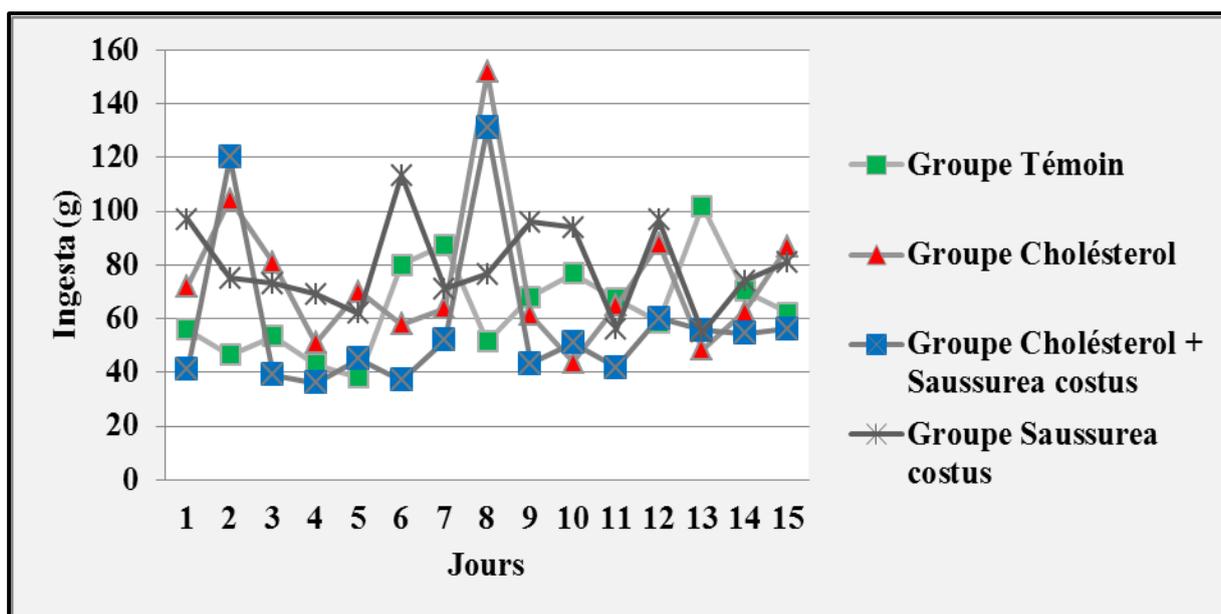


Figure 14 :Effet de la poudre de racines de *Saussurea costus* sur la consommation d'aliment.

II. Effet de la poudre de racines de *Punica granatum* sur le poids des souris et la consommation de l'aliment

II.1. Variation du poids

La **figure 15** illustre la courbe de l'évolution pondérale des différents groupes. Elle indique que dans le groupe (**Témoin**), le poids des animaux durant les 2 semaines est de 32,14g, et 34,7g respectivement. Donc, il existe une augmentation hautement significative du poids des souris, avec $p < 0,05$.

Aussi, dans le groupe (**Cholestérol**), le poids des animaux est de 35,9g, et 37,4g respectivement. Ces résultats montrent une augmentation significative du poids des souris, avec $p < 0,05$

En plus, dans le groupe (**Cholestérol+ *Punica granatum***), le poids durant les 2 semaines est de 30.12g et 31g respectivement. Ces résultats indiquent une augmentation significative du

poids des souris, avec $p < 0,05$.

Enfin, dans le groupe (*Punica granatum*), l'évolution du poids dans les 2 semaines est de 29.16g et 29.8g respectivement. Nous constatons une augmentation non significative du poids des souris, avec $p > 0,05$

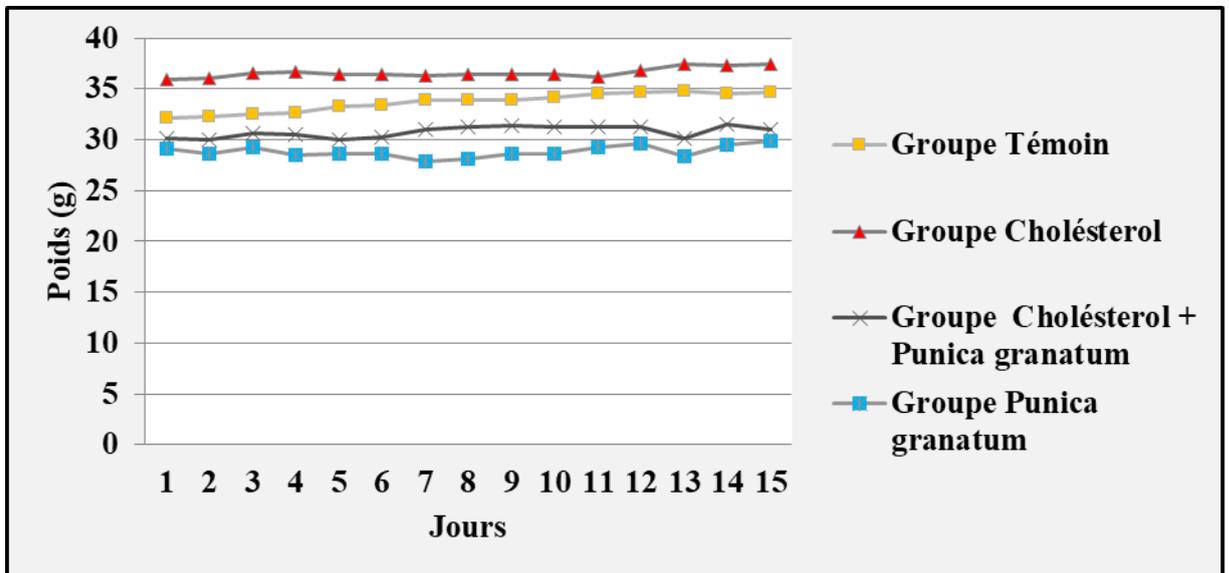


Figure 15: Effet de la poudre de l'écorce de *Punica granatum* sur le poids.

II.2. Consommation d'aliment

Dans les groupes (**Témoin**) et (**Cholestérol**), on constate une augmentation significative de la consommation d'aliment durant les 2 semaines, avec $p < 0,05$

En revanche, dans le groupe (**Cholestérol+ *Punica granatum***), la consommation d'aliment au cours des 2 semaines est de 70g et 35.7g respectivement. Ces résultats indiquent une diminution significative de la consommation d'aliment, avec $p < 0,05$

Enfin, dans le groupe (***Punica granatum***), la consommation d'aliment durant les 2 semaines est de 88g et 39g respectivement. Une diminution significative de la consommation d'aliment, avec $p < 0,05$ est constatée (**Figure 16**).

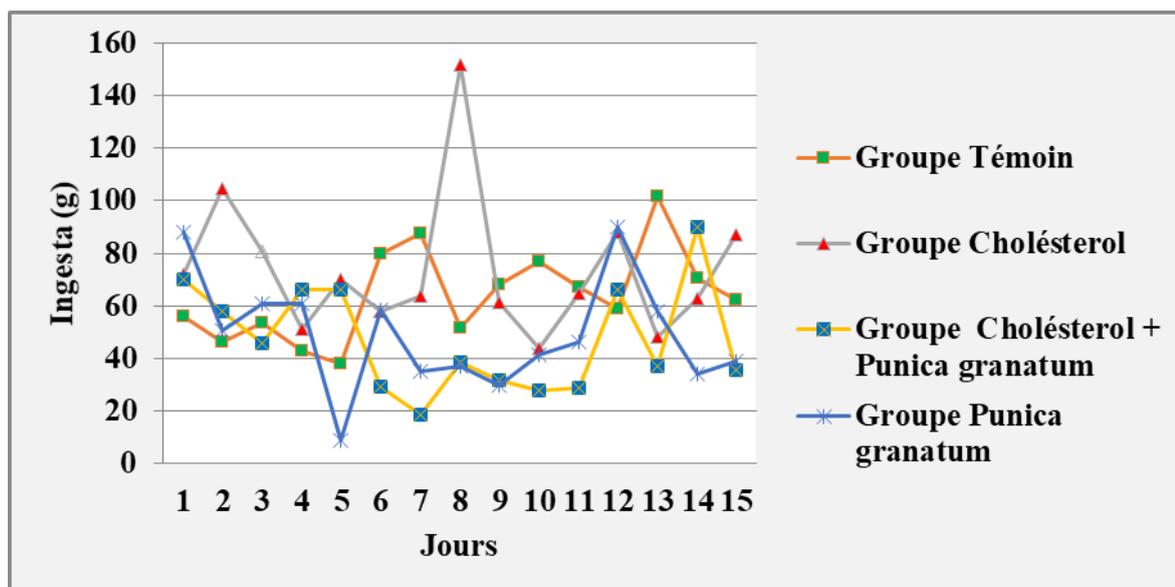


Figure 16: Effet de la poudre de l'écorce de *Punica granatum* sur la consommation d'aliment.

III. Discussion générale sur le poids et la consommation de l'aliment

Nos résultats sont comparables à la littérature, lorsque le régime induit une augmentation du poids causée par une hyperphagie chez les souris (**Kopelman, 2000**).

Les résultats de l'évaluation de l'effet des différents traitements sur l'évolution du poids des souris montrent, une diminution chez les groupes (*Saussurea costus*) et (**Cholestérol + Saussurea costus**) mais une augmentation significative des poids des souris dans les groupes (*Punica granatum*) et (**Cholestérol + Punica granatum**). Ces résultats vont en direction avec ceux publiés par **Zerizer et al., (2008)**, montrant une augmentation significative de poids chez des souris traités pendant 18 jours. Vu les résultats obtenus, on peut conclure une véritable relation entre le traitement et le poids des souris.

Concernant la consommation d'aliment, les résultats représentent une diminution significative dans tous les groupes, sauf dans le groupe (**Cholestérol + Saussurea costus**), révélant une augmentation significative. Ces résultats montrent une relation probable entre la poudre de racines de *Saussurea costus* et la poudre des écorces de *Punica granatum* et l'appétit des souris.

Les souris du groupe (**Témoin**) ont présenté un gain de poids corporel lié à une croissance normale des animaux. Les souris des groupes (*Saussurea costus*) et (*Punica granatum*), ont un gain de poids inférieur à celui des souris du groupe (**Témoin**) (mais avec $p > 0,05$); ce qui pourrait signifier que la poudre de racines de *Saussurea costus*, et la poudre des écorces de *Punica*

granatum à la dose de 150 mg/kg/jour réduirait légèrement la croissance des souris. Cette observation est en accord avec ceux de **Fehri et al., (1995)**.

La variation des poids corporels chez les souris des groupes (**Cholestérol + *Saussurea costus***) et (**Cholestérol + *Punica granatum***) pourrait être expliquée par le pouvoir de la poudre de racines de *Saussurea costus* et la poudre des écorces de *Punica granatum* à restaurer le stock en TG, grâce à l'amélioration de l'insulinosécrétion et de la glycémie (**Babu et al., 2007**). Nous pouvons donc déduire qu'il existe une relation entre l'hypercholestérolémie et le poids des souris (**Messaoudi, 2021**).

IV. Les paramètres biochimiques

❖ Cholestérol

Le groupe (**Cholestérol : $1,24 \pm 0,03$ g/L**) présente une augmentation significative du taux de cholestérol par rapport au groupe (**Témoin : $1,04 \pm 0,05$ g/L**). Les résultats montrent que le taux de cholestérol est significativement indifférent chez le groupe (**Témoin**) et le groupe de la plante (***Saussurea costus* : $1,10 \pm 0,04$ g/L**), mais il est significativement supérieur chez le groupe de la plante (***Punica granatum* : $1,19 \pm 0,09$ g/L**) par rapport au groupe (**Témoin**). Les groupes (**Cholestérol + *Saussurea costus* : $1,22 \pm 0,06$ g/L**) et (**Cholestérol + *Punica granatum* : $1,22 \pm 0,05$ g/L**) n'ont pas montré de différence significative du taux de cholestérol par rapport au groupe (**Cholestérol**).

Des taux statistiquement similaires ont été observés pour les deux groupes traités par la plante seule (***Punica granatum***) et (***Saussurea costus***), ainsi que pour les deux groupes combinés (**Cholestérol + *Punica granatum***) et (**Cholestérol + *Saussurea costus***) (**Figure 17**).

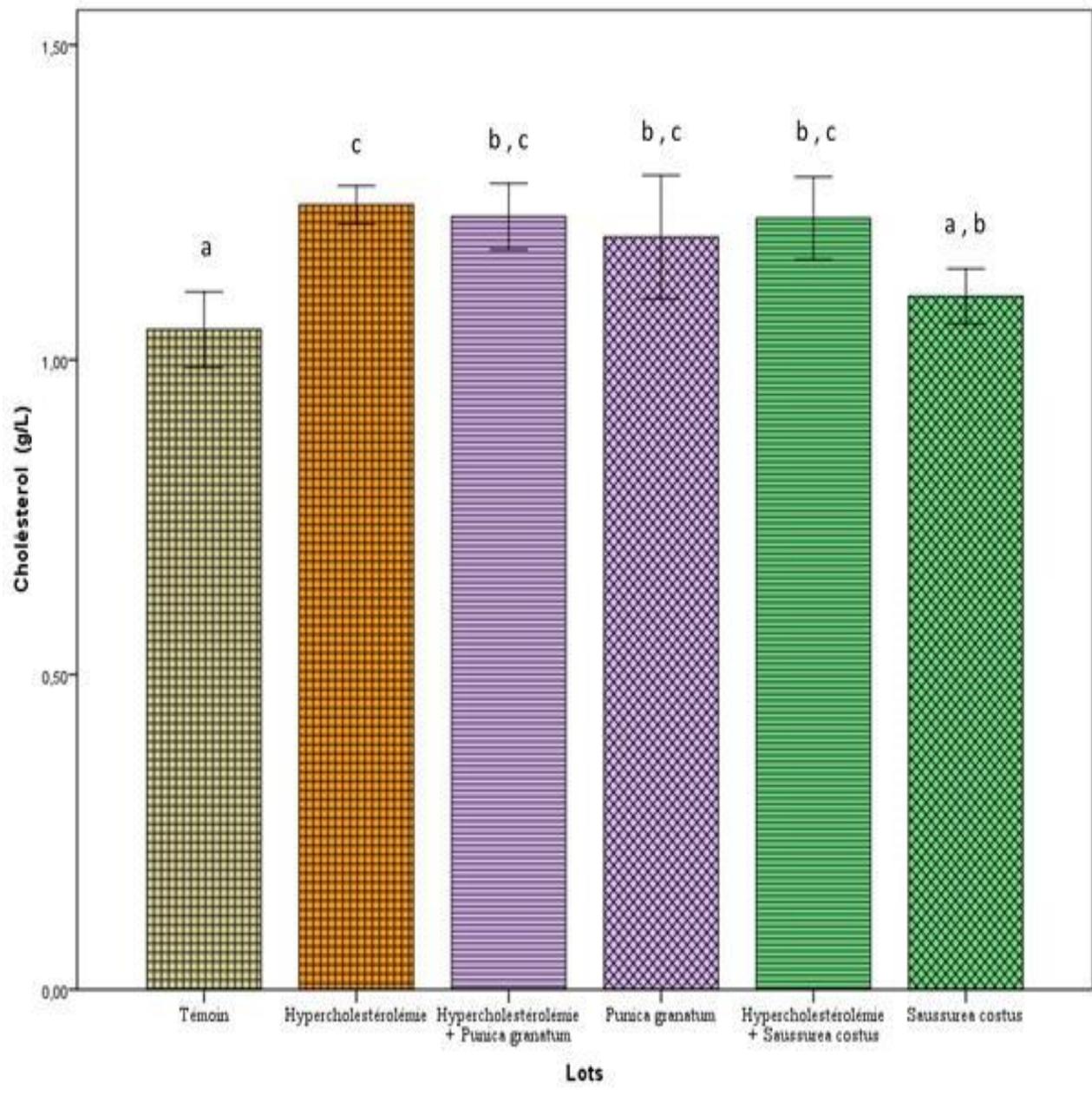


Figure 17 : Effets des plantes *Saussurea costus* et *Punica granatum* sur le taux de Cholestérol chez les souris hypercholestérolémies

(ANOVA a un Facteur et Tukey ; a, b et c sont significativement différents ($p < 0.05$) ; $n = 5$)

❖ TG

D'après les résultats de la **Figure 18**, aucune variation significative du taux de TG n'est constatée entre tous les groupes (**Témoin** : $1,1 \pm 0,94$ g/L), (**Cholestérol** : $1,19 \pm 0,53$ g/L), les deux groupes traités par la plantes seule (*Saussurea costus* : $1,21 \pm 0,59$ g/L) et (*Punica granatum* : $1,24 \pm 0,36$ g/L) et les deux groupes combinés (**Cholesterol + Saussurea costus** : $1,26 \pm 0,15$ g/L) et (**Cholesterol + Punica granatum** : $1,32 \pm 0,16$ g/L).

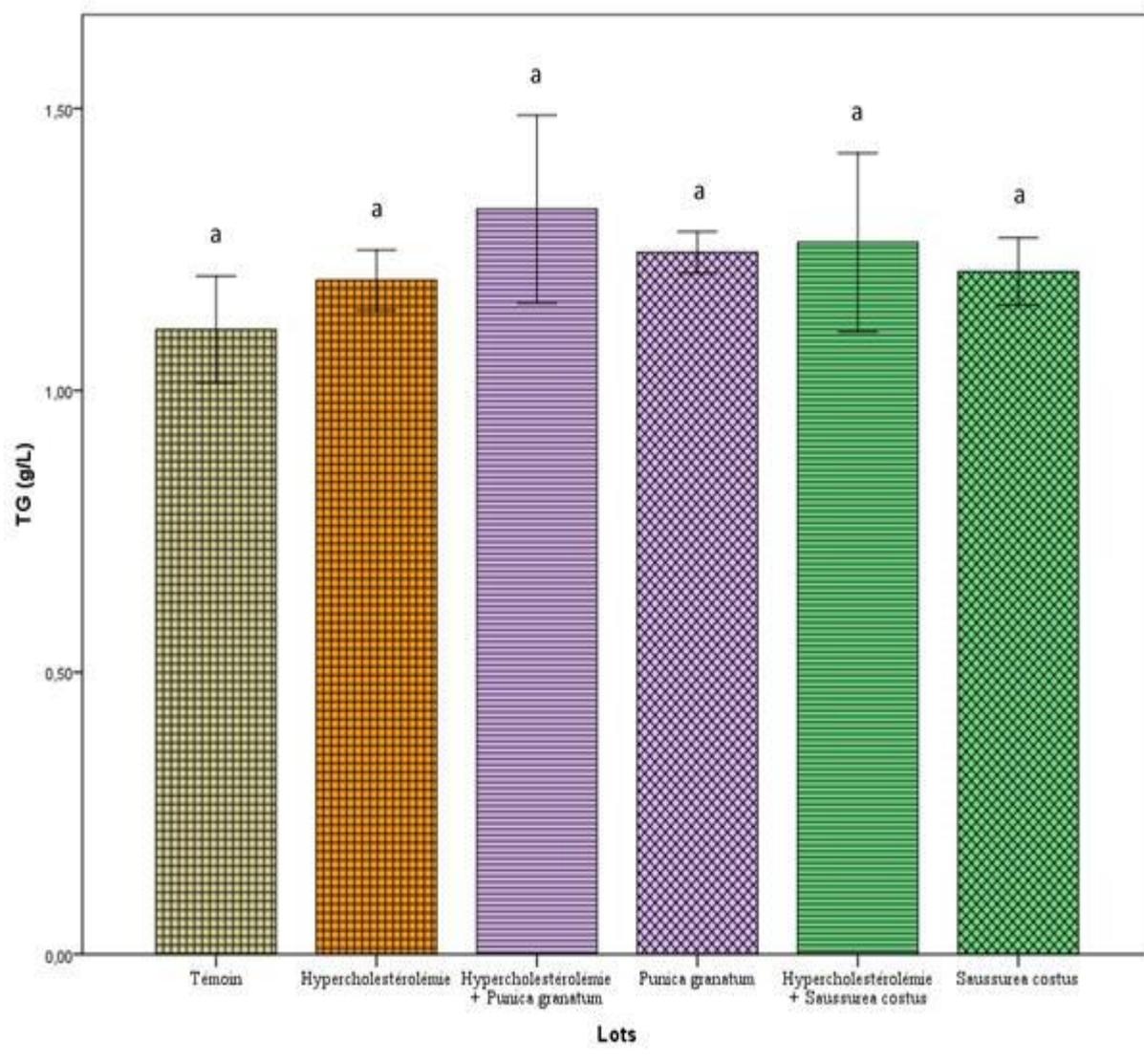


Figure 18: Effets des plantes *Saussurea costus* et *Punica granatum* sur le taux de TG chez les souris hypercholestérolémies.

(ANOVA a un Facteur et Tukey ; a est non-significativement différent ($p > 0.05$) ; $n = 5$)

❖ HDL

Aucune différence significative du taux de HDL a été constatée chez les groupes (**Cholestérol** : $0,85 \pm 0,02$ g/L), (**Saussurea costus** : $0,96 \pm 0,04$ g/L) et (**Punica granatum** : $0,94 \pm 0,06$ g/L) comparativement au groupe (**Témoin** : $0,92 \pm 0,05$ g/L).

On constate une augmentation significative du taux de HDL chez le groupe (**Cholestérol** + **Saussurea costus** : $0,97 \pm 0,04$ g/L) par rapport au groupe (**Cholestérol**), tandis que le taux de HDL chez le groupe (**Cholestérol** + **Punica granatum** : $0,9 \pm 0,04$ g/L) est indifférent au groupe (**Cholestérol**).

Les deux groupes traités par la plante seule (**Punica granatum**) et (**Saussurea costus**) ont montré des taux statistiquement similaires, ainsi que les deux groupes combinés (**Cholestérol** + **Punica granatum**) et (**Cholestérol** + **Saussurea costus**) (**Figure 19**).

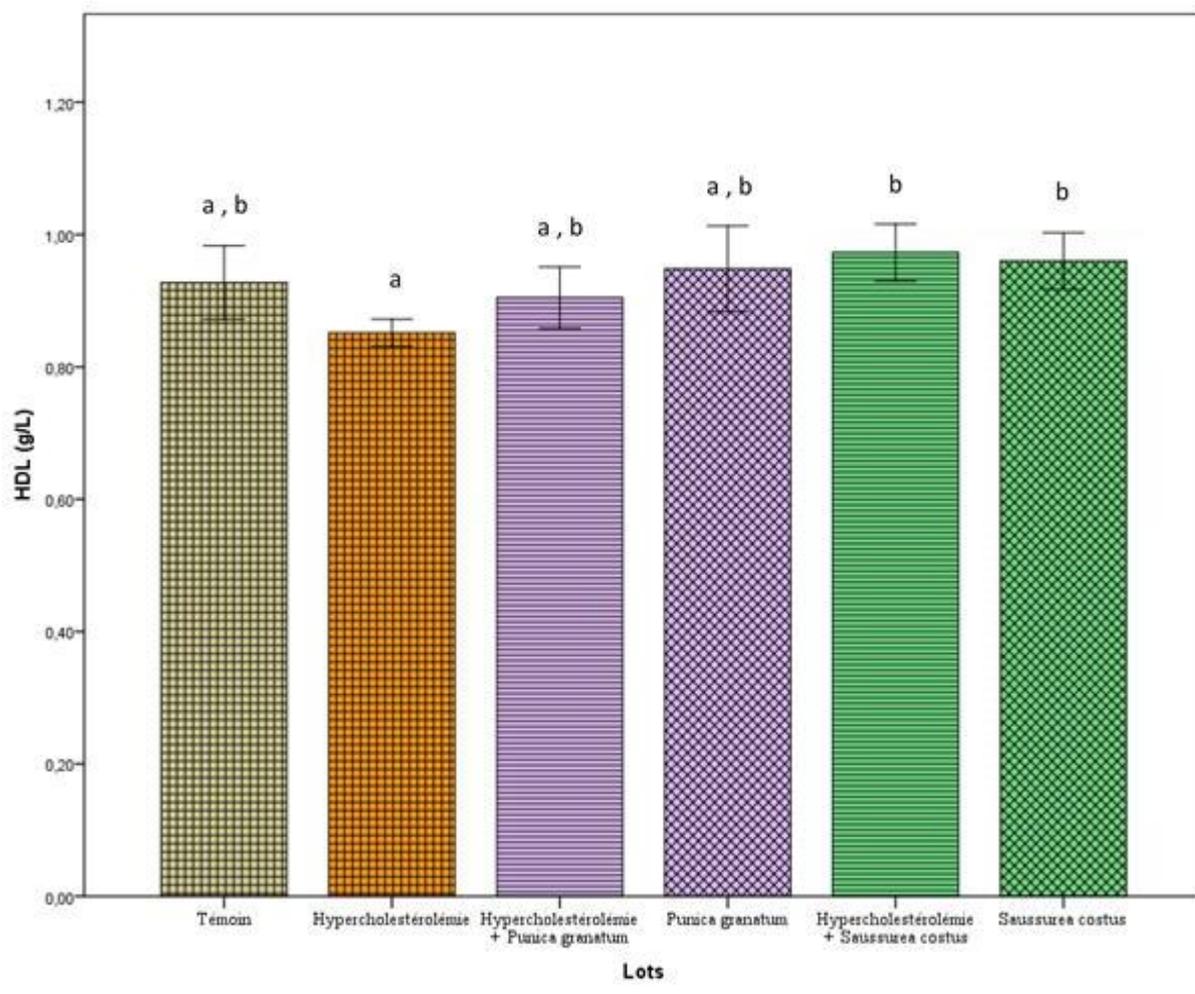


Figure 19: Effets des plantes *Saussurea costus* et *Punica granatum* sur le taux de HDL chez les souris hypercholestérolémies.

(ANOVA a un Facteur et Tukey ; a, b et c sont significativement différents ($p < 0,05$) ; $n = 5$)

❖ LDL

Le taux de LDL est comparable entre les groupes (**Cholestérol** : $0,04 \pm 0g/L$), (**Témoin** : $0,02 \pm 0g/L$), (**Saussurea costus** : $0,03 \pm 0g/L$) et (**Punica granatum** : $0,01 \pm 0g/L$) par rapport au groupe (**Témoin**). Une augmentation significative du taux de LDL est constatée chez le groupe (**cholestérol** + **Saussurea costus** : $0,07 \pm 0,01g/L$) en comparaison au groupe (**Cholestérol**), tandis qu'il n'y a aucune différence significative notée entre le groupe (**Cholestérol** + **Punica granatum** : $0,07 \pm 0,01g/L$) avec le groupe (**Cholestérol**).

D'après les résultats, on constate une augmentation significative du taux de LDL chez le groupe combiné (**Cholestérol** + **Saussurea costus**) comparativement à l'autre groupe combiné (**Cholestérol** + **Punica granatum**). Un taux statistiquement similaire a été observé pour les deux groupes traités par la plante (**Punica granatum**) et (**Saussurea costus**) (**Figure 20**).

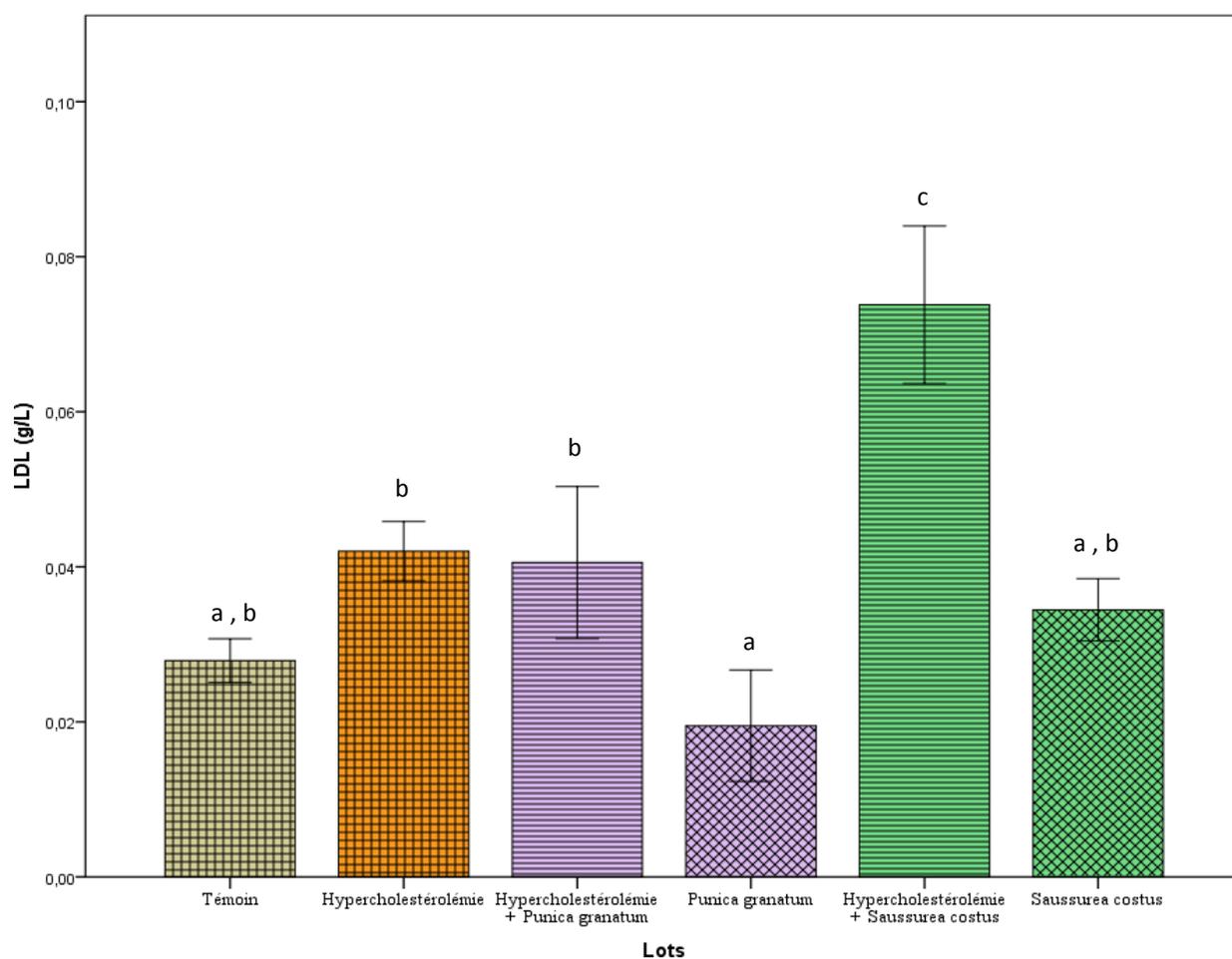


Figure 20: Effets des plantes *Saussurea costus* et *Punica granatum* sur le taux de LDL chez les souris hypercholestérolémies.

(ANOVA a un Facteur et Tukey ; a, b et c sont significativement différents ($p < 0.05$) ; $n = 5$)

❖ ASAT

Les résultats de la figure 21 indiquent une augmentation significative de taux d'ASAT chez le groupe (**Cholestérol** : $290,19 \pm 6$ UI/L) par rapport au groupe (**Témoin** : $243,86 \pm 4,26$ UI/L).

Une diminution significative du taux d'ASAT a été remarquée chez les groupes (*Punica granatum* : $209,75 \pm 6,07$ UI/L) et (*Saussurea costus* : $181,57 \pm 14,91$ UI/L) comparativement au groupe (**Témoin**).

On observe une diminution significative du taux d'ASAT chez les groupes (**Cholestérol + Punica granatum** : $237,5 \pm 21,14$ UI/L) et (**Cholestérol + Saussurea costus** : $219,74 \pm 15,28$ UI/L) par rapport au groupe (**Cholestérol**). Les deux groupes traités par la plante seule (*Punica granatum*) et (*Saussurea costus*) ont montré des taux statistiquement similaires, ainsi que les deux groupes combinés (**Cholestérol + Punica granatum**) et (**Cholestérol + Saussurea costus**).

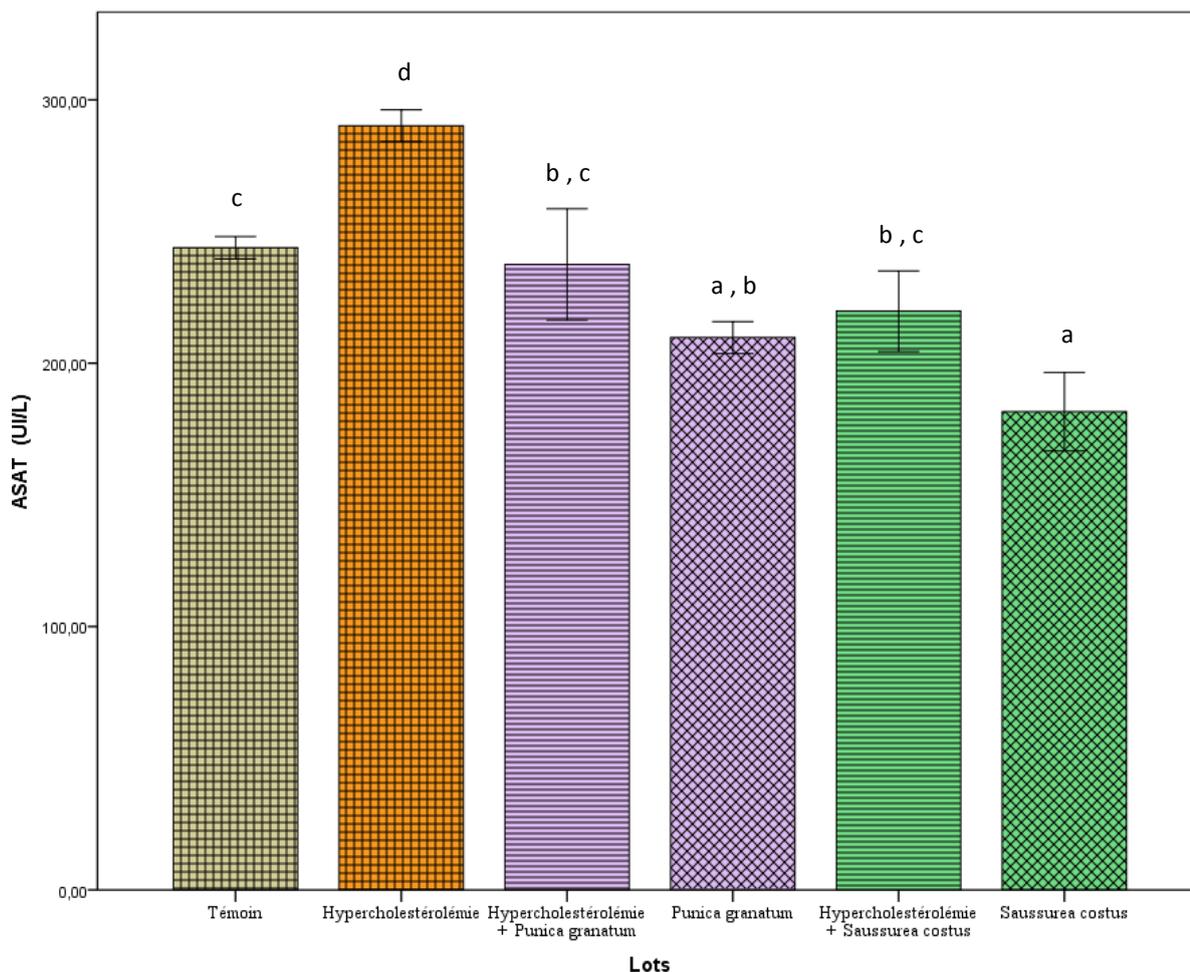


Figure 21 : Effets des plantes *Saussurea costus* et *Punica granatum* sur le taux d'ASAT chez les souris hypercholestérolémies

(ANOVA a un Facteur et Tukey ; a, b, c... sont significativement différents ($p < 0.05$) ; $n = 5$)

❖ ALAT

Les résultats (**Figure 22**) montre qu'il n'existe aucune différence significative du taux d'ALAT entre les groupes (**Témoin** : $38,23 \pm 0,96$ UI/L) et (**Cholestérol** : $43,10 \pm 1,19$ UI/L).

On remarque une diminution significative du taux d'ALAT chez le groupe (*Saussurea costus* : $32,53 \pm 1,39$ UI/L) par rapport le groupe (**Témoin**). Néanmoins, aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes (*Punica granatum* : $36,30 \pm 1,95$ UI/L) et (**Témoin**). Les données indiquent une diminution statistique du taux d'ALAT chez le groupe (**Cholestérol** + *Punica granatum* : $34,37 \pm 2,49$ UI/L) par rapport au groupe (**Cholestérol**). Cependant, une différence statistiquement non-significative du taux d'ALAT a été enregistré entre les groupes (**Cholestérol** + *Saussurea costus* : $38,08 \pm 4,44$ UI/L) par rapport au groupe (**Cholestérol**). Des taux comparables ont été révélés entre les deux groupes traités par la plante seule (*Punica granatum*) et (*Saussurea costus*) et les deux groupes combines.

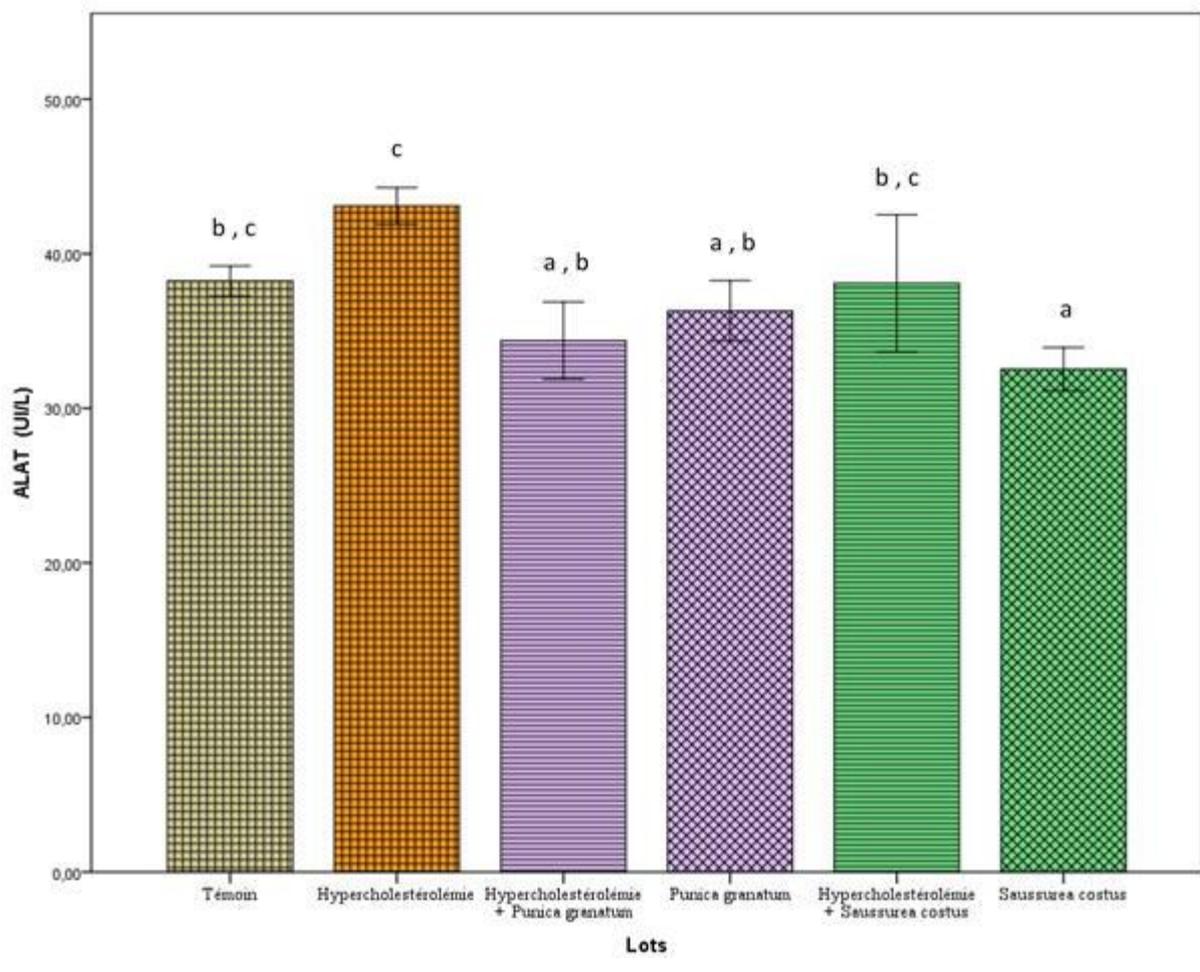


Figure 22 : Effets des plantes *Saussurea costus* et *Punica granatum* sur le taux de CRP chez les souris hypercholestérolémies.

(ANOVA a un Facteur et Tukey ; a, b et c sont significativement différents ($p < 0.05$) ; $n = 5$)

❖ CRP

Les dosages ont montré un taux de CRP statistiquement supérieur chez le groupe (**Cholestérol** : $0,05 \pm 0,01 \text{ mg/L}$) par rapport au groupe (**Témoin** : $0,01 \pm 0 \text{ mg/L}$). Aucune différence significative du taux de CRP n'a été observée chez les groupes (*Saussurea costus* : $0,01 \pm 0 \text{ mg/L}$) et (*Punica granatum* : $0,01 \pm 0 \text{ mg/L}$) comparativement au groupe (**Témoin**). Une diminution significative du taux de CRP chez les groupes (**Cholestérol** + *Saussurea costus* : $0,03 \pm 0 \text{ mg/L}$) et (**Cholestérol** + *Punica granatum* : $0,02 \pm 0,01 \text{ mg/L}$) est notée par rapport au groupe (**Cholestérol**). On a constaté des taux statistiquement comparables pour les deux groupes traités par la plante seule (*Punica granatum*) et (*Saussurea costus*) et pour les deux groupes combinés (**Cholestérol** + *Punica granatum*) et (**Cholestérol** + *Saussurea costus*) (Figure 23).

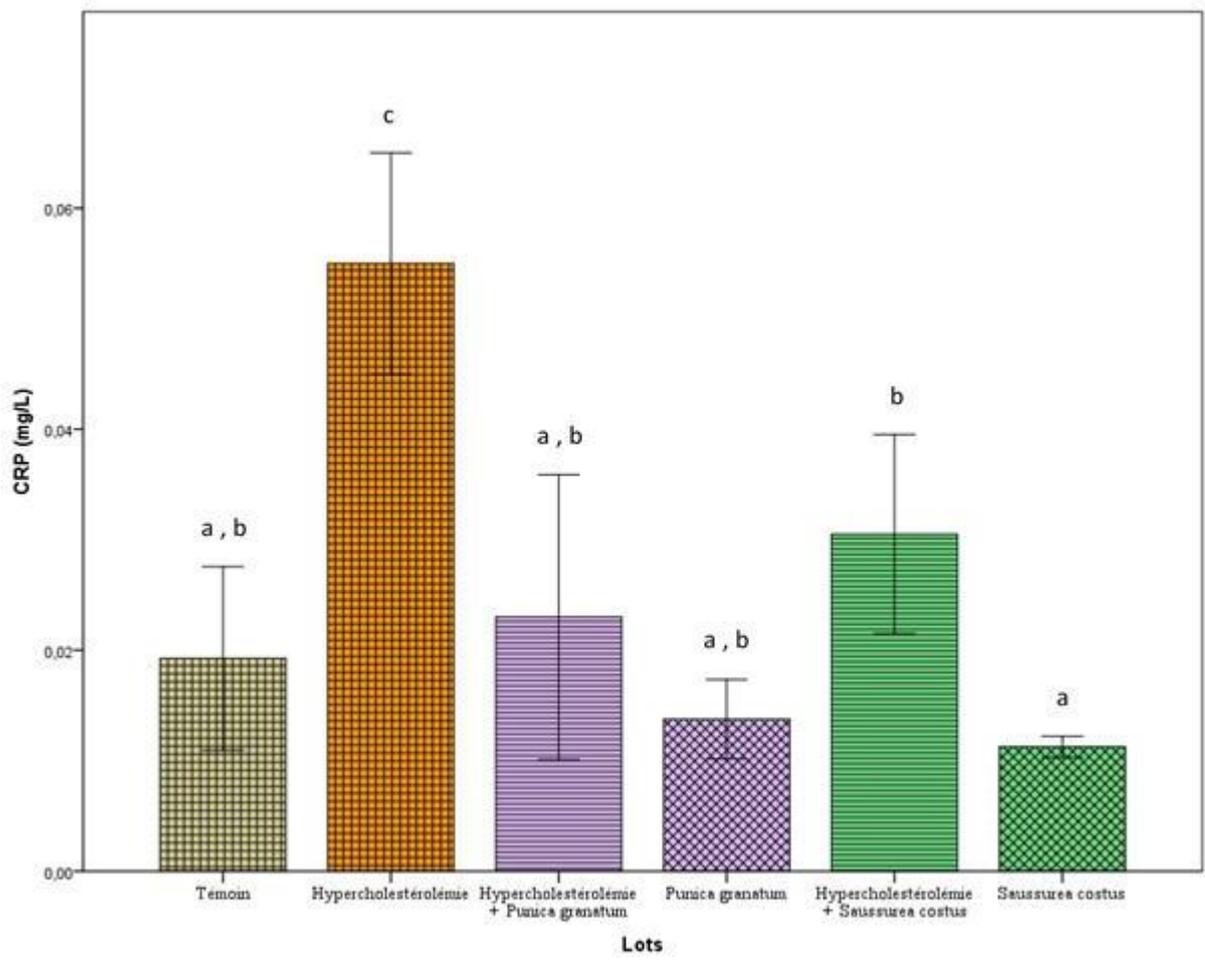


Figure 23: Effets des plantes *Saussurea costus* et *Punica granatum* sur le taux de CRP chez les souris hypercholestérolémies.

(ANOVA a un Facteur et Tukey ; a, b et c sont significativement différents ($p < 0.05$) ; $n = 5$)

V. Discussion générale des résultats des analyses biochimiques

D'après les figures 17, 18, 19 et 20, le traitement avec le cholestérol (450 mg/kg/jour) a révélé une élévation significative ($p < 0.05$) au niveau du cholestérol total et de LDL-c et non significative ($p > 0.05$) du TG. Par contre le cholestérol a causé une diminution non significative ($p > 0.05$) des taux sériques de HDL-c.

L'induction de l'hyperlipidémie a provoqué une augmentation hautement significative du taux des TG chez les souris du groupe (**Cholestérol**). En effet, le régime enrichi en cholestérol est responsable d'une élévation des TG sérique et hépatique (**Yang et al., 2006**).

L'induction de l'hyperlipidémie par le cholestérol a provoqué aussi une augmentation du niveau de LDL du lot (**Cholestérol**). L'excès de ce paramètre est la cause de l'athérosclérose (**Vergès, 2007**).

L'oxydation de LDL, a contribué à la formation des cellules spumeuses et, par conséquent inhibe la régression des macrophages provenant des plaques. L'augmentation des LDL semble être liée à leur peroxydation par les radicaux libres générés par le cholestérol car, cette peroxydation inhibe la reconnaissance des LDL oxydés par leurs récepteurs natifs et par conséquent, leur augmentation dans le plasma (**Laporte, 2000**). Nos résultats sont en accord avec l'étude de **Tselmin et al., (2013)** et différent de l'étude de **Amrane et al., (2012)**.

➤ Les résultats obtenus reflètent que les taux sériques du cholestérol et des TG ont été diminuée de façon non significative ($p > 0.05$) chez le groupe (*Saussurea costus*) (**Figures 17 et 18**). En outre, la poudre des racines de *Saussurea costus* a considérablement diminué les taux de LDL de façon significative ($p < 0.05$) (**Figure 20**). Par contre, la poudre des racines de *Saussurea costus* a considérablement augmenté les taux de HDL de façon non significative ($p > 0.05$) (**Figure 19**).

Les racines du *Saussurea costus* ont été largement utilisées dans la médecine traditionnelle pour traiter les maladies avec un syndrome inflammatoire tel que la gastrite, l'arthrite rhumatoïde, l'asthme et les bronchites ... (**Amara et al., 2017**).

Les racines de *Saussurea costus* contiennent plusieurs molécules biologiquement actives, y compris les terpènes, les lignanes, les phytosterols, les alcaloïdes, les anthraquinones etc. Cependant elles sont notamment riches en sesquiterpènes lactones et en flavonoïdes qui sont largement responsables des effets pharmaceutiques (**Zhang et al., 2014**).

Les flavonoïdes isolés du *Saussurea costus* comportent deux types : ceux avec un seul substituant glucosidique qui sont : la luteolin-7-O- β -D-glucoside, la rutine et l'apigenin-7-O- β -D-glucoside et ceux avec plusieurs substituants glucosidiques, et qui sont rares, tels que ceux qui

renferment 03 sucres en C3 (**Alaagib et al., 2015**).

Les terpènes représentent la classe la plus large et vaste de produits secondaires générés par cette plante (**Miller et al, 2005**).

- Nous avons constaté que l'effet antihyperlipidémique de la poudre de racines de *Saussurea costus* est significativement dominant par rapport à la poudre des écorces de *Punica granatum* (**Figures: 17 ; 18, 19 et 20**).

Le mécanisme exact dont lequel la poudre des racines de *Saussurea costus* est capable de réduire le cholestérol, les TG, le LDL et d'améliorer le HDL reste à clarifier. Par contre, la poudre des racines de *Saussurea costus* à effet hypocholestérolémique se rapporte à la teneur en flavonoïdes et triterpénoïdes (**Itoh et al., 2009**).

La poudre des racines de *Saussurea costus* contiennent à la fois des composés polyphénols et des flavonoïdes avec une forte propriété antioxydante, donc elles sont capables de réduire le cholestérol, les TG et le LDL-c. Il a également été suggéré que la poudre des racines de *Saussurea costus* a un effet hypolipidémiant (**Holubarsch et al., 2000**).

Nos résultats sont en accord avec les études de **Upadhyay et al., (1994)** qui ont montré une diminution des taux sériques de cholestérol, des TG et de LDL-c.

Comme les macrophages sont une source d'oxydants modifiant le LDL, il est important d'étudier plus en profondeur les divers mécanismes par lesquels l'oxydation est assurée par les monocytes/macrophages.

Les systèmes de défense antioxydants sont connus pour équilibrer les espèces réactives de l'oxygène (ERO) produites pendant le métabolisme normal. Cependant, l'excès de radicaux libres a été signalé dans plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, tels que l'hypercholestérolémie, écrasant ces systèmes et entraînant un stress oxydatif et une augmentation des niveaux d'oxygène (**Perona, et al., 2006**).

Notre étude confirme les résultats de **Shediwah et al., (2019)** qui ont montré que l'administration de l'extrait des racines de *Saussurea costus* pendant une période de 30 jours a entraîné une diminution significative du cholestérol total, des TG et de l'ASAT par rapport au groupe (**Cholestérol**).

La baisse des taux de Cholestérol, LDL, HDL et TG chez les souris obèses traités par la poudre des racines de *Saussurea costus* concorde avec les conclusions de (**Bavarva et al., 2008**).

- Nos résultats montrent que les taux sériques du cholestérol et de LDL ont diminué de façon significative ($p < 0.05$) chez le groupe (*Punica granatum*) (**Figure 17**) et (**Figure 20**). La poudre des écorces de *Punica granatum* a considérablement abaissé les taux des TG de façon non significative ($p > 0.05$) (**Figure 18**). Par contre, La poudre des écorces de *Punica*

granatum a considérablement augmenté les taux de HDL de façon non significative ($p>0.05$) (**Figure 19**).

Le grenadier contient des flavanols et des indole-amines comme la tryptamine, la sérotonine, ainsi que la mélatonine. En plus, sa teneur en composés phénoliques et surtout en anthocyanines, puissantes molécules antioxydantes, fournis au jus de grenade sa couleur brillante, augmente jusqu'à maturité du fruit et diminue après la pression du fruit.

L'écorce du fruit contient deux importants acides hydroxybenzoïques, l'acide gallique et l'acide ellagique. Elle renferme également des acides hydroxycinnamiques, des dérivés de flavones, des molécules de coloration jaune et des anthocyanidines, responsables de la couleur rouge des grenades. De nombreux ellagitanins sont aussi présents, tels que la punicaline, la punicalagine, la granatine A et la granatine B. Ces tanins représentent jusqu'à 28% de l'épiderme du fruit.

La pelletière pourrait aussi se trouver dans l'écorce de la grenade. En effet, la méthode de dosage des alcaloïdes est basée sur l'utilisation du réactif Dragendorff. Cette méthode répond positivement à la présence de pelletière (**Lansky et al., 2007**).

Il a été démontré que certains acides gras contenus dans la poudre des écorces de *Punica granatum* augmentent le HDL-c, ce qui est bénéfique pour la circulation sanguine humaine, tandis que les acides oléique et linoléique sont connus pour réduire le LDL-c, qui est le mauvais cholestérol (**Njuguna et al., 2014**).

Nos résultats ont montré que l'administration de la poudre des écorces de *Punica granatum* a provoqué une augmentation liée à la dose de la concentration de HDL-c.

Cependant, nos résultats ont révélé que l'administration de la poudre des écorces de *Punica granatum* a provoqué une diminution non significative liée à la dose des niveaux de LDL-c. Cela peut indiquer le fait probable que des doses élevées de la poudre des écorces de *Punica granatum* peuvent être bénéfiques, en ce qui concerne la capacité d'abaissement du LDL-c.

Nos résultats corroborent l'étude de **Rosenblat et Hayek., (2006)** qui ont constaté que le jus concentré des écorces de *Punica granatum* a diminué l'absorption et augmente l'excrétion fécale du cholestérol et réduit significativement le taux total de cholestérol et du LDL cholestérol en améliorant les ratios total/HDL et LDL/HDL cholestérol.

L'activité protectrice des polyphénols apportée par l'alimentation contre les maladies cardio-vasculaires est due à leur capacité à inhiber l'oxydation des LDL, la formation des macrophages et l'athérosclérose (**Aviram et al., 2002**).

Les polyphénols de *Punica granatum* protègent les LDL contre l'oxydation à médiation cellulaire via deux mécanismes qui mettent en jeu une interaction directe des polyphénols avec

la lipoprotéine et/ou une action indirecte liée à l'accumulation des polyphénols dans les macrophages artériels. Il a ainsi été démontré que les polyphénols de grenade inhibent l'oxydation des LDL en détruisant les ERO et ERA .

Par ailleurs, les polyphénols de *Punica granatum* augmentent l'activité paraoxonase sérique, ce qui entraîne l'hydrolyse des peroxydes lipidiques dans les lipoprotéines oxydées et dans les lésions athérosclérotiques. Ces propriétés antioxydantes et antiathérogènes des polyphénols de grenade ont été démontrées *in vitro* ainsi qu'*in vivo* chez l'être humain et chez la souris athérosclérotique déficiente en apolipoprotéine E (**Aviram et al., 2002**).

Dans une étude comparative de l'extrait de l'écorce de grenade avec l'extrait de la pulpe, les résultats ont montré que l'extrait de l'écorce a une capacité antioxydante nettement plus élevée que l'extrait de pulpe en piégeage ou prévention contre l'anion superoxyde, les radicaux hydroxyle et peroxyde, ainsi que l'inhibition des LDL induite par l'oxydation de CuSO₄ (**Soni et al., 2012**).

Nos résultats sont en accord avec celles d'**Ahmed et al., (2017)** qui ont constaté que l'administration orale d'extrait des écorces de *Punica granatum* (200 mg/kg/jour) a significativement rétabli les niveaux de TC, de TG, de LDL-c et de HDL-c chez les rats diabétiques vers la normale par rapport aux rats traités au Gliclazide. De plus, la diminution marquée par la poudre des écorces de *Punica granatum* a révélé son activité en tant qu'agent anti-hyperlipidémique.

L'amélioration du profil lipidique peut être due à la présence de composés phénoliques tels que la rutine, qui améliorent l'insulino-sécrétion et augmentent l'absorption périphérique de glucose, ainsi qu'une réduction significative du glucose intestinal et des absorptions de cholestérol décrites par (**Ahmad et al., 2017**). De plus, l'antirrhinine possède une activité hypolipidémiant grâce à l'inhibition de la digestion et de l'absorption des lipides intestinaux. De plus, l'apigénine, la quercétine et la génistéine sont également connues pour leurs activités antihyperlipidémiques. Grâce à l'effet de piégeage des radicaux libres et à la régulation des défenses anti-oxydantes des cellules β pancréatiques.

Nos résultats suggèrent que la fraction bioactive *Punica granatum* exerce une action hypolipidémiant ainsi qu'antipotentiel athérogène et peut être bénéfique pour réduire l'incidence de l'athérosclérose et diminuer le risque de complications cardiovasculaires (**Lee, 2006**).

Les résultats actuels sont conformes à ceux de **Salwe et al., (2015)** qui a signalé les activités hypolipédiques antidiabétiques et anti-oxydantes des extraits hydroalcooliques de feuilles de grenade comestibles chez des rats diabétiques induits par la streptozotocine (STZ) en

diminuant la glycémie. L'étude phytochimique de la fraction *Punica granatum* a conduit à isoler des composés phénoliques qui peuvent contribuer à ses activités anti- hyperglycémiantes, anti-oxydantes et anti-hyperlipidiques.

❖ **Transaminases ASAT et ALAT**

Il est connu que l'ASAT est retrouvée à des concentrations élevées dans les cellules du foie. L'ALAT est localisée uniquement dans le cytosol, sa concentration dans les tissus non hépatiques est très faible et elle est, dans ces cas, confinée au cytoplasme. La forte élévation de sa concentration sérique est relativement spécifique d'une atteinte de l'hépatocyte (**Wang et al., 2011**).

Les résultats obtenus indiquent une augmentation significative ($p < 0,05$) de l'activité sérique de l'ASAT (**Figure 21**) et non significative ($p > 0,05$) de l'ALAT chez le groupe (**Cholestérol**) par rapport aux autres groupes (**Figure 22**)

Le régime hyperlipidémique augmente le niveau des lipides hépatiques. Cette accumulation excessive de lipides a dépassé la capacité de la mitochondrie à les oxyder, et la voie de l'oxydation microsomale des acides gras à chaîne longue (AGCL), normalement mineure, prend alors le relais pour oxyder les lipides en excès (**Robertson et al., 2001**).

En raison des dommages aux cellules hépatiques, le taux de synthèse des protéines est réduit, ce qui entraîne de faibles niveaux de protéines plasmatiques dans le groupe (**Cholestérol**) (**Chaturvedi et al., 2014**).

➤ Dans notre travail, la consommation de la poudre des racines de *Saussurea costus* a diminué l'activité sérique des transaminases ASAT et ALAT de façon significative ($p < 0,05$) (**Figures 21 et 22**).

Cet effet pourra être expliqué par la présence des flavonoïdes, triterpénoïdes, saponines et alcaloïdes dans notre poudre et qui sont connus par leur activité hépatoprotectrice. La présence de flavonoïdes dans la poudre des racines de *Saussurea costus* peut être responsable de son activité antioxydante et donc hépatoprotectrice (**Anusha et al., 2011**).

Les recherches indiquent que l'extrait de racine de *Saussurea costus* réduit l'activité hépatotoxique. Des extraits aqueux et méthanoliques de racine de *Saussurea costus* ont été étudiés pour leur activité hépatotoxique contre la D-galactosamine (D-GalN) et l'hépatite induite par les lipopolysaccharides (LPS) chez les souris. Le prétraitement de souris avec différentes doses de *Saussurea costus* a entraîné une augmentation des niveaux de créatinine dans le plasma en fonction de la dose et des niveaux d'ASAT et d'ALAT. Cependant que le post-traitement a entraîné une diminution limitée des dommages hépatiques causés par le D-GalN et le LPS (**Yaesh et al., 2010**).

L'ALAT et l'ASAT, sont des indices du degré d'endommagement de la membrane cellulaire et sont couramment utilisés comme biomarqueurs de l'infection du foie, ont suscité un intérêt renouvelé pour leur rôle dans la détermination du potentiel toxique des lipides dans le foie (Al-Naqeeb, 2005).

➤ L'analyse des résultats obtenues reflète que l'activité sérique de l'ASAT et de l'ALAT a diminuée de façon très hautement significative ($p < 0.05$) chez le groupe (*Saussurea costus*) comparé au groupe (*Punica granatum*) (Figure 21) et (Figure 22).

Nos résultats sont en accord avec ceux de Verma, et Khosa, (2009) qui ont signalé que l'extrait des racines de *Saussurea costus* (500 mg/kg de poids corporel) a des effets hépatoprotecteurs chez les rats.

Ceci a été attribué à la teneur riche en glycosides et en saponines stéroïdiennes dans les racines de *Saussurea costus*. Comme le montre notre étude, la poudre de des racines de *Saussurea* à une dose de 150 mg/kg/jour peut prévenir les fuites d'enzymes hépatiques et restaurer l'activité des variables enzymatiques.

Ces résultats sont en accord avec ceux de Shediwah et al., (2019) qui ont constaté que le prétraitement par l'extrait des racines de *Saussurea costus* pendant une période de 30 jours a entraîné une diminution significative de l'ASAT et l'ALAT par rapport au groupe (Cholestérol).

➤ D'après les résultats obtenus, l'administration de la poudre des écorces de *Punica granatum* a diminuée de façon significative ($p < 0.05$) le taux des transaminases chez le groupe (*Punica granatum*) par rapport au groupe (Cholestérol + *Punica granatum*) (Figure 21) et (Figure 22).

Dans cette étude, la diminution des transaminases chez le groupe (*Punica granatum*) peut être due à une diminution d'apport des acides aminés en conséquence d'amélioration du système de défense contre la protéolyse, ou par une diminution de ces enzymes. Ceci être aussi expliqué par la réduction de processus de la néoglucogenèse, qui nécessite l'intervention de l'ASAT et l'ALAT (Derouiche et al., 2013).

Les faibles activités observées de l'ALAT et de l'ASAT chez les souris nourris à la poudre des écorces de *Punica granatum* pourraient résulter du rôle possible des composés phénoliques dans le maintien de l'intégrité cellulaire (Oluba et al., 2008).

La diminution des taux sériques de l'ASAT et l'ALAT a confirmé que la poudre des écorces de *Punica granatum* a la capacité de stabiliser les membranes des cellules hépatiques, empêcher la fuite des enzymes et de prévenir la production de radicaux libres et les neutraliser. La diminution des taux sériques des enzymes hépatiques par la consommation de la poudre des écorces de *Punica granatum* est un bon indicateur de l'activité hépatoprotectrice de grenade.

Nos résultats sont conformes avec les travaux de **Wei et al., (2015)** qui ont confirmé que l'extrait d'écorce de grenade a des propriétés protectrices contre la fibrose hépatique induite par CCl₄, dont ses mécanismes pourraient être associés à leur activité antioxydante.

Des études histopathologiques sur le foie indiquent que l'extrait méthanolique de l'écorce est capable d'améliorer / maintenir l'activité des enzymes hépatiques impliquées dans la lutte contre (ERO). En outre, la consommation des écorces de *Punica granatum* offre une protection contre la toxicité de tétrachlorure de carbone CCl₄ (**Murthy et al., 2002**).

Ces résultats sont en accord avec ceux de **Sadeghipour et al., (2014)** et **Hasona et al., (2016)**, qui ont observé que l'extrait des écorces de *Punica granatum* a diminué le LDL sérique, l'ASAT, et l'ALAT chez les rats obèses et a protégé les dommages du foie, y compris la modification de la graisse dans l'hépatocyte.

❖ CRP

L'analyse des données révèle une augmentation significative ($p < 0,05$) des taux sériques de la CRP chez le groupe (**Cholestérol**) par rapport aux autres groupes (**Figure 23**). Nos résultats confirment ceux de **Zerbato, (2009)**, qui indiquent que la CRP est caractérisé par une augmentation rapide de sa concentration dans le sérum pendant la phase inflammatoire.

➤ Nos résultats ont montré que les taux sériques de la CRP ont baissé de façon significative ($p < 0,05$) chez le groupe (*Saussurea costus*) comparé au groupe (**Cholestérol + Saussurea costus**) (**Figure 23**).

Les effets anti-inflammatoires observés de la poudre des racines de *Saussurea costus* peuvent être attribués à la régulation négative de l'expression de la cyclooxygénase 2 (COX-2), TNF- α , IL-1 β et IL-6 dans la lignée cellulaire de macrophages murins RAW 264.7 stimulées par LPS (**Li et Wang, 2011**). Cette constatation est appuyée par une expression de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) réduite, des niveaux de COX-2 régulée et une diminution de la peroxydation lipidique (**Vijayan et al., 2012**).

De plus, le mécanisme anti-inflammatoire a également montré que l'activité de la poudre des racines de *Saussurea costus* était étroitement liée à l'inhibition de l'infiltration des leucocytes péritonéaux (**Wang et al., 2013**).

Le costunolide et la déhydrocostus lactone ont été isolés à partir d'un extrait de *Saussurea costus* comme inhibiteurs de l'activité de destruction des lymphocytes T cytotoxiques. Le costunolide a inhibé l'activité de destruction de ces derniers en empêchant l'augmentation de la phosphorylation de la tyrosine en réponse à la réticulation des récepteurs des lymphocytes T (**Taniguchi et al., 1995**).

Jin et al., (2000) ont constaté que l'action inhibitrice sur l'expression du gène inductible

d'oxyde nitrique synthase (iNOS) entraîne la suppression de la production de NO. L'inactivation de NF-kappa B et de ces lactones peut agir comme inhibiteurs pharmacologiques de l'activation de NF-kappa B.

Cho et al., (2000) ont montré que la cynaropicrine peut participer à la réponse inflammatoire en inhibant la production de médiateurs inflammatoires et la prolifération des lymphocytes et son effet inhibiteur se fait par la conjugaison avec des groupes sulfhydryles de protéines cibles.

➤ La poudre des racines de *Saussurea costus* a considérablement diminué les taux sériques de la CRP d'une façon plus importante que la poudre des écorces de *Punica granatum* (**Figure 23**).

Notre étude confirme les résultats de (**Matsuda et al., 2003**) qui ont constaté que l'extrait méthanolique des racines de *Saussurea costus* a inhibé la production d'oxyde nitrique dans le lipopolysaccharide macrophages activés chez les souris.

Les saussureamines A et B en plus du costunolide et du déhydroocostus lactone n'inhibaient pas l'activité enzymatique de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS), mais inhibaient à la fois l'induction de l'iNOS et l'activation de la NF-kappa B conformément à l'induction de la protéine de choc thermique.

➤ D'après les résultats obtenus, l'administration de la poudre des écorces de *Punica granatum* a diminuée de façon non significative ($p > 0.05$) le taux de la CRP chez le groupe (*Punica granatum*) et chez le groupe (Cholestérol + *Punica granatum*) (**Figure 23**).

La grenade, riche en polyphénols, paraît donc capable d'induire la synthèse d'un vasodilatateur, le monoxyde d'azote (NO), au niveau de zones de cisaillement induit par la présence de plaques d'athérome. La pression sanguine exercée sur ces plaques d'athérome se voit donc diminuée, réduisant ainsi le risque de décrochement ou d'ulcération de la plaque, première étape d'une thrombose (**Elodie, 2009**).

Dans les composés phénoliques de la poudre des écorces de *Punica granatum*, y compris les flavonoïdes, les caroténoïdes et les triterpénoïdes, il y a des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes qui rendent le fruit bénéfique pour la santé (**Tlili et al., 2011**). Ces agents anti-inflammatoires ne neutralisent pas l'activité des ERS mais neutralisent l'activité ERA (**Abdelwahab et al., 2011**).

Certaines études rapportent que l'écorce, les racines, les feuilles, les fleurs et le tronc ont des effets médicinaux bénéfiques sur certaines pathologies, principalement dans la prévention et le traitement du cancer par l'inhibition des facteurs pro-inflammatoires et les initiateurs de la tumeur et réduisent également la prolifération cellulaire, les MCV (effet anti-athérogène)

(Akpinar-Bayizit et al., 2012).

Punica granatum peut efficacement interdire la production de prostaglandine ou de leucotriène par inhibition des enzymes eicosanoïdes de la cycloxygénase et de la lipoxygénase de sorte qu'elle peut augmenter l'application de l'huile ou de ses dérivés comme substances anti-inflammatoires internes ou externes (Schubert et al., 1999).

L'analyse de la production de prostaglandine E2, d'oxyde nitrique et de TNF α dans les macrophages RAW 264.7, ainsi que celle du TNF α dans les lymphocytes humains, a indiqué une réduction de tous les médiateurs (Escandell et al., 2007).

Les troubles inflammatoires sont dus à la production excessive de médiateurs pro-inflammatoires tels que TNF α , GM-CSF, IL-1, IL-6, IL-8, leukotriene B4 et PAF, l'activité des cellules inflammatoires telles que les neutrophiles, les monocytes et les macrophages, et la production excessive d'espèces réactives d'oxygène. L'extrait aqueux des écorces de grenade est largement utilisé pour traiter les troubles de l'inflammation, les ulcères et les infections (Bachoual et al., 2011).

L'étude *in vitro* de Bachoual et al. (2011) a prouvé que l'extrait aqueux des écorces de grenade n'a eu aucun effet sur les concentrations de superoxyde (O $_2$ \cdot^-) ou de peroxyde d'hydrogène (H $_2$ O $_2$), mais il a fortement inhibé l'activité de la myéloperoxydase.

Ces résultats suggèrent que la poudre des écorces de grenade inhibe directement une cible commune finale comme la NADPH oxydase ou la myéloperoxydase, ou qu'elle récupère la ERO. L'effet inhibiteur de la poudre des écorces de grenade sur l'activité du myéloperoxydase pourrait ainsi expliquer son action anti-inflammatoire *in vivo*.

Une étude d'un groupes de chercheurs a montré que l'administration de l'extrait de *Punica granatum* (6 mg/ jour/souris) durant 4 semaines réduit la cholestérolémie (cholestérol total et LDL), et réduit l'expression de gènes inflammatoires (COX-2 et les interleukines 1b et 6) dans le colon et le tissu adipeux viscéral. Ces résultats assurent l'importance de la consommation d'extrait de grenade riche en polyphénols dans le contrôle des troubles métaboliques et inflammatoires associés à l'obésité (Neyrink et al., 2013).

Nos résultats confirment les travaux de Boulacel et Dadouche (2020) sur les échantillons de *Punica granatum* qui ont constaté la richesse d'extrait d'écorce de *Punica granatum* en composés phénoliques bioactifs douées d'un potentiel antioxydant important ce qui explique le bon effet gastro-protecteur.

A cet effet antioxydant d'extrait de *Punica granatum* s'ajoute ses propriétés anti-inflammatoires suite à une inhibition de la production de modulateurs inflammatoires de l'organisme tels que les cytokinines, TNF α , et une diminution des dommages hépatiques.

Conclusion

Conclusion

L'hypercholestérolémie est diagnostiquée en déterminant le taux de cholestérol dans le sang et le taux de triglycérides. Elle n'est pas une maladie en soi mais un facteur de risque, c'est pourquoi le traitement vise à éviter les séquelles. Outre un changement de mode de vie et d'habitudes alimentaires, des médicaments hypocholestérolémiants constituent un aspect important du traitement.

La phytothérapie fait partie des médecines parallèles, ce qui nous a mené à explorer l'effet thérapeutique de poudre de *Saussurea costus* et de poudre de *Punica granatum* sur les anomalies causées par la dose élevée du cholestérol chez des souris *Mus musculus*.

Toutes ces anomalies ont été plus ou moins corrigées par la poudre de *Saussurea costus* et la poudre de *Punica granatum* mais malheureusement, avec une moindre efficacité ; cela peut être expliqué par l'insuffisance de dose administrée aux animaux. Donc, l'ingestion de ces plantes semble avoir un intérêt dans la prévention des MCV (hypercholestérolémie).

À la lumière de ces résultats très intéressants, on voit comme perspectives d'avenir :

- Pour mieux évaluer le pouvoir thérapeutique de poudre de *Saussurea costus* et la poudre de *Punica granatum* on cherche l'efficacité de ses molécules bioactives *in vivo* et *in vitro* en développant des essais de culture cellulaire pour comparer les résultats et réfléchir à la préparation de substances thérapeutiques plus efficaces.
- Déterminer la quantité efficace et exacte de la poudre de *Saussurea costus* et de la poudre de *Punica granatum* en l'associant avec la supplémentation de différents types d'antioxydants d'origines végétales (fruits et légumes), comme moyen de lutte contre les complications associées à l'obésité.

Références bibliographiques

- **Azira, H., Ait-Ali Yahiya, M., Kerboudj, A. (2019).** Prévalence de l'hypercholestérolémie dans la région de BLIDA. *Mémoire de Master en Biochimie* ; 1-16.
- **Alaoui, L. (2019).** Le cholestérol : Bon ou mauvais ?. *Revue Marocaine Des Sciences Agronomiques* ; 1(3) : 498-501.
- **Al-Naqeeb, G. N. (2005).** *Nutrient composition and hypocholesterolemic effect of "black Seeds"(Nigella sativa L.) and its oil* (Doctoral dissertation, Universiti Putra Malaysia).
- **Amara, U., Khan, A., Laraib, S., Wali, R., Sarwar, U., et al., (2017).** Conservation status and therapeutic potential of *Saussurea lappa*: An overview. *American Journal of Plant Sciences*, 8(03), 602.
- **Amrane M., Houcher Z., Begag S., Bakhouch H., Benlatreche C., et al. (2012).** Influence of retinopathy on plasma concentrations of totalhomocysteine and other biochemical parameters in Algerian patients with type 2 diabetes mellitus. *Pteridines*, 23(1): 96-103.
- **Anusha M., Venkateswarlu M., Prabhakaran V., Shareen TAJ S., Pushpa Kumari B. et al. (2011).** Hepatoprotective activity of aqueous extract of *Portulaca oleracea* in combination with lycopene in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 43(5): 563-567.
- **Aviram, M., Dornfeld, L., Kaplan, M., Coleman, R., Gaitini, D., et al., (2002).** Pomegranate juice flavonoids inhibit low-density lipoprotein oxidation and cardiovascular diseases: studies in atherosclerotic mice and in humans. *Drugs under experimental and clinical Research*, 28(2-3), 49-62.
- **Al Fadal, S. (2023).** Is Indian Costus Effective Against the SARS-CoV-2 Virus? *Qeios*, 1-3
- **Ali, S. I., Venkatesalu, V. (2022).** Botany, traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties of *Saussurea costus* – An endangered plant from Himalaya- A review. *Phytochemistry Letters*, 47, 140-155.
- **Al-Zayadi, Z. A., Shanan, H. K., Akool, A. S. K. (2023).** Evaluation of the Anticancer Effect of *Saussurea costus* Root Extract Against Induced Hepatic and Renal Cancer in White Mice : A Histopathological Study. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 11(7).
- **Attallah, N. G. M., Kabbash, A., Negm, W. A., et al. (2023).** Protective Potential of

Saussurea costus (Falc.) Lipsch. Roots against Cyclophosphamide-Induced Pulmonary Injury in Rats and Its in Vitro Antiviral Effect. *Pharmaceuticals*, 16(2), 318.

- **Armitage J.A., Taylor P.D., Poston L. (2005).** Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *The Journal of physiology*, 565(1): 3-8.
- **Ayeb, S., Faci, I. (2016).** La prévalence de la dyslipidémie et les facteurs de risque cardiovasculaires associés chez les sujets sains obèses et non-obèses. *Mémoire de Master en Sciences Biologiques*, 7-10.
- **Armitage J.A., Taylor P.D., Poston L. (2005).** Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *The Journal of physiology*, 565(1): 3-8.
- **Al Fadal, S. (2023).** Is Indian Costus Effective Against the SARS-CoV-2 Virus? *Qeios* 1-3.
- **Bouchareychas, L. (2014).** Implication des phagocytes mononuclées dans l'évolution de la plaque d'athérosclérose et relation avec l'homéostasie du cholestérol et des lipoprotéines. *Thèse de Doctorat en Biologie*, 20-23 .
- **Bachoual, R., Talmoudi, W., Boussetta, T., Braut, F., & El-Benna, J. (2011).** An aqueous pomegranate peel extract inhibits neutrophil myeloperoxidase in vitro and attenuates lung inflammation in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 49(6), 1224-1228.
- **Bavarva, J. H., et Narasimhacharya, A. V. R. L. (2008).** Antihyperglycemic and hypolipidemic effects of *Costus speciosus* in alloxan induced diabetic rats. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 22(5), 620-626.
- **Bernal C., Martín-Pozuelo G., Lozano A.B., Sevilla A., Garcia-Alonso J. et al. (2013).** Lipid biomarkers and metabolic effects of lycopene from tomato juice on liver of rats with induced hepatic steatosis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(11): 1870-1881.
- **-Boulacel F., et Dadouche A., (2020).** Valorisation phytochimique et biologique des déchets des fruits de *Punica granatum* L. et *Opuntia ficus indica* L. Université des frères

Mentouri Constantine 1.

- **Bruckert, E., Gallo, A. (2017).** L'hypercholestérolémie familiale. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 201(7-9), 1323-1334.
- **Boualam, A., Boutaba, M. A. H. (2021).** Effets bénéfiques de l'agomelatine au cours de l'inflammation induite chez le rat blanc. *Mémoire de Master en Biochimie Appliquée*, 1- 4.
- **Bouanane S., Benkalfat N.B., Baba Ahmed F.Z., Merzouk H., Soulimane M.N., et al. (2009).** Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in cafeteria fed obese rats and their offspring. *Clinical Science*, 116 (8): 669-680.
- **Berthémély, S. (2012).** Conseils à un patient atteint d'hypercholestérolémie. *Actualités pharmaceutiques* ; 51(519) : 34-38.
- **Chaturvedi P., Pipedi-Tshekiso M., Tumed, A. (2014).** Supplementation with watermelon renders protection against toxicity induced by paracetamol in albino rats. *International Journal of Food, Agriculture and Veterinary Sciences*, 4(1): 102-111.
- **Chidambara Murthy, K. N., Jayaprakasha, G. K., & Singh, R. P. (2002).** Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using in vivo models. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(17), 4791-4795.
- **Cho, J. Y., Baik, K. U., Jung, J. H., & Park, M. H. (2000).** *In vitro* anti-inflammatory effects of cynaropicrin, a sesquiterpene lactone, from *Saussurea lappa*. *European Journal of Pharmacology*, 398(3), 399-407.
- **Civeira, F., Arca, M., Cenarro, A., Hegele, R. A. (2022).** A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*, 16(6), 813-821.
- **Chaves, F. M., Pavan, I. C. B., da Silva, L. G. S., de Freitas, L. B., Rostagno, M. A., Antunes, A. E. C., Bezerra, R. M. N., Simabuco, F. M. (2020).** Pomegranate Juice and Peel Extracts are Able to Inhibit Proliferation, Migration and Colony Formation of Prostate Cancer Cell Lines and Modulate the Akt/mTOR/S6K Signaling Pathway. *Plant Foods for Human Nutrition (Dordrecht, Netherlands)*, 75(1), 54-62.
- **Choi, D.-H., Kim, J.-Y., An, J.-H., Sung, S.-H., Kong, H.-S. (2021).** Effects of *Saussurea costus* on apoptosis imbalance and inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Journal of Ethnopharmacology*, 279 ; 114349.
- **Capewell, S., Ford, E. S., Croft, J. B., Critchley, J. A., Greenlund, K. J., & Labarthe,**

- D. R. (2010).** Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bulletin of the World Health Organization*, 88;120-130.
- **Dalli E., Milara J., Cortijo J., Morcillo E.J., Cosín-Sales J., et al. (2008).** Hawthorn extract inhibits human isolated neutrophil functions. *Pharmacological Research*, 57(6): 445-450.
 - **Derouiche S. et Kechrid Z. (2013).** Influence of calcium supplements on zinc status, carbohydrate metabolism and the liver activity of detoxifying glutathione enzymatic system in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*, 1(6): 425-429.
 - **Dilmi-Bouras A. et Sadoun D. (2002).** Effet du yaourt à *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii*ssp. *Bulgaricus* sur le cholestérol sanguin chez le lapin. *Médecine et Nutrition*, 38(1): 24-32.
 - **Fehri B., Aiache J.M., Boukef K., Memmi A., Hizaoui B. (1995).** *Valeriana officinalis* et *Crataegus oxyacantha*: Toxicité par administrations répétées et investigations pharmacologiques. *Journal de pharmacie de Belgique*, 46(3): 165-176.
 - **Ferretti, G., Bacchetti, T., Masciangelo, S., & Bertoli, E. (2009).** High-density lipoproteins: the guardian angel of the cell membrane. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 2(2), 93-96.
 - **Fourrier, C. (2016).** Bases neurobiologiques des troubles de l'humeur et de la cognition associés à l'obésité : rôle de l'inflammation. *Thèse de doctorat en Neurosciences*, 43-44.
 - **Gizzi, G., Cataldi, S., Mazzeschi, C., Delvecchio, E., Ceccarini, M. R., Codini, M., Albi, E. (2022).** Hypercholesterolemia in Cancer and in Anorexia Nervosa: A Hypothesis for a Crosstalk. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13); 7466.
 - **Guernoug, N. (2021).** Capacité d'assimilation du Cholestérol Chez les bactéries lactiques. *Mémoire de Master en biologie*, 8-10.
 - **Hmaiddouch, H. (2021).** Évaluation des connaissances et pratiques des Facteurs de risques des maladies cardiovasculaires Chez une population à risque. *Mémoire de master en nutrition humaine et sécurité sanitaire des aliments et sante*, 11-15.
 - **Hansel, B., Bruckert, E. (2010).** Profil lipidique et risque cardiovasculaire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : influence de la maladie et de la thérapeutique médicamenteuse. *Elsevier Masson France*, 71(4), 257-263.
 - **Haghi Aminjan, H., Abtahi, S. R., Hazrati, E., Chamanara, M., Jalili, M., Paknejad,**

- B. (2019).** Targeting of oxidative stress and inflammation through ROS/NF-kappaB pathway in phosphine-induced hepatotoxicity mitigation. *Life Sciences*, 232 ; 116607.
- **Houchi, S., & Messasma, Z. (2022).** Exploring the inhibitory potential of *Saussurea costus* and *Saussurea involucrata* phytoconstituents against the Spike glycoprotein receptor binding domain of SARS-CoV-2 Delta (B. 1.617. 2) variant and the main protease (Mpro) as therapeutic candidates, using Molecular docking, DFT, and ADME/Tox studies. *Journal of Molecular Structure*, 1263, 133032.
 - **Hassiba, H., Salem, M. (2019).** Activité anti-inflammatoire des polysaccharides hydrosolubles issus de quelques plantes spontanées à caractère médicinal sur les neutrophiles humains activés. *Thèse de Doctorat en Biologie*, 1-6.
 - **Haghi Aminjan, H., Abtahi, S. R., Hazrati, E., Chamanara, M., Jalili, M., Paknejad, B. (2019).** Targeting of oxidative stress and inflammation through ROS/NF-kappaB pathway in phosphine-induced hepatotoxicity mitigation. *Life Sciences*, 232 ; 116607.
 - **Houchi, S., Messasma, Z. (2022).** Exploring the inhibitory potential of *Saussurea costus* and *Saussurea involucrata* phytoconstituents against the Spike glycoprotein receptor binding domain of SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant and the main protease (Mpro) as therapeutic candidates, using Molecular docking, DFT, and ADME/Tox studies. *Journal of Molecular Structure* ; 1263.
 - **Hussain, S. Z., Naseer, B., Qadri, T., Fatima, T., Bhat, T. A. (2021).** Pomegranate (*Punica granatum*) -Morphology, Taxonomy, Composition and Health Benefits. *Fruits Grown in Highland Regions of the Himalayas: Nutritional and Health Benefits. Springer Cham* ; 131-144.
 - **Kopelman P. G. (2000).** Obesity as a medical problem. *Nature*, 404 (6778): 635-643.
 - **Karimi, A., Moradi, M. T., Rabiei, M., Alidadi, S. (2020).** In vitro anti-adenoviral activities of ethanol extract, fractions, and main phenolic compounds of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel. *Antiviral chemistry & chemotherapy*, 28.
 - **Kumari, R., Negi, M., Thakur, P., Mahajan, H., Raina, K., Sharma, R., Singh, R., Anand, V., Ming, L. C., Goh, K. W., Calina, D., Sharifi-Rad, J., Chaudhary, A. (2024).** *Saussurea costus* (Falc.) Lipsch. : A comprehensive review of its pharmacology, phytochemicals, ethnobotanical uses, and therapeutic potential. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(3) ; 1505-1524.

- **Kushwaha, S. C., Bera, M. B., Kumar, P. (2020).** Pomegranate. In G. A. Nayik., A. Gull. *Antioxidants in Fruits: Properties and Health Benefits*, 1 ; 295-316.
- **Koké, K. (2022).** Etude de l'âge vasculaire des patients vus en consultation cardiologique au chu gabriel toure bamako. *Mémoire en Médecine*, 7-11.
- **Lorzadeh, E., Heidary, Z., Mohammadi, M., Nadjarzadeh, A., Ramezani-Jolfaie, N., Salehi-Abargouei, A. (2022).** Does pomegranate consumption improve oxidative stress? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clinical Nutrition ESPEN*, 47 ; 117-127.
- **Mammate, N., El Oumari, F. E., Imtara, H., Belchkar, S., Benjelloun Touimi, G., Al-Zharani, M., A. Rudayni, H., Ahmed Qurtam, A., S. Aleissa, M., A. Nasr, F., M. Noman, O., Sqalli Houssaini, T. (2023).** Anti-Struvite, Antimicrobial, and Anti-Inflammatory Activities of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Saussurea costus (Falc) Lipsch Asteraceae*. *Molecules*, 28(2), 667.
- **Maud, V. (2015).** Etude du métabolisme du cholestérol dans la progression et la résistance des cancers mammaires et identification de nouvelles cibles thérapeutiques. *Thèse de Doctorat en Biotechnologies*, 51-55.
- **Mathilde, V., Marianne, A.(2021).** Role of PCSK9 and APOE gene variants in the modulation of atherosclerosis: molecular and pathophysiological approaches. *Thèse de doctorat en génétique*, 52-57.
- **Meziti, A. (2018).** Régulation de l'inflammation par les extraits de *Rubus fruticosus* et *Zizyphus vulgaris*. *Thèse de Doctorat en Biologie*, 1-8.
- **Melgarejo-Sánchez, P., Núñez-Gómez, D., Martínez-Nicolás, J. J., Hernández, F., Legua, P., Melgarejo, P. (2021).** Pomegranate variety and pomegranate plant part, relevance from bioactive point of view : A review. *Bioresources and Bioprocessing*, 8(1), 2.
- **Messaoudi S. (2021).** Etude comparative de l'activité biologique de certaines plantes sur les maladies cardiovasculaires, induite par une hypercholestérolémie chez les souris. *Thèse de Doctorat en Biologie et Physiopathologie Cellulaire*, 63-66.
- **Matsuda, H., Toguchida, I., Ninomiya, K., Kageura, T., Morikawa, T., et al., (2003).**

Effects of sesquiterpenes and amino acid–sesquiterpene conjugates from the roots of *Saussurea lappa* on inducible nitric oxide synthase and heat shock protein in lipopolysaccharide-activated macrophages. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 11(5), 709-715.

- **Miller, B., Madilao, L. L., Ralph, S., & Bohlmann, J. (2005).** Insect-induced conifer defense. White pine weevil and methyl jasmonate induce traumatic resinosis, de novo formed volatile emissions, and accumulation of terpenoid synthase and putative octadecanoid pathway transcripts in Sitka spruce. *Plant Physiology*, 137(1), 369-382.
- **Moga, M. A., Dimienescu, O. G., Bălan, A., Dima, L., Toma, S. I., Bîgiu, N. F., Blidaru, A. (2021).** Pharmacological and Therapeutic Properties of *Punica granatum* Phytochemicals: Possible Roles in Breast Cancer. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(4), 1054.
- **Moradi, M.-T., Karimi, A., Rafieian-Kopaei, M., Rabiei-Faradonbeh, M., Momtaz, H. (2020).** Pomegranate peel extract inhibits internalization and replication of the influenza virus : An in vitro study. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 10(2), 14-151.
- **Moradi, M, T., Karimi, A., Shahrani, M., Hashemi, L., Ghaffari-Goosheh, M, S. (2019).** Anti-Influenza Virus Activity and Phenolic Content of Pomegranate (*Punica granatum L.*) Peel Extract and Fractions, 11(4).
- **Nasar, M. A., Jarrari, A., Naseer, M. A., Subhani, T. F., Shetty, B. V., & Shakeel, F. (2009).** Antioxidant status of atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 74(10), 1063-1073.
- **Nadda, R. K., Ali, A., Goyal, R. C., Khosla, P. K., Goyal, R. (2020).** *Aucklandia costus* (Syn. *Saussurea costus*): Ethnopharmacology of an endangered medicinal plant of the himalayan region. *Journal of ethnopharmacology*, 263, 113-199.
- **Ngwasiri, C., Kinoré, M., Samadoulougou, S., & Kirakoya-Samadoulougou, F. (2023).** Sex-specific-evaluation of metabolic syndrome prevalence in Algeria: insights from the 2016–2017 non-communicable diseases risk factors survey. *Scientific Reports*, 13(1), 18908.
- **Njuguna D. E., Wanyoko J. K., Kinyanjui T., Wachira F. N. (2014).** Fatty acid residues composition in the de-oiled tea seed oil cakes. *Science Journal of Biotechnology*, 263(1):

1-3.

- **Obeid R. et Wolfgang H. (2009).** Homocysteine and lipids: S-Adenosylmethionine as a key intermediate. *Fédération des sociétés biochimiques européennes*, 583(8) : 1215- 1225.
- **Oluba O., Adeyemi O., Ojieh G., Isiosio I. (2008).** Fatty acid composition of *Citrullus lanatus* and its effect on serum lipids and some serum enzymes. *The Internet Journal of Cardiovascular Researchs*, 5(2): 10-17.
- **Perona, J. S., Cabello-Moruno, R., & Ruiz-Gutierrez, V. (2006).** The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *The Journal of nutritional biochemistry*, 17(7): 429-445.
- **Pirault J, Lesnik P.2011.** Immuno-inflammation dans l'athérosclérose. *Journal de OCL*,18(1): 27-30.
- **Poduri A., Rateri D.L., Saha S.K., Saha S., Daugherty A. (2012).** *Citrullus lanatus* extract reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(5): 882-886.
- **Polat, Y., Çelik, F., Kafkas, N. E. (2024).** Evaluation Possibilities of Different Parts of Pomegranate, a Historical Fruit and Its Effects on Health. *BIO Web of Conferences*, 85.
- **Pan, H., Yang, Q., Huang, G., Ding, C., Cao, P., Huang, L., ... & Su, Z. (2016).** Hypolipidemic effects of chitosan and its derivatives in hyperlipidemic rats induced by a high-fat diet. *Food & Nutrition Research*, 60(1), 31137.
- **Robertson G, Leclercq I, Farrell G. C. (2001).** Non alcoholic steatosis and steatohepatitis. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 281(5):1135-1139.
- **Rosenblat, M., Hayek, T., et Aviram, M. (2006).** Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis*, 187(2), 363-371.
- **Renaud, J. (2018).** Caractérisation des fonctions de transport du cholestérol des sous-types de macrophages M1 et M2 issus de cellules THP-1. *Mémoire en Sciences Biomédicales* ; 1-127.
- **Sidimammar, D.H. (2020).** Synthèse de données bibliographiques portant sur Les hyperlipidémies et le risque cardiovasculaire. *Mémoire de Master en Biochimie de la Nutrition* , 3-5.

- **Sadeghipour, A., Eidi, M., Ilchizadeh Kavgani, A., Ghahramani, R., Shahabzadeh, S., et al., (2014).** Lipid lowering effect of *Punica granatum* L. peel in high lipid diet fed male rats. *Evidence-Based complementary and alternative medicine*, 2014.
- **Sakr S. A., Mahran H. A., Lamfon H. A., (2011).** Protective effect of ginger (*Zingiber officinale*) on adriamycin-induced hepatotoxicity in Albino rats. *J Med Plant Res*, 5:133-140.
- **Sidimammar, D.H. (2020).** Synthèse de données bibliographiques portant sur Les hyperlipidémies et le risque cardiovasculaire. *Mémoire de Master en Biochimie de la Nutrition*, 3-5.
- **Salwe, K. J., Sachdev, D. O., Bahurupi, Y., & Kumarappan, M. (2015).** Evaluation of antidiabetic, hypolipidemic and antioxidant activity of hydroalcoholic extract of leaves and fruit peel of *Punica granatum* in male Wistar albino rats. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 6(1), 56.
- **Saadatagah, S., Jose, M., Dikilitas, O., Alhalabi, L., Miller, A. A., Fan, X., Olson, J. E., Kochan, D. C., Safarova, M., & Kullo, I. J. (2021).** Genetic basis of hypercholesterolemia in adults. *Npj Genomic Medicine*, 6(1), 28.
- **Soran, H., Adam, S., Mohammad, J. B., Ho, J. H., Schofield, J. D., Kwok, S., Siahmansur, T. (2018).** Guidelines Hypercholesterolaemia – practical information for non-specialists. *Archives of Medical Science*, 14(1) : 1–21.
- **Sabraoui, T., Khider, T., Nasser, B., Eddoha, R., Moujahid, A., Benbachir, M., Essamadi, A. (2020).** Determination of Punicalagins Content, Metal Chelating, and Antioxidant Properties of Edible Pomegranate (*Punica granatum* L) Peels and Seeds Grown in Morocco. *International Journal of Food Science*, 1-8.
- **Schoch, C. L., Ciufu, S., Domrachev, M., Hotton, C. L., Kannan, S., Khovanskaya, R., Leipe, D., Mcveigh, R., O'Neill, K., Robbertse, B., Sharma, S., Soussov, V., Sullivan, J. P., Sun, L., Turner, S., Karsch-Mizrachi, I. (2020).** NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database : the journal of biological databases and curation*, 2020.
- **Semwal, R. B., Joshi, K., Pandian, A., Badoni, P. P., Semwal, D. K. (2020).** Biological applications and secondary metabolites of *Saussurea costus* (Falc.) Lipsch. *Journal of Conventional Knowledge and Holistic Health*, 4(01), 1-8.
- **Siddiqui, N., Saifi, A., Chaudhary, A., Tripathi, P. N., Chaudhary, A., Sharma, A. (2023).** Multifaceted Neuroprotective Role of Punicalagin : A Review. *Neurochemical Research* , 49(6), 1427–1436.

- **Singh, B., Singh, J. P., Kaur, A., Singh, N. (2019).** Antimicrobial potential of pomegranate peel : A review. *International Journal of Food Science & Technology*, 54(4) ; 959-965.
- **Singh, J., Kaur, H. P., Verma, A., Chahal, A. S., Jajoria, K., Rasane, P., Kaur, S., Kaur, J., Gunjal, M., Ercisli, S., Choudhary, R., Bozhuyuk, M. R., Sakar, E., Karatas, N., Durul, M. S. (2023).** Pomegranate Peel Phytochemistry, Pharmacological Properties, Methods of Extraction, and Its Application : A Comprehensive Review. *ACS Omega*, 8(39) ; 35452-35469.
- **Schubert, S. Y., Lansky, E. P., & Neeman, I. (1999).** Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids. *Journal of ethnopharmacology*, 66(1), 11-17.
- **Scott G. N. et Elmer G. W. (2002).** Update on Natural Product-Drug Interactions. *American Journal of Health System Pharmacy*, 59(4): 339-347.
- **Shediwah, F. M. H., Naji, K. M., Gumaih, H. S., Alhadi, F. A., Al-Hammami, A. L., et al., (2019).** Antioxidant and antihyperlipidemic activity of *Costus speciosus* against atherogenic diet-induced hyperlipidemia in rabbits. *Journal of integrative medicine*, 17(3), 181-191.
- **Soni, S., Lambole, V., Modi, D., & Shah, B. (2012).** Phytopharmacology of *Punica granatum* linn.- a review. *Pharma Science Monitor*, 3(4).
- **Taniguchi, M., Kataoka, T., Suzuki, H., Uramoto, M., Ando, M., et al., (1995).** Costunolide and dehydrocostus lactone as inhibitors of killing function of cytotoxic T lymphocytes. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 59(11), 2064-2067.
- **Tlili I., Hdider C., Lenucci M. S., Ilahy R., Jebari H., et al. (2011).** Bioactive compounds and antioxidant activities of different watermelon (*Citrullus lanatus* Thunb.) cultivars as affected by fruit sampling area, *Journal of Food Composition and Analysis*, 24(3): 307-314
- **Tselmin S., Rodionov R. N., Müller G., Bornstein S., Julius U. (2013).** Homocysteine in lipoprotein apheresis patients. *Atherosclerosis Supplements*, 14(1): 123-128.
- **Upadhyay, O. P., Ojha, J. K., & Bajpai, H. S. (1994).** Experimental study on hypolipidaemic activity of kustha (*Saussurea lappa* clarke). *J. Res. Ayurveda Siddha*, 15, 52-63.
- **Tito, A., Colantuono, A., Pirone, L., Pedone, E., Intartaglia, D., Giamundo, G., Conte, I., Vitaglione, P., Apone, F. (2021).** Pomegranate Peel Extract as an Inhibitor of SARS-CoV-2 Spike Binding to Human ACE2 Receptor (in vitro) : A Promising Source of Novel Antiviral Drugs. *Frontiers in Chemistry*, 9, 638187.

- **Usha, T., Middha, S. K., Sidhalinghamurthy, K. R. (2020).** Pomegranate Peel and Its Anticancer Activity : A Mechanism-Based Review. In M. K. Swamy (Ed), *Plant-derived Bioactives*, 223-250
- **Vashisht, I. (2021).** Himalayan Medicinal Plants. N, Malhotra., Singh, M (Ed), Academic Press, 173-197
- **Van Herpen N. A. et Schrauwen-Hinderling V. B. (2008).** Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiology & behavior*, 94(2): 231-241
- **Verma, N., et Khosa, R. L. (2009).** Evaluation of protective effects of ethanolic extract of *Costus speciosus* (Koenig) Sm. rhizomes on carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats.
- **Videla L. A, Rodrigo R., Orellana M., Fernandez V., Tapia G. et al. (2004).** Oxidative stress related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clinical Science*, 106(3): 261-268.
- **Vijayan N. A., Thiruchenduran M., Devaraj S. N. (2012).** Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of *Crataegus oxyacantha* on isoproterenol-induced myocardial damage. *Molecular and cellular biochemistry*, 367(1): 1-8.
- **Wang J., Xiong X., Feng B. (2013).** Effect of *Crataegus* usage in cardiovascular disease prevention. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- **Wang T., An Y., Zhao C., Han L., Boakye-Yiadom M., et al. (2011).** Regulation effects of *Crataegus pinnatifida* leaf on glucose and lipids metabolism. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59 (9): 4987-4994.
- **Yaesh, S., Jamal, Q., Shah, A. J., & Gilani, A. H. (2010).** Antihepatotoxic activity of *Saussurea lappa* extract on D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced hepatitis in mice. *Phytotherapy research*, 24(S2), S229-S232.
- **Yeagle, P. L. (2016).** Cholesterol and Related Sterols. *The Membranes of Cells* ; 189- 218.
- **Yang J. Y., Lee S. J., Park H. W., Cha Y. S. (2006).** Effect of genistein with carnitine administration on lipid parameters and obesity in C57Bl/6J mice fed a high-fat diet. *Journal of Medicinal Food*, 9(4): 459-467.
- **Zerbato M. (2009).** Intérêt du dosage par Micro méthode de la protéine C réactive au cabinet de pédiatrie. Thèse de doctorat. Faculté de Pharmacie. *Université Henri Poincaré-Nancy I*.France ,124.
- **Zhang, J., Hu, X., Gao, W., Qu, Z., Guo, H., et al., (2014).** Pharmacokinetic study on costunolide and dehydrocostuslactone after oral administration of traditional medicine

Aucklandia lappa Decne. by LC/MS/MS. *Journal of ethnopharmacology*, 151(1): 191- 197

- **Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y., et Li, Y. (2021).** Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy* ; 6(1): 263.
- **Zubair, M. (2014).** Prescription des statines en soins primaires D'après les données scientifiques actuelles. *Thèse de Doctorat en Médecine*, 10-13.
- **Zerizer S. (2006).** Hyperhomocysteinemia, B vitamins and atherogenesis. Clinical and experimental studies. *Thèse de Doctorat d'Etat en Physiologie Animale*, 33-34.
- **Zerizer S., Naimi D., Benchaibi Y., Hamdi R. Heikal O. (2008).** Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases in Algeria people. *Bulletin of the National Research Centre, Cairo, Egypte*, 33(5): 481-493.

Annexes

Annexe 01 : composants de l'aliment des souris (ONAB) (Office National du Bétail).

Protéines	15%
Lipides	2,5%
Cellulose	8%
Humidité	13%
Vitamine A	150.000 UI
Vitamine D3	200.000 UI
Vitamine E	3 mg
Fer	6 mg
Cu	1,2 mg
Zn	14,400 mg
Cobalt	60 mg
Mn	10,800 mg
Iode	150 mg
Sélénium	300 mg
Ca ²⁺	1%
Phosphore	0,8%

Résumés

Résumé

L'hypercholestérolémie désigne une concentration anormalement élevée de cholestérol dans le sang. Cette affection augmente considérablement la probabilité de développer des maladies cardiovasculaires (MCV) athérosclérotiques ou des AVC.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet du cholestérol, la poudre de *Saussurea costus* et la poudre de *Punica granatum* sur le poids des souris, la consommation de l'aliment et sur quelques paramètres biochimiques (cholestérol total, triglycérides, HDL-c, LDL-c, ASAT et ALAT) et les marqueurs d'inflammation comme la CRP.

Dans ce but, les souris *Mus musculus*, reçoivent un régime standard ou un régime enrichi ou bien non en poudre de *Saussurea costus* et en poudre de *Punica granatum* pendant 15 jours.

Nos résultats montrent que le régime hypercholestérolémiant induit une hyperphagie et une obésité chez les souris sous régime hypercholestérolémiant comparées aux témoins.

L'augmentation de la masse grasse est accompagnée de modifications notables avec une augmentation des teneurs plasmatiques d'ASAT, ALAT, LDL-c, CRP, TG et une diminution de l'HDL-c.

L'effet bénéfique de la poudre de *Saussurea costus* et la poudre de *Punica granatum* est marqué par une diminution de la production de cholestérol total, TG, LDL, ASAT, ALAT et CRP.

En conclusion, la poudre de *Saussurea costus* et la poudre de *Punica granatum* ont des effets bénéfiques sur le statut redox et elles présentent un intérêt nutritionnel.

Mots clés : Hypercholestérolémie, cholestérol, régime hyperlipidique, *Saussurea costus*, *Punica granatum*, paramètres biochimiques, CRP.

Abstract

Hypercholesterolemia refers to an abnormally high concentration of cholesterol in the blood. This condition significantly increases the likelihood of developing atherosclerotic cardiovascular diseases or strokes.

The objective of our study is to evaluate the effect of cholesterol, *Saussurea costus* powder, and *Punica granatum* powder on the weight of mice, food consumption, and several biochemical parameters (total cholesterol, triglycerides, HDL-c, LDL-c, ASAT, and ALAT), as well as inflammation markers such as CRP.

To achieve this goal, *Mus musculus* mice are given a standard diet, an enriched diet, or a diet without *Saussurea costus* powder and *Punica granatum* powder for 15 days.

Our results show that the hypercholesterolemic diet induces hyperphagia and obesity in mice compared to the control group. The increase in fat mass is accompanied by notable changes, including elevated plasma levels of ASAT, ALAT, LDL-c, CRP, TG, and a decrease in HDL-c.

The beneficial effect of *Saussurea costus* powder and *Punica granatum* powder is marked by a decrease in the production of total cholesterol, TG, LDL, ASAT, ALAT, and CRP.

In conclusion, *Saussurea costus* powder and *Punica granatum* powder have beneficial effects on the redox status and demonstrate nutritional significance.

Keywords: Hypercholesterolemia, cholesterol, hyperlipidic diet, *Saussurea costus*, *Punica granatum*, biochemical parameters, CRP.

المخلص

يشير فرط كوليستيرول الدم إلى تركيز غير طبيعي مرتفع من الكوليستيرول في الدم. هذه الحالة تزيد بشكل كبير من احتمالية تطوير أمراض القلب والأوعية الدموية التصلبية أو السكتات الدماغية.

هدف دراستنا هو تقييم تأثير الكوليستيرول ومسحوق *Saussurea costus* ومسحوق *Punica granatum* على وزن الفئران، استهلاك الطعام، وعدة معايير بيوكيميائية الكوليستيرول الكلي، الدهون الثلاثية، HDL-c، LDL-c، ASAT، و (ALAT)، وكذلك مؤشرات الالتهاب مثل CRP.

لتحقيق هذا الهدف، يتم إعطاء فئران *Mus musculus* نظام غذائي قياسي، نظام غذائي محسن، أو نظام غذائي بدون مسحوق *Saussurea costus* ومسحوق *Punica granatum* لمدة 15 يوماً.

تظهر نتائجنا أن النظام الغذائي المسبب لفرط كوليستيرول الدم يحفز فرط الشهية والسمنة في الفئران مقارنةً بمجموعة التحكم. يرافق زيادة الكتلة الدهنية تغييرات ملحوظة، بما في ذلك ارتفاع مستويات البلازما من ASAT، ALAT، LDL-c، CRP، TG، وانخفاض في HDL-c.

يتميز التأثير المفيد لمسحوق *Saussurea costus* ومسحوق *Punica granatum* بانخفاض في إنتاج الكوليستيرول الكلي، TG، LDL، ASAT، ALAT، و CRP.

في الختام، لمسحوق *Saussurea costus* ومسحوق *Punica granatum* تأثيرات مفيدة على الحالة الأكسدة و لهم كذلك أهمية غذائية.

الكلمات المفتاحية: فرط كوليستيرول الدم، الكوليستيرول، نظام غذائي عالي الدهون، القسط الهندي، قشر الرمان، المعايير البيوكيميائية، CRP.

Année universitaire : 2023-2024	Présenté par : BOUKEBECHE Rayene KHELIFI Marwa
Étude comparative des effets antihypercholestérolémiants hépatoprotecteur et anti-inflammatoire de <i>Saussurea costus</i> et <i>Punica granatum</i> chez des souris ayant reçu un régime gras.	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire	
<p>Résumé</p> <p>L'hypercholestérolémie désigne une concentration anormalement élevée de cholestérol dans le sang. Cette affection augmente considérablement la probabilité de développer des maladies cardiovasculaires (MCV) athérosclérotiques ou des AVC.</p> <p>L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet du cholestérol, la poudre de <i>Saussurea costus</i> et la poudre de <i>Punica granatum</i> sur le poids des souris, la consommation de l'aliment et sur quelques paramètres biochimiques (cholestérol total, triglycérides, HDL-c, LDL-c, ASAT et ALAT) et les marqueurs d'inflammation comme la CRP.</p> <p>Dans ce but, les souris <i>Mus musculus</i>, reçoivent un régime standard ou un régime enrichi ou bien non en poudre de <i>Saussurea costus</i> et en poudre de <i>Punica granatum</i> pendant 15 jours.</p> <p>Nos résultats montrent que le régime hypercholestérolémiant induit une hyperphagie et une obésité chez les souris sous régime hypercholestérolémiant comparées aux témoins.</p> <p>L'augmentation de la masse grasse est accompagnée de modifications notables avec une augmentation des teneurs plasmatiques d'ASAT, ALAT, LDL-c, CRP, TG et une diminution de l'HDL-c.</p> <p>L'effet bénéfique de la poudre de <i>Saussurea costus</i> et la poudre de <i>Punica granatum</i> est marqué par une diminution de la production de cholestérol total, TG, LDL, ASAT, ALAT et CRP.</p> <p>En conclusion, la poudre de <i>Saussurea costus</i> et la poudre de <i>Punica granatum</i> ont des effets bénéfiques sur le statut redox et présentent un intérêt nutritionnel.</p>	
Mots-clés : Hypercholestérolémie, cholestérol, régime hyperlipidique, <i>Saussurea costus</i> , <i>Punica granatum</i> , paramètres biochimiques, CRP.	
Laboratoires de recherche : L'animalerie du département de Biologie Animale, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri Constantine 1	
Président : TARTOUGA Maya Abir (MAB - U Constantine 1 Frères Mentouri).	
Encadrant : MECHATI Chahinez (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).	
Examineur : MOKHTARI Mohamed Badreddine (MAB - U Constantine 1 Frères Mentouri).	

