



Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie  
Département des sciences de la nature et de la vie

## MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie  
Filière : Sciences biologiques  
Spécialité : Biochimie appliquée

Réf. : .....

---

Présenté et soutenu par :  
**Manal KERBOUB et Ayat errahmane Djamila KOUHEL**

Le : mercredi 7 octobre 2020

### Thème

**Étude de l'effet hypoglycémiant *in vivo* de  
quelques extraits des feuilles et des fruits de  
*Pistacia atlantica* Desf.**

---

#### Jury :

Mme.	Leila BELLEBCIR	MAA	Université de Biskra	Président
Mlle.	Fatima Zohra BENABDALLAH	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
Mlle.	Mouna GUEROUI	MCB	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2019 - 2020

# Remerciements

Louange à "**ALLAH**" le tout puissant de nous avoir donné la foi, la santé, la force, le courage, la patience, la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens à fin d'accomplir ce modeste travail.

Merci "**ALLAH**" de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

Nous tenons à exprimer nos remerciements en premier lieu à **M<sup>elle</sup> BENABDALLAH Fatima Zohra** "Maître Assistante Classe A au département de biologie, faculté des sciences exactes et de la nature et de la vie, l'Université de Mohamed Khider Biskra", qui a accepté de nous encadrer, pour sa patience et ses conseils précieux.

Avec une rigueur et un intérêt constant, **M<sup>elle</sup> BENABDALLAH** a dirigé ce travail avec beaucoup d'enthousiasme en nous faisant bénéficier de ses compétences scientifiques. On tient à lui exprimer notre très grande reconnaissance et le témoignage de notre profond attachement pour l'attention qu'elle a porté à ce mémoire, pour les encouragements, pour la confiance qu'elle nous a toujours témoignée, sa constante disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire et la gentillesse dont elle a fait preuve à notre égard.

Nous remercions les membres de jury, chacun de son nom, de nous avoir fait l'honneur d'accepter examiner notre modeste travail. Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre sincère gratitude et l'expression de notre profond respect.

Nous remercions vivement **M<sup>me</sup> YAAKOUB Fedjeria** "Maître Assistante Classe A au département de biologie, faculté des sciences exactes et de la nature et de la vie, l'Université de Mohamed Khider Biskra", pour son aide lorsqu'on est besoin, ses conseils et sa modestie.

Nos sincères remerciements vont également à tous l'équipe des ingénieurs de laboratoire de département de biologie "Al-Hadjeb", en particulier à **M<sup>me</sup> Saliha** et **M<sup>elle</sup> Alima** pour l'assistance avec le matériel et l'atmosphère agréable des séances de travail.

Nous tenons à dire un immense MERCI à nos collègues qui ont toujours accepté de nous donner un coup de main quand c'était nécessaire. Qu'ils soient assurés de notre amicale reconnaissance.

Enfin, un grand merci à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste mémoire.

# Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Mes chers parents; **Ali** et **Hayat MERDAS**

Pour leurs encouragements, leur dévouement, leurs sacrifices pour mon bonheur et mon succès, leur amour et leur sagesse qui m'ont permis d'aboutir à ce grade et de devenir la personne que je suis.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes grandes admirations, mes considérations et mes sincères affections pour vous deux. Quoi que je fasse, je ne pourrais jamais vous récompenser pour les grands sacrifices que vous avez faits et continuez de faire pour moi.

Ce travail représente le fruit de votre soutien, vos sacrifices et conseils tout au long de ma vie et mes études. Que "Allah" vous protège et vous accorde une longue vie pleine de santé et de bonheur.

Mes sœurs : **Hadjer, Sara** et **Raouia**

Mon petit frère : **Mohammed Hamza**

Pour leur présence de tous les instants, leur sympathie, leur soutien et leurs encouragements qu'ils m'ont apporté. Ma fierté à qui je souhaite le succès.

Mon oncle : **Mohamed MERDAS**

Qui a été très disposé à m'aider avec tout ce dont j'avais besoin et m'a toujours soutenu.

Ceux que j'ai eu la chance de connaître, dans les meilleurs et pires moments de ma vie universitaire, mes amies les plus fidèles qui m'ont particulièrement épaulée durant cette année

Mon binôme dans ce mémoire **KOUHEL Ayat errahmane Djamila** et toute sa famille,  
**KORRA Widad** et **REFFAS Yamina**.

À tous ceux qui **souffrent** dans leur corps.

**KERBOUB Manal**

# Dédicace

Je ne trouve aucun mot ou expression, qui vont exprimer mes vifs sentiments de gratitude et remerciements.

Je dédie ce travail :

## À ma mère

« Tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir. Tout ce que je peux offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je te porte. En témoignage, je t'offre ce modeste travail pour te remercier pour tes sacrifices et pour l'affection dont tu m'as toujours entourée. »

## À mon père

« Mon plus haut exemple et mon modèle de persévérance pour aller toujours de l'avant et ne jamais baisser les bras. Pour son enseignement continu à m'inculquer les vraies valeurs de la vie et pour ses précieux conseils.

J'espère que ce mémoire sera à la hauteur de tes attentes et qu'elle soit l'accomplissement de tous tes efforts. Que Dieu ait pitié de toi, mon père. »

## À mes chers frères et sœurs

Pour leur affection, compréhension et patience.

## À mon partenaire de vie

Tu as été ma source de force et d'optimisme en l'absence de mon père, Merci.

À toute ma famille, et mes amis.

À mon binôme **Manal** et toute sa famille.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

**Aya**

# Sommaire

Liste des Tableaux.....	I
Liste des Figures.....	II
Liste des abréviations.....	III
Introduction.....	1

## Première partie : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

### Chapitre 1. ESPÈCE DE *PISTACIA ATLANTICA* DESF.

1.1. Généralités sur le genre <i>Pistacia</i> .....	3
1.2. Espèce de <i>Pistacia atlantica</i> Desf. ....	3
1.3. Taxonomie.....	3
1.4. Description botanique.....	4
1.4.1. Arbre.....	4
1.4.2. Feuilles.....	4
1.4.3. Fleurs.....	5
1.4.4. Fruits.....	5
1.5. Habitat et répartition géographique.....	5
1.6. Composition chimique de l'espèce <i>Pistacia atlantica</i> Desf.....	5
1.7. Intérêts et usages de l'espèce <i>Pistacia atlantica</i> Desf. ....	6
1.7.1. Intérêts agro-écologique et économique.....	6
1.7.2. Usages traditionnels et aspects pharmacologiques et biologiques .....	6

### Chapitre 2. LE DIABÈTE SUCRÉ

2.1. Définition du diabète sucré.....	7
---------------------------------------	---

<b>2.2. Symptômes et critères diagnostiques du diabète sucré.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3. Classification du diabète.....</b>	<b>7</b>
2.3.1. Diabète de type 1 .....	7
2.3.2. Diabète de type 2 .....	8
<b>2.4. Complications du diabète .....</b>	<b>8</b>
<b>2.5. Traitement du diabète.....</b>	<b>8</b>
2.5.1. Insulinothérapie .....	8
2.5.2. Traitement médicamenteux .....	8
2.5.3. Traitement traditionnel .....	9
<b>2.6. Principes actifs d'origine végétale à effet hypoglycémiant.....</b>	<b>9</b>
2.6.1. Saponines.....	9
2.6.2. Alcaloïdes .....	9
2.6.3. Composés phénoliques .....	9
2.6.3.1. Flavonoïdes .....	10
2.6.3.2. Tanins.....	10
2.6.3.3. Coumarines .....	10
2.6.4. Polysaccharides .....	10
2.6.5. Terpènes.....	10
<b>2.7. Diabète expérimental .....</b>	<b>11</b>

## **Deuxième partie : PARTIE EXPÉRIMENTALE**

### **Chapitre 3. MATÉRIEL ET MÉTHODES**

<b>3.1. Matériel biologique .....</b>	<b>13</b>
3.1.1. Matériel végétal .....	13
3.1.2. Matériel animal.....	14
<b>3.2. Méthodes .....</b>	<b>15</b>

3.2.1. Préparation des extraits et des huiles essentielles de <i>Pistacia atlantica</i> Desf. ....	15
3.2.1.1. Préparation des extraits .....	15
a. Extrait hydro-méthanolique .....	15
b. Extrait hydro-éthanolique .....	16
c. Extrait N-hexane .....	16
d. Extrait aqueux .....	16
3.2.1.2. Extraction des huiles essentielles .....	17
a. Huile essentielle des coques par l'hydrodistillation .....	17
b. Huile essentielle des coques et des noyaux par presse à froid .....	17
3.2.2. Calcul du rendement .....	17
3.2.3. Screening phytochimique .....	17
3.2.3.1. Test des composés phénoliques .....	18
a. Test des polyphénols .....	18
b. Test des flavonoïdes .....	18
c. Test des tannins .....	18
d. Test des anthocyanes .....	19
e. Test des coumarines .....	19
f. Test des quinones .....	19
3.2.3.2. Test des Terpénoïdes (Test de Slakowski) .....	19
3.2.3.3. Test des saponines .....	19
3.2.3.4. Test des alcaloïdes (Test de Wagner) .....	19
3.2.3.5. Test des stéroïdes .....	20
3.2.3.6. Test d'amidon .....	20
3.2.3.7. Test des composés réducteurs .....	20
3.2.3.8. Test de mucilage .....	20
3.2.4. Étude de l'effet hypoglycémiant de l'extrait de <i>Pistacia atlantica</i> <i>in vivo</i> .....	20
3.2.4.1. Test de tolérance orale aux glucides .....	20
a. Test de tolérance orale à l'amidon (OSTT) .....	20
b. Test de tolérance orale au glucose (OGTT) .....	21
3.2.4.2. Traitement de l'hyperglycémie induite, à courte et à longue durée .....	21
a. Induction du diabète expérimental .....	21
b. Protocole expérimental de l'étude à longue durée .....	22
c. Protocole expérimental de l'étude à courte durée .....	22

3.2.4.3. Traitement du diabète induit par Streptozotocine (STZ) .....	23
a. Induction du diabète expérimental .....	23
b. Protocole expérimental.....	23
3.2.4.4. Traitement de syndrome métabolique induit .....	24
a. Induction du syndrome métabolique .....	24
b. Protocole expérimental.....	25
3.2.4.5. Détermination des paramètres biochimiques .....	25
a. Analyse de la glycémie plasmatique .....	25
b. Analyse de profile lipidique .....	26
3.2.4.6. Évaluation histopathologique.....	26
3.2.5. Analyses statistiques.....	27

## **Chapitre 4. RÉSULTATS ET DISCUSSION**

<b>4.1. Rendement .....</b>	<b>28</b>
<b>4.2. Screening phytochimique .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3. Étude de l'effet hypoglycémiant de l'extrait de <i>Pistacia atlantica in vivo</i>.....</b>	<b>31</b>
4.3.1. Test de tolérance orale aux glucides.....	31
4.3.1.1. Test de tolérance orale à l'amidon (OSTT) .....	31
4.3.1.2. Test de tolérance orale au glucose (OGTT).....	32
4.3.2. Traitement de l'hyperglycémie induite, à courte et à longue durée .....	35
4.3.2.1. Traitement de l'hyperglycémie à longue durée .....	35
4.3.2.2. Traitement de l'hyperglycémie à courte durée .....	36
4.3.3. Traitement du diabète induit par Streptozotocine (STZ).....	38
4.3.3.1. Détermination de glycémie et de profile lipidique sérique .....	38
4.3.3.2. Détermination de la glycémie sérique.....	41
4.3.3.3. Constatations histopathologiques.....	43
4.3.4. Traitement de syndrome métabolique induit.....	45
4.3.4.1. Détermination des indices glycémiques sériques.....	46
4.3.4.2. Détermination de profile lipidique sérique .....	47
4.3.4.3. Changements de poids .....	50

**Conclusion..... 53**

**Références ..... 55**

**Annexes**

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1.</b> Aspect, couleur et rendement d'extrait aqueux et hydro-méthanolique des feuilles de <i>Pistacia atlantica</i> Desf .....	<b>28</b>
<b>Tableau 2.</b> Résultats de screening phytochimique de quelques métabolites secondaires de l'extrait aqueux et hydro-méthanolique de <i>Pistacia atlantica</i> Desf. ....	<b>30</b>
<b>Tableau 3.</b> Effets d'extrait hydro-méthanolique et l'huile essentielle des coques de <i>Pistacia atlantica</i> sur le taux du glucose et le profile lipidique dans le sérum de souris diabétiques....	<b>39</b>
<b>Tableau 4.</b> Effet de l'extrait N-hexane des graines de <i>P. atlantica</i> sur la glycémie (mg/dl) pendant 15 jours de traitement .....	<b>42</b>
<b>Tableau 5.</b> Effets de l'extrait N-hexane des graines de <i>P. atlantica</i> sur les paramètres histomorphométriques du pancréas des souris diabétiques.....	<b>44</b>
<b>Tableau 6.</b> Indices glycémiques de chaque groupe de rats traités par différentes huiles.....	<b>46</b>
<b>Tableau 7.</b> Profile lipidique de chaque groupe de rats traités par différentes huiles.....	<b>48</b>
<b>Tableau 8.</b> Poids de chaque groupe de rats traités par différentes huiles.....	<b>51</b>

# Liste des Figures

<b>Figure 1</b> : Arbre de Pistachier de l'atlas ( <i>Pistacia atlantica</i> Desf.). A : Sujet adulte. B : Feuilles. C : Organes floraux. D : Fruits .....	<b>4</b>
<b>Figure 2</b> : Structure chimique de quelques métabolites secondaires. a : Phénol. b : Flavonoïde. c : Alcaloïde. d : Saponine triterpénoïde e : Isoprène. f : Tannin hydrolysable. g : Tannin condensé. h : Polysaccharide (galactomannane hétéropolysaccharidique où gomme de caroube <i>Ceratonia siliqua</i> ). i : Coumarine. ....	<b>11</b>
<b>Figure 3.</b> Feuilles de <i>Pistacia atlantica</i> Desf. récoltées de Ouled Djellal. a) Feuilles fraîches. b) Feuilles sèches. ....	<b>13</b>
<b>Figure 4.</b> Fruits de <i>Pistacia atlantica</i> Desf. a) Fruit jeune. b) Fruit mûr .....	<b>14</b>
<b>Figure 5.</b> Graines de <i>Pistacia atlantica</i> Desf. a) Graines non scarifiées. b) Graines scarifiées. ....	<b>14</b>
<b>Figure 6.</b> Extraits de <i>Pistacia atlantica</i> Desf. a) Extrait hydro-méthanolique. b) Extrait aqueux. ....	<b>28</b>
<b>Figure 7.</b> Effet de l'extrait aqueux de <i>Pistacia atlantica</i> sur la tolérance orale à l'amidon .....	<b>32</b>
<b>Figure 8.</b> Effet de l'extrait aqueux de <i>Pistacia atlantica</i> sur la tolérance orale au glucose.....	<b>33</b>
<b>Figure 9.</b> Evolution de la glycémie chez les rats rendus hyperglycémiques par alloxane monohydrate traités avec un extrait hydro-éthanolique de <i>Pistacia atlantica</i> à 250 mg/kg de p.c. pendant une longue durée .....	<b>35</b>
<b>Figure 10.</b> Evolution de la glycémie chez les rats normaux rendus hyperglycémiques par une forte dose du glucose et traités avec un extrait hydro-éthanolique de <i>Pistacia atlantica</i> à 50, 150 et 250 mg/kg de p.c. pendant une courte durée. ....	<b>37</b>
<b>Figure 11.</b> Coupes histopathologiques du pancréas. a) Coupe pancréatique du pancréas normal. b) Section pancréatique d'un diabétique non traité des souris. c) Coupe du pancréas d'une souris diabétique traité avec un extrait de <i>P. atlantica</i> (200 mg/kg). (coloration à H&E ; × 400) .....	<b>43</b>

# Liste des abréviations

<i>A. scoparia</i>	<i>Amygdalus scoparia</i>
<b>ABC</b>	Transporteurs à ATP binding cassette
<b>AE</b>	Extrait aqueux
<b>AGPI</b>	Acides gras polyinsaturés
<b>ALP</b>	Phosphatase alcaline
<b>ANOVA</b>	Analysis of variance
<b>ATP</b>	Adénosine triphosphate
<b>CCl4</b>	Tétrachlorométhane
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>CI50</b>	Concentration inhibitrice médiane
<b>CRSTRA</b>	Centre de recherche scientifique et technique des régions arides
<b>Desf</b>	Desfontaine
<b>EDTA</b>	Acide éthylène diamine tétra acétique
<b>EO</b>	Extrait organique (extrait hydro-méthanolique des coques de <i>P. atlantica</i> )
<b>EOR</b>	Espèces oxygénées réactives
<b>EPO</b>	Erythropoïétine
<b>FBG</b>	Fasting blood glucose (glycémie à jeun)
<b>FBS</b>	Fasting blood sugar (glycémie à jeun)
<b>Gli</b>	Glibenclamide
<b>GLP-1</b>	Glucagon-like peptide-1
<b>GLUT2</b>	Transporteur du glucose 2
<b>GOT</b>	Oxaloacétate transaminase glutamique
<b>GPT</b>	Pyruvate glutamique transaminase

<b>GSH</b>	La forme réduite du glutathion
<b>H &amp; E</b>	Hématoxyline et Éosine
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée
<b>HDL</b>	Lipoprotéine de haute densité
<b>HE</b>	Huile essentielle des coques de <i>P. atlantica</i>
<b>HGPO</b>	Hyperglycémie provoquée par voie orale
<b>HOMA -IR</b>	Évaluation du modèle homéostatique résistance à l'insuline
<b>IA</b>	Indice athérogène
<b>IDL</b>	Lipoprotéine de densité intermédiaire
<b>IQR</b>	Interquartile range (écart interquartile)
<b>IRC</b>	Indice de risque coronaire
<b>LCAT</b>	Activité lécithine – cholestérol acyltransférase
<b>LDL</b>	Lipoprotéine de basse densité
<b>LPL</b>	Lipoprotéine lipase
<b>n</b>	Nombre des individus dans un groupe
<b>NMRI</b>	The Naval Medical Research Institute
<b>OGTT</b>	Test de tolérance orale au glucose
<b>OSTT</b>	Test de tolérance orale à l'amidon
<b>P</b>	Poids
<b><i>P. atlantica</i></b>	<i>Pistacia atlantica</i>
<b>P.c</b>	Poids corporel
<b>PA</b>	Poids de la plante sèche
<b>PE</b>	Poids de l'extrait
<b>Pi</b>	<i>Pistacia atlantica</i>
<b>PPAR-<math>\alpha</math></b>	Peroxisome proliferator-activated receptors
<b>R</b>	Rendement de l'extrait

<b>ROS</b>	Espèces réactives de l'oxygène
<b>SEM</b>	Standard Error of the Mean (écart type)
<b>SPSS</b>	Statistical package for the social sciences
<b>STZ</b>	Streptozotocine
<b>Subsp</b>	Sous-espèce
<b>T</b>	Temps
<b>TC</b>	Cholestérol total
<b>TD</b>	Témoin diabétique
<b>TG</b>	Triglycérides
<b>V</b>	Volume
<b>Valeur P</b>	Valeur de probabilité
<b>VLDL</b>	Lipoprotéine de très basse densité

# **Introduction**

## Introduction

Le diabète sucré, le trouble endocrinien le plus répandu dans le monde, est défini par une hyperglycémie chronique, qui est associée à une carence en insuline et / ou une résistance à l'insuline. Cette maladie provoque une altération du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, ainsi que des lésions de différents organes. Le nombre de patients diabétiques augmente de jour en jour, il est estimé que le nombre de patients diabétiques atteindra dans le monde d'environ 300 millions d'ici 2025.

La phytothérapie a longtemps été utilisée pour le traitement des patients diabétiques et elle est actuellement acceptée comme thérapie alternative pour le traitement et le contrôle du diabète. Des recherches scientifiques et des études cliniques récentes ont confirmé l'efficacité de nombreuses plantes médicinales et préparations à base de plantes dans l'amélioration de l'homéostasie normale du glucose, et le traitement des complications du diabète (Chabane *et al.*, 2013 ; Mehran *et al.*, 2015).

En Algérie, *Pistacia atlantica* Desf. est un arbre par excellence des milieux steppiques, et il peut aussi pénétrer profondément jusqu'aux régions sahariennes. Pouvant vivre des centaines d'années et bien acclimaté aux conditions édaphiques et climatiques extrêmes. Cette espèce à beaucoup d'intérêts, médical et pharmaceutique. Les parties aériennes et / ou la résine de *P. atlantica* ont également été utilisées en médecine traditionnelle jordanienne pour le traitement de diabète (Dahmani, 2011 ; Mahjoub *et al.*, 2018a).

L'objectif de cette étude est l'évaluation de l'activité hypoglycémiant de l'extrait aqueux, l'extrait hydro-alcoolique et l'huile essentielle des feuilles et des fruits de *Pistacia atlantica* chez des rongeurs présentant une hyperglycémie induite par différentes méthodes.

Le manuscrit de ce présent travail est subdivisé en deux grandes parties essentielles :

La première partie représente une synthèse bibliographique, et qui comporte deux chapitres, le premier est consacré à la description de *P. atlantica* et dans le deuxième le sujet du diabète sucré est évoqué.

La seconde partie est la partie expérimentale, qui est consacrée à l'évaluation de l'activité hypoglycémiant de *P. atlantica in vivo*, et qui comporte le chapitre trois qui contient la préparation des différents extraits de *P. atlantica* et leur utilisation pour la réalisation des tests de screening phytochimique et pour les expériences d'évaluation de l'activité antidiabétique de la plante par traitement des rongeurs expérimentalement

diabétiques. La préparation de l'extrait aqueux et de l'extrait hydro-méthanolique des feuilles par la méthode d'infusion froide et de macération respectivement et la vérification de la présence de quelques classes de métabolites secondaires dans les feuilles de *P. atlantica* ont été effectués réellement au laboratoire de département. Tandis que la préparation du reste des extraits et les huiles essentielles et aussi les différents tests de l'évaluation de l'activité antidiabétique de cette plante même leurs effets sur les différents paramètres biochimiques sont réalisés et cités en basant sur l'analyse des articles scientifiques.

Le dernier chapitre est un collecte des différents résultats et leurs interprétations, nous a mené à établir une discussion, suivie par une conclusion et des perspectives.

# **Synthèse**

# **Bibliographique**

# **Chapitre 1**

**Espèce de *Pistacia*  
*atlantica* Desf.**

### 1.1. Généralités sur le genre *Pistacia*

*Pistacia* est un petit genre de la famille des Anacardiaceae, avec environ 10 espèces, qui sont des arbustes ou des arbres dioïques (Zohary, 1952 ; Tzakou *et al.*, 2007). Quatre espèces sont très connues, *Pistacia lentiscus*, *Pistacia terebinthus*, *Pistacia vera*, et *Pistacia atlantica* (Berrichi *et al.*, 2017). Il est d'origine asiatique et méditerranéenne. Les espèces de *Pistacia* sont de grande importance économique et culturelle, dans l'industrie alimentaire, et dans certains mélanges de cosmétiques et de parfumerie. Elles sont utilisées traditionnellement en traitement de certains maladies, et elles ont aussi diverses activités biologiques (Zohary, 1952 ; Belfadel, 2009).

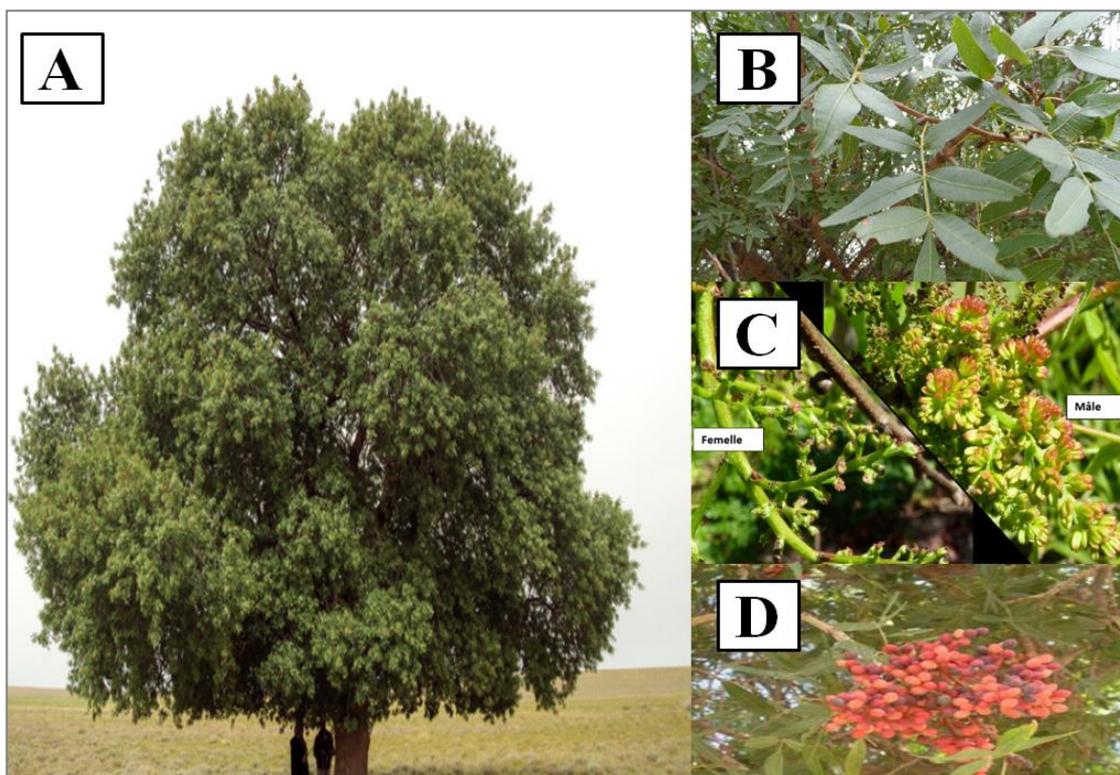
### 1.2. Espèce de *Pistacia atlantica* Desf.

Le pistachier de l'Atlas (*Pistacia atlantica* Desf.) est un arbre connu sous le nom vernaculaire de Bétoum ou Botma en arabe (Kaddour, 2008), Atlas mastic tree en anglais (Bahmani *et al.*, 2015), iggh en berbère, il a été décrit pour la première fois par DISFONTAINE en 1789 (Ziane, 2014), il est puissant à croissance rapide, pouvant atteindre 20 m de hauteur dans les conditions favorables (Kaddour, 2008). Et qui peuvent atteindre facilement les 1 000 ans (Daoudi *et al.*, 2013), elle est subdivisée en quatre sous espèces : *latifolia*, *kurdica*, *kabulcia* et *atlantica*, cette dernière est la seule présente en Algérie (Ziane, 2014).

### 1.3. Taxonomie

Règne	: <i>Planta</i> .
Embranchement	: Phanérogames.
Classe	: Dicotylédones.
Ordre	: Térébentales ou Sapindales.
Famille	: Térébenthacées, Anacardiacees ou Pistaciacees.
Genre	: <i>Pistacia</i> .
Espèce	: <i>Pistacia atlantica</i> Desf. (Quézel et Santa, 1962 ; Kaddour, 2008 ; Dahmani, 2011).

### 1.4. Description botanique



**Figure 1.** Arbre de Pistachier de l'atlas (*Pistacia atlantica* Desf.). A : Sujet adulte (Ifticene-Habani et Messaoudene, 2016). B : Feuilles (Daoudi *et al.*, 2013). C : Organes floraux (Benyahia, 2017). D : Fruits (Benaradj *et al.*, 2015)

#### 1.4.1. Arbre

Le pistachier de l'atlas possède un tronc individualisé (Quézel et Santa, 1962), à cime généralement hémisphérique et volumineuse dont la frondaison couvre plus de 150 m<sup>2</sup> de terrain (Brichet et Duterme, 1931). Le bois du Betoum est lourd, l'aubier est jaunâtre peu épais succède un bois de cœur brun flammé, avec un écorce lisse à un âge jeune, puis devient squameux produisant une résine mastic (Monjauze, 1980). Son système racinaire est très puissant. Un très long pivot qui atteint parfois 7 m de profondeur et un système racinaire latéral pouvant atteindre la longueur de 5 à 10 m du collet de l'arbre. Cet ensemble de racines permet au pistachier de supporter les périodes sèches de l'année (Boutboul, 1986).

#### 1.4.2. Feuilles

Elles sont caduques, composées de sept à neuf folioles lancéolées, et portées sur un pétiole légèrement ailé, et sont relativement grandes, elles sont de couleur vert pâle, rougissent à l'automne et tombent (Yaaqobi *et al.*, 2009 ; Sifi, 2016).

### 1.4.3. Fleurs

Les fleurs mâles et femelles sont portées par des pieds différents. Mais quelques pieds monoïques ont été observés dont les fleurs mâles et femelles sont portées par des rameaux différents (Yaaqobi *et al.*, 2009). Les fleurs mâles constituent des inflorescences terminales, à calice de 3 à 5 sépales pubescents et 5 à 7 étamines à filaments très courts. Les fleurs femelles sont en grappes paniculées, à calice très petit. L'ovaire est super uniloculaire et surmonté de 3 styles pourpres. La floraison dure plusieurs mois ; elle débute vers le mois d'avril (Sifi, 2016).

### 1.4.4. Fruits

Le fruit est une drupe ovoïde de 6 à 8 mm de long, d'abord jaune puis bleu foncé à maturité, à un seul noyau osseux, ne contenant qu'une graine. Ils sont appelés El-Khodiri par les populations locales. Ce sont des drupes comestibles, riches en huile dense, très énergétique. La fructification s'achève en juillet (Sifi, 2016).

## 1.5. Habitat et répartition géographique

Cette espèce est essentiellement un arbre de l'étage bioclimatique aride et accessoirement de l'étage semi-aride (Ziane, 2014). Elle peut vivre dans les conditions écologiques les plus sévères (Kaddour, 2008). Elle s'accommode à tous les sols, excepté du sable (Ziane, 2014), elle ne présente pas une exigence envers la pluviométrie, aussi elle résiste aux températures basses et élevées (Dahmani, 2011), elle occupe une aire très vaste englobant l'Afrique du Nord, la Turquie, la Syrie, la Jordanie, la Palestine occupée, l'Iran et l'Afghanistan (Kaska *et al.*, 1996).

En Algérie, on les trouve à Oran et Ain Sefra à l'ouest jusqu'à la Tunisie à l'est, concentrés dans les régions des Dayas entre Djelfa, Tiaret et Laghouat. Il est présent aussi dans le secteur du Sahara septentrional et dans le Hoggar, il est associé en Afrique du Nord à *Zizuphus lotus* cette dernière constituerait une bonne protection aux jeunes pousses contre les vents et le pâturage (Monjauze, 1982 ; Ziane, 2014).

## 1.6. Composition chimique de l'espèce *Pistacia atlantica* Desf.

L'analyse phytochimique de différentes parties de cette plante a été l'objet de quelques études scientifiques. Les potentiels antioxydants sont dus en particulier à la présence des flavonoïdes et des flavones (Benhammou, 2012), et des phénols simples tels que l'acide gallique et l'acide p-coumarique (Benhammou *et al.*, 2008). D'autres groupes chimiques caractérisent l'huile des fruits du *P. atlantica* : les triterpénoides, les acides gras insaturés, les stéroïdes et les triglycérides (Yousfi *et al.*, 2003 ; Benhassaini *et al.*, 2007). Peu de travaux

ont été consacrés sur l'étude des teneurs en polyphénols et les propriétés antioxydantes de différentes parties de *Pistacia atlantica* (Benhassaini *et al.*, 2007 ; Yousfi *et al.*, 2009). Les résultats de ces travaux ont montré la richesse de cette plante en composés phénoliques.

### **1.7. Intérêts et usages de l'espèce *Pistacia atlantica* Desf.**

#### **1.7.1. Intérêts agro-écologique et économique**

Son intérêt résulte comme suite :

- Porte greffe pour *Pistacia vera*, à cause de sa résistance à l'aridité et à son système racinaire trop puissant, de ses faibles exigences climatiques.

-Les habitants locaux qui se trouvent à proximité de ces populations *Pistacia atlantica* Desf., se sert de ses fruits comme aliments et fournissent une huile comestible. Cette huile est extraite de ses graines qui contiennent environs 55 %.

-Le pistachier de l'atlas est une espèce de reboisement, environs 100 hectares reboisés chaque année dans le cadre du barrage vert (Dahmani, 2011).

#### **1.7.2. Usages traditionnels et aspects pharmacologiques et biologiques**

Les parties aériennes et/ou la résine de la plante ont également été utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement de l'eczéma, de la paralysie, de la diarrhée, des infections de la gorge, calculs rénaux, asthme, maux d'estomac, maux de dents, la cicatrisation des plaies, le diabète et l'infection des yeux. Il a été signalé que cette espèce possède des activités anti-inflammatoire, antipyrétique, antimicrobienne, antiathérogène, hypoglycémique en raison de son effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase et l' $\alpha$ -glucosidase, anticancéreuse, hépatoprotectrice, activité inhibitrice forte de l'acétylcholinestérase et activité sur la cicatrisation. Une étude sur des animaux a montré que l'huile de fruits peut améliorer la colite chez le rat alors cette plante présente des avantages gastro-intestinaux, aussi il diminuait le cholestérol LDL, le cholestérol VLDL, les triglycérides et augmentait le cholestérol HDL. L'extrait des feuilles de *P. atlantica* possède une activité antioxydante élevée, qui pourrait être bénéfique pour la protection du corps humain contre les dommages oxydatifs (Peksel *et al.*, 2010 ; Bozorgi *et al.*, 2013 ; Mahjoub *et al.*, 2018a).

# **Chapitre 2**

## **Le diabète sucré**

### 2.1. Définition du diabète sucré

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique, résultant d'un défaut de la sécrétion ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées (Drouin *et al.*, 1999). Par ailleurs, il peut être favorisé par les troubles de l'utilisation du glucose au niveau des cellules de tissus musculaires, les facteurs héréditaires et environnementaux (infections, intoxication, alimentation, stress... etc.) ainsi que par d'autres pathologies (Apema *et al.*, 2012). La fédération internationale du diabète a montré que le nombre de personnes atteintes de diabète était de 150 millions en 2000 puis 246 millions en 2007, et il s'attend à ce que ce nombre atteigne 380 millions d'ici 2025 (Uddin *et al.*, 2014).

### 2.2. Symptômes et critères diagnostiques du diabète sucré

Le diagnostic de diabète peut être établi par différentes façons qui, en l'absence d'une hyperglycémie évidente devront être confirmées par une deuxième mesure :

- Symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexplicé, somnolence voire coma) et glycémie aléatoire quelle que soit l'heure  $\geq 2,00$  g/L (11,1 mmol/L).
- Glycémie à jeun (aucun apport calorique depuis au moins 8 h)  $\geq 1,26$  g/L (7,00 mmol/L).
- Taux de HbA1c  $\geq 6.5\%$  chez l'adulte (en l'absence de facteurs compromettants la fiabilité de taux de HbA1c : anémie hémolytique, urémie, hémoglobinopathie, traitement par EPO, saignement).
- Glycémie 2 h après une charge de 75 g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)  $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L) (Drouin *et al.*, 1999 ; Punthakee *et al.*, 2018).

### 2.3. Classification du diabète

La majorité des cas de diabète peuvent être globalement classés en deux catégories : le diabète de type 1 et le diabète de type 2 (Punthakee *et al.*, 2018).

#### 2.3.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est la forme la plus fréquente chez l'enfant, mais peut survenir à tous les âges (Dagorne et Rangé, 2014) et qui représente 10 à 15 % des diabètes (Fagherazzi-pagel, 2002) et souvent de façon brutale accompagnée avec le développement d'une acidocétose (Camara, 2014). Il s'apparente à une maladie auto-immune où les cellules  $\beta$  des

îlots de Langerhans du pancréas sont détruites par le système immunitaire qui résulte l'insuffisance de sécrétion d'insuline dans le sang (Dagorne et Rangé, 2014).

### **2.3.2. Diabète de type 2**

Le diabète de type 2 est le type de diabète le plus courant, représentant environ 90 % de tous les cas du diabète. En effet, c'est une pathologie qui conjugue deux mécanismes : un état d'insulino-résistance (le pancréas devant produire toujours davantage d'insuline pour réguler la glycémie), et une phase d'insulino-déficience (où le pancréas ne produit plus assez d'insuline). Il est le plus souvent observé chez les personnes âgées, mais il est aussi observé chez les enfants, les adolescents et la jeune adulte qui souffrent de l'augmentation de l'obésité, de l'inactivité physique et d'une mauvaise alimentation (Camara, 2014 ; Kaur *et al.*, 2018).

### **2.4. Complications du diabète**

Sont des affections aiguës et chroniques provoquées par le diabète. Les complications aiguës incluent l'acidocétose diabétique, le syndrome hyperglycémique hyperosmolaire, le coma diabétique hyperglycémique, les crises d'épilepsie ou la perte de connaissance et les infections. Les complications microvasculaires chroniques incluent la rétinopathie, la néphropathie, la neuropathie et la parodontite, tandis que les complications macrovasculaires chroniques sont les maladies cardiovasculaires, l'encéphalopathie diabétique et le pied diabétique (Orban et Ichai, 2008). Un dépistage régulier peut prévenir les complications et le décès prématuré en utilisant les examens cliniques (poids, tension artérielle et examen des pieds... etc.), et paraclinique : taux de HbA1c et glycémie chaque 3 à 4 mois, un bilan lipidique (LDL, HDL, cholestérol total, et triglycérides), bilan rénale (créatininémie et de microalbuminurie), chaque année, et le traitement de ces complications (Grimaldi, 2000).

### **2.5. Traitement du diabète**

La modalité de traitement dépend essentiellement du statut insulinaire des patients mais repose également sur une action diététique adéquat ; un régime alimentaire adapté associé à un exercice physique (Klein, 2009).

#### **2.5.1. Insulinothérapie**

L'insulinothérapie consiste à remplacer l'insuline manquante par des injections quotidiennes d'insuline exogène dont la quantité est déterminée au préalable en fonction de la glycémie, cette quantité risque fort d'être ajustée au fil du temps (Klein, 2009).

#### **2.5.2. Traitement médicamenteux**

Ce traitement repose sur les antidiabétiques oraux qui comprennent : l'amélioration de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles, avec l'utilisation de sensibilisants (biguanides, thiozolidinediones), stimulation de la sécrétion d'insuline endogène avec l'utilisation de sulfonylurées (glibenclamide, glimépiride), et réduction de la demande pour l'insuline à l'aide d'inhibiteurs enzymatiques spécifiques (acarbose, miglitol). Cependant, il y a un fardeau de côté des effets indésirables avec l'utilisation de ces médicaments (Uddin *et al.*, 2014).

### **2.5.3. Traitement traditionnel**

La majorité des médicaments actuels sont d'origine végétale (extraits) ou bien sont fabriqués à partir de leur modèle par une synthèse chimique des principes actifs. Il rapporte qu'environ 800 plantes peuvent posséder des antidiabétiques potentiels. L'activité hypoglycémique des plantes médicinales est due à leur capacité à restaurer la fonction des îlots de Langerhans en provoquant une stimulation de la production d'insuline, inhibant l'absorption intestinale du glucose ou la facilitation des processus insulino-dépendants. Elles sont utilisées sous forme de décoction, d'infusion, d'extraits alcoolique ou aqueux, la posologie est variable selon la plante (Tossou *et al.*, 1995 ; Uddin *et al.*, 2014).

## **2.6. Principes actifs d'origine végétale à effet hypoglycémiant**

Les principaux constituants isolés de plantes antidiabétiques sont généralement des métabolites secondaires représentés essentiellement par :

### **2.6.1. Saponines**

Ils se composent d'aglycones non polaires liés à un ou à plusieurs sucres. Ils manifestent des propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antalgiques (Kone, 2009) et hypoglycémiantes (Lahfa *et al.*, 2015).

### **2.6.2. Alcaloïdes**

Ce sont des substances hétérocycliques azotées. Quelques milligrammes peuvent provoquer de grave intoxication voire la mort. Il est donc absolument nécessaire de ne les utiliser qu'avec une surveillance médicale stricte. Des recherches ont montré qu'une action hypoglycémiant sur différents modèles animaux effectuée par différents types d'alcaloïdes végétales (Muniz, 2006 ; Agrawal *et al.*, 2013 ; Tiong *et al.*, 2013).

### **2.6.3. Composés phénoliques**

Près de 8000 composés naturels appartiennent à cette famille, ils ont en commun un noyau benzénique portant au moins un groupement hydroxyle (Kone, 2009). Selon plusieurs études effectuées sur des modèles *in vitro* et *in vivo*, les polyphénols (tanins, anthocyanes,

flavonoïdes, leucoanthocyanes) ont montré des résultats intéressants à la fois comme hypoglycémiant et antioxydants (Masunda *et al.*, 2014).

#### **2.6.3.1. Flavonoïdes**

Ce sont des pigments polyphénoliques, qui ont en commun la structure du diphénylpropane, qui contribuent entre autre à colorer les fleurs et les fruits. Ils possèdent des propriétés antioxydants et anti-inflammatoire, ils peuvent aussi empêcher le diabète ou moins le réduit par l'inhibition d'enzyme aldose réductase, inhibition de certain enzymes responsables à la production des ROS, et certain flavonoïdes augmentent la sécrétion d'insuline à partir des îlots de Langerhans isolés de rats (Formica, 1995 ; Kebieche, 2009).

#### **2.6.3.2. Tanins**

Les tanins sont des composés polyphénoliques, qui en plus des propriétés classiques des phénols, ils peuvent se diviser en 2 classes : les pyrogalliques (hydrolysables) et les catéchiques (condensés) (Doat, 1978). Les tanins (catéchiques et galliques), sont des composés chimique ayant de multiples propriétés médicales, y compris le contrôle glycémique chez les diabétiques (Gnagne *et al.*, 2018).

#### **2.6.3.3. Coumarines**

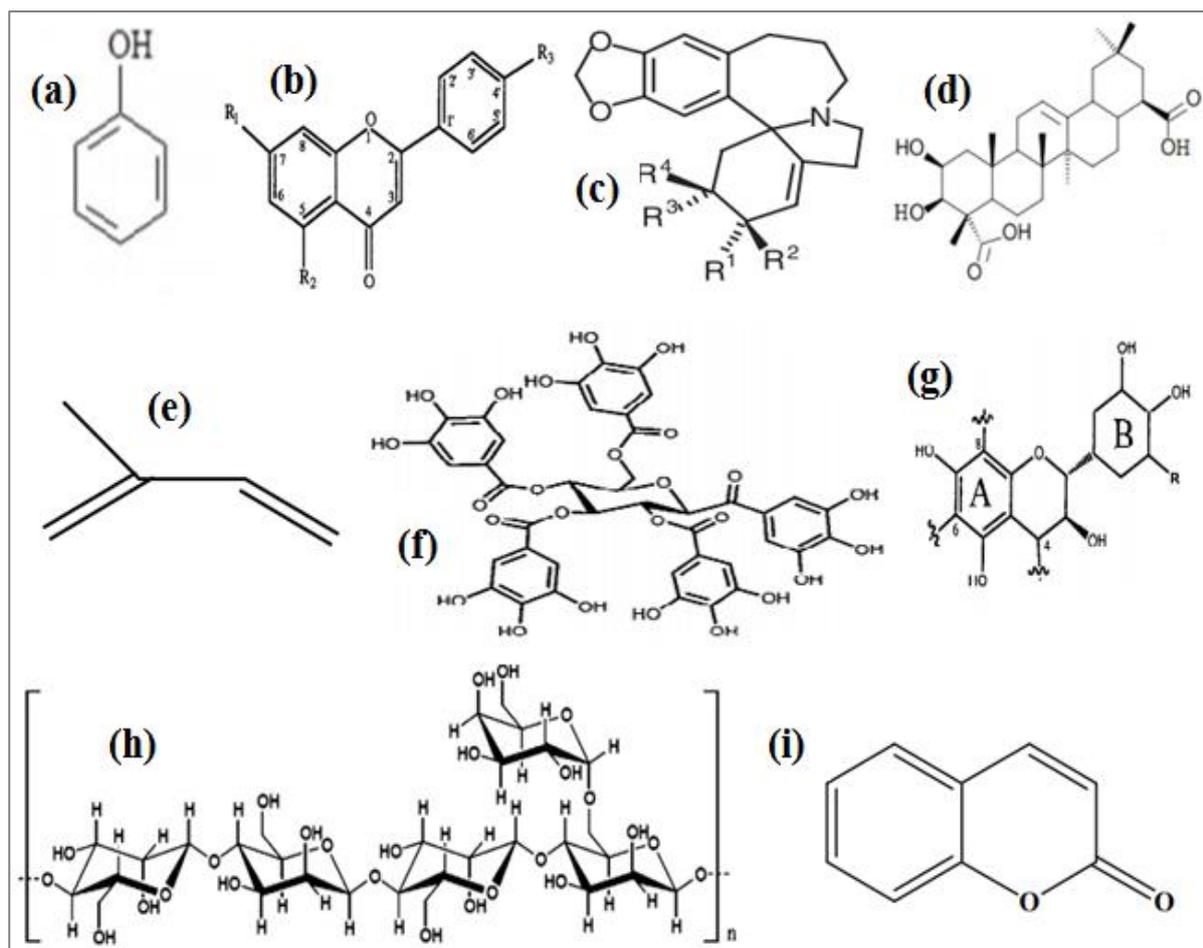
Des substances phénoliques naturelles composées de noyaux de benzène et de pyrone fondus. La coumarine est présente dans une grande variété de plantes. Les effets biologiques de la coumarine sont multiples, antibactériens, antioxydants et anticancéreux et ils ont également signalé que la coumarine réduisait la glycémie (Pari et Rajarajeswari, 2009).

#### **2.6.4. Polysaccharides**

Les polysaccharides sont des structures glucidiques polymériques composées d'unités mono-osidiques répétitives reliées par des liaisons glycosidiques. Du point de vue phytothérapie, les polysaccharides peuvent agir comme des agents hypoglycémiques naturels. Des polysaccharides isolés du Yacon *Smallanthus sonchifolius* ont prouvé leur activité inhibitrice de l' $\alpha$ -glucosidase ainsi leur capacité de ralentir la production et l'absorption de glucose et de diminuer les niveaux de glucose sanguin (Mehellou, 2016).

#### **2.6.5. Terpènes**

Un mélange d'hydrocarbures végétaux isomères de formule moléculaire C<sub>10</sub>H<sub>16</sub> présents dans les huiles essentielles. Les terpènes sont des composants bioactifs présent naturellement dans plusieurs plantes ayant une activité anticancéreuse, antimicrobienne, anti-inflammatoire, hypoglycémiant, antioxydante (Brahmkshatriya, 2013).



**Figure 2.** Structure chimique de quelques métabolites secondaires. a : Phénol (Mu'azu *et al.*, 2017). b : Flavonoïde (Bouque, 1997). c : Alcaloïde (Langlois et Hamon, 2004). d : Saponine triterpénoïde (Nesseim *et al.*, 2012) e : Isoprène (Sifi, 2016). f : Tannin hydrolysable. g : Tannin condensé (Kraus *et al.*, 2003). h : Polysaccharide (galactomannane hétéropolysaccharidique où gomme de caroube *Ceratonia siliqua* ) (Mehellou, 2016) i : Coumarine (Bouderdara, 2013).

### 2.7. Diabète expérimental

Le diabète expérimental consiste à produire, chez l'animal, un état comparable au diabète sucré, en vue de mieux comprendre le diabète sucré de l'homme ou de trouver de nouvelles thérapies. Il a été induit chez les animaux de laboratoire par plusieurs méthodes : chimique, chirurgicale ou génétique (immunologique). La plupart des expériences sur le diabète sont effectuées chez les rongeurs, bien que certaines études soient encore effectuées sur les plus grands mammifères (les lapins, les singes, les chats...) (Etuk, 2010)

Deux agents sont couramment utilisés pour induire une pancréatectomie chimique, tous les deux sont des analogues du glucose : l'alloxane, dérivé pyrimidique (synthétisé en 1938) et la streptozotocine (STZ), agent antimicrobien et alkylant. Les propriétés chimiques de ces

deux agents sont cruciales pour leur diabétogénicité. Tous les deux sont hydrophiles et ne franchissent pas la membrane plasmique. Ils empruntent le transporteur du glucose GLUT2 de la membrane des cellules  $\beta$  du pancréas qui les transporte dans le cytosol de ces cellules. Ainsi, les cellules  $\beta$  n'exprimant pas ce transporteur résistent contre l'endommagement provoqué par la STZ et par l'alloxane.

L'introduction des effets cytotoxiques de l'alloxane sont dus à son produit de réaction réduite l'acide dialurique, et à la production d'espèces oxygénées réactives (EOR) (génération de radicaux superoxydes, peroxydes d'hydrogène et hydroxyles), provoquant ainsi la destruction rapide et la nécrose pancréatique des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Il représente le produit chimique le plus couramment utilisé pour l'induction du diabète sucré de type 1.

La STZ pénètre spécifiquement dans les cellules  $\beta$  où son pouvoir alkylant induit de nombreux dommages. Provoquant une toxicité cellulaire, et les réponses immunitaires locales conduisent à une hyperglycémie chez les animaux (Bouchouche, 2014).

# **Partie**

# **Expérimentale**

# **Chapitre 3**

## **Matériel et méthodes**

### 3.1. Matériel biologique

#### 3.1.1. Matériel végétal

Les feuilles et les fruits ou l'un de ses composants sont les principales parties de plante *Pistacia atlantica* Desf. qui ont été utilisées pour réaliser les études mentionnées plus tard.

Les feuilles fraîches de *Pistacia atlantica* Desf. ont été récoltées au mois d'octobre 2019 dans la région d'Ouled djellal (à environ 100 km au sud-ouest de la Wilaya de Biskra (Site web 1)). L'identification de l'espèce *P. atlantica* est validée par le centre de recherche scientifique et technique des régions arides (CRSTRA), Biskra. D'autres ont été collectées du Grand Amman, et de Zai, (à 50 km au nord d'Amman) au printemps 2009 (Kasabri *et al.*, 2011). Et aussi en avril 2018 à Amskroud (au nord d'Agadir) (Hikmat *et al.*, 2020).

Les fruits de *Pistacia atlantica* Desf. ont été obtenus à partir le marché local (Hashemnia *et al.*, 2015), d'autres de subsp. *mutica* ont été récoltés en octobre 2016 à Nurabad (forêt de Zagros), province du Fars, IRAN. (Jamshidi *et al.*, 2018) aussi des fruits mûr de *P. atlantica* subsp. *kurdica* ont été prélevées à partir une population sauvage par prélèvement aléatoire (Awraman, Iran), à une altitude de 1827 m (Hosseini *et al.*, 2020).

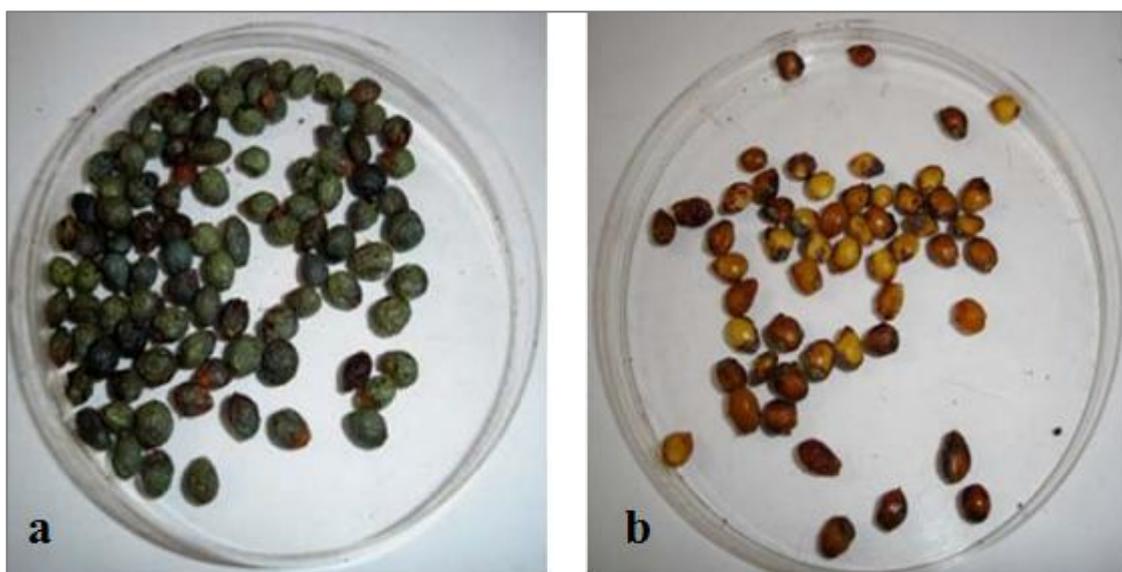
L'identification taxonomique de la plante a été réalisée par des experts spécialisés.



**Figure 3.** Feuilles de *Pistacia atlantica* Desf. récoltées de Ouled Djellal. a) Feuilles fraîches. b) Feuilles sèches (Originale).



**Figure 4.** Fruits de *Pistacia atlantica* Desf. a) Fruit jeune. b) Fruit mûr (Yaaqobi *et al.*, 2009).



**Figure 5.** Graines de *Pistacia atlantica* Desf. a) Graines non scarifiées. b) Graines scarifiées (Chebouti-Meziou *et al.*, 2014).

### 3.1.2. Matériel animal

80 rats *Sprague Dawley* femelles pesant (200 à 250 g) (Kasabri *et al.*, 2011), 40 souris femelles NMRI adultes ( $25 \pm 5$  g) (Hashemnia *et al.*, 2015), 72 rats *Sprague Dawley* mâles âgés de 6 à 8 semaines pesant chacun (170 à 220 g) (Jamshidi *et al.*, 2018), des rats femelles *Wistar* (200 à 260 g), et 60 souris albinos mâles (25 à 30 g) (Hikmat *et al.*, 2020 ; Hosseini *et al.*, 2020) ont été obtenues de l'animalerie et logés dans des cages standard dans des

conditions environnementales de température (22-25 °C), d'humidité relative (40-60 %) et un cycle lumière / obscurité de 12 h. Les animaux ont été reçus le régime standard avec de l'eau à volonté pendant une semaine pour être acclimatés. Les femelles enceintes, allaitantes ou animaux en mauvaise santé ont été exclues de l'étude. Le protocole d'étude a été réalisé conformément aux normes éthiques pour la protection des animaux (Abesundara *et al.*, 2004 ; Matsuo et Izumori, 2009).

## **3.2. Méthodes**

### **3.2.1. Préparation des extraits et des huiles essentielles de *Pistacia atlantica* Desf.**

Les parties de la plante utilisées pour préparer les différents extraits (feuilles, fruits, graines, coques et noyaux) ont été rincées avec de l'eau de robinet, puis ont été mis à sécher à température ambiante dans un endroit aéré et à l'ombre afin de mieux conserver les molécules sensibles, ou au four à 40 °C. Puis ont été broyée en poudre à l'aide d'un pilon et un mortier ou à l'aide d'un broyeur électrique ensuite ont été tamisé à l'aide d'un tamis et stockés soigneusement jusqu'à leur utilisation (Rhouma *et al.*, 2009 ; Feknous *et al.*, 2014).

#### **3.2.1.1. Préparation des extraits**

##### **a. Extrait hydro-méthanolique**

###### **❖ Extrait des feuilles**

L'extrait hydro-méthanolique des feuilles a été préparé selon la méthode de (Falleh *et al.*, 2008) avec quelques modifications, 40 g de poudre des feuilles a été mise à macérer dans 100 ml de mélange méthanol /eau distillée (70-30, V/V), sous agitation douce à l'aide d'un agitateur (agitateur magnétique FALC) à l'ombre et à température ambiante pendant 72 heures.

Le macérât est par la suite filtré par une passoire, puis à travers un papier filtre (Double ring qualitative filter paper MEDIUM 102 (15.0 cm)). Le filtrat est évaporé par un évaporateur rotatif (Heidolph™ Évaporateur rotatif modèle Hei-VAP Precision HL) à 40 °C et les résidus finals ont été mise à sécher dans une étuve (étuve universelle UF55) à 40 °C, et conservé par la suite à 4 °C jusqu'à son utilisation. Une deuxième macération a été réalisée sur le sédiment en respectant les mêmes étapes que la première infusion pendant 72 heures.

###### **❖ Extrait des coques**

100 g des coques des fruits mûrs de *P. atlantica* subsp. *kurdica* ont été extraits par le mélange méthanol /eau (50-50, V/V) en suivant la méthode de macération. Le solvant d'extrait a été éliminé et concentré par un appareil d'évaporateur rotatif. L'extrait a été

conservé dans un flacon dans un endroit frais et sombre jusqu'à l'utilisation (Hosseini *et al.*, 2020).

#### **b. Extrait hydro-éthanolique**

5 g de poudre fine provenant des feuilles de la plante ont été introduits dans 100 ml d'un mélange éthanol /eau (80-20, V/V). L'ensemble a été agité pendant 15 min par un agitateur magnétique puis il a été placé dans le sonicateur (bain à ultrasons) pour accélérer la dissolution de l'extrait. Ce dernier a ensuite été centrifugé à 3 500 tr / min pendant 15 min. Le surnageant obtenu a été recueilli et 100 ml de mélange éthanol /eau a été ajouté au culot, en répétant les mêmes étapes pour avoir une bonne extraction. Le deuxième surnageant a été évaporé sous pression réduite en utilisant un évaporateur rotatif à 40 °C. La poudre obtenue est maintenue froide à 4 °C jusqu'à l'utilisation (Hikmat *et al.*, 2020).

#### **c. Extrait N-hexane**

Les graines de *P. atlantica* ont été séparées manuellement de la pulpe des fruits secs et broyées en poudre. La poudre a été extraite avec du N-hexane (1 - 4, P / V) pendant 48 h à l'obscurité. Le filtrat a été rassemblé et concentré sous vide à une température ne dépassant pas 60 °C. L'extrait a été conservé à -20 °C jusqu'à leur utilisation (Hashemnia *et al.*, 2015).

#### **d. Extrait aqueux**

##### **❖ Par infusion froid**

L'extrait aqueux des feuilles est préparé en suivant la méthode décrite par (Ljubuncic *et al.*, 2005) avec quelques modifications. Cet extrait est obtenu à partir de l'infusion de 40 g de poudre des feuilles dans 100 ml d'eau distillée sous agitation magnétique douce à l'aide d'un agitateur (agitateur magnétique FALC) à l'ombre et à température ambiante pendant 72 heures. Ensuite une filtration rapide sur une passoire, puis sur papier filtre (Double ring qualitative filter paper MEDIUM 102 (15.0 cm)) a été effectuée.

Le filtrat est placé dans l'étuve (étuve universelle UF55) à 40 °C et conservé par la suite à 4 °C jusqu'à son utilisation. Une deuxième infusion a été réalisée sur le sédiment en respectant les mêmes étapes que la première infusion pendant 72 heures.

##### **❖ Par chauffage à reflux**

L'extrait aqueux a été préparé en chauffant au reflux 10 g de poudre des feuilles avec 100 ml d'eau du robinet pendant 15 min et en gardant l'extrait pendant une nuit. Après avoir filtré deux fois à travers du papier filtre (papier filtre no. 5 (Whatman, USA)), le volume de la solution filtrée a été porté à 100 ml avec de l'eau du robinet (Kasabri *et al.*, 2011).

### 3.2.1.2. Extraction des huiles essentielles

#### a. Huile essentielle des coques par l'hydrodistillation

L'huile volatile de 80 g des coques des fruits mûrs de *P. atlantica* subsp. *kurdica* a été isolée par hydrodistillation pendant 3 h, en utilisant un appareil de type Clevenger. L'huile volatile a été séchée par du sulfate de sodium anhydre et après filtration, conservé à 5 °C jusqu'à l'utilisation (Hosseini *et al.*, 2020).

#### b. Huile essentielle des coques et des noyaux par presse à froid

Les coques vertes et les parties de noyau des fruits de *Pistacia atlantica* subsp. *mutica* ont été séparées. L'huile a été obtenue à partir de ces parties par la méthode de presse à froid (dispositif de presse à froid : calibre 35 mm, Iran). Ensuite, il a été filtré et centrifugé à 4000 tr / min pendant 15 min (centrifugeuse, Sigma, Allemagne) ont été stockées dans des bouteilles sombres à 4 °C pendant une semaine au maximum (Jamshidi *et al.*, 2018).

### 3.2.2. Calcul du rendement

Le rendement de la plante en extraits est le rapport entre le poids de l'extrait et le poids de la plante à traiter (Bampouli *et al.*, 2014). Le rendement qui est exprimé en pourcentage d'extrait aqueux et d'extrait hydro-méthanolique des feuilles a été calculé par la formule suivante :

$$R \% = (PE / PA) * 100$$

Où

**R** : rendement de l'extrait en pourcentage ;

**PE** : poids de l'extrait en gramme ;

**PA** : poids de la plante sèche en gramme.

### 3.2.3. Screening phytochimique

Le screening phytochimique est un test qualitatif permet de mettre en évidence la présence ou l'absence de familles de composés chimiques dans un produit végétal (Seck *et al.*, 2015) ; les tests y sont basés sur l'intensité du précipité et de la turbidité. La coloration étant proportionnelle à la quantité de substances recherchées (Bachiri *et al.*, 2016).

Une solution aqueuse de l'extrait aqueux et de l'extrait hydro-méthanolique des feuilles a été préparé avec 0.3 mg/ml de concentration, puis les métabolites secondaires (polyphénols, terpènes, saponines, stéroïdes, anthocyanes, composés réducteurs, tannins, coumarines,

quinones, alcaloïdes, mucilage, flavonoïdes, amidon) ont été recherchés dans les deux extraits mentionnés en avance.

### **3.2.3.1. Test des composés phénoliques**

#### **a. Test des polyphénols**

2 ml de chaque extrait hydro-méthanolique et aqueux des feuilles, ont été ajoutés à une goutte de solution alcoolique de chlorure ferrique ( $\text{FeCl}_3$ ) à 2 %. L'apparition d'une coloration bleu-noirâtre ou verte plus ou moins foncée fut le signe de la présence de polyphénols (N'guessan *et al.*, 2009).

#### **b. Test des flavonoïdes**

##### **❖ Réaction à la cyanidine**

1 ml de chaque extrait hydro-méthanolique et aqueux des feuilles a été ajouté à 100  $\mu\text{l}$  de HCl concentré et quelques copeaux de magnésium. La présence de flavonoïdes est confirmée par l'apparition de la couleur rouge, ou orange pour les flavones (Himour *et al.*, 2016).

##### **❖ Test de réactif alcalin**

1 ml de chaque extrait hydro-méthanolique et aqueux des feuilles a été traité avec une solution de NaOH à 10 %, la formation d'une couleur jaune intense indique la présence de flavonoïdes (Sawant et Godghate, 2013).

##### **❖ Test de $\text{NH}_4\text{OH}$**

3 ml de chaque extrait hydro-méthanolique et aqueux des feuilles a été traité avec quelques gouttes de solution de  $\text{NH}_4\text{OH}$  à 10 %, le développement de couleur au jaune fluorescent indique un test positif (Sawant et Godghate, 2013).

#### **c. Test des tannins**

##### **❖ Test d'acétate de plomb**

Dans un tube à vis contenant environ 5 ml de chaque extrait hydro-méthanolique et aqueux des feuilles, quelques gouttes de solution à 1 % de l'acétate de plomb a été ajouté. La formation d'un précipité jaune ou rouge indique la présence de tanins (Gowri et Vasantha, 2010).

##### **❖ Test de chlorure ferrique**

Pour 1 ml de solution de chaque extrait hydro-méthanolique et aqueux des feuilles et 2 à 4 gouttes de solution de chlorure ferrique ( $\text{FeCl}_3$ ) à 1 % ont été ajoutées. La couleur bleue a

été observée pour les tanins galliques et le vert noir pour les tanins catéchiques (Talukdar *et al.*, 2010).

#### **d. Test des anthocyanes**

2 ml de chaque extrait hydro-méthanolique et aqueux des feuilles a été traité avec 2 ml de HCl (1 %) puis chauffé, la couleur orange indique la présence d'anthocyanes (Fankam *et al.*, 2011).

#### **e. Test des coumarines**

3 ml de NaOH à 10 % a été ajouté à 2 ml d'extrait hydro-méthanolique et aqueux des feuilles. La formation de couleur jaune indique les coumarines (Sawant et Godghate, 2013).

#### **f. Test des quinones**

Quelques gouttes de NaOH 1/10 sont ajoutées à 1 ml d'extrait aqueux et hydro-méthanolique des feuilles. La présence de quinones libres est révélée par un virage de la couleur des phases aqueuses au jaune, rouge ou violet (Bouabid *et al.*, 2016).

#### **3.2.3.2. Test des Terpénoïdes (Test de Slakowski)**

5 ml de chaque extrait aqueux et hydro-méthanolique des feuilles a été ajouté à 2 ml de chloroforme et 3 ml d'acide sulfurique concentré. La formation d'un anneau marron-rouge à l'interface indique la présence de terpénoïdes (Himour *et al.*, 2016).

#### **3.2.3.3. Test des saponines**

Pour rechercher les saponosides, 10 ml de chaque extrait hydro-méthanolique et aqueux des feuilles a été versé dans un tube à essais, le tube a été agité pendant 15 secs puis laissé au repos durant 15 min. Une hauteur de mousse persistante, supérieure à 1 cm indiquait la présence de saponosides (N'guessan *et al.*, 2009).

- Pas de mousse = test négatif.
- Mousse moins de 1 cm = test faiblement positif.
- Mousse de 1-2 cm = test positif.
- Mousse plus de 2 cm = test très positif.

#### **3.2.3.4. Test des alcaloïdes (Test de Wagner)**

Environ 0,5 à 1 ml de chaque extrait hydro-méthanolique et aqueux des feuilles a été prélevé dans un tube. Quelques gouttes (1-2) de réactif de Wagner (mélange d'iode (I<sub>2</sub>) à 1.27 % et d'iode de potassium (KI) à 2 %) ont été ajoutées. Après un certain temps, l'apparition

d'une couleur rouge-brun confirme la présence d'alcaloïdes dans l'échantillon (Singh *et al.*, 2013).

#### **3.2.3.5. Test des stéroïdes**

2 ml d'anhydride acétique a été ajouté à 0,5 ml de chaque extrait hydro-méthanolique et aqueux des feuilles avec 2 ml de l'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La couleur est passée du violet au bleu ou au vert dans certains échantillons, indiquant la présence de stéroïdes (Edeoga *et al.*, 2005).

#### **3.2.3.6. Test d'amidon**

2 ml de chaque extrait hydro-méthanolique et aqueux des feuilles a été traité avec 5 gouttes de solution d'iode, la couleur bleue indique le test positif (Sawant et Godghate, 2013).

#### **3.2.3.7. Test des composés réducteurs**

Leur détection consiste à introduire 2 ml de chaque extrait aqueux et hydro-méthanolique des feuilles dans un tube à essai, puis 2 ml de la liqueur de Fehling a été ajouté. Ensuite, l'ensemble a été porté au bain-marie bouillant durant 8 min. L'obtention d'un précipité rouge brique indique la présence des composés réducteurs (El-Haoud *et al.*, 2018).

#### **3.2.3.8. Test de mucilage**

1 ml de la solution à analyser (extrait aqueux et extrait hydro-méthanolique des feuilles), a été additionné à 5 ml de méthanol absolu. La formation d'un précipité mousseux indique la présence de mucilage (Bouabid *et al.*, 2016).

### **3.2.4. Étude de l'effet hypoglycémiant de l'extrait de *Pistacia atlantica in vivo***

#### **3.2.4.1. Test de tolérance orale aux glucides**

##### **a. Test de tolérance orale à l'amidon (OSTT)**

Les rats *Sprague Dawley* femelles ont été divisés en 5 groupes (n = 5 à 8 rats par groupe). À -30 min, la glycémie à jeun a été déterminée par lecteur de glucose actif Accu-Chek®.

- Groupe 1 : Des rats témoins non traités ont été reçus de l'eau du robinet,
- Groupe 2 : Des rats ont été reçus une dose instantanée d'acarbose (L'acarbose est un oligosaccharide complexe et l'un des agents antidiabétiques oraux, et des inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase. Il retarde la digestion des glucides complexes et des disaccharides dans la bordure de la brosse intestinale (Balfour et McTavish, 1993).),

- Groupe 3 : Des rats ont été traités par une dose de 125 mg / kg de poids corporel d'extrait aqueux des feuilles,
- Groupe 4 : Des rats ont été traités par une dose de 250 mg / kg de poids corporel d'extrait aqueux des feuilles,
- Groupe 5 : Des rats ont été traités par une dose de 500 mg / kg de poids corporel d'extrait aqueux des feuilles.

Ces doses ont été administrées par voie orale via des intubations intra-gastriques de 2 ml aux animaux du groupe correspondant sous anesthésie légère.

À 0 min, tous les rats de 5 groupes ont été reçus de l'amidon de maïs 3 g/kg de poids corporel. Après la détermination de la glycémie à jeun, des évaluations ultérieures de la glycémie ont eu lieu à 45, 90 et 135 min à partir de 0 min (Bnouham *et al.*, 2010 ; Kasabri *et al.*, 2011).

#### **b. Test de tolérance orale au glucose (OGTT)**

Les rats *Sprague Dawley* femelles ont été divisés en 6 groupes (n = 5 à 8 rats par groupe). L'OGTT a été réalisé selon la conception ci-dessus pour l'OSTT sauf pour le glucose (3 g/kg de poids corporel). L'utilisation de D (+) glucose monohydrate (Ph.Eu Riedel-deHaen, Seize, Germany) au lieu de l'amidon et de la metformine 300 mg/kg de poids corporel (metformine est un médicament oral réduit l'hyperglycémie sans risque d'hypoglycémie, elle améliore également la sensibilité à l'insuline, entraînant une réduction de la résistance à l'insuline et une diminution des concentrations plasmatiques de cette hormone (Foretz *et al.*, 2014).) et glipizide 600 µg/kg poids corporel (glipizide est un médicament à un rôle antihyperglycémiant oral qui abaisse fortement la glycémie en augmentant la sécrétion d'insuline (Foster et Viollet , 2000).) au lieu d'acarbose (Bnouham *et al.*, 2010 ; Kasabri *et al.*, 2011).

### **3.2.4.2. Traitement de l'hyperglycémie induite, à courte et à longue durée**

#### **a. Induction du diabète expérimental**

Des rats femelles *Wistar* chroniquement hyperglycémiques ont été obtenus par injection intrapéritonéale de 180 mg/kg de poids corporel d'alloxane (99 %) dissous dans de l'eau distillée. Le diabète a été détecté après 72 h. Les rats dont la glycémie est supérieure ou égale à 2 g/L sont considérés comme diabétiques et sont donc inclus dans les tests (Rehman *et al.*, 2015).

Les témoins diabétiques de cette étude ont été obtenus par pancréatectomie partielle réalisée sur des rats. Cela se déroule en trois étapes : splénique, pylorique et duodénale selon la technique décrite par Foglia et Cramer (1944). Le diabète n'apparaît qu'un à deux mois après la procédure.

#### **b. Protocole expérimental de l'étude à longue durée**

Les rats femelles *Wistar* ont été divisés en :

- Groupe 1 : des rats témoins diabétiques induit par pancréatectomie,
- Groupe 2 : des rats diabétiques ont été reçus une dose quotidienne (250 mg/kg) de l'extrait hydro-éthanolique de feuilles de *Pistacia atlantica* Desf. pendant une période de 15 jours.

Des échantillons de sang (0,2 ml) ont été immédiatement prélevés dans un tube Eppendorf contenant 6 % d'EDTA et centrifugés à 4 °C à 3 000 tr / min pendant 5 min. Le plasma est collecté et conservé à 0 °C jusqu'à la détermination de la glycémie. La mesure du glucose plasmatique est effectuée par colorimétrie à l'aide d'un spectrophotomètre (spectrocolorimètre (Spectronic Genesys 2)) (Hikmat *et al.*, 2020).

#### **c. Protocole expérimental de l'étude à courte durée**

4 autres groupes des rats femelles *Wistar* normaux ont été mis à jeun pendant 14 h puis des échantillons de sang sont prélevés au temps T-90 min avant l'administration orale de glucose (4 g/L). Au temps T-30 min :

- Groupe 1 : des rats témoins ont été reçus avec une petite seringue avec une sonde œsophagienne une solution saline (10 ml/kg).
- Groupe 2 : des rats ont été traités avec une petite seringue avec une sonde œsophagienne 50 mg / kg d'extrait hydro-éthanolique de *Pistacia atlantica*.
- Groupe 3 : des rats ont été traités avec 150 mg / kg d'extrait hydro-éthanolique de *Pistacia atlantica*.
- Groupe 4 : des rats ont été traités avec 250 mg / kg d'extrait hydro-éthanolique de *Pistacia atlantica*.

Au temps T-0 min, les rats de tous les groupes ont été nourris de force avec une solution de glucose à une dose de 4 g / kg pour induire un état d'hyperglycémie temporaire. Du sang de queue a été prélevé toutes les 30 minutes pendant 180 minutes, et la détermination de la

glycémie a été effectuée par de bandelettes réactives glucose oxydase-peroxydase (Biotest Medical Corporation, Taiwan) (Hikmat *et al.*, 2020).

### **3.2.4.3. Traitement du diabète induit par Streptozotocine (STZ)**

#### **a. Induction du diabète expérimental**

L'induction du diabète a été réalisée par administration intrapéritonéale de STZ dans un tampon citrate 0,1 M (pH 4,5) chez des souris albinos mâles, et des souris femelles NMRI adultes à une dose de 60 mg / kg chez l'individu. La gamme de la dose diabéto-gène de STZ est assez étroite, et même un surdosage léger peut être toxique et entraîner la perte de nombreux animaux. Cette dose a été choisie selon les études d'Eddouks *et al.* (2004) et Thomson *et al.* (2007). Après l'estimation de la concentration de sucre dans le sang à jeun. À 72 h après l'administration de STZ, les animaux dont la glycémie à jeun était supérieure à 200 mg/dl ont été considérés être diabétique (Hashemnia *et al.*, 2015 ; Hosseini *et al.*, 2020).

#### **b. Protocole expérimental**

Les souris albinos mâles ont été divisées en 10 groupes et chacun comprenait 6 souris. Les groupes étaient :

- Groupe 1 : des souris normales non traitées,
- Groupe 2 : souris diabétiques non traitées,
- Groupe 3 : souris normales traitées avec 200 mg/kg de p.c. d'extrait hydro-méthanolique des coques,
- Groupes 4, 5 et 6 : souris diabétiques traitées avec 50, 100, 200 mg/kg de p.c. d'extrait hydro-méthanolique des coques respectivement
- Groupe 7 : souris normales traitées avec 200 mg/kg de p.c. d'huile essentielle des coques
- Groupes 8, 9 et 10 : souris diabétiques traitées avec 50, 100, 200 mg/kg de p.c. d'huile essentielle des coques respectivement.

Trois semaines après la procédure, les animaux ont été anesthésiés avec une administration intrapéritonéale de 40 mg/kg de p.c. de kétamine et 10 mg/kg de p.c. de mélange de xylazine, après un jeûne pendant la nuit. Des échantillons de sang ont été prélevés à partir du cœur et centrifugés à 1500 G pendant 10 min pour la préparation du sérum (Hosseini *et al.*, 2020).

D'autre part, 40 souris femelles NMRI adultes (30 diabétiques et 10 normaux) ont été utilisées. Les souris ont été divisées en 4 groupes. Dix souris ont été utilisées dans chaque groupe.

- Groupe 1 : des souris témoins normaux ont été reçues 1 ml de solution saline normale,
- Groupe 2 : des souris témoins diabétiques (positives) ont été reçues 1 ml de solution saline normale,
- Groupe 3 : des souris diabétiques ont été reçues quotidiennement de l'extrait N-hexane de *P. atlantica* (1 ml/kg de poids corporel, équivalent à 200 mg/kg) à l'aide d'une sonde intragastrique pendant 15 jours.
- Groupe 4 : des souris diabétiques ont été reçues du glibenclamide (1 ml/kg de poids corporel, équivalent à 200 mg/kg) (Glibenclamide est l'une des sulfonylurées les plus couramment utilisées chez les patients âgés atteints de diabète de type 2 (Tessier *et al.*, 1994).) quotidiennement à l'aide d'une sonde intragastrique pendant 15 jours.

La glycémie des souris a été mesurée chaque jour jusqu'à la fin de l'expérience. Du sang a été prélevé sur la queue des animaux après 12 heures de jeûne en utilisant un glucomètre Easy Gluco (Ames, Corée). La précision du glucomètre a été vérifiée en utilisant la méthode de l'orthotolidine (Hashemnia *et al.*, 2015).

#### **3.2.4.4. Traitement de syndrome métabolique induit**

Le diabète de type 2 est souvent associé à d'autres comorbidités dont une obésité abdominale, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un état pro-thrombotique. L'ensemble de ces facteurs de risque cardio-vasculaire est regroupé dans ce qu'il est convenu d'appeler le syndrome métabolique. La prise en charge du patient diabétique de type 2 requiert une approche globale visant à corriger chaque facteur de risque pour réduire substantiellement la morbi-mortalité cardio-vasculaire. La présence d'une microalbuminurie est corrélée avec celle des marqueurs du syndrome métabolique chez le patient diabétique de type 2 et considérée comme un marqueur du risque cardio-vasculaire (Scheen et Van Gaal, 2005).

##### **a. Induction du syndrome métabolique**

Le syndrome métabolique a été induit chez les rats mâles de *Sprague Dawley* par l'administration de 8 g/kg de poids corporel par jour de fructose par gavage. Une solution de fructose (Merck Co, Allemagne) a été préparée à une concentration de 50 % (comme 50/50 avec de l'eau) (Jamshidi *et al.*, 2018).

### **b. Protocole expérimental**

Les rats *Sprague Dawley* mâles ont été répartis au hasard en 6 groupes de 12 rats par groupe.

- Groupe 1 : le groupe témoin, n'a pas subi d'induction du syndrome métabolique et a reçu 2 ml de solution saline normale comme placebo pour une solution de fructose et 0,5 ml de solution saline normale deux fois par jour pendant 10 semaines comme placebo d'huiles.

- Groupe 2 : des rats ont été reçus 2 ml de solution de fructose et 0,5 ml de solution saline normale deux fois par jour pendant 10 semaines.

- Groupe 3 : des rats ont été reçus 2 ml de solution de fructose et 0,5 ml d'huile de tournesol pendant 10 semaines.

- Groupe 4 : des rats ont été reçus 2 ml de solution de fructose et 0,5 ml d'huile de mélange de *P. atlantica* pendant 10 semaines.

- Groupe 5 : des rats ont été reçus 2 ml de solution de fructose et 0,5 ml d'huile de coque de *P. atlantica* pendant 10 semaines.

- Groupe 6 : des rats ont été reçus 2 ml de solution de fructose et 0,5 ml d'huile de noyau de *P. atlantica* pendant 10 semaines

Les rats ont été contrôlés chaque semaine par pesée. À la fin de la semaine 10, après 12 heures de jeûne et sous anesthésie (50 mg/kg p.c. de kétamine plus 5 mg/kg p.c. de diazépam par voie intrapéritonéale), 5 ml de sang ont été prélevés par ponction cardiaque. Les échantillons de sang ont été centrifugés à 3500 G/min pendant 10 min pour séparer les sérums et stockés à -80 °C avant les mesures biochimiques (Jamshidi *et al.*, 2018).

#### **3.2.4.5. Détermination des paramètres biochimiques**

##### **a. Analyse de la glycémie plasmatique**

Les taux sériques de glucose de tous les animaux a été déterminé.

Soit la glycémie à jeun (FBG) a été analysé par des kits enzymatiques spécifiques (Pars Azmoon., Téhéran, IRAN) (Autoanalyseur BT 1500, Medsystem, USA). De plus, la résistance à l'insuline a été mesurée par une évaluation du modèle homéostatique (HOMA - IR) basée sur cette équation :  $\text{glucose à jeun (mmol / l)} \times \text{insuline à jeun (\mu IU / ml)} / 22,5$  (Jamshidi *et al.*, 2018). Soit à l'aide des kits commerciaux (Pars Azmoon, Téhéran, Iran), soit aussi par la méthode colorimétrie à l'aide d'un spectrophotomètre (spectrocolorimètre (Spectronic Genesys 2)), le principe de la réaction est basé sur une oxydation enzymatique en

présence de glucose oxydase, le peroxyde d'hydrogène formé réagit par l'action catalytique d'une peroxydase, avec un phénol et de la 4-aminophénazone pour former un composé violet rouge de quinoneimine qui sert d'indicateur coloré (Hikmat *et al.*, 2020 ; Hosseini *et al.*, 2020).

#### **b. Analyse de profil lipidique**

Le profil lipidique comprenant les triglycérides (TG), le cholestérol total (TC), le cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL), le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) des rats Sprague Dawley mâles et souris albinos mâles a été analysé par des kits enzymatiques spécifiques (Pars Azmoon., Téhéran, IRAN) (Autoanalyseur BT 1500, Medsystem, USA) (Jamshidi *et al.*, 2018). Ou bien à l'aide de kits commerciaux (Pars Azmoon, Téhéran, Iran) (Hosseini *et al.*, 2020). De plus, l'indice athérogène (IA) et l'indice de risque coronaire (IRC) ont été estimés par les formules suivantes :

$$IA = \frac{LDL - \text{Cholesterol}}{HDL - \text{Cholesterol}} \quad IRC = \frac{\text{Cholesterol Total}}{HDL - \text{Cholesterol}}$$

#### **3.2.4.6. Évaluation histopathologique**

18 jours après l'induction du diabète et à la fin du traitement de 15 jours, les souris femelles NMRI de tous les groupes ont été euthanasiés par la xylazine (5 mg/kg) et la kétamine HCl (40 mg/kg). Des échantillons de tissus appropriés ont été prélevés à partir le pancréas, puis fixés dans du formol tamponné neutre à 10 %, incorporés dans de la paraffine, sectionnés à 5 µm d'épaisseur et colorés avec une coloration à l'hématoxyline-éosine pour un examen au microscope optique.

Les coupes ont été évaluées quantitativement (morphométrique) et qualitativement (morphologique). Pour l'analyse quantitative, les facteurs suivants ont été pris en considération :

- La densité volumique des îlots dans 100 champs microscopiques a été déterminée pour évaluer la proportion du tissu des îlots par rapport aux coupes totales de tissu.
- La densité volumique des cellules β dans le tissu des îlots a été obtenue en comptant environ 50 parties de l'îlot et en déterminant les cellules β par rapport au total des cellules des îlots.
- Le pourcentage de cellules β de cinq îlots de chaque section de tissu d'un animal et totalement 50 îlots de chaque groupe ont été comptés.

- Le nombre d'îlots par millimètre carré a été calculé.
- La superficie moyenne des îlots a été déterminée en mesurant le diamètre de cinq îlots dans chaque section et totalement 50 îlots dans chaque groupe (Hashemnia *et al.*, 2015).

### **3.2.5. Analyses statistiques**

Des statistiques descriptives comprenant la moyenne, l'erreur standard, la médiane, le minimum et le maximum ont été calculées pour toutes les variables. L'ANOVA unidirectionnelle suivie du test post-hoc de Tukey ont été utilisées pour comparer différents paramètres. Les données ont été analysées par le logiciel SPSS, et les différences de  $P < 0,05$  ont été considérées comme significatives (Kasabri *et al.*, 2011 ; Hashemnia *et al.*, 2015 ; Jamshidi *et al.*, 2018 ; Hikmat *et al.*, 2020 ; Hosseini *et al.*, 2020).

# **Chapitre 4**

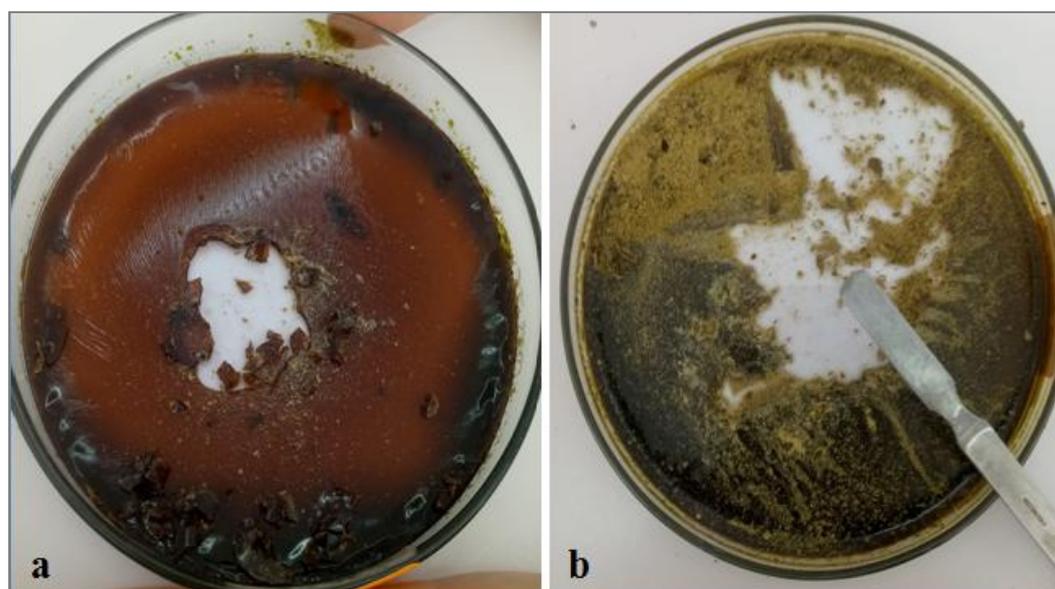
## **Résultats et discussion**

#### 4.1. Rendement

L'extrait aqueux et l'extrait hydro-méthanolique des feuilles de *Pistacia atlantica* Desf. ont été obtenus par la méthode d'infusion froide et par la macération, en suivant le protocole décrit par Ljubuncic *et al.* (2005) et par Falleh *et al.* (2008) respectivement, sont caractérisés par deux différents aspects et couleurs (poudre, visqueux) et (verte, marron). Le rendement de chaque extrait a été calculé, et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 1 et la figure 6.

**Tableau 1.** Aspect, couleur et rendement d'extrait aqueux et hydro-méthanolique des feuilles de *Pistacia atlantica* Desf.

Extrait	Hydro-méthanolique	Aqueux
Aspect	Visqueux	Poudre
Couleur	Marron	Verte
Rendement (%)	40.34	35.92



**Figure 6.** Extraits de *Pistacia atlantica* Desf. a) Extrait hydro-méthanolique. b) Extrait aqueux (originale).

D'après les résultats obtenus, il est constaté que l'extrait hydro-méthanolique des feuilles de *P. atlantica* enregistre un rendement de l'ordre de 40.34 % suivi par l'extrait aqueux à raison de 35.92 %.

En comparant avec les résultats de Ziane (2014), le rendement d'extrait hydro-méthanolique a été peu inférieure que l'autre obtenu par l'auteur qui est égale à 46,578 %,

mais concernant le rendement d'extrait aqueux a été plus élevé que l'autre obtenu par l'auteur de l'ordre de 27,41 %.

Ces résultats indiquent que les feuilles de cette plante contiennent une teneur remarquable de composés extractibles (Ziane, 2014). Les variations de valeurs des rendements entre les extraits de cette étude et les autres études peuvent être expliquée par la région et la période de récolte des échantillons (Ghanmi *et al.*, 2010), les parties de la plante utilisées, les conditions expérimentales et les méthodes appliquées et aussi les solvants utilisés pour l'extraction, qui présente probablement le facteur majeur de cette différence accordée à la solubilité des principes actifs dans chaque solvant (Bentabet *et al.*, 2014 ; Haddouchi *et al.*, 2016).

#### **4.2. Screening phytochimique**

Des tests phytochimiques ont été réalisés pour détecter la présence des familles chimiques dans les extraits végétales et qui sont basées sur des réactions de précipitation ou de coloration par des réactifs spécifiques à chaque classe.

Les résultats de la mise en évidence de quelques métabolites secondaires dans l'extrait hydro-méthanolique et l'extrait aqueux des feuilles de *Pistacia atlantica* Desf. (polyphénols, terpènes, saponines, stéroïdes, anthocyanes, composés réducteurs, tannins, coumarines, quinones, alcaloïdes, mucilage, flavonoïdes et amidon) sont montrés dans le tableau 2 ci-dessous :

**Tableau 2.** Résultats de screening phytochimique de quelques métabolites secondaires de l'extrait aqueux et l'extrait hydro-méthanolique de *Pistacia atlantica* Desf.

Métabolite secondaire		Tests	Extrait Hydro-méthanolique		Extrait aqueux	
Composées phénoliques	Polyphénols	Test de (FeCl <sub>3</sub> ) à 2%	+ + +		+ + +	
	Flavonoïdes	Réaction à la cyanidine	-		-	
		Test de réactif alcalin	+ + +		+ +	
		Test de NH <sub>4</sub> OH	-		-	
	Tanins	Test d'acétate de plomb à 1%	+ + +		+ +	
		Test de (FeCl <sub>3</sub> ) à 1%	Gallique	Catéchique	Gallique	Catéchique
			-	+ + +	-	+ +
	Anthocyanes	Test d'HCl	-		-	
	Coumarines	Test de NaOH à 10%	+ + +		+ +	
	Quinones	Test de NaOH 1/10	+ + +		+ +	
Terpénoides	Test de Slakowski	+ + +		+ + +		
Saponines	Test de mousse	+ +		+		
Alcaloïdes	Test de Wagner	+ + +		+ + +		
Stéroïdes	Test des stéroïdes	+ + +		+ +		
Amidon	Test d'iode	-		-		
Composés réducteurs	Test de liqueur de Fehling	-		-		
Mucilage	Test de mucilage	-		-		

(-)Absence, (+) Faiblement présence, (++) Moyennement présent, (+++) présence plus importante.

Les résultats des études phytochimiques effectuées sur l'extrait aqueux et l'extrait hydro-méthanolique des feuilles de *P. atlantica* sont indiqués la présence de quelques métabolites secondaires. Une présence importante de (polyphénols, terpènes, stéroïdes, tanins catéchiques, coumarines, quinones, alcaloïdes et flavonoïdes) dans l'extrait hydro-méthanolique et de (polyphénols, terpènes et alcaloïdes) dans l'extrait aqueux, une présence moyennement importante de (saponines) dans l'extrait hydro-méthanolique et de (stéroïdes, tanins catéchiques, coumarines, quinones et flavonoïdes) dans l'extrait aqueux, une présence peu importante de (saponines) dans l'extrait aqueux, et une absence totale de (anthocyanes, composés réducteurs, tanins galliques, mucilage et amidon) dans les deux extraits.

Les résultats de screening phytochimique effectué par Amri *et al.* (2018) sur l'extrait hydro-méthanolique des feuilles de *Pistacia atlantica* en utilisant la technique de chromatographie sur couche mince (CCM) ont montrés que l'extrait comporte les métabolites secondaires suivants : les tanins galliques, les terpènes, les flavonoïdes et les coumarines mais l'absence de saponines et alcaloïdes. Ces résultats sont relativement en accord avec nos résultats.

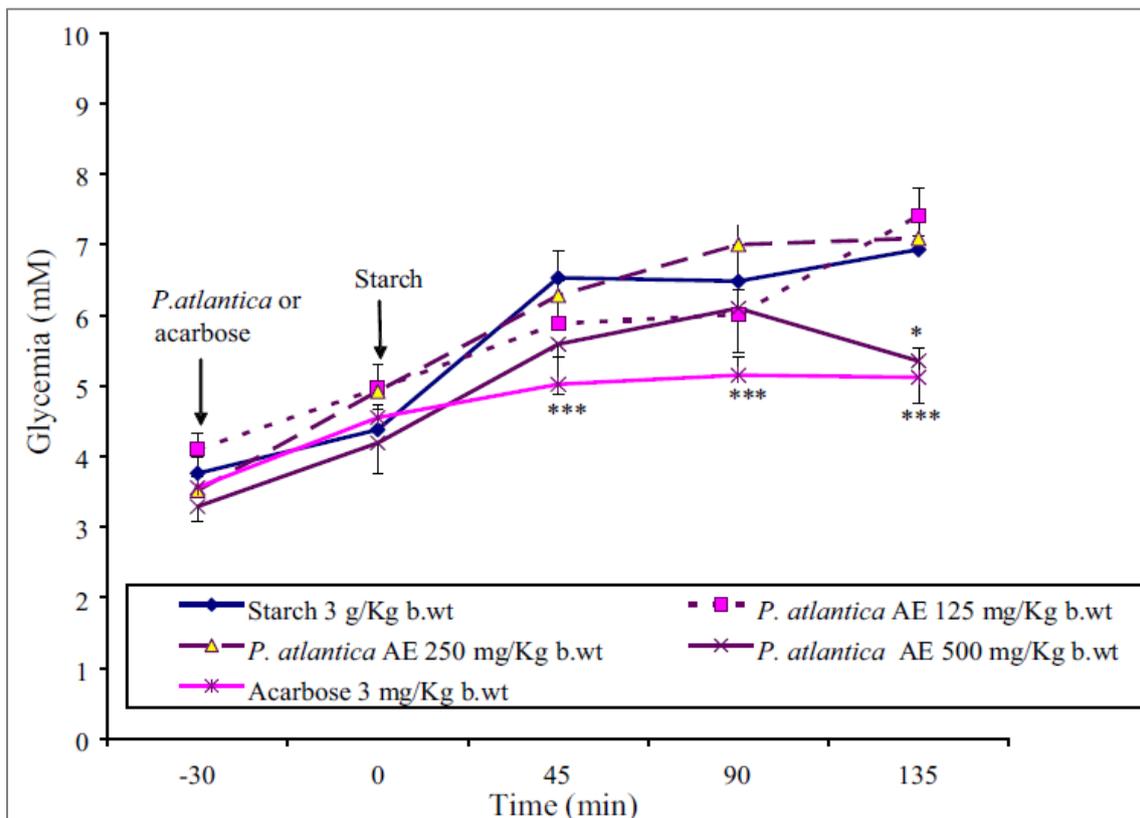
De plus, l'analyse phytochimique réalisé par Kasabri *et al.* (2012) sur l'extrait éthanolique des feuilles de *Pistacia atlantica* par l'examen de CCM a prouvé l'identification de phénols, terpénoïdes, flavonoïde et coumarine et l'absence des alcaloïdes dans l'extrait, ce qui confirme les résultats ci-dessus.

### **4.3. Étude de l'effet hypoglycémiant de l'extrait de *Pistacia atlantica* *in vivo***

#### **4.3.1. Test de tolérance orale aux glucides**

##### **4.3.1.1. Test de tolérance orale à l'amidon (OSTT)**

L'étude de l'effet des doses instantanées d'acarbose ou des doses d'extrait aqueux de *Pistacia atlantica* (125, 250 et 500 mg / kg de poids corporel) sur les taux de la glycémie aux cours des moments précises à 45, 90 et 135 min à partir de -30 min et après l'administration d'une forte dose d'amidon de maïs chez les rats permis l'arrivée aux résultats d'évaluations de la glycémie présentées dans la figure 7.



**Figure 7.** Effet de l'extrait aqueux (AE) de *Pistacia atlantica* Desf. sur la tolérance orale à l'amidon (Kasabri *et al.*, 2011)

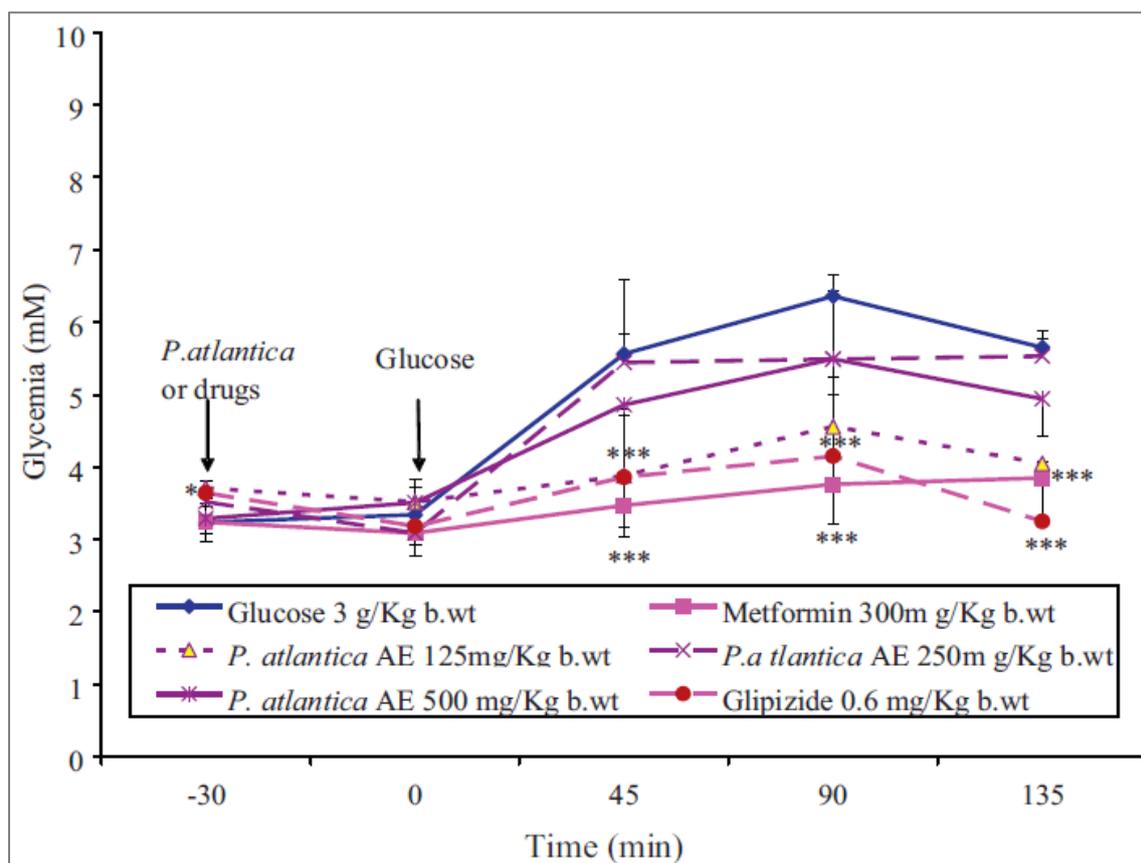
Les résultats sont des moyennes  $\pm$  SEM pour  $n = 5$  à 8 rats par groupe de traitement. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  et \*\*\*  $p < 0,001$  par rapport aux rats témoins non traités.

À - 30 min, l'administration d'acarbose à 3 mg / kg de poids corporel réussit à réduire de manière très significative ( $p < 0,001$ ) l'hyperglycémie induite par l'amidon à 45, 90 et 135 min après la charge d'amidon de maïs à 0 min, provoquant ainsi une réduction très substantielle ( $p < 0,001$ ) de taux glycémique globale par rapport aux rats témoins (figure 7).

L'administration de l'extrait aqueux de *Pistacia atlantica* 30 min avant la charge d'amidon n'a pas entraîné de diminution des taux glycémiques globales par rapport aux rats témoins normaux, pas plus qu'elles n'ont réduit l'hyperglycémie induite par l'amidon à n'importe quel moment de détermination, sauf pour *Pistacia atlantica* à 500 mg / kg de poids corporel, après 165 min ( $p < 0,05$ ) de l'ingestion de l'extrait (figure 7) (Kasabri *et al.*, 2011).

#### 4.3.1.2. Test de tolérance orale au glucose (OGTT)

L'étude de l'effet des doses de la metformine et le glipizide ou des doses d'extrait aqueux de *Pistacia atlantica* (125, 250 et 500 mg / kg de poids corporel) sur les taux de la glycémie aux cours des moments précises à 45, 90 et 135 min à partir de -30 min et après l'administration d'une forte dose de glucose chez les rats, permis l'arrivée aux résultats d'évaluations de la glycémie présentées dans la figure 8.



**Figure 8.** Effet de l'extrait aqueux (AE) de *Pistacia atlantica* Desf. sur la tolérance orale au glucose (Kasabri *et al.*, 2011).

Les résultats sont des moyennes  $\pm$  SEM pour  $n = 5$  à 8 rats par groupe de traitement. \*  $p < 0,05$  et \*\*\*  $p < 0,001$  par rapport aux rats témoins non traités.

Les traitements avec de la metformine à 300 mg / kg de poids corporel et glipizide à 0,6 mg / kg de poids corporel avant 30 min de la charge en glucose, a réduit de manière très significative ( $p < 0,001$ ) les taux glycémiques globales dans l'OGTT par rapport aux rats témoins normaux (figure 8). Il est évident sur les mêmes chiffres les efficacités antihyperglycémiques très importantes ( $p < 0,001$ ) des deux thérapies antidiabétiques orales à 45, 90 et 135 min après la charge en sucre.

L'extrait de *Pistacia atlantica* n'a provoqué aucune activité antihyperglycémique aiguë chez les rats (figure 8). Cependant, l'extrait aqueux de *Pistacia atlantica* à 125 mg / kg de p.c. a induit des réductions des augmentations glycémiques par rapport au groupe témoin à 45 min ( $p < 0,05$ ) et 90 min ( $p < 0,01$ ) comparables aux efficacités thérapeutiques de la metformine et du glipizide (Kasabri *et al.*, 2011).

En regardant les résultats de l'OGTT, l'explication évidente est que l'effet hypoglycémiant observé en cas d'OSTT a été essentiellement provoqué par l'inhibition de l'activité de  $\alpha$ -amylase (Kasabri *et al.*, 2011).

À la lumière de cette hypothèse, Kasabri *et al.* (2011) ont été testé le pouvoir inhibiteur de l'extrait de *P. atlantica*, et ils ont constaté que l'extrait aqueux des feuilles de *Pistacia atlantica* présentait à la concentration de 100 mg / ml une inhibition presque complète de la digestion enzymatique de l'amidon comparable à l'efficacité thérapeutique de l'acarbose.

En revanche, Ben Ahmed *et al.* (2018) ont trouvé que l'extrait des feuilles de *P. atlantica* inhibait la glucosidase plus fortement que l'acarbose. La CI50 moyenne de l'extrait contre  $\alpha$ -glucosidase était  $14,0 \pm 2,60$  g / ml, tandis que la CI50 de l'acarbose était  $19,0 \pm 5,50$  g/ml. À la lumière de ces résultats, *Pistacia atlantica* avait la supériorité inhibitrice indiquant qu'elle pouvait agir comme « bloqueur de l'amidon » et, par conséquent, comme « agent anti-obésité efficace » (Kotowaroo *et al.*, 2006).

Par conséquent, aucun ou peu d'effet hypoglycémiant significatif de l'extrait observé. De plus, *Pistacia atlantica* a présenté des taux de glucose plus élevés encore plus élevés que ceux du témoin à des concentrations plus élevées en particulier. Ainsi, la possibilité d'inhibition de la libération d'insuline par les extraits végétaux est devenue davantage soutenue (Kasabri *et al.*, 2011).

L'examen des constituants phytochimiques de l'extrait aqueux de *P. atlantica* rapporté a révélé leur teneur élevée en constituants phénoliques (Peksel *et al.*, 2010). Certains rapports ont même démontré la capacité de polyphénols purifiés tels que le resvératrol à bloquer la libération d'insuline *in vitro* et *in vivo* (Szkudelski, 2007 ; Szkudelski, 2008).

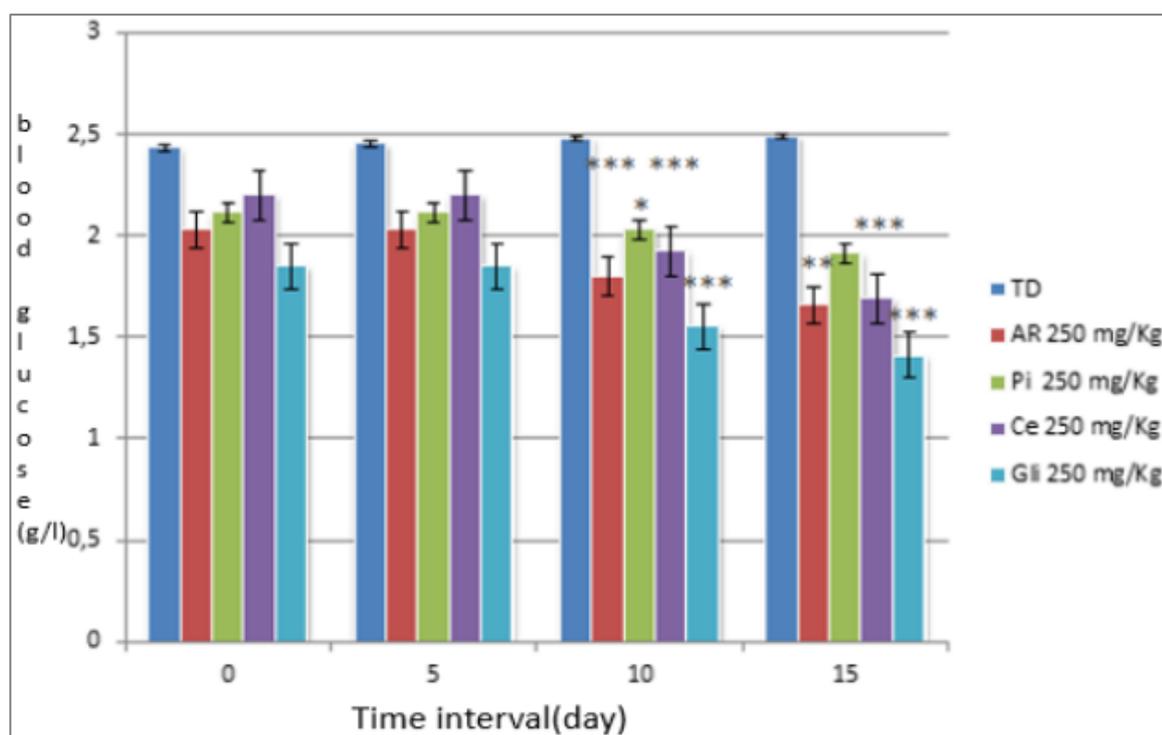
Par conséquent, un lien pourrait être établi entre certaines substances phénoliques et l'inhibition de la libération d'insuline (Al Maayeh *et al.*, 2005). En outre, la diminution de l'activité à une dose plus élevée de l'extrait pourrait également être due à un effet réduit ou nul des composants présents dans l'extrait (Rao *et al.*, 2001ab).

Une hypothèse supplémentaire est la présence de certaines autres substances dans les extraits de plantes, qui interfèrent avec l'effet hypoglycémiant. Murthy *et al.* (2003) ont signalé la présence de certains composés hyperglycémiques ainsi que de composants hypoglycémiques dans trois plantes, les graines de *Trigonella foenum graecum* (fenugrec), l'écorce de *Ficus bengalensis* (banian) et *Momordica charantia* (courges amères). Ainsi, des doses plus élevées de l'extrait peuvent avoir des doses plus élevées de composés hyperglycémians.

### 4.3.2. Traitement de l'hyperglycémie induite, à courte et à longue durée

#### 4.3.2.1. Traitement de l'hyperglycémie à longue durée

L'effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *Pistacia atlantica* à la dose orale quotidienne (250 mg/kg) sur la glycémie chez les rats diabétiques pendant 15 jours est illustré à la figure 9.



**Figure 9.** Evolution de la glycémie chez les rats rendus hyperglycémiques par alloxane monohydrate traités avec un extrait hydro-éthanolique de *Pistacia atlantica* à 250 mg/kg de p.c. pendant une longue durée (Hikmat *et al.*, 2020).

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  SEM. \*  $p < 0,05$  ; \*  $p < 0,01$  ; \*\*  $p < 0,001$  (n = 8).

**TD** : témoin diabétique, **Pi** : *Pistacia atlantica*, **Gli** : glibenclamide, (**Ar** : *Argania spinosa*, **Ce** : *Ceratonia siliqua* ; des plantes qui n'apparaissent pas dans cette étude).

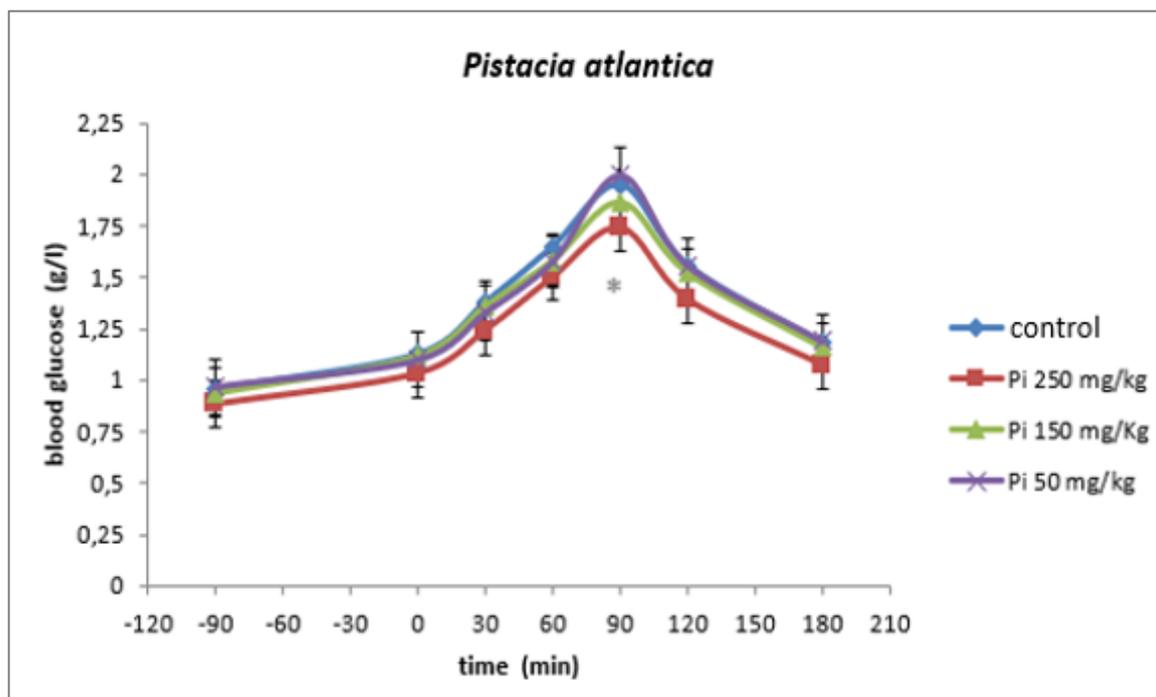
Les résultats obtenus (figure 9) montrent une augmentation de la glycémie chez des rats témoins diabétiques non traités tout au long de la période de traitement. L'extrait hydro-éthanolique de *Pistacia atlantica* n'a montré qu'une légère réduction au cours des trois périodes sélectionnées avec respectivement 12,38 %, 15,79 % et 20,93 % (Hikmat *et al.*, 2020).

Dans cette expérience, le premier résultat remarquable est l'importance de l'alloxane dans l'induction de diabète chez les rats utilisés. Ainsi, cette substance produit une cytotoxicité sélective dans les cellules  $\beta$  du pancréas par la génération de radicaux libres conduisant à une synthèse et une libération d'insuline réduites après 72 h d'injection et avec une glycémie supérieure à 1,26 g/L à jeun (Sakurai *et al.*, 2001). De plus, le médicament utilisé comme témoin positif (glibenclamide) s'est avéré modérément efficace contre l'hyperglycémie (Hikmat *et al.*, 2020).

De plus, les résultats de *Pistacia atlantica* sont cohérents avec les travaux de Hamdan et afifi (2004) qui n'ont pas approuvé son activité hypoglycémique. Contrairement à ces résultats, Hashemnia *et al.* (2015) ont montré que l'administration orale quotidienne de 200 mg/kg de p.c. d'extrait de *Pistacia atlantica* pendant 15 jours diminuait les concentrations du glucose sanguin dans la plage normale chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine.

#### **4.3.2.2. Traitement de l'hyperglycémie à courte durée**

L'effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *Pistacia atlantica* à diverses doses orales (50, 100 et 250 mg/kg de p.c.) sur la glycémie à jeun chez les rats normaux reçus une forte dose de glucose, au cours toutes les 30 minutes pendant 180 minutes est illustré à la figure 10.



**Figure 10.** Evolution de la glycémie chez les rats normaux rendus hyperglycémiques par une forte dose du glucose et traités avec un extrait hydro-éthanolique de *Pistacia atlantica* à 50, 150 et 250 mg/kg de p.c. pendant une courte durée (Hikmat *et al.*, 2020).

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  SEM. \*  $p < 0,05$  ; \*  $p < 0,01$  ; \*\*  $p < 0,001$  (n = 8).

**Pi** : *Pistacia atlantica*.

Les taux de glycémie n'ont pas varié de manière significative au cours de la durée de cette étude ( $p > 0,05$ ) pour les concentrations de 50 et 150 mg / kg de p.c. D'autre part, la concentration de 250 mg / kg induit une légère diminution de la glycémie chez les rats traités de 8,39 % à 90 min (Hikmat *et al.*, 2020).

Dans le même contexte, plusieurs auteurs n'ont pas trouvé de résultats surprenants, on mentionne Kasabri *et al.* (2011) qui ont déclaré que l'extrait aqueux des feuilles de *Pistacia atlantica* n'a provoqué aucune activité antihyperglycémique. Et ils ont conclu que l'extrait organique de *Pistacia atlantica*, à la concentration de 200 mg / kg de p.c. n'a pas d'activité hypoglycémique chez les rats normoglycémiques ou hyperglycémiques.

Mais Shahid et Taj (2019) ont montré que l'apport quotidien de 250 ou 500 mg / kg de p.c. d'extrait méthanolique des fruits de *Pistacia khinjuk* pendant 14 jours réduit la glycémie à un niveau presque normal chez les souris diabétiques induits par l'alloxan monohydrate. À la

lumière de l'activité antihyperglycémique de *Pistacia khinjuk*, *Pistacia atlantica* peut provoquer la même activité, mais au nom de la revue de la littérature, chaque plante traite la glycémie différemment avec un mécanisme différent.

D'autre part, l'étude menée par Mahjoub *et al.* (2018b) qui consiste sur la consommation de gomme de *Pistacia atlantica* subsp. *kurdica* par des patients diabétiques présentant des symptômes présumés de gastroparésie 2 fois par jour pendant un mois. Après l'évaluation des changements de profil glycémique, ils ont trouvé que les taux de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et de la glycémie à jeun (FBS) ont significativement diminué mais il n'y a pas de différence significative avec le groupe témoin. Cependant, l'auteur n'attend pas à observer un effet de traitement sur le profile glycémique en raison de la courte durée des périodes de traitement. Il semble que l'utilisation de *P. atlantica* subsp. *kurdica* pendant une période plus longue puisse conduire à de meilleurs résultats.

### **4.3.3. Traitement du diabète induit par Streptozotocine (STZ)**

#### **4.3.3.1. Détermination de glycémie et de profile lipidique sérique**

Les taux de glucose et le profile lipidique des souris albinos mâles normales et diabétiques traités par l'extrait hydro-méthanolique et l'huile essentielle des coques de *Pistacia atlantica* sont affichés dans le tableau 3 ci-dessous :

**Tableau 3.** Effets d'extrait hydro-méthanolique et de l'huile essentielle des coques de *Pistacia atlantica* sur le taux de glucose et le profil lipidique dans le sérum de souris diabétiques (Hosseini *et al.*, 2020)

Groupe	Glucose (mg/dl)	TG (mg/dl)	TC (mg/dl)	HDL (mg/dl)
Control	129 ± 10	64.1 ± 7.3	92.8 ± 6.4	41 ± 5.2
STZ	363 ± 36 <sup>aaa</sup>	125.1 ± 16.7 <sup>aaa</sup>	134.4 ± 5.9 <sup>aaa</sup>	25 ± 3.1 <sup>a</sup>
HE(200mg/kg)	144 ± 11	80.1 ± 14.1	95.6 ± 7.6	37 ± 6.4
STZ+HE(50mg/kg)	338 ± 35	78.3 ± 9.1 <sup>bbb</sup>	93.6 ± 4.8 <sup>bbb</sup>	26 ± 4.4
STZ+HE(100mg/kg)	398 ± 23	67.9 ± 9.8 <sup>bbb</sup>	103.5 ± 6.8 <sup>bb</sup>	28 ± 3.6
STZ+HE(200mg/kg)	392 ± 38	76.7 ± 6.0 <sup>bbb</sup>	86.2 ± 12.8 <sup>bbb</sup>	28 ± 5.5
EO(200mg/kg)	219 ± 17	97.6 ± 15.3	106.8 ± 13.2	44 ± 6.1
STZ+EO(50mg/kg)	392 ± 18	101.7 ± 9.2	130.8 ± 10.8	26 ± 4.8
STZ+EO(100mg/kg)	370 ± 25	108.6 ± 9.4	121.6 ± 17.6	24 ± 4.1
STZ+EO(200mg/kg)	355 ± 31	88.6 ± 11 <sup>bbb</sup>	122 ± 18.1	21 ± 3.6
	LDL (mg/dl)	VLDL (mg/dl)	IA	IRC
Control	35 ± 4.7	12.8 ± 1.4	0.8 ± 0.1	1.5 ± 0.2
STZ	58.7 ± 6.4 <sup>a</sup>	25.0 ± 3.3 <sup>aaa</sup>	2.3 ± 0.3 <sup>aa</sup>	5.1 ± 0.7 <sup>aaa</sup>
HE(200mg/kg)	28.8 ± 8.1	16.1 ± 2.8	0.7 ± 0.2	2.2 ± 0.4
STZ+HE(50mg/kg)	52.3 ± 7.9	15.6 ± 1.8 <sup>bbb</sup>	2.1 ± 0.4	3.1 ± 0.5 <sup>bb</sup>
STZ+HE(100mg/kg)	48.1 ± 9.1	13.5 ± 1.9 <sup>bbb</sup>	1.7 ± 0.3	2.4 ± 0.4 <sup>bbb</sup>
STZ+HE(200mg/kg)	39.8 ± 2.8 <sup>b</sup>	15.3 ± 1.2 <sup>bbb</sup>	1.4 ± 0.3	2.8 ± 0.5 <sup>bbb</sup>
EO(200mg/kg)	43.1 ± 3.2	19.5 ± 5.1	0.9 ± 0.1	2.2 ± 0.4
STZ+EO(50mg/kg)	59.2 ± 11.2	20.3 ± 1.8	2.3 ± 0.5	3.9 ± 0.7
STZ+EO(100mg/kg)	64.8 ± 8.7	21.7 ± 1.8	2.7 ± 0.5	4.6 ± 0.8
STZ+EO(200mg/kg)	61.9 ± 12.3	17.7 ± 2.2 <sup>bbb</sup>	2.9 ± 0.6	4.3 ± 0.7

Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM, n = 6 pour chaque groupe. Significativement différent du groupe témoin ; aP <0.05, aaP <0.01 et aaaP <0.001. Significativement différent du groupe diabétique b (P <0.05), bb (P <0.01) et bbb (P <0.001).

Comme le montre dans le tableau 3, l'administration de STZ a augmenté de manière significative les taux sériques de glucose (P <0,001), de TG (P <0,001), de TC (P <0,001), de VLDL (P <0,001) et de LDL (P <0,001) ; et une diminution du taux sérique de HDL ; ainsi une augmentation dans les valeurs de IA (P <0.01) et IRC (P <0.001) par rapport au groupe témoin (Hosseini *et al.*, 2020).

Aucun changement significatif n'a été observé dans le niveau de glucose et HDL chez les souris diabétiques au cours du traitement EO et / ou HE par rapport au groupe STZ. Le traitement à l'HE à des doses de 50, 100 et 200 mg / kg de p.c. a inhibé l'augmentation de TG et TC chez les souris diabétiques. De plus, le niveau de LDL a été remarquablement diminué et même les valeurs d'IA et d'IRC chez les souris diabétiques traitées avec HE (200 mg / kg). Aucun changement significatif n'a été observé dans les niveaux de TC et LDL pendant le traitement avec EO par rapport au groupe STZ. Seule une diminution significative a été observée dans les niveaux de TG chez les souris diabétiques traitées avec EO (200 mg / kg) par rapport au groupe STZ (Hosseini *et al.*, 2020).

L'administration de STZ pendant trois semaines consécutives a provoqué une augmentation remarquable de la concentration sérique de glucose, TC, TG, LDL et VLDL chez les souris. En revanche, le niveau de HDL dans les échantillons de sérum a considérablement diminué chez les souris diabétiques. L'hyperglycémie chez les souris diabétiques induites par la STZ pourrait être causée par la destruction des cellules  $\beta$  dans les îlots de Langerhans, ce qui a un impact négatif sur la concentration lipidique sérique (Elizaa *et al.*, 2009). Élévation secondaire des acides gras libres dans le sang en raison de leur mobilisation des adipocytes peut conduire à l'élimination du HDL et pourrait être l'un des mécanismes probables de l'hyperlipidémie chez les diabétiques (Geethan *et al.*, 2008).

Les perturbations lipidiques induites par le STZ peuvent être dues en partie à l'action des hormones lipolytiques sur les adipocytes (Eddouks *et al.*, 2005). De plus, l'hypertriglycéridémie chez les souris diabétiques pourrait résulter d'une augmentation de la surproduction hépatique de VLDL, un dysfonctionnement de la lipoprotéine lipase (LPL) et d'une altération du métabolisme des particules riches en TG. Il peut provoquer le dépôt de graisse dans des sites ectopiques tels que le muscle squelettique (lipotoxicité). L'élévation

observée du TC des souris diabétiques peut être due à une diminution du HDL. Ces changements peuvent être pertinents pour expliquer la prédisposition accrue du diabète à l'athérosclérose et aux maladies coronariennes (Pushparaj *et al.*, 2007 ; Satheesh *et al.*, 2008).

Ces résultats ont montré que l'HE peut atténuer l'hypercholestérolémie en modifiant l'état des lipoprotéines. En revanche, l'amélioration des récepteurs LDL et / ou l'activité de lécithine – cholestérol acyltransférase (LCAT) peut participer à la régulation du profil lipidique. La LCAT joue un rôle essentiel dans la consolidation du cholestérol libre en HDL et le transfert vers le VLDL ou l'IDL, qui est renvoyé par les cellules hépatiques. De plus, une diminution du TG chez les souris diabétiques sériques est probablement due à l'inhibition de la lipogénèse dans le tissu adipeux (Nili-Ahmadabadi *et al.*, 2019 ; Hosseini *et al.*, 2020).

Il semble que EO / HE ait modifié le profil lipidique sérique sans diminuer la glycémie (Hosseini *et al.*, 2020). Auparavant, Hashemnia *et al.* (2015) ont rapporté que l'extrait de N-hexane des graines de *P. atlantica* ont produit un puissant effet antihyperglycémique chez les souris diabétiques STZ.

Ces résultats s'accordent avec les travaux d'Uyar et Abdulrahman (2020) qui ont constaté que chez les rats diabétiques une augmentation du TC et du TG est associée à une augmentation du LDL et à une diminution du HDL et qui sont des facteurs de risque cardiovasculaire et de maladie coronarienne. Les rats diabétiques traités par *Pistacia terebinthus* ont présenté des taux de TC et TG retournés à près des niveaux normaux, qui pourraient être dus à une augmentation de la sécrétion d'insuline qui à son tour inhibait la lipase sensible aux hormones, augmentait l'utilisation du glucose et diminuait ainsi la mobilisation des acides gras libres des dépôts de graisse. Ils ont conclu que le profil lipidique indiquait que l'extrait de *Pistacia terebinthus* avait des effets positifs sur le métabolisme lipidique.

#### **4.3.3.2. Détermination de la glycémie sérique**

Les effets de l'administration orale de l'extrait N-hexane des graines de *P. atlantica* et du glibenclamide sur la glycémie chez les souris femelles NMRI diabétiques sont résumés dans le tableau 4.

**Tableau 4.** Effet de l'extrait N-hexane des graines de *P. atlantica* sur la glycémie (mg/dl) pendant 15 jours de traitement (Hashemnia *et al.*, 2015)

Groupe	1 - 5 jours	6 - 10 jours	11 - 15 jours	1 - 15 jours
<b>Control</b>	95.08 ± 0.82 <sup>a</sup>	95.32 ± 0.93 <sup>a</sup>	94.84 ± 0.94 <sup>a</sup>	95.08 ± 0.51 <sup>a</sup>
<b>Diabétique</b>	553.72 ± 18.96 <sup>c</sup>	558.80 ± 14.08 <sup>c</sup>	583.60 ± 6.81 <sup>c</sup>	565.37 ± 8.22 <sup>c</sup>
<b><i>P. atlantica</i></b>	405.46 ± 23.77 <sup>b</sup>	375.66 ± 23.18 <sup>b</sup>	378.26 ± 17.98 <sup>b</sup>	386.46 ± 12.53 <sup>b</sup>
<b>Glibenclamide</b>	418.46 ± 19.63 <sup>b</sup>	426.91 ± 15.38 <sup>b</sup>	414.34 ± 15.82 <sup>b</sup>	419.90 ± 9.76 <sup>b</sup>
<b>P valeur</b>	0.00	0.00	0.00	0.00

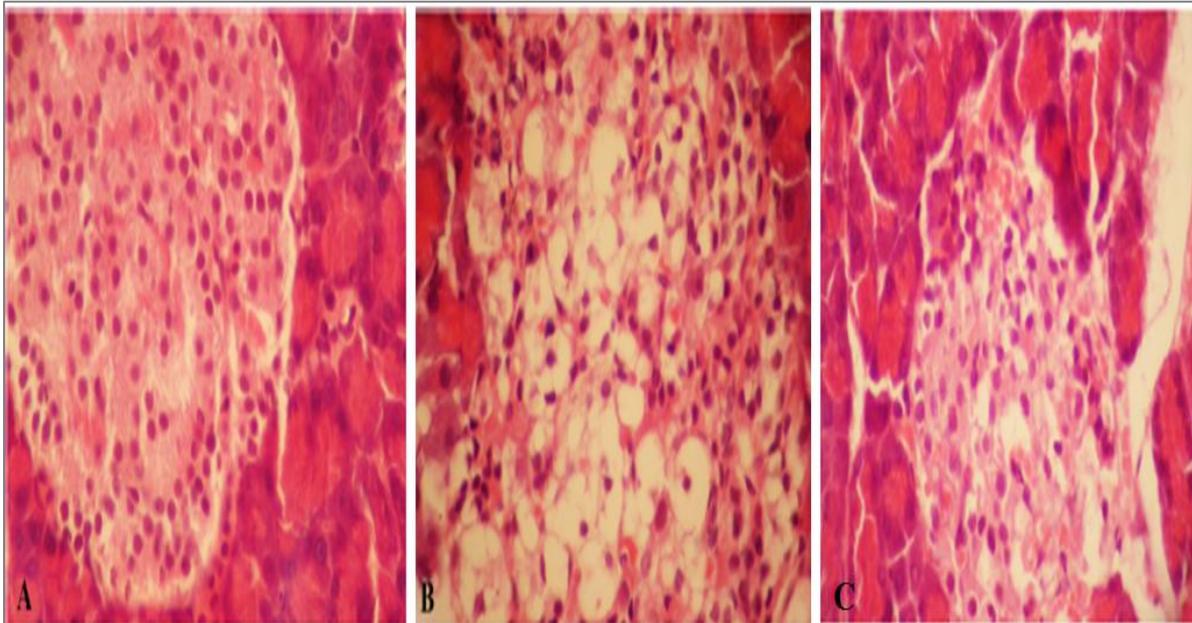
Les moyennes dans une colonne avec différentes lettres en exposant (a, b, c) indiquent des différences significatives.  $P < 0,05$  a été accepté comme statistiquement significatif.

Les concentrations de glucose dans le sang chez les souris diabétiques non traitées étaient significativement plus élevées à tous les intervalles après l'administration intrapéritonéale de STZ par rapport à celles des souris normales ( $P < 0,05$ ). En comparaison avec le groupe témoin diabétique, l'administration de l'extrait de *P. atlantica* à d'une dose de 200 mg/kg de poids corporel avaient tendance à ramener la glycémie de manière significative vers des valeurs normales dès le début de l'expérience. Cependant, aucune différence significative dans la glycémie n'a été observée entre les groupes diabétiques traités ; l'extrait de *P. atlantica* s'est révélé une efficacité pour réduire la glycémie. Les souris normales n'ont présenté aucune altération significative de leur concentration en glucose sanguin au cours de l'étude (Hashemnia *et al.*, 2015).

Les résultats de la présente étude ont montré que l'administration orale quotidienne de 200 mg / kg d'extrait de *P. atlantica* pendant 15 jours a diminué les concentrations de glucose dans le sang des souris diabétiques induites par le STZ. Contrairement à ces résultats, bien que certains chercheurs aient montré une activité inhibitrice significative de l' $\alpha$ -amylase par *P. atlantica in vitro*, son activité hypoglycémique n'a pas été approuvée par Hamdan et Afifi (2004).

#### 4.3.3.3. Constatations histopathologiques

Les résultats quantitatifs (morphométriques) et qualitatifs (morphologiques) des coupes histologiques du pancréas des souris femelles NMRI diabétiques sont illustrées dans la figure 11 et le tableau 5.



**Figure 11.** Coupes histopathologiques du pancréas. a) Coupe pancréatique du pancréas normal. b) Section pancréatique d'un diabétique non traité des souris. c) Coupe du pancréas d'une souris diabétique traité avec un extrait de *P. atlantica* (200 mg/kg). (Coloration à H&E ;  $\times 400$ ) (Hashemnia *et al.*, 2015)

Lors de l'examen histopathologique des îlots pancréatiques dans le groupe témoin, aucune anomalie structurale n'a été mise en évidence. Le nombre et la taille des îlots étaient normaux. Un grand nombre de cellules avec un cytoplasme et des noyaux bien définis ont été observées au centre des îlots (figure 11a).

La STZ a provoqué des graves modifications nécrotiques des îlots pancréatiques, en particulier des cellules au centre des îlots chez les souris diabétiques non traitées. Des changements nucléaires tels que la pycnose, la caryorrhexie, la caryolyse, la disparition du noyau et, à certains endroits, des résidus des cellules détruites étaient visibles. La réduction relative de la taille et du nombre des îlots, en particulier ceux autour du vaisseau central, ainsi qu'une réduction sévère des cellules  $\beta$  ont été démontrées chez ces animaux (figure 11b).

Le pancréas des souris diabétiques traitées par l'extrait N-hexane des graines de *P. atlantica* a montré une taille augmentée des îlots pancréatiques, ayant des cellules avec un

noyau hyperchromatique et un processus de régénération des cellules  $\beta$  au centre des îlots pancréatiques était évident (figure 11c) (Hashemnia *et al.*, 2015).

**Tableau 5.** Effets de l'extrait de N-hexane des graines de *P. atlantica* sur les paramètres histomorphométriques du pancréas des souris diabétiques (Hashemnia *et al.*, 2015).

Groupe	Densité volumique des Cellules $\beta$ dans les îlots	Densité volumique des îlots	Pourcentage des Cellules $\beta$	Densité volumique des Cellules $\beta$ dans le pancréas	Nombre des îlots (par mm <sup>2</sup> )
Control	19.82±1.95 <sup>a</sup>	0.85 ±0.14 <sup>a</sup>	10.55 ±1.74 <sup>a</sup>	0.84 ± 0.24 <sup>a</sup>	24.6 ±3.06 <sup>a</sup>
Diabétique	4.1 ± 0.64 <sup>b</sup>	0.38 ±0.08 <sup>b</sup>	1.72 ± 0.41 <sup>b</sup>	0.04±0.003 <sup>b</sup>	11.8 ± 1.34 <sup>b</sup>
<i>P. atlantica</i>	7.5 ± 1.06 <sup>b</sup>	0.49 ±0.04 <sup>b</sup>	3.86 ± 0.83 <sup>b</sup>	0.21 ± 0.04 <sup>b</sup>	15.7 ± 2.48 <sup>b</sup>
Glibenclamide	6.4 ± 0.38 <sup>b</sup>	0.39 ±0.07 <sup>b</sup>	2.11 ± 0.69 <sup>b</sup>	0.12 ± 0.02 <sup>b</sup>	13.5 ± 1.65 <sup>b</sup>

Les moyennes dans une colonne avec différentes lettres en exposant (a, b, c) indiquent des différences significatives. P <0,05 a été accepté comme statistiquement significatif.

Les résultats de l'étude histomorphométrique sont résumés dans le tableau 5. Bien que le nombre par millimètre carré des îlots pancréatiques, la densité volumique des îlots, la densité volumique des cellules  $\beta$  dans le pancréas, la présence de cellules  $\beta$  et leur volume.

La densité des cellules  $\beta$  dans les îlots pancréatiques chez les souris traitées a montré une certaine amélioration, les coupes histologiques du pancréas des animaux traités ont montré une régénération marquée des cellules  $\beta$ . Mais ces paramètres dans les groupes diabétiques traités et non traités étaient encore significativement inférieurs à ceux du groupe normal. (Hashemnia *et al.*, 2015).

Dans cette étude, les cellules  $\beta$  pancréatiques ont été détruites à cause de streptozotocine. La STZ en tant qu'agent antibiotique et anticancéreux a été largement utilisée pour induire le diabète de type 1 chez une variété d'animaux en affectant la dégénérescence et la nécrose des cellules  $\beta$  pancréatiques (Merzouk *et al.*, 2000).

On ne sait pas exactement comment *P. atlantica* agit réellement pour soulager l'hyperglycémie. Sur la base d'une revue de la littérature, les plantes peuvent agir sur la

glycémie par différents mécanismes, notamment en facilitant l'activité de l'insuline, en agissant comme des substances similaires à l'insuline, en inhibant la production hépatique de glucose et / ou en stimulant l'utilisation du glucose par les tissus périphériques, en inhibant l'activité de l'insulinase et en augmentant la qualité et / ou la quantité des cellules  $\beta$  dans le pancréas en améliorant la régénération de ces cellules. La fibre des plantes peut également interférer avec l'absorption des glucides, affectant ainsi la glycémie (Eddouks *et al.*, 2004 ; Jelodar *et al.*, 2005).

L'étude histopathologique de souris diabétiques non traitées a révélé une dégénérescence des cellules des îlots pancréatiques due à la STZ utilisée dans cette expérience. Les coupes histologiques du pancréas des animaux traités ont montré une taille augmentée des îlots pancréatiques et une régénération marquée des cellules  $\beta$ , mais il n'y avait pas de différence significative entre l'histomorphométrie des souris diabétiques traitées et non traitées. En comparaison avec les groupes diabétiques traités par l'extrait de *A. scoparia*, l'effet de *P. atlantica* était plus efficace (Hashemnia *et al.*, 2015).

Au contraire, les résultats de Kasabri *et al.* (2012) ont démontré l'absence de toute amélioration marquée de la prolifération des cellules d'insulinome utilisées dans l'expérience de culture cellulaire, mais *P. atlantica* a augmenté l'efficacité de sécrétion d'insuline des cellules  $\beta$ . Les données de cette étude contribuent à la preuve que *P. atlantica* peuvent améliorer l'homéostasie du glucose via une activité de sécrétagogue de l'insuline et d'absorption du glucose éprouvée en raison des fibres alimentaires visqueuses qui ont le double effet d'entraver la diffusion du glucose et de retarder l'absorption et la digestion des glucides (Kim, 2005 ; Butt *et al.*, 2007). Mais l'extrait aqueux de *Pistacia atlantica* ne peut pas offrir une voie potentiellement prometteuse pour le traitement de la disparition des cellules  $\beta$  dans le diabète.

La présente étude a démontré que l'administration répétée par voie orale d'extrait de *P. atlantica* pendant 15 jours évoque un effet bénéfique sur l'hyperglycémie chez les souris diabétiques. Cela pourrait être dû à l'action de toute substance analogue à l'insuline dans cette plante ou à l'action de cette plante sur le nombre de cellules  $\beta$  (Hashemnia *et al.*, 2015).

#### **4.3.4. Traitement de syndrome métabolique induit**

Indices glycémiques, profile lipidique et poids des rats mâles de *Sprague Dawley* souffrent de syndrome métabolique induit par administration d'une forte dose de fructose

traités par l'huile de coques et l'huile de noyaux de *Pistacia atlantica* subsp. *mutica* sont organisés dans le tableau 6, le tableau 7 et le tableau 8 respectivement.

#### 4.3.4.1. Détermination des indices glycémiques sériques

**Tableau 6.** Indices glycémiques de chaque groupe de rats traités par différentes huiles (Jamshidi *et al.*, 2018)

<b>Groupe</b>	<b>Control</b>	<b>Fructose</b>	<b>Fructose + L'huile de Tournesol</b>	<b>P valeur</b>
<b>Variables</b>				
<b>FBG(mg/dl)</b>	114.45±28.42	178.00±17.32 <sup>a</sup>	174.72±38.38 <sup>a</sup>	<0.001
<b>Insuline(μIU/ml)</b>	1.90±0.24	1.59±0.17 <sup>a</sup>	1.47±0.18 <sup>a</sup>	<0.001
<b>HOMA-IR</b>	0.53±0.13	0.7±0.12 <sup>a</sup>	0.64±0.19	0.04
	<b>Fructose + L'huile de mélange</b>	<b>Fructose + L'huile de coques</b>	<b>Fructose + L'huile de noyau</b>	<b>P valeur</b>
<b>FBG(mg/dl)</b>	120.45±14.09 <sup>bc</sup>	150.30±27.60 <sup>a</sup>	123.45±24.88 <sup>bc</sup>	<0.001
<b>Insuline(μIU/ml)</b>	1.78±0.18 <sup>c</sup>	1.63±0.22 <sup>a</sup>	1.85±0.18 <sup>bc</sup>	<0.001
<b>HOMA-IR</b>	0.53±0.10 <sup>b</sup>	0.60±0.13	0.56±0.11 <sup>b</sup>	0.04

Les données ont été exprimées en moyenne ± écart type et les données anormales présentées en médiane (IQR). \* P <0,05 considéré comme significatif

a: différence significative par rapport au groupe témoin ; b : différence significative par rapport au groupe fructose ; c : différence significative par rapport au groupe de l'huile de tournesol ; d : différence significative par rapport au groupe d'huile de noyau.

Le tableau 6 a montré une différence significative entre FBG, insuline et HOMA-IR dans les 6 groupes de l'étude (Valeur P = 0,000 pour FBG et insuline et valeur P = 0,04 pour HOMA-IR). Cette étude a montré une augmentation significative de la concentration en FBG

et HOMA-IR dans le groupe fructose par rapport au groupe témoin (valeur P = 0,001, Valeur P = 0,008). La consommation de mélanges et d'huile de noyaux a diminué de manière significative le FBG (valeur P = 0,002, valeur P = 0,005) et HOMA-IR (valeur P = 0,007, valeur P = 0,024) par rapport au groupe fructose. La consommation d'huile de noyaux a également augmenté le niveau d'insuline de manière significative (valeur P = 0,04). (Jamshidi *et al.*, 2018).

D'autres évaluations ont montré que l'acide oléique 18-1 (n-9) est le principal acide gras de l'huile *P. atlantica* (coque et noyau) (Saber-Tehrani *et al.*, 2013), et il a un effet approprié sur les indices glycémiques basés sur les observations de la consommation d'une alimentation riche en cet acide gras, en améliorant la fonction sécrétoire des cellules  $\beta$  du pancréas, la sécrétion de peptides semi-glucagon (GLP-1) et en combattant les effets destructeurs de l'hyperglycémie (Rocca *et al.*, 2001 ; Maedler *et al.*, 2003). L'huile de *P. atlantica* est un mélange d'acides gras avec un complexe de composants bioactifs, mais le mécanisme exact avec lequel l'huile de *P. atlantica* peut créer des changements métaboliques dans le corps n'est pas complètement clair (Jamshidi *et al.*, 2018).

Aujourd'hui, l'une des principales stratégies de traitement du diabète est de mettre l'accent sur la réduction du stress oxydatif (Kaneto *et al.*, 1999 ; Rolo et Palmeira, 2006). D'autres mécanismes probables de l'huile de *P. atlantica* peuvent être attribués à ses composants antioxydants (Jamshidi *et al.*, 2018).

#### **4.3.4.2. Détermination de profile lipidique sérique**

**Tableau 7.** Profil lipidique de chaque groupe de rats traités par différentes huiles  
(Jamshidi *et al.*, 2018)

<b>Groupe</b>	<b>Control</b>	<b>Fructose</b>	<b>Fructose + L'huile de Tournesol</b>	<b>P valeur</b>
<b>Variables</b>				
<b>TG(mg/dl)</b>	62.63±8.09	107.20±14.14 <sup>a</sup>	48.18±11.23 <sup>ab</sup>	<0.001
<b>TC(mg/dl)</b>	51.27±7.19	71.40±7.54 <sup>a</sup>	61.09±8.37 <sup>a</sup>	<0.001
<b>LDL(mg/dl)</b>	6.81±1.07	16.30±3.74 <sup>a</sup>	12.00±2.28 <sup>ab</sup>	<0.001
<b>HDL(mg/dl)</b>	35.36±7.32	47.40±4.24 <sup>a</sup>	42.45±4.10 <sup>a</sup>	<0.001
	<b>Fructose + L'huile de mélange</b>	<b>Fructose + L'huile de coques</b>	<b>Fructose + L'huile de noyau</b>	<b>P valeur</b>
<b>TG(mg/dl)</b>	43.36±11.36 <sup>ab</sup>	55.10±10.76 <sup>b</sup>	47.27±11.23 <sup>ab</sup>	<0.001
<b>TC(mg/dl)</b>	59.54±8.93 <sup>b</sup>	64.30±8.99 <sup>a</sup>	57.81±4.62 <sup>b</sup>	<0.001
<b>LDL(mg/dl)</b>	13.63±2.01 <sup>a</sup>	13.60±1.57 <sup>a</sup>	12.18±2.31 <sup>ab</sup>	<0.001
<b>HDL(mg/dl)</b>	43.27±3.52 <sup>a</sup>	46.00±5.88 <sup>a</sup>	40.27±3.90 <sup>b</sup>	<0.001

Les données ont été exprimées en moyenne ± écart type et les données anormales présentées en médiane (IQR). \* P <0,05 considéré comme significatif

a : différence significative par rapport au groupe témoin ; b : différence significative par rapport au groupe fructose ; c : différence significative par rapport au groupe de l'huile de tournesol ; d : différence significative par rapport au groupe d'huile de noyau.

Les effets des interventions sur le profil lipidique sont présentés dans le tableau 7. Il y avait une différence significative de TG, TC, LDL et HDL entre les groupes (valeur P = 0,000). Les concentrations de TG, TC, LDL et HDL dans le groupe fructose ont été significativement augmentées par rapport au groupe témoin.

La concentration de TG a été significativement diminuée dans les groupes d'huile de mélange, huile des coques de *P. atlantica*, huile des noyaux de *P. atlantica* et huile de tournesol par rapport au groupe fructose (valeur P = 0,000) pour chaque comparaison, avec une réduction maximale du groupe huile de mélange. Le mélange et l'huiles des noyaux de *P. atlantica* avaient tendance à produire des concentrations de TC plus faibles par rapport au groupe fructose (valeur P = 0,01 et 0,002, respectivement). L'huile des noyaux de *P. atlantica* a également réduit de manière significative le cholestérol LDL et le cholestérol HDL par rapport au groupe fructose (valeur P = 0,002 et 0,02, respectivement) et l'huile de tournesol a diminué de manière significative le cholestérol LDL par rapport au groupe fructose (valeur P = 0,001). De plus, la concentration de HDL a augmenté de manière significative dans le mélange et les groupes d'huile des coques de *P. atlantica* par rapport au groupe témoin (valeur P = 0,006, valeur P = 0,000) (Jamshidi *et al.*, 2018).

La présente étude a évalué les effets préventifs des huiles de *P. atlantica* sur les éléments et les facteurs de risque du syndrome métabolique chez les rats atteints du syndrome métabolique induit. Donc le mélange et les huiles de noyaux améliorent les profils lipidiques, les indices glycémiques chez les rats atteints du syndrome métabolique induit. Les effets hypotriglycéridémiques de l'huile de coques ont également été révélés. Les effets hypolipidémiques de l'huile de noyaux et de l'huile de coques et d'un mélange des deux peuvent être attribués à la composition en acides gras et aux éléments biochimiques des huiles (Jamshidi *et al.*, 2018).

Dans cette étude, les niveaux de cholestérol total et de LDL dans le groupe d'huile de noyaux, le cholestérol total dans le groupe d'huile de mélange et le niveau de LDL dans le groupe d'huile de tournesol ont été considérablement réduits. Ces résultats peuvent être attribués à la haute teneur en phytostérol des huiles de *P. atlantica* et de tournesol. Les phytostérols en tant que composant important de ces huiles comprennent le  $\beta$ -sitostérol, le campestérol, le stigmastérol et le sitostanol. Ces stérols à base de plantes peuvent gérer l'absorption du cholestérol et réduire les niveaux de LDL en raison de leurs structures et fonctions biologiques similaires au cholestérol (Rozner et Garti, 2006 ; Saber-Tehrani *et al.*, 2013). Ils renforcent également la fonction de transporteur ABC (liaison ATP transporteur de cassettes), qui peut pomper le cholestérol des entérocytes vers la lumière de l'intestin grêle (Wlodarek, 2007).

L'HDL est un élément important du syndrome métabolique dans le métabolisme des lipoprotéines et peut être un puissant facteur prédictif des maladies cardiovasculaires (Freitas

*et al.*, ; Karadag et Akbulut, 2009). Cependant, la présente étude a révélé une réduction de tous les composants des profils lipidiques (tels que les HDL) dans le groupe d'huile de noyaux (Jamshidi *et al.*, 2018). L'huile de noyaux contient environ 35 % d'acide gras AGPI ; ainsi, des niveaux réduits de HDL peuvent être le résultat de la teneur en AGPI de cette huile (Saber-Tehrani *et al.*, 2013). D'après Mattson et Grundy (1985) une réduction significative des niveaux de HDL dans les sujets traités par l'huile de carthame et l'ont attribuée au niveau élevé d'AGPI. Cependant, la présente étude n'a montré aucun effet d'autres huiles sur les HDL, car elles contiennent toutes une teneur en AGPI plus faible.

Concernant l'hypatoprotection, Tolooei et Mirzaei (2015) ont montré que l'extrait de *P. atlantica* a pu normaliser les niveaux de marqueurs biochimiques, y compris marqueurs enzymatiques de foie (GPT, GOT, ALP, GSH), en particulier, *P. atlantica* a démontré une activité hépatoprotectrice en protégeant contre les lésions hépatiques produites par CCl4. Dans le même contexte, Le traitement avec *Pistacia terebinthus* a provoqué une régénération tissulaire et une diminution des taux sériques de marqueurs enzymatiques de foie, ce qui indique son amélioration des lésions tissulaires (Uyar et Abdulrahman, 2020).

Ainsi pour le profile rénale, La néphropathie diabétique est une complication grave du diabète sucré. Le traitement avec *Pistacia terebinthus* a clairement empêché de nombreuses découvertes histopathologiques chez le rat diabétique et l'apparence des reins était comparable à celle des témoins (Uyar et Abdulrahman, 2020). Plusieurs études antérieures ont indiqué que l'extrait de *Pistacia atlantica* atténue de manière significative la néphropathie diabétique chez le rat grâce à une réduction des taux d'urée, de créatinine et de protéines (Bagheri *et al.*, 2019).

#### **4.3.4.3. Changements de poids**

**Tableau 8.** Poids de chaque groupe de rats traités par différentes huiles (Jamshidi *et al.*, 2018).

<b>Groupe</b> <b>Variables</b>	<b>Control</b>	<b>Fructose</b>	<b>Fructose</b> + <b>L'huile de Tournesol</b>	<b>P valeur</b>
<b>Poids (g)</b>	82.72±12.74	121.30±20.36 <sup>a</sup>	106.45±16.57	0.005
	<b>Fructose</b> + <b>L'huile de mélange</b>	<b>Fructose</b> + <b>L'huile de coques</b>	<b>Fructose</b> + <b>L'huile de noyau</b>	<b>P valeur</b>
<b>Poids (g)</b>	104.72±20.19	107.70±32.15	106.54±18.88	0.005

Les données ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart type et les données anormales présentées en médiane (IQR). \* P <0,05 considéré comme significatif

a : différence significative par rapport au groupe témoin ; b : différence significative par rapport au groupe fructose ; c : différence significative par rapport au groupe de l'huile de tournesol ; d : différence significative par rapport au groupe d'huile de noyau.

Les changements de poids dans différents groupes au cours de 10 semaines de l'étude. Dans le tableau 8, basé sur l'analyse ANOVA, il est possible de voir que les changements de poids au cours de l'étude étaient significativement différents entre les 6 groupes de rats (valeur P = 0,005). Sur la base d'une analyse post-hoc, la consommation de fructose a augmenté le poids de manière significative par rapport au groupe témoin (valeur P = 0,001), mais la consommation d'huile a ralenti l'augmentation de poids ; cependant, ce n'était pas significatif (Jamshidi *et al.*, 2018).

L'augmentation de poids et l'obésité sont mentionnées comme arrière-plans du syndrome métabolique. Il est à noter que les différents groupes d'intervention dans la présente étude ont connu des augmentations de poids importantes au cours de la période de 10 semaines, les groupes recevant des huiles de *P. atlantica* avaient des augmentations de poids plus faibles que le groupe fructose, mais la différence n'était pas significative. Les effets des huiles de *P. atlantica* dans cette relation peuvent être attribuées à l'augmentation du

métabolisme lipidique par activation de PPAR- $\alpha$  par l'acide oléique (Assy *et al.*, 2009 ; Jamshidi *et al.*, 2018).

# **Conclusion**

## Conclusion

Les plantes médicinales ont une longue histoire d'utilisation, en particulier dans le traitement de diverses maladies. Des études récentes ont également confirmé scientifiquement leurs effets dans la prévention et le traitement de diabète. Ils sont également capables de diminuer les effets indésirables d'autres médicaments synthétiques.

Ces plantes doivent leur pouvoir thérapeutique aux substances, dites actives qu'elles renferment. Pour évaluer l'activité biologique de ces plantes, il est impératif de recourir à des tests biologiques adaptés et à des méthodes de dépistage des produits chimiques adaptés.

Dans ces dernières années, les recherches scientifiques s'intéressaient beaucoup à l'étude de l'activité antidiabétique de *Pistacia atlantica* Desf., et cela inclut ses sous-espèces *kurdica*, *mutica* et *atlantica*. Et c'est ce qui a été l'objectif de notre projet actuel, l'évaluation de l'effet hypoglycémiant des différents extraits aqueux, et organiques et l'huiles essentielles des feuilles et des fruits de cette plante *in vivo*.

Le screening phytochimique effectué sur l'extrait aqueux et l'extrait hydro-méthanolique des feuilles de *P. atlantica* a montré une présence importante de quelques métabolites secondaires, on peut rendre compte les polyphénols, terpènes, stéroïdes, tanins catéchiques, coumarines, quinones, alcaloïdes et flavonoïdes. Mais l'absence totale des anthocyanes, composés réducteurs, tannins galliques, mucilage et amidon.

L'évaluation de l'activité antidiabétique de *P. atlantica* a été révélé par différents tests biologiques *in vivo*, réalisés chez des rongeurs présentant une hyperglycémie induite par différentes méthodes et traités par différents extraits et huiles essentielles de *P. atlantica* pendant des périodes bien définis.

L'induction expérimentale effectuée soit par des molécules chimiques toxiques, l'alloxane monohydrate, la streptozotocine et qui sont principalement des agents qui détruisent les cellules  $\beta$  pancréatiques, soit par un régime dépend sur l'ingestion d'une forte dose de l'amidon, de glucose ou de fructose, présente non seulement une hyperglycémie mais aussi une déficience en métabolisme des lipides, insuffisance de l'insuline et des perturbations au niveau des tissus et des organes.

Le test de tolérance oral aux glucides a révélé que le traitement avec l'extrait aqueux des feuilles de *P. atlantica* a provoqué un effet hypoglycémiant très significatif en cas de l'hyperglycémie induit par l'amidon. Au contraire de l'induit par le glucose, cet extrait n'a

montré qu'une légère activité antihyperglycémiant. C'est ce qui fait l'hypothèse que l'extrait de *P. atlantica* agit comme un inhibiteur des enzymes digestifs de l'amidon. C'est un mode d'action possible pour cette plante.

L'analyse des résultats obtenus de chaque expérience, prouve que les extraits hydro-alcooliques des feuilles et des fruits possèdent un pouvoir hypoglycémiant mais de façon légère, et qui augmente avec le temps. En plus améliorent les autres indices glycémiques et aussi stimulent le processus de régénération des cellules  $\beta$  de pancréas mais toujours reste en façon non significative.

En revanche, les huiles essentielles des fruits de cette plante ont le plus d'influence sur le profile lipidique, ils ont provoqué une amélioration très significative dans le maintien de métabolisme des différents lipides du corps, aussi une augmentation modérée de poids des sujets des expériences, cette activité était en raison de leurs constitution en acides gras nutritifs. En particulier l'huile de noyaux qui a montré par excellence un effet réducteur de l'hyperglycémie et améliorant des indices de glycémie et de profile lipidique des animaux diabétique et qui donne des valeurs comparable aux sujets normaux.

L'ensemble de ces résultats suggèrent que l'usage prolongé de plante de *Pistacia atlantica* Desf., comme un agent antidiabétique peut constituer une ressource naturelle de nouvelle substance utilisée contre le diabète et ses complications.

Malgré tous ces résultats obtenus qui suggère que *Pistacia atlantica* provoque une activité antidiabétique, cependant, des études scientifiques plus approfondis *in vivo* et *in vitro* sont encore nécessaire pour confirmer la validité des résultats précédents, préciser le sous espèce qui possède la plus forte activité antidiabétique et trouver le mode d'action précise de l'activité hypoglycémiant de cette plante.

Il serait aussi intéressant de révéler du point de vue scientifique les principes actifs antidiabétiques des extraits de *P. atlantica*, aussi la possibilité de la présence des molécules hyperglycémiantes qui peuvent rivaliser avec leurs actions les autres molécules hypoglycémiantes.

# **Références**

## **Bibliographiques**

## Références

### A

- Abesundara**, K. J., Matsui, T., & Matsumoto, K. 2004.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity of some Sri Lanka plant extracts, one of which, *Cassia auriculata*, exerts a strong antihyperglycemic effect in rats comparable to the therapeutic drug acarbose. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 52(9):2541-2545.
- Agrawal**, R., Sethiya, N. K., & Mishra, S. H. 2013. Antidiabetic activity of alkaloids of *Aerva lanata* roots on streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes in rats. *Pharmaceutical biology* 51(5):635-642.
- Al Maayeh**, T. M., Afifi, F. U., & Hamdan, I. 2005. Screening of some common medicinal plants of Jordan for alpha-amylase inhibition activity. University of Jordan, Jordan, p. 76.
- Amri**, O., Zekhnini, A., Bouhaimi, A., Tahrouch, S., & Hatimi, A. 2018. Anti-inflammatory activity of methanolic extract from *Pistacia atlantica* Desf. leaves. *Pharmacognosy Journal* 10(1):71-76.
- Apema**, R., Mozouloua, D., Abeye, J., & Salamate, S. M. 2012. Les plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète par les tradipraticiens à Bangui. *Pharmacopée et médecine traditionnelle Africaine* 16(1):1-8.
- Assy**, N., Nassar, F., Nasser, G., & Grosovski, M. 2009. Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG* 15(15):1809–1815.

### B

- Bachiri**, L., Echchegadda, G., Ibjibijen, J., & Nassiri, L. 2016. Etude phytochimique et activité antibactérienne de deux espèces de Lavande autochtones au Maroc: «*Lavandula stoechas* L. et *Lavandula dentata* L.». *European Scientific Journal* 12(30):313-333.
- Bagheri**, S., Sarabi, M. M., Khosravi, P., Khorramabadi, R. M., Veiskarami, S., Ahmadvand, H., & Keshvari, M. 2019. Effects of *Pistacia atlantica* on oxidative stress markers and antioxidant enzymes expression in diabetic rats. *Journal of the American College of Nutrition* 38(3):267-274.

- Bahmani**, M., Saki, K., Asadbeygi, M., Adineh, A., Saberianpour, S., Rafieian-Kopaei, M., . . . Bahmani, E. 2015. The effects of nutritional and medicinal mastic herb (*Pistacia atlantica*). Journal of Chemical and Pharmaceutical Research 7(1):646-653.
- Balfour**, J. A., & McTavish, D. 1993. Acarbose. Drugs 46(6):1025-1054.
- Bampouli**, A., Kyriakopoulou, K., Papaefstathiou, G., Louli, V., Krokid, M., & Magoulas, K. 2014. Comparison of different extraction methods of *Pistacia lentiscus* var. chia leaves: Yield, antioxidant activity and essential oil chemical composition. Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants 1(3):81-91.
- Belfadel**, F. Z. 2009. Huile de fruits de *Pistacia lentiscus* Caractéristiques physico-chimiques et effets biologiques (Effet cicatrisant chez le rat). Mémoire de magistère en Chimie organique, Université les frères mentouri, Constantine, Algérie, 136 p, 19-20 pp.
- Ben Ahmed**, Z., Yousfia, M., Viaeneb, J., Dejaegher, B., Demeyerd, K., Mangelingsb, D., & Heyden, Y. V. 2018. Potentially antidiabetic and antihypertensive compounds identified from *Pistacia atlantica* leaf extracts by LC fingerprinting. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 149:547–556.
- Benaradj**, A., Boucherit, H., Bouazza, M., & Hasnaoui, O. 2015. Ethnobotanique du pistachier de l'atlas (*Pistacia atlantica*) auprès la population de Béchar (Algérie occidentale). Journal of Advanced Research in Science and Technology 2(1):139-146
- Benhammou**, N. 2012. Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du Sud-Ouest Algérien. Thèse de doctorat en Biologie Université Aboubakr Belkaïd, Tlemcen, Algérie. 161 p, 19 pp.
- Benhammou**, N., Bekkara, F. A., & Panovska, T. K. 2008. Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacia lentiscus* and *Pistacia atlantica* extracts. African Journal of Pharmacy and Pharmacology 2(2):022-028.
- Benhassaini**, H., Bendahmane, M., & Benchalgo, N. 2007. The chemical composition of fruits of *Pistacia atlantica* Desf. subsp. *atlantica* from Algeria. Chemistry of Natural Compounds 43(2):121-124.
- Bentabet**, N., Boucherit-Otmani, Z., & Boucherit, K. 2014. Composition chimique et activité antioxydante d'extraits organiques des racines de *Fredolia aretioides* de la région de Béchar en Algérie. Phytothérapie 12(6):364-371.

- Benyahia**, Y. 2017. Étude de la germination des graines du *Pistacia atlantica* Desf. (Pistachier de l'Atlas). Agronomie Université Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem, Algérie. 71 p. 9 pp.
- Berrichi**, M., Chikh, M., Haddad, A., Allam, F., Gueffar, M., & Belkhodja, Y. 2017. Quelques aspects histo-morphologiques du Pistachier de l'atlas (*Pistacia atlantica* Desf.) dans le nord occidental de l'Atlas tellien (Tlemcen-Algerie). Algerian Journal of Arid Environment "AJAE" 7(1):111-121.
- Bnouham**, M., Merhfour, F. Z., Ziyat, A., Aziz, M., Legssyer, A., & Mekhf, H. 2010. Antidiabetic effect of some medicinal plants of Oriental Morocco in neonatal non-insulin-dependent diabetes mellitus rats. Human & experimental toxicology 29(10):865-871.
- Bouabid**, B., El Yahyaoui, O., Sammama, A., Kerrouri, S., Ould Abdellahi, L., Ait Ouaziz, N., . . . Bengueddour, R. 2016. Screening phytochimique de deux variétés de pamplemousse : citrus paradisi yellow et blood. International Journal of Innovation and Applied Studies 17 (2):506-512.
- Bouchouche**, I. 2014. Etude comparative de l'alloxane et de la streptozocine dans le diabète expérimental chez le rat blanc. Etude histologique du pancréas endocrine et la variation des paramètres sanguins. Mémoire de magistère, Département de Biologie Animale Université Constantine 1, Constantine, Algérie. 85 p. 20-28 pp.
- Bouderdara**, N. 2013. Séparation et détermination de structures des métabolites secondaires de *Cachrys libanotis* L. Séparation et détermination de structures des métabolites secondaires de *Cachrys libanotis* L. Thèse de doctorat, Département de Chimie Université MENTOURI de Constantine, Algérie. 207 p, 78 pp.
- Bouque**, V. 1997. Etude de la production de métabolites secondaires par des cultures *in vitro* de Psoralées (Leguminosae). Thèse de doctorat en Sciences Agronomiques, Institut National Polytechnique de Lorraine (INPL), Lorraine, France. 200 p, 22 pp.
- Boutboul**, H. 1986. La relance de la culture du pistachier fruitier dans le midi méditerranéen, PHM revue Horticole 264:25-29.
- Bozorgi**, M., Memariani, Z., Mobli, M., Salehi Surmaghi, M. H., Shams-Ardekani, M. R., & Rahimi, R. 2013. Five *Pistacia* species (*P. vera*, *P. atlantica*, *P. terebinthus*, *P. khinjuk*, and *P. lentiscus*): A review of their traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. The ScientificWorld Journal 2013:1-33.

- Brahmkshatriya, P. P., & Brahmksha, P. S.** 2013. Terpenes: Chemistry, biological role, and therapeutic applications. Dans K. G. Ramawat, & J.-M. Mérillon (Éds.), *Natural Products : Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*. pp. 2665-2691.
- Brichet, L., & Duterme, J.** 1931. Aide Mémoire du Forestier : à l'usage des agents et préposés des eaux et forêts, pépiniéristes, experts, régisseurs marchands de bois et propriétaires forestiers, Éd. Duculot, Gembloux, Belgique. p. 192.
- Butt, M. S., Ahmad, A., & Sharif, M. K.** 2007. Influence of pectin and guar gum composite flour on plasma biochemical profile of streptozotocin-induced diabetic male albino rats. *International Journal of Food Properties* 10(2):345-361.

## C

- Camara, A.** 2014. Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans une population de diabétiques de type 2 de l'Afrique sub-saharienne. Thèse de doctorat en biologie et science de la santé Université Rennes 1, Rennes, France. 133 p, 20 pp.
- Chabane, D., Saidi, F., Rouibi, A., & Azine, K.** 2013. Activité hypoglycémique de l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* L. Schreber chez les rats diabétiques induite par l'alloxane. *Afrique Science: Revue Internationale des Sciences et Technologie* 9(1):120-127.
- Chebouti-Meziou, N., Merabet, A., Chebouti, Y., Bissaad, F. Z., Behidj-Benyounes, N., & Doumandji, S.** 2014. Effect of cold and scarification on seeds germination of *Pistacia atlantica* L. for rapid multiplication. *Pak. J. Bot.* 46(2):441-446.

## D

- Dagorne, C., & Rangé, H.** 2014. Diabète et maladies parodontales. *Actualité odontostomatologique* (267):27-34.
- Dahmani, W.** 2011. Etude de la variabilité morphologique de Pistachier de l'atlas (*Pistacia atlantica* Desf.) dans les zones steppiques de la région de Tiaret. Thèse de doctorat en Biologie Université d'Oran, Oran, Algérie. 128 p, 3-9 pp.
- Daoudi, A., Boutou, H., Ibijbijen, J., Zair, T., & Nassiri, L.** 2013. Etude ethnobotanique du Pistachier de l'atlas, *Pistacia atlantica*, dans la ville de Meknes-Maroc 5(131113).

**Doat, J.** 1978. Les tanins dans les bois tropicaux. *Révue bois et forêts des tropiques* 182(182):37-54.

**Drouin, P., Blickle, G. F., Tharbonnel, B., Eschwege, E., Guillausseau, P. G., Plouin, P. F., . . . Sauvanet, G. P.** 1999. Diagnostique et classification du diabète sucré les nouveaux créters. *Annales medicales de nancy et de lorraine* 25(1):72-83.

## E

**Eddouks, M., Lemhadri, A., & Michel, J.** 2004. Caraway and caper: potential anti-hyperglycaemic plants in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 94 (1):143–148.

**Eddouks, M., Lemhadri, A., & Michel, J.** 2005. Hypolipidemic activity of aqueous extract of *Capparis spinosa* L. in normal and diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology* 98(3):345-350.

**Edeoga, H. O., Okwu, D. E., & Mbaebie, B. O.** 2005. Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *African journal of biotechnology* 4(7):685-688.

**EL-Haoud, H., Boufellous, M., Berrani, A., Tazougart, H., & Bengueddour, R.** 2018. Screening phytochimique d'une plante médicinale : *Mentha Spicata* L. *American Journal of Innovative Research and Applied Sciences* 7(4):226-233.

**Elizaa, J., Daisya, P., Ignacimuthu, S., & Duraipandiyan, V.** 2009. Antidiabetic and antilipidemic effect of eremanthin from *Costus speciosus* (Koen.) Sm., in STZ-induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions* 182(1):67-72.

**Etuk, E.** 2010. Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric Biol JN Am* 1(2):130-134.

## F

**Fagherazzi-pagel, H.** 2002. Actualité sur le diabète de type 2 : dossier de synthèse documentaire. Institut de l'information scientifique et technique p. 70. 4 pp.

**Falleh, H., Ksouri, R., Chaieb, K., Karray-Bouraoui, N., Trabelsi, N., Boulaaba, M., & Abdelly, C.** 2008. Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *Comptes Rendus Biologies* 331(5):372-379.

**Fankam, A. G., Kuete, V., Voukeng, I. K., Kuiate, J. R., & Pages, J.-M.** 2011. Antibacterial activities of selected Cameroonian spices and their synergistic effects with antibiotics

- against multidrug-resistant phenotypes. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 11(104):1-11.
- Feknous, S., Saidi, F., & Said, R. M.** 2014. Extraction, caractérisation et identification de quelques métabolites secondaires actifs de la mélisse (*Melissa officinalis* L.). *Nature & Technology* (11):7-13.
- Foglia, V. G., & Cramer, F. K.** 1944. Experimental production of diabetic cataract in the rat. *Society for Experimental Biology and Medicine* 55(3):218-219.
- Foretz, M., & Viollet, B.** 2014. Les nouvelles promesses de la metformine-Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. *médecine/sciences* 30(1):82-92.
- Formica, J., & Regelson, W.** (1995). Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food and chemical toxicology* 33(12):1061-1080.
- Foster, R. H., & Plosker, G. L.** 2000. Glipizide. *Pharmacoeconomics* 18(3):289-306.
- Freitas, H. F., Barbosa, E. A., Rosa, F. H., & Mansur, A. J.** 2009. Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 42(5):420-425.

## G

- Geethan, P. A., & Prince, P. S.** 2008. Antihyperlipidemic effect of D-pinitol on streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology* 22(4):220-224.
- Ghanmi, M., Satrani, B., Aafi, A., Isamili, M., Houti, H., El Monfalouti, H., . . . Charrouf, Z.** 2010. Effet de la date de récolte sur le rendement, la composition chimique et la bioactivité des huiles essentielles de l'armoise blanche (*Artemisia herba-alba*) de la région de Guerçif (Maroc oriental). *Phytothérapie* 8(5):295-301.
- Gnagne, A. S., Coulibaly, K., Fofie, N. B., Bene, K., & Zirihi, G. N.** 2018. Hypoglycemic Potential of Aqueous Extracts of *Ageratum Conyzoides* L., *Anthocleista Djalensis* A. Chev. and *Bidens Pilosa* L., Three Plants from the Ivorian Pharmacopoeia. *European Scientific Journal* 14(12):360-373.
- Google Maps**, Consulté le 2020, sur Google Maps: <https://www.google.fr/maps/>

- Gowri, S. S., & Vasantha, K.** 2010. Phytochemical Screening and Antibacterial Activity *Syzygium cumini* (L.) (Myrtaceae) Leaves Extracts. *International Journal of PharmTech Research* 2(2):1569-1573.
- Grimaldi, A.** 2000. Diabétologie . Dans O. BLETRY, & Doin (Éd.), *Questions d'internat*. Paris, Faculté de médecine, Université de Paris-VI (Pierre et Marie Curie), France. p. 142, pp. 40-42.

## H

- Hamdan, I., & Afifi, F.** 2004. Studies on the *in vitro* and *in vivo* hypoglycemic activities of some medicinal plants used in treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology* 93 (1):117–121.
- Haddouchi, F., Zerhouni, K., Sidi-Yekhelef, A., & Chaouche, T. M.** 2016. Evaluation de l'activité antimicrobienne de différents extraits d'*Helichrysum stoechas* subsp. *rupestre*. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de liège* 85:152-159.
- Hashemnia, M., Nikousefat, Z., & Yazdani-Rostam, M.** 2015. Antidiabetic effect of *Pistacia atlantica* and *Amygdalus scoparia* in streptozotocin-induced diabetic mice. *Comparative Clinical Pathology* 24(6):1301-1306.
- Hikmat, A., Bouhaimi, A., Khrrachi, A., Aboudlou, L., Bari, S., Tahrouch, S., & Kaaya, A.** 2020. Evaluation of the anti-hyperglycemic activity of three medicinal plants extracts in Agadir region (South of Morocco). *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 8 (1):161-167.
- Himour, S., Yahia, A., Belattar, H., & Bellebcir, L.** 2016. Etude phytochimique de feuilles d'*Olea europaea* L. var Chemlel d'Algérie. *Journal of Bioresources Valorization* 1(1):34-38.
- Hosseini, S., Nili-Ahmadabadi, A., Nachvak, S. M., Dastan, D., Moradi, S., Abdollahzad, H., & Mostafai, R.** 2020. Antihyperlipidemic and Antioxidative Properties of *Pistacia atlantica* subsp. *kurdica* in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 13(1):1231–1236.

## I

**Ifticene-Habani**, N., & Messaoudene, M. 2016. Croissance radiale et sensibilité au climat du pistachier de l'Atlas, *Pistacia atlantica* Desf., en Algérie. Bois et forets des tropiques 3(329):3-15.

## J

**Jamshidi**, S., Hejazi, N., Golmakani, M.-T., & Tanideh, N. 2018. Wild pistachio (*Pistacia atlantica mutica*) oil improve metabolic syndrome features in rats with high fructose ingestion. Iranian Journal of Basic Medical Sciences 21(12):1255-1261.

**Jelodar** Gholamali, A., Maleki, M., Motadayen, M., & Sirius, S. 2005. Effect of fenugreek, onion and garlic on blood glucose and histopathology of pancreas of alloxan-induced diabetic rats. Indian J Med Sci 59:64-69.

## K

**Kaddour**, H. A. 2008. Contribution à l'étude du comportement morpho-physiologique et biochimique de *Pistacia atlantica* Desf. subsp. *atlantica.*, stressée à la salinité. Mémoire de magistère en Biologie, Université d'oran, Oran, Algérie. 58 p, 16 pp.

**Kaneto**, H., Kajimoto, Y., Miyagawa, J.-i., Matsuoka, T.-a., Fujitani, Y., Umayahara, Y., . . . Hori, M. 1999. Beneficial Effects of Antioxidants in Diabetes Possible Protection of Pancreatic b-Cells Against Glucose Toxicity. Diabetes 48(12):2398–2406.

**Karadag**, M. K., & Akbulut, M. 2009. Low HDL levels as the most common metabolic syndrome risk factor in heart failure. International Heart Journal 50(5):571-580.

**Kasabri**, V., Abu-Dahab, R., Afifi, F. U., Naffa, R., & Majdalawi, L. 2012. Modulation of pancreatic MIN6 insulin secretion and proliferation, and extrapancreatic glucose absorption with *Achillea santolina*, *Eryngium creticum* and *Pistacia atlantica* extracts : in vitro evaluation. Journal of Experimental and Integrative Medicine 2(3):245-254.

**Kasabri**, V., Afifi, F. U., & Hamdan, I. 2011. In vitro and in vivo acute antihyperglycemic effects of five selected indigenous plants from Jordan used in traditional medicine. Journal of Ethnopharmacology 133 (2):888–896.

- Kaska, N., Caglar, S., & Kafkas, S.** 1996. Genetic diversity and germplasm conservation of *Pistacia* species in Turkey. T. C. Turkey & S. Padulosi, (Éd.) Taxonomy, distribution, conservation and uses of *Pistacia* genetic resources, 46-50 pp.
- Kaur, R., Mahajan, P., & Goswami, M.** 2018. Diabete mellitus : an emerjinj risk factor to public health . World Journal of Pharmaceutical Research 7:262.
- Kebieche, M.** 2009. Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L. : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine. Thèse de doctorat, Département de Biochimie - Microbiologie, Université Mentouri Constantine, Algérie. 124 p, 59-66 pp.
- Kim, M.** 2005. High-methoxyl pectin has greater enhancing effect on glucose uptake in intestinal perfused rats. Nutrition 21(3):372-377.
- Klein, F. M.** 2009. Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le chat: étude bibliographique. Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le chat: étude bibliographique. Thèse de doctorat en Vétérinaire, Université Paul-Sabatier de Toulouse, France. 116 p. 80-96 pp.
- Kone, D.** 2009. Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes- extraction, identification d'alcaloïdes - caractérisation, quantification de polyphénols : étude de leur activité antioxydante. Thèse de doctorat en Sciences et techniques (FST-UB), Université paule verlaine 2 METZ-UPV-M, France. 157 p. 22 pp.
- Kotowaroo, M. I., Mahomoodally, M. F., Gurib-Fakim, A., & Subratty, A. H.** 2006. Screening of traditional antidiabetic medicinal plants of mauritius for possible  $\alpha$ -amylase inhibitory effects *in vitro*. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives 20(3):228-231.
- Kraus, T., Dahlgren, R., & Zasoski, R.** 2003. Tannins in nutrient dynamics of forest ecosystems - a review. Plant and soil 256(1):41-66.

## L

- Lahfa, F. B., Azzi, R., Mezouar, d., & Djaziri, R.** 2015. Hypoglycemic effect of *Citrullus colocynthis* extracts Effet hypoglycémiant des extraits de *Citrullus colocynthis*. Phytothérapie 15(2):50-56.

- Langlois, N., & Hamon, J.** 2004. Alcaloïdes Homoérythrina isolés de *Phelline comosa* var. *robusta*. Comptes Rendus Chimie 7(1):51-55.
- Ljubuncic, P., Song, H., Cogan, U., Azaizeh, H., & Bomzon, A.** 2005. The effects of aqueous extracts prepared from the leaves of *Pistacia lentiscus* in experimental liver disease. Journal of Ethnopharmacology 100(1-2):198-204.

## M

- Maedler, K., Oberholzer, J., Bucher, P., Spinass, G. A., & Donath, M. Y.** 2003. Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic  $\beta$ -cell turnover and function. Diabetes 52(3):726-733.
- Mahjoub, F., Rezayat, K. A., Yousefi, M., Mohebbi, M., & Salari, R.** 2018a. *Pistacia atlantica* Desf. a review of its traditional uses, phytochemical and pharmacology. journal of medicine and life 11(3):181-184.
- Mahjoub, F., Salari, R., Yousefi, M., Mohebbi, M., Saki, A., & Rezayat, K. A.** 2018b. Effect of *Pistacia atlantica kurdica* gum on diabetic gastroparesis symptoms : a randomized, triple-blind placebo-controlled clinical trial. Electronic Physician 10(7):6997-7007.
- Masunda, T. A., Mbala, M. B., Kayembe, S. J., Longoma, B. F., Ngbolua, K. N., Tshibangu, D. S., & Mpiana, P.** 2014. Activité anti-hyperglycémique et antiradicalaire des extraits des fruits de *Raphia gentiliana* de Wild.(Arecaceae). International Journal of Biological and Chemical Sciences 8(6):2441-2451.
- Matsuo, T., & Izumori, K.** 2009. D-psicose inhibits intestinal  $\alpha$ -glucosidase and suppresses the glycemic response after ingestion of carbohydrates in rats. Journal of clinical biochemistry and nutrition 45(2):202-206.
- Mattson, F. H., & Grundy, S. M.** 1985. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. Journal of lipid research 26(2):194-202.
- Mehellou, Z.** 2016. Caractérisation partielle et activités biologiques des polysaccharides hydrosolubles issus de deux plantes spontanées récoltées au Sahara septentrional Est algérien. Mémoire de magistère en Sciences Biologiques, Université Kasdi Merbah, Ouargla, Algérie. 154 p. 5-14 pp.

- Mehran**, M. M., Norasfard, M. R., Abedinzade, M., & Khanaki, K. 2015. *Lamium album* or *Urtica dioica*? Which is more effective in decreasing serum glucose, lipid and hepatic enzymes in streptozotocin induced diabetic rats : a comparative study. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 12(5):84-88.
- Merzouk**, H., Madani, S., Chabane Sari, D., & Prost, J. 2000. Time course of changes in serum glucose, insulin, lipids and tissue lipase activities in macrosomic offspring of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Clinical Science* 98(1):21-30.
- Monjauze**, A. 1980. Connaissance du bétoum *Pistacia atlantica* Desf. Biologie et forêt. *Revue Forestière Française* 4:357-363.
- Monjauze**, A. 1982. Le pays des dayas et *Pistacia atlantica* Desf. dans le Sahara Algérien. *Revue forestière française* 34(4):277-291.
- Mu'azu**, N. D., Jarrah, N., Zubair, M., & Alagha, O. 2017. Removal of phenolic compounds from water using sewage sludge-based activated carbon adsorption : a review. *International journal of environmental research and public health* 14 (10):1-33.
- Muniz**, M. N. 2006. Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs: la (+)-anatoxine-a et la (±)-camptothécine. Thèse de doctorat, Département de chimie Université Joseph Fourier – Grenoble I, France. 186 p. 13-15 pp.
- Murthy**, P., Moorti, R., Pugazhenthii, S., Babu, B., Prabhu, K., Ratnakar, P., . . . Aggarwal, S. 2003. Studies with purified orally active compounds from fenugreek seeds, banyan tree bark, bittergourd fruits and garlic bulbs in diabetes mellitus, hypercholesterolemia and tuberculosis. *Trends in Clinical Biochemistry Laboratory Medicine* 635–639.

## N

- Nesseim**, T. D., Fillet, M., Mergeai, G., Dieng, A., & Hornick, J.-L. 2012. Principes toxiques, toxicité et technologie de détoxification de la graine de *Jatropha curcas* L. (synthèse bibliographique). *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement* 16(4):531-540.
- N'guessan**, K., Kadja, B., Zirihi, G. N., Traoré, D., & Akéassi, L. 2009. Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d'Ivoire. *Sciences et Nature* 6(1):1 - 15.
- Nili-Ahmadabadi**, A., Akbari, Z., Ahmadimoghaddam, D., & Larki-Harchegani, A. 2019. The role of ghrelin and tumor necrosis factor alpha in diazinon-induced dyslipidemia :

insights into energy balance regulation. *Pesticide biochemistry and physiology* 157(1):138-142.

## O

**Orban, G. C., & Ichai, C.** 2008. Complications métaboliques aiguës de diabète acute métabolic complications of diabète mellitus 17(8):762.

## P

**Pari, L., & Rajarajeswari, N.** 2009. Efficacy of coumarin on hepatic key enzymes of glucose metabolism in chemical induced type 2 diabetic rats. *Chemico-biological interactions* 181(3):292-296.

**Peksel, A., Arisan-atac, I., & Yanardag, R.** 2010. Evaluation of antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of the extracts of *Pistacia atlantica* Desf. leaves. *Journal of food biochemistry* 34(3):451-476.

**Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P.** 2018. Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Canadian Journal of Diabetes* 42:10-15.

**Pushparaj, P., Low, H., Manikandan, J., Tan, B. K., & Tan, C.** 2007. Anti-diabetic effects of *Cichorium intybus* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology* 111(2):430-434.

## Q

**Quézel, P., & Santa, S.** 1962. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales, éd. CNRS, Paris, France. p. 1170.

## R

**Rao, B. K., Giri, R., Kesavulu, M., & Apparao, C.** 2001a. Effect of oral administration of bark extracts of *Pterocarpus santalinus* L. on blood glucose level in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology* 74 (1):69–74.

**Rao, B. K., Kesavulu, M., & Apparao, C.** 2001b. Antihyperglycemic activity of *Momordica cymbalaria* in alloxan diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 78 (1):67–71.

- Rehman, M. S., Kamran, S. H., Ahmad, M., & Akhtar, U.** 2015. Anti-diabetic activity of crude *Pistacia lentiscus* in alloxan-induced diabetes in rats. *Bangladesh Journal of Pharmacology* 10(3):543-547.
- Rhouma, A., Ben Daoud, H., Ghanmi, S., Ben Salah, H., Romdhane, M., & Demak, M.** 2009. Antimicrobial activities of leaf extracts of *Pistacia* and *Schinus* species against some plant pathogenic fungi and bacteria. *Journal of Plant Pathology* 91(2):339-345.
- Rocca, A. S., LaGreca, J., Kalitsky, J., & Brubaker, P. L.** 2001. Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon-like peptide-1. *Endocrinology* 142(3):1148-1155.
- Rolo, A. P., & Palmeira, C. M.** 2006. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicology and applied pharmacology* 212(2):167-178.
- Rozner, S., & Garti, N.** 2006. The activity and absorption relationship of cholesterol and phytosterols. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 282:435-456.

## S

- Saber-Tehrani, M., Givianrad, M. H., Aberoomand-Azar, P., Waqif-Husain, S., & Jafari Mohammadi, S. A.** 2013. Chemical composition of Iran's *Pistacia atlantica* cold-pressed oil. *Journal of Chemistry* 2013:1-6.
- Sakurai, K., Katoh, M., Someno, K., & Fujimoto, Y.** 2001. Apoptosis and Mitochondrial Damage in INS-1 Cells Treated with Alloxan. *Biological and pharmaceutical Bulletin* 24(8), 876-882.
- Satheesh, M. A., & Pari, L.** 2008. Effect of pterostilbene on lipids and lipid profiles in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetes mellitus. *Journal of Applied Biomedicine* 6(1):31-37.
- Sawant, R., & Godghate, A.** 2013. Qualitative phytochemical screening of rhizomes of *Curcuma longa* Linn. *International Journal of Science, Environment and Technology* 2(4):634 – 641.
- Scheen, A., & Van Gaal, L. F.** 2005. Le diabete de type 2 au coeur du syndrome metabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Revue Médicale de Liège* 60(5-6):566-571.

- Seck, M., Sall, C., Gueye, P. M., Seck, I., Dioum, M. D., Lembachar, Z., . . . Dieye, T. N.** 2015. Etude de l'activité antifalcémiant de d'extraits de racines de *Leptadenia hastata* Decne. (Asclepiadaceae). International Journal of Biological and Chemical Sciences 9(3):1375-1383.
- Shahid, S., & Taj, S.** 2019. Antidiabetic activity of extracts of *Pistacia khinjuk* on alloxan monohydrate induced diabetic mice. MATEC web of conferences, 272(1):1-7.
- Sifi, I.** 2016. Activité biologique et analyse chimique des huiles essentielles des galles du Pistachier de l'atlas. Thèse de doctorat en Sciences biologiques, Université Kasdi merbah, Ouargla, Algérie. 154 p, 7 pp.
- Singh, V., Shrivastava, A., Jadon, S., & Bhadauria, S.** 2013. Antimicrobial activity and phytochemical analysis of *Withania Somnifera* leaf, stem and root extracts in different solvents on gram positive and gram negative bacteria and fungus. International Journal of Indigenous Medicinal Plants 46(4):1391-1399.
- Szkudelski, T.** 2007. Resveratrol-induced inhibition of insulin secretion from rat pancreatic islets : evidence for pivotal role of metabolic disturbances. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 293(4):901-907.
- Szkudelski, T.** 2008. The insulin-suppressive effect of resveratrol - An *in vitro* and *in vivo* phenomenon. Life Sciences 82(7-8):430-435.

## T

- Talukdar, A. D., Choudhury, M. D., Chakraborty, M., & Dutta, B.** 2010. Phytochemical screening and TLC profiling of plant extracts of *Cyathea gigantea* (Wall. Ex. Hook.) Haltt. and *Cyathea brunoniana*. Wall. ex. Hook.(Cl. & Bak.). Assam University Journal of Science & Technology : Biological and Environmental Sciences 5(1):70-74.
- Tessier, D., Dawson, K., Tetrault, J., Bravo, G., & Meneilly, G.** 1994. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. Diabetic medicine 11(10):974-980.
- Thomson, M., Al-Amin, Z. M., Al-Qattan, K. K., Shaban, L. H., & Ali, M.** 2007. Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of garlic (*Allium sativum*) in streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Diabetes Metab 15(3):108-115.

- Tiong**, S. H., Looi, C. Y., Hazni, H., Arya, A., Paydar, M., Wong, W. F., . . . Awang, K. 2013. Antidiabetic and antioxidant properties of alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. *Molecules* 18(8):9770-9784.
- Toloeei**, M., & Mirzaei, A. 2015. Effects of *Pistacia atlantica* extract on erythrocyte membrane rigidity, oxidative Stress, and hepatotoxicity induced by CCl<sub>4</sub> in rats. *Global Journal of Health Science* 7(7):32-38.
- Tossou**, K., Sess, D., & Adran, A. 1995. intérêt et place de la médecine traditionnelle dans le traitement de diabète sucré- résultats préliminaires. *pharmacopée et médecine traditionnelle Africaine* :21-22.
- Tzakou**, O., Bazos, I., & Yannitsaros, A. 2007. Volatile metabolites of *Pistacia atlantica* Desf. from Greece. *flavour and fragrance journal* 22(5):358-362.

## U

- Uddin**, N., Hasan, M. R., Hossain, M. M., Sarker, A., Hasan, N., Islam, M., . . . Rana, S. 2014. In vitro  $\alpha$ -amylase inhibitory activity and *in vivo* hypoglycemic effect of methanol extract of *Citrus macroptera* Montr. fruit. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 4(6):473-479.
- Uyar**, A., & Abdulrahman, N. T. 2020. A histopathological, immunohistochemical and biochemical investigation of the antidiabetic effects of the *Pistacia terebinthus* in diabetic rats. *Biotechnic and Histochemistry* 95(2):92-104.

## W

- Wlodarek**, D. 2007. The mechanisms of blood LDL-cholesterol lowering by phytosterols--a review. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny* 58(1):47-51.

## Y

- Yaaqobi**, A., El hafid, L., & Haloui, B. 2009. Etude biologique de *Pistacia atlantica* Desf. de la région orientale du Maroc. *Biomatec Echo* 3(6):39 – 49.
- Yousfi**, M., Djeridane, A., Bombarda, I., Hamia, C., Duhem, B., & Gaydou, E. M. 2009. Isolation and characterization of a new hispolone derivative from antioxidant extracts of *Pistacia atlantica*. *Phytotherapy Research : An International Journal Devoted to*

---

Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives 23(9):1237-1242.

**Yousfi**, M., Nedjemi, B., Belal, R., & Bertal, D. B. 2003. Étude des acides gras de huile de fruit de pistachier de l'Atlas algérien 10( 5-6):425-427.

## Z

**Ziane**, N. 2014. Contribution à l'étude de l'activité hypoglycémiant des extraits de *Pistacia atlantica* Desf. de la réserve nationale d'EL-Mergueb (M'sila)-Algérie. Thèse de doctorat Biologie et Ecologie végétale, Université de Ferhat Abass 1, Sétif, Algérie. 59 p, 18-24 pp.

**Zohary**, M. 1952. A monographical study of the genus *Pistacia*. Palestine Journal of Botany (Jerusalem Series) 5( 4):187-228.

# **Annexes**

## Annexes

**Annexe 1 :** Liste des articles analysés pour effectuer les résultats et la discussion liés à l'étude de l'activité hypoglycémiant de *Pistacia atlantica* Desf. dans ce travail.

1. Assy, N., Nassar, F., Nasser, G., & Grosovski, M. 2009. Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology* : WJG 15(15):1809–1815.

2. Bagheri, S., Sarabi, M. M., Khosravi, P., Khorramabadi, R. M., Veiskarami, S., Ahmadvand, H., & Keshvari, M. 2019. Effects of *Pistacia atlantica* on oxidative stress markers and antioxidant enzymes expression in diabetic rats. *Journal of the American College of Nutrition* 38(3):267-274.

3. Ben Ahmed, Z., Yousfia, M., Viaeneb, J., Dejaegher, B., Demeyerd, K., Mangelingsb, D., & Heyden, Y. V. 2018. Potentially antidiabetic and antihypertensive compounds identified from *Pistacia atlantica* leaf extracts by LC fingerprinting. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 149:547–556.

4. Butt, M. S., Ahmad, A., & Sharif, M. K. 2007. Influence of pectin and guar gum composite flour on plasma biochemical profile of streptozotocin-induced diabetic male albino rats. *International Journal of Food Properties* 10(2):345-361.

5. Eddouks, M., Lemhadri, A., & Michel, J. 2004. Caraway and caper : potential anti-hyperglycaemic plants in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 94 (1):143–148.

6. Eddouks, M., Lemhadri, A., & Michel, J. 2005. Hypolipidemic activity of aqueous extract of *Capparis spinosa* L. in normal and diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology* 98(3):345-350.

7. Elizaa, J., Daisya, P., Ignacimuthu, S., & Duraiyadiyan, V. 2009. Antidiabetic and antilipidemic effect of eremanthin from *Costus speciosus* (Koen.) Sm., in STZ-induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions* 182(1):67-72.

8. Freitas, H. F., Barbosa, E. A., Rosa, F. H., & Mansur, A. J. 2009. Sociation of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 42(5):420-425.

9. Geethan, P. A., & Prince, P. S. 2008. Antihyperlipidemic effect of D-pinitol on streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology* 22(4):220-224.

10. Hamdan, I., & Afifi, F. 2004. Studies on the *in vitro* and *in vivo* hypoglycemic activities of some medicinal plants used in treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology* 93 (1):117–121.
11. Hashemnia, M., Nikousefat, Z., & Yazdani-Rostam, M. 2015. Antidiabetic effect of *Pistacia atlantica* and *Amygdalus scoparia* in streptozotocin-induced diabetic mice. *Comparative Clinical Pathology* 24(6):1301-1306.
12. Hikmat, A., Bouhaimi, A., Khrrachi, A., Aboudlou, L., Bari, S., Tahrouch, S., & Kaaya, A. 2020. Evaluation of the anti-hyperglycemic activity of three medicinal plants extracts in Agadir region (South of Morocco). *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 8 (1):161-167.
13. Hosseini, S., Nili-Ahmadabadi, A., Nachvak, S. M., Dastan, D., Moradi, S., Abdollahzad, H., & Mostafai, R. 2020. Antihyperlipidemic and antioxidative properties of *Pistacia atlantica* subsp. *kurdica* in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy* 13(1):1231–1236.
14. Jamshidi, S., Hejazi, N., Golmakani, M.-T., & Tanideh, N. 2018. Wild pistachio (*Pistacia atlantica mutica*) oil improve metabolic syndrome features in rats with high fructose ingestion. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 21(12):1255-1261.
15. Jelodar Gholamali, A., Maleki, M., Motadayen, M., & Sirius, S. 2005. Effect of fenugreek, onion and garlic on blood glucose and histopathology of pancreas of alloxan-induced diabetic rats. *Indian J Med Sci* 59:64-69.
16. Kaneto, H., Kajimoto, Y., Miyagawa, J.-i., Matsuoka, T.-a., Fujitani, Y., Umayahara, Y., . . . Hori, M. 1999. Beneficial effects of antioxidants in diabetes possible protection of Pancreatic b-Cells Against Glucose Toxicity. *Diabetes* 48(12):2398–2406.
17. Karadag, M. K., & Akbulut, M. 2009. Low HDL levels as the most common metabolic syndrome risk factor in heart failure. *International Heart Journal* 50(5):571-580.
18. Kasabri, V., Abu-Dahab, R., Afifi, F. U., Naffa, R., & Majdalawi, L. 2012. Modulation of pancreatic MIN6 insulin secretion and proliferation, and extrapancreatic glucose absorption with *Achillea santolina*, *Eryngium creticum* and *Pistacia atlantica* extracts: in vitro evaluation. *Journal of Experimental and Integrative Medicine* 2(3):245-254.

- 
19. Kasabri, V., Afifi, F. U., & Hamdan, I. 2011. *In vitro* and *in vivo* acute antihyperglycemic effects of five selected indigenous plants from Jordan used in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology* 133 (2):888–896.
20. Kim, M. 2005. High-methoxyl pectin has greater enhancing effect on glucose uptake in intestinal perfused rats. *Nutrition* 21(3):372-377.
21. Kotowaroo, M. I., Mahomoodally, M. F., Gurib-Fakim, A., & Subratty, A. H. 2006. Screening of traditional antidiabetic medicinal plants of mauritius for possible  $\alpha$ -amylase inhibitory effects *in vitro*. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 20(3):228-231.
22. Maedler, K., Oberholzer, J., Bucher, P., Spinas, G. A., & Donath, M. Y. 2003. monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic  $\beta$ -cell turnover and function. *Diabetes* 52(3):726-733.
23. Mahjoub, F., Salari, R., Yousefi, M., Mohebbi, M., Saki, A., & Rezayat, K. A. 2018. Effect of *Pistacia atlantica kurdica* gum on diabetic gastroparesis symptoms : a randomized, triple-blind placebo-controlled clinical trial. *Electronic Physician* 10(7):6997-7007.
24. Mattson, F. H., & Grundy, S. M. 1985. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *Journal of lipid research* 26(2):194-202.
25. Merzouk, H., Madani, S., Chabane Sari, D., & Prost, J. 2000. Time course of changes in serum glucose, insulin, lipids and tissue lipase activities in macrosomic offspring of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Clinical Science* 98(1):21-30.
26. Murthy, P., Moorti, R., Pugazhenthii, S., Babu, B., Prabhu, K., Ratnakar, P., . . . Aggarwal, S. 2003. Studies with purified orally active compounds from fenugreek seeds, banyan tree bark, bittergourd fruits and garlic bulbs in diabetes mellitus, hypercholesterolemia and tuberculosis. *Trends in Clinical Biochemistry Laboratory Medicine* 635–639.
27. Nili-Ahmadabadi, A., Akbari, Z., Ahmadimoghaddam, D., & Larki-Harchegani, A. 2019. The role of ghrelin and tumor necrosis factor alpha in diazinon-induced dyslipidemia : insights into energy balance regulation. *Pesticide biochemistry and physiology* 157(1):138-142.

- 
- 28.** Peksel, A., Arisan-atac, I., & Yanardag, R. 2010. Evaluation of antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of the extracts of *Pistacia atlantica* Desf. leaves. *Journal of food biochemistry* 34(3):451-476.
- 29.** Pushparaj, P., Low, H., Manikandan, J., Tan, B. K., & Tan, C. 2007. Anti-diabetic effects of *Cichorium intybus* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology* 111(2):430-434.
- 30.** Rao, B. K., Giri, R., Kesavulu, M., & Apparao, C. 2001a. Effect of oral administration of bark extracts of *Pterocarpus santalinus* L. on blood glucose level in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology* 74 (1):69–74.
- 31.** Rao, B. K., Kesavulu, M., & Apparao, C. 2001b. Antihyperglycemic activity of *Momordica cymbalaria* in alloxan diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 78 (1):67–71.
- 32.** Rocca, A. S., LaGreca, J., Kalitsky, J., & Brubaker, P. L. 2001. Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon-like peptide-1. *Endocrinology* 142(3):1148-1155.
- 33.** Rolo, A. P., & Palmeira, C. M. 2006. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicology and applied pharmacology* 212(2):167-178.
- 34.** Rozner, S., & Garti, N. 2006. The activity and absorption relationship of cholesterol and phytosterols. *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* 282:435-456.
- 35.** Saber-Tehrani, M., Givianrad, M. H., Aberoomand-Azar, P., Waqif-Husain, S., & Jafari Mohammadi, S. A. 2013. Chemical composition of Iran's *Pistacia atlantica* cold-pressed oil. *Journal of Chemistry* 2013:1-6.
- 36.** Sakurai, K., Katoh, M., Someno, K., & Fujimoto, Y. 2001. Apoptosis and Mitochondrial Damage in INS-1 Cells Treated with Alloxan. *Biological and pharmaceutical Bulletin* 24(8):876-882.
- 37.** Satheesh, M. A., & Pari, L. 2008. Effect of pterostilbene on lipids and lipid profiles in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetes mellitus. *Journal of Applied Biomedicine* 6(1):31-37.
- 38.** Shahid, S., & Taj, S. 2019. Antidiabetic activity of extracts of *Pistachia khinjuk* on alloxan monohydrate induced diabetic mice. *MATEC web of conferences* 272(1):1-7.

- 39.** Szkudelski, T. 2007. Resveratrol-induced inhibition of insulin secretion from rat pancreatic islets:evidence for pivotal role of metabolic disturbances. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 293(4):901-907.
- 40.** Szkudelski, T. 2008. The insulin-suppressive effect of resveratrol - An *in vitro* and *in vivo* phenomenon. *Life Sciences* 82(7-8):430-435.
- 41.** Toloeei, M., & Mirzaei, A. 2015. Effects of *Pistacia atlantica* extract on erythrocyte membrane rigidity, oxidative stress, and hepatotoxicity induced by CCl4 in rats. *Global Journal of Health Science* 7(7):32-38.
- 42.** Uyar, A., & Abdulrahman, N. T. 2020. A histopathological, immunohistochemical and biochemical investigation of the antidiabetic effects of the *Pistacia terebinthus* in diabetic rats. *Biotechnic and Histochemistry* 95(2):92-104.
- 43.** Wlodarek, D. 2007. The mechanisms of blood LDL-cholesterol lowering by phytosterols--a review. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny* 58(1):47-51.

## ملخص

يهدف هذا العمل إلى دراسة نشاط خفض نسبة السكر في الدم للمستخلص المائي-الكحولي و المائي و الزيوت الأساسية لأوراق وثمار (*Pistacia atlantica* Desf.) وهو نبات يستخدم ضمن العلاجات التقليدية لعلاج مرض السكري في الأردن. أظهرت الاختبارات الكيميائية للنبات وجود مهم لمركبات البوليفينول، التربينات، الستيرويدات، الألكلويدات في المستخلص المائي و المستخلص الميثانولي للأوراق. أدى تحريض مرض السكري تجريبياً باستخدام الألوكان أو الستيربتوزوتوسين أو استخدام حمية تحتوي على جرعة عالية من الكربوهيدرات في الفواض المخبرية إلى ارتفاع نسبة السكر في الدم و فرط نسبة الدهون في الدم. أظهر علاج مرض السكري بواسطة المستخلصات المائية و المائبة-الكحولية لأوراق نبتة (*P. atlantica*) نشاطاً طفيفاً في خفض نسبة السكر في الدم ، وتحسين مؤشرات السكري الأخرى وكذلك تحفيز عملية تجديد الخلايا  $\beta$  للبنكرياس. للزيوت الأساسية للنبات التأثير الأكبر على التحسين الكبير في نسبة الدهون في الدم ، وكذلك الزيادة المعتدلة في وزن الافراد الخاضعين للتجارب. من خلال تجميع هذه النتائج ، نجد أن الاستخدام المطول لنبات (*Pistacia atlantica* Desf) يمكن ان نعتبره كعامل خافض لنسبة السكر في الدم و قد يشكل مورداً طبيعياً لمادة جديدة تستخدم ضد مرض السكري ومضاعفاته.

**الكلمات المفتاحية :** *Pistacia atlantica* Desf.، داء السكري ، النشاط الخافض للسكري ، المستقلبات الثانوية ، تحمل فموي

للكربوهيدرات ، السكري التجريبي ، متلازمة أيبضية.

## Résumé

Le présent travail a pour l'objectif d'étudier l'effet hypoglycémiant des extraits hydro-alcooliques et aqueux et l'huile essentielle des feuilles et des fruits de *Pistacia atlantica* Desf., plante utilisée comme remède traditionnel pour le traitement du diabète en Jordanie. Les tests phytochimiques ont montré une présence importante des polyphénols, terpènes, stéroïdes et alcaloïdes dans l'extrait aqueux et l'extrait hydro-méthanolique des feuilles. L'induction du diabète expérimentalement par l'alloxane, la streptozotocine ou par un régime de forte dose de glucides chez des rongeurs de laboratoire a provoqué une hyperglycémie et une hyperlipidémie significative. Le traitement de diabète effectué par les extraits aqueux et hydro-alcooliques des feuilles de *P. atlantica* a montré une légère activité hypoglycémiant, amélioration des autres indices glycémiques et aussi stimulation de processus de régénération des cellules  $\beta$  de pancréas. Les huiles essentielles des graines ont le plus d'influence sur l'amélioration très significative de profile lipidique, et aussi une augmentation modérée de poids des sujets des expériences. L'ensemble de ces résultats suggèrent que l'usage prolongé de plante de *Pistacia atlantica* Desf, comme un agent antidiabétique peut constituer une ressource naturelle de nouvelle substance utilisée contre le diabète et ses complications.

**Mots clés :** *Pistacia atlantica* Desf, diabète sucré, activité hypoglycémiant, métabolites secondaires, tolérance orale, diabète expérimental, syndrome métabolique.

## Abstract

The present work aims to study the hypoglycemic effect of hydro-alcoholic, and aqueous extracts, and essential oil of the leaves and fruits of *Pistacia atlantica* Desf., A plant used as traditional remedy for the treatment of diabetes in Jordan. Phytochemical tests showed a significant presence of polyphenols, terpenes, steroids, and alkaloids in the aqueous and hydro-methanolic extract of the leaves. Induction of diabetes experimentally with alloxan, streptozotocin or a high dose carbohydrate diet in laboratory rodents produced significant hyperglycemia, and hyperlipidaemia. The treatment of diabetes carried out by the aqueous and hydro-alcoholic extracts of the leaves of *P. atlantica* showed a slight hypoglycemic activity, improvement of other glycemic indices, and also stimulation of the regeneration process of the  $\beta$  cells of the pancreas. The essential oils of the seeds have the most influence on the very significant improvement in lipid profile, and also a moderate increase in weight of the subjects of the experiments. Collecting all of this results may suggest that a prolonged use of the *Pistacia atlantica* Desf. plant as an antihyperglycemic agent may constitute a natural resource for a new substance used against diabetes and its complications.

**Keywords :** *Pistacia atlantica* Desf, diabetes mellitus, hypoglycemic activity, secondary metabolites, oral tolerance, experimental diabetes, metabolic syndrome.