



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
Filière : Sciences biologiques

Référence / 2022

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté et soutenu par :
Tayeb bey soundous et Mouissi messouda
Le: 29 juin 2022.

Etude bibliographique des activités antidiabétique, anticancéreuse, anti- inflammatoire de *marrubium vulgare*

Jury :

Mme Bouatrous Yamina	Pr	Université de Biskra	Président
M. DERRADJI Yacine	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
Mme Bellebcir Leila	MAA	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire: 2021-2022

Remerciements

Avant tout propos, nous remercions ALLAH le tout Puissant de nous avoir donnée la capacité et la volonté, la force, le courage, et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles Jusqu'au bout pour réaliser ce modeste travail.

Nos remerciements s'adressent en particulier à notre encadrant

♥ **Derradji Yacine** ♥

Pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigoureuse scientifique, sa disponibilité, ses précieux conseils, la confiance qu'il nous a accordé et pour son suivi régulier à l'élaboration de ce travail.

*Nous tenons à remercier **Bouatrous Yamina** de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de notre soutenance.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à **Bellebcir Leïla** d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

Nous exprimons notre gratitude à tous les enseignants qui nous ont accompagnés tout au long de notre cursus universitaire. Nous avons eu l'honneur d'être parmi vos étudiants et de bénéficier de votre riche enseignement.

Dédicace

C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie :

A ma très chère mère

Saïdi saïda : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

A mon très cher père

Mouissi mouhamed nabil : aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation, tu es le bon exemple et le soutien pour moi.

A mes frères et sœur

Boufetah, Nasreddin, Salahaddin, Randa

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite

A mes chères amies

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amis sur qui je peux compter.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

A Ma aimable binôme soundous, ma sœur Qui 'a partagée avec moi les moments difficiles de ce travaille et sa famille merci infiniment soundous

messouda

Dédicace

C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie :

A ma très chère mère

Nakourri ouarda, Autant de phrases expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et d'affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Qu'ALLAH te protège et te donne la santé, le bonheur et longue vie

A mon très cher père

Abdelkader, Tu as toujours été pour moi un exemple de père respectueux, honnête, de personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour et pour ton amour, ta générosité, ta compréhension et tes encouragements... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Qu'ALLAH le tout puissant te préserve, t'accorde Santé, bonheur et te protège de tout mal

A mes frères: Salah Eddin, Taki Eddin et ma sœur : Rayenne

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes chères amies : Selsabil, Khadija, hafssa

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amis sur qui je peux compter.

A Ma aimable binôme Messouda, ma sœur Qui 'a partagée avec moi les moments difficiles de ce travaille et sa famille merci infiniment messouda

soundous

Sommaire

Liste des tableaux	I
Liste des figures	II
Liste des abréviations	III
Introduction	1

Chapitre 1: Généralités sur *Marrubium vulgare*

1.1 Classification Systématique de <i>Marrubium vulgare</i>	3
1.2 Description de <i>Marrubium vulgare</i>	3
1.3 Distribution géographique de <i>Marrubium vulgare</i>	5
1.4 Utilisation traditionnelle de <i>Marrubium vulgare</i>	5

Chapitre 2: Etude phytochimique de *Marrubium vulgare*

2.1 Composés phénoliques	7
2.1.1 Type de composés phénoliques.....	7
2.1.2 Composés phénoliques des extraits de <i>Marrubium vulgare</i>	8
2.1.3 Propriétés des polyphénols.....	9
2.2 Terpénoïdes.....	10
2.2.1 Composés terpénoïdes des extraits de <i>Marrubium vulgare</i>	10

Chapitre 3: Activité biologique de *Marrubium vulgare*

3.1	Activité antidiabétique	12
3.1.1	Généralité sur diabète	12
3.1.2	Méthodes utilisées dans l'évaluation de l'activité antidiabétique	15
3.1.3	Résultats des études sur l'activité antidiabétique de <i>Marrubium vulgare</i>	19
3.2	Activité anticancéreuse	23
3.2.1	Généralité sur cancer	23
3.2.2	Méthodes utilisées dans l'évaluation de l'activité anticancéreuse	25
3.2.3	Résultats des études sur l'activité anticancéreuse de <i>Marrubium vulgare</i>	28
3.3	Activité anti inflammation	33
3.3.1	Généralité sur Inflammation	33
3.3.2	Méthodes d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire	35
3.3.3	Résultats des études sur l'activité anti-inflammatoire de <i>Marrubium vulgare</i> ...	37
	Conclusion et perspectives.....	41
	Référence.....	42

Liste des tableaux

Tableau 1 : Place de *Marrubium vulgare* dans la classification phylogénétique.3

Tableau 2: Composés phénoliques des extraits de *M. vulgare* (les acides phénoliques et Flavonoïdes).....8

Liste des figures

Figure 1: Différentes parties de <i>Marrubium vulgare</i>	5
Figure 2: Formule chimique de la streptozotocine.....	16
Figure 3: Effet de traitement avec les trois extraits de <i>Marrubium vulgare</i> sur le tissu pancréatique	21
Figure 4: Réduction enzymatique du MTS en formazan.....	26
Figure 5: Réduction enzymatique du MTT en formazan.....	27
Figure 6: Principes du dosage de l'ATP	28
Figure 7: Effet de l'extrait méthanolique (10-100µg/ml) sur les cellules HCT-116.	29
Figure 8: Effet de traitement avec l'extrait éthanolique de <i>Marrubium vulgare</i> sur les cellules B16 et U251 par rapport non aux cellules non traitées.....	31
Figure 9: Photomicrographies de la patte enflammée du rat.....	38

Liste des abréviations

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

ADP: acide adénosine-diphosphorique

AMP: dénosine monophosphate

ATP: adénosine-triphosphate

COX: cyclo-oxygénase

CsA: cyclosporine A

CT: cholestérol total

CV: cristal violet

DMSO: dimethyl sulfoxide

EC50: (IC50) Concentration efficace (inhibitrice) à 50 %

ERO: espèces réactives de l'oxygène

GLUT: transporteur de glucose

HDL: high density lipoprotein, high density lipoprotein

IFN- γ : interféron

LDL: low density lipoprotein

MLDSTZ: Multiple low-dose streptozotocin

MTS: tétrazolium [3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthoxyphényl)-2-(4-sulfophényl)-2H-tétrazolium

MTT: bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium

NAD: nicotinamide adénine dinucléotide

NADPH: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NO: oxyde nitrique

PGE2: prostaglandine E2

PPAR- γ : Peroxisome proliferator- activated receptor gamma

PPi: pyrophosphate

SDS: sodium dodecyl sulfate

STZ: streptozotocine

TG: triglycéride

TNF- α : Tumor Necrosis Factor

Introduction

Depuis le début de la vie, les plantes ont toujours été vitales pour l'humanité quelle que soit l'époque et la région du monde entier. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 65 à 80 % de la population mondiale des pays en développement, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne, dépendent essentiellement des plantes pour leurs soins de santé primaires. De nos jours, même si la thérapeutique moderne se développe, l'utilisation des plantes médicinales a conservé une large place du fait de leur efficacité dans diverses procédures thérapeutiques (Lazli et al., 2019). Ce sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses dues à leurs principes actifs. Ces plantes médicinales peuvent avoir des usages hygiéniques, alimentaires ou condimentaires (Anne-Sophie, 2018).

Les plantes ne traitent pas seulement la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, la toux, la grippe, elles aussi soignent de très nombreuses maladies chroniques, par exemple : les maladies inflammatoires, le diabète, les cancers... En effet, le règne végétal est considéré comme une source intarissable de molécules bioactives susceptibles d'avoir un intérêt thérapeutique. Ces dernières années, beaucoup de recherches se sont orientés vers l'étude des métabolites secondaires qui constituent souvent des principes actifs des plantes médicinales, et l'évaluation de la valeur thérapeutique de ces métabolites sur laquelle l'industrie pharmaceutique (Ghedadba, 2018).

L'Algérie est un pays connu pour ses ressources naturelles disposées d'une flore singulière riche et variée. On compte environ 3000 espèces de plantes dont 15% endémiques qui appartiennent à plusieurs familles botaniques. Cette richesse fait que l'étude de la flore algérienne présente un intérêt scientifique fondamental pour le savoir dans le domaine de la pharmacopée traditionnelle. Pour mieux connaître les effets des espèces végétales, nous nous sommes intéressés à l'étude d'une plante caractéristique de notre région, le marrube blanc (*Marrubium vulgare L.*), qui est une plante herbacée vivace de la famille des Lamiacées, très utilisé dans l'antiquité à des fins thérapeutiques (Djahra, 2014).

Dans ce contexte, L'objectif de notre travail est consacré à l'étude bibliographique de l'activité antidiabétique, anticancéreuse et anti-inflammation des différents extraits de l'espèce *Marrubium vulgare L.*

Ce mémoire est structuré en 3 chapitres :

Chapitre 1 : Une présentation générale de la plante *M. vulgare* (position systématique, description botanique générale de l'espèce étudiée, leur répartition géographique et leurs utilisations en médecine traditionnelle).

Chapitre 2 : Etude phytochimique de la plante qui consiste à : des composés phénoliques et terpéniques.

Chapitre 3 : comporte une analyse des résultats bibliographiques sur les activités biologiques: antidiabétique, anticancéreuse et anti-inflammation des différents extraits de la plante.

Chapitre 1

Généralités sur

Marrubium vulgare

La famille *Lamiaceae* est reconnue depuis des siècles comme un groupe d'intérêt pharmaceutique et culinaire considérable. Elle est l'une des plus grandes familles parmi les dicotylédones, avec des plantes herbacées ou des arbustes annuels ou vivaces, souvent densément glanduleux et aromatiques. Cette famille est représentée par 236 genres et près de 7173 espèces (Kokkini *et al.*, 2003; Kubitzki, 2004). Parmi les plus importants genres de cette famille, le genre *Marrubium* qui peut se trouver principalement distribué dans l'Europe et l'Asie, certaines poussent principalement au Brésil. Il contient près de 40 espèces, parmi celles-ci, *Marrubium vulgare* (Meyre-Silva et Cechinel-Filho, 2010).

1.1 Classification Systématique de *Marrubium vulgare*

Marrubium vulgare est connu par plusieurs noms, « white horehound » est le nom commun anglais le plus connu pour cette espèce. En France elle est connue par marrube blanc. Elle est connue en arabe par Hashish el Kalb, Algama, Sogafol- Arz, Sharir (Ahvazi *et al.*, 2017). Elle est connue sous le nom de Marriout en Afrique du Nord, également connu chez les Indiens sous le nom de "maromba", "marroio" ou "marroio-branco" et de Paharigandana (Villanueva et Esteban, 2016). *Marrubium vulgare* est classé dans l'ordre de *Lamiales*, famille de *lamiacée*, le genre de *marrubuim* (tableau 1).

Tableau 1: Place de *Marrubium vulgare* dans la classification phylogénétique (APG, 2009).

Règne	Végétale
Sous règne	Angiosperme
Embranchement	Spermatophytes
Division	Magnoliophytes
Classe	Magnolipsides
Sous classe	Astérides
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiacées
Genre	Marrubium
Espèce	Marrubium vulgare L

1.2 Description de *Marrubium vulgare*

- Les racines et les tiges

Marrubium vulgare est caractérisée par des racines ligneuses, pivotantes, dures ramifiée avec plusieurs racines latérales fibreuses. Ils sont présentés de forme cylindrique, de couleur brun crème, d'une longueur d'environ 6 à 12 cm et d'une largeur de 3 à 8 mm (Figure 1.A). elle produit de nombreuses tiges ramifiées d'environ 20-100 cm de hauteur, et

5-7 mm de largeur avec couleur vert clairs, ils sont des sections carrée (c'est-à-dire quadrangulaire) (Mittal et Nanda, 2016; Ahvazi *et al.*, 2017) (Figure 1.B)

- **Les feuilles**

Les tiges portent des feuilles mesurant environ 1 à 2 pouces de long et sont disposées par paires opposées l'une en face de l'autre sur la tige; elles sont ovales quelque peu émoussées au sommet et rétrécies ou en forme de cœur à la base; la face supérieure est ridée et quelque peu velue, tandis que la face inférieure est fortement nervurée (figure 1.C.a et C.b respectivement) (Galloway, 1912).

- **Les fleurs et les graines**

Les fleurs sont blanches et en verticilles axillaires serrées, elles fleurissent en juillet (Figure 1.D). Le calice est tubulaire en forme d'entonnoir avec 10 dents (figure 1.E), et la corolle est blanche à lavande pâle, tubulaire cylindrique et bilabée; la lèvre supérieure est bilobée, bifide et dressée, tandis que la lèvre inférieure plus large est divisée en 3 lobes. Quatre étamines sont cachées dans le tube de la corolle avec les anthères simples dans le tube, et le fond du calice contient quatre graines (Withering, 1858). Ces derniers sont oblate-sphéroïdale, 1 à 2 mm de long, légèrement coudée, ou tronquée à l'apex, quelque peu réticulée et rugueuse, brune à noire (Ahvazi *et al.*, 2017).

- **Les trichomes**

Les calices, les fleurs et surtout les feuilles sont couverts de différents trichomes, parmi lesquels de nombreux trichomes stellaires, des trichomes glandulaires peltés, des trichomes glandulaires et des trichomes non glandulaires (Dmitruk et Haratym, 2014).

- **Les fruits**

Les fruits consistent en quatre akènes lisses et glabres mûrissent en automne; tout comme les fleurs, ils dégagent un parfum intense, musqué, et ont une saveur amère (Ghedadba, 2018).

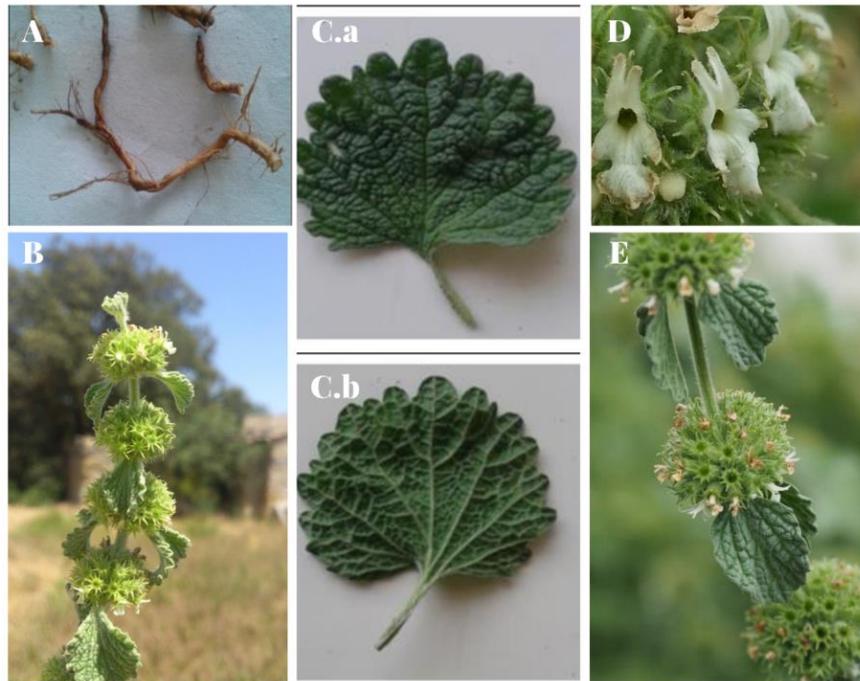


Figure 1: Les différentes parties de *Marrubium vulgare* (site1 : <https://identify.plantnet.org/ar/the-plant-list/species/Marrubium%20vulgare%20L./data> ; Mittal et Nanda, 2016)

1.3 Distribution géographique de *Marrubium vulgare*

Cette espèce est originaire d'Europe, distribuée dans la région méditerranéenne, y compris en Afrique du Nord, d'Asie (Barty, 2013), en Australie et en New Zealand. Il a été également introduit dans quelques régions d'Amérique du Nord, y compris en Californie et au Texas, en Amérique du Sud (Argentine, Chili, Pérou, Uruguay, etc.) (Weiss *et al.*, 1999). Il pousse à l'état sauvage principalement le long des routes, dans des lieux incultes, décombres, terrains vagues, prairies chaudes et sèches, et les situations ensoleillées (Griffith, 1847).

1.4 Utilisation traditionnelle de *Marrubium vulgare*

M. vulgare est reconnu pour ses nombreux effets sur le corps humain. Il est traditionnellement utilisé en médecine populaire. Des préparations contenant les feuilles, ou les feuilles et les fleurs de la plante sont largement utilisées pour le traitement des problèmes respiratoires, comme les bronchites aiguës ou chroniques pour faciliter l'évacuation du mucus qui s'accumule dans les bronches, la toux, la coqueluche (Barnes *et al.*, 2007). Et expectorant pour le catarrhe, la grippe, le croup, l'asthme, les infections

thoraciques, l'emphysème. Il était également utilisé pour la laryngite, l'amygdalite, la pneumonie, la tuberculose (Mcintyre, 2019).

La tige fleurie séchée est utilisée pour traiter l'aménorrhée, les irrégularités et les douleurs menstruelles. Elle est également utile pour traiter les plaies douloureuses. La présence de constituants hautement volatils en fait le meilleur antihelminthique. L'extrait de *M. vulgare* a également montré des effets stimulant l'appétit par le biais des récepteurs amers. Cette espèce végétale est aussi utilisée par les Égyptiens et les Romains comme antidote pour les morsures de serpent. Il est utilisé pour soulager les brûlures d'estomac, dans la digestion (Dar *et al.*, 2020).

Elle est utilisée comme stimulante, antispasmodique, diurétique, et à forte dose, elle est délicatement laxative pour traiter la constipation. Autrefois elle était très réputée pour la jaunisse, et pour le diabète, les maux de tête et les troubles nerveux, les obstructions viscérales et utérines, les problèmes de bile (Paniagua-Zambrana *et al.*, 2020), les maladies du foie, de la rate ; de plus en usage externe pour nettoyer les lésions de la peau et les ulcères et les muqueuses malades. Les feuilles sont utiles dans les inflammations, les maux des yeux, la cécité nocturne, renforcent les dents, facilitent l'expulsion du fœtus. La pâte de feuilles est frottée sur les furoncles et également appliquée pour les rhumatismes (Kirtikar et Basu, 1935).

Cette herbe favorise la transpiration, ce qui aide à faire tomber la fièvre et à refroidir le corps. La plante aide également à éliminer l'excès d'eau et la sensation de ballonnement. Elle aurait un effet relaxant sur le tissu cardiaque et est utilisée par certains herboristes comme tonique circulatoire pour aider à réduire la pression artérielle. Et peut stabiliser le rythme cardiaque à faible dose, mais il faut consulter un médecin avant de l'utiliser dans cette situation, et des doses plus importantes peuvent provoquer un rythme cardiaque anormal (Chillemi et Chillemi, 2015).

Chapitre 2

Etude phytochimique de

Marrubium vulgare

2.1 Composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires qui représentent un groupe de plus de 8000 molécules réparties en une dizaine de classes chimiques (Bruneton, 1999). Ils peuvent aller de molécules simples, comme les acides phénoliques, à des composés hautement polymérisés, comme les tanins (Lugasi et al., 2003). Ils sont divisés en plusieurs classes (les acides phénoliques, les coumarines, les tanins, les flavonoïdes) en fonction du nombre de cycles phénoliques qu'ils contiennent et des éléments structurels qui lient ces cycles les uns aux autres (Lgnat *et al.*, 2011).

2.1.1 Type de composés phénoliques

A. Acides phénoliques

Le terme d'acide phénolique peut s'appliquer à tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique (Rebecca, 2003). Ils incluent deux sous-groupes majeurs: les acides hydroxybenzoïques et les acides hydroxycinnamiques (Andjelković *et al.*, 2006). Bien que le squelette de base reste le même, le nombre et la position des groupes hydroxyles sur le cycle aromatique créent la variété (Robbins, 2003).

B. Coumarines

Les coumarines constituent une très grande classe de dérivés phénoliques que l'on trouve dans les plantes. Jusqu'à présent, plus de 1300 ont été identifiés, principalement comme métabolites secondaires dans les plantes vertes, les champignons et les bactéries (Iranshahi *et al.*, 2009). Ils dérivent des acides hydroxycinnamiques, proviennent de la voie générale des phénylpropanoïdes et sont soumises à de nombreuses modifications (Bourgaud *et al.*, 2006). Ils ont un squelette structurel en C6-C3 composé d'un hétérocycle d'oxygène portant un groupement benzo-pyrone dans leur structure (Bruneton, 1999).

C. Tanins

Ces composés sont par définition « des composés phénoliques hydrosolubles ayant une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 qui présentent, à côté des réactions classiques des phénols, la propriété de précipiter la gélatine ; les alcaloïdes et d'autres protéines » (Bruneton, 1999). On distingue habituellement chez les végétaux supérieurs

deux groupes basés sur des différences structurales : les tanins hydrolysables et les tanins condensés (Bernays *et al.*, 1989).

D. Flavonoïdes

Ce sont les métabolites secondaires les plus abondants parmi tous les composés phénoliques. À présent, plus de 4000 composés ont été identifiés (Bruneton, 1999). La structure de base commun de ces composés est constituée d'un squelette carboné en C6-C3-C6. Ces 15 carbones sont répartis sur deux benzéniques notés (A et B) reliés par un noyau C qui est une chaîne à trois carbones qui peut former des hétérocycles oxygénés après condensation avec un OH phénolique du noyau A. Ces composés se répartissent en différentes sous-groupes: flavonols, flavanones, flavanols, flavones, isoflavones, anthocyanes (Alam, 2021).

2.1.2 Composés phénoliques des extraits de *Marrubium vulgare*

M. vulgare est une source abondante des acides phénoliques, la quantité totale de dérivés de l'acide cinnamique est estimée à 14,09 mg/100 mg de matière sèche (Boudjelal *et al.*, 2012). La coumarine umbelliférone et l'aesculine, sont également présentes dans l'extrait éthanolique de *M. vulgare* (Paunovic *et al.*, 2016). De plus, les tests phytochimiques préliminaires effectués ont permis d'observer les tanins dans les extraits de *M. vulgare* (jusqu'à 7 %) et la quantité estimée de tanins condensés est de 16,55 mg de catéchine/100 g de matière sèche (Kurbatova *et al.*, 2003; Ghedadba *et al.*, 2016). Les autres composés phénoliques figurent dans le Tableau 2

Tableau 2: Composés phénoliques des extraits de *M. vulgare* (les acides phénoliques et Flavonoïdes).

Les acides phénoliques	les acides hydroxybenzoïques : les acides gallique, syringique, gentisque, p-hydroxybenzoïque et protocatéchuïque	(Paunovic <i>et al.</i> , 2016)
	Les acides cinnamiques : Acide 2-hydroxy cinnamique ; les acides trans-cinnamique ; acide o-coumarique ; acide p-coumarique ; Acide sinapique 3 ; Acide férulique et Acide caféique	(Boulila <i>et al.</i> , 2015).
	Les esters de l'acide cinnamique : et l'acide rosmarinique ; acide chlorogénique et acide caféoylmalique	(Paunovic <i>et al.</i> , 2016)
	Les glycosides cinnamiques : verbascoside, marruboside, Forsythoside B; Alyssonoside, Leucosceptoside A	(Amessis-Ouchemoukh

		<i>et al.</i> , 2014).
Flavonoïdes	Naringénine, Naringine et Galangine Quercétine Apigenin et ces Dérivés avec Luteolin et son dérivé. Luteolin 7-O-glucuronide ; apigenin 7-O-glucuronide ; le chrysoeriol (3'-méthoxyapigénine) et la ladanéine (6- diméthyléther-7,4-hydroxyapigénine) Quercetin 3-O-galactoside ; Quercetin 3-O-glucoside et Kaempferol 3-O-glucoside	(Paunovic <i>et al.</i> , 2016) (Nawwar <i>et al.</i> , 1989) (Boudjelal, 2013) (Boulila, <i>et al.</i> , 2015)

2.1.3 Propriétés des polyphénols

La propriété antioxydant caractérise les polyphénols grâce à la présence de groupes hydroxyle, les études *in vitro* montre que les acides phénoliques présentent cette propriété (Rice-Evans *et al.*, 1996) et aussi les flavonoïdes grâce à leur pouvoir réducteur, ils peuvent exercer des effets antioxydants en tant que piègeurs efficaces de radicaux libres (radical hydroxyle, anion superoxyde, monoxyde d'azote), particulièrement impliqués dans la peroxydation lipidique (Amic *et al.*, 2007). Et ils sont responsables de l'inhibition de certaines enzymes (xanthine oxydase, les cyclo-oxygénases, les lipoxygénases) produisant des espèces réactives de l'oxygène. C'est-à-dire qu'ils protègent les cellules contre les effets nocifs des radicaux libres (Heim *et al.*, 2002). De plus, le potentiel antioxydant des flavonoïdes peut s'expliquer par son activité chélatrice des ions métalliques qui se révèlent potentiellement dangereux. Qui peuvent favoriser la formation du radical hydroxyle qui est très réactif (Pessel, 2013).

Outre les effets antioxydants, les flavonoïdes présentent une **propriété anti-inflammatoire**. Ils ont la capacité de contrer la production d'espèces oxygénées par les neutrophiles qui se fait par l'inhibition de l'activation de la phospholipase A2 et de la NADPH oxydase, qui provoque la production par les neutrophiles d'anion superoxyde, un radical oxygéné qui peut induire des dommages tissulaires, (Limasset *et al.* 1993; Middleton, 1996). Ils participent à la modulation de la phagocytose, l'inhibition de la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles, en particulier l'inhibition de la prolifération des lymphocytes B et T (Namgoong *et al.*, 1994). Plusieurs flavonoïdes inhibent le métabolisme de l'acide arachidonique par l'inhibition de la cyclooxygénase et la 5-lipoxygénase (Girotti-Chanu, 2006). Ce dernier est inhibé aussi par l'acide caféique pour

bloquer la biosynthèse des leucotriènes qui sont impliqués dans les maladies d'immunorégulation, l'asthme et les réactions allergiques (Koshihara *et al.*, 1984).

Les polyphénols montrent une **activité anticancéreuse**, cet effet peut être dû à deux mécanismes principaux : la modification du statut redox et l'interférence avec les fonctions cellulaires de base (cycle cellulaire, apoptose, inflammation, angiogenèse, invasion et métastases) (Dai et Mumper, 2010). Des études ont rapporté que les acides caféiques sont de puissants inhibiteurs de la croissance des cellules tumorales du côlon humain, ce qui suggère que ces composés pourraient posséder une activité antitumorale contre la carcinogenèse du côlon (Rao *et al.*, 1993 ; Olthof *et al.*, 2001).

Les polyphénols présentent des **activités antidiabétiques** résultant de différents mécanismes. Ils seraient capables d'inhiber l'activité enzymatique de l' α -glucosidase et de l' α -amylase, Cela diminue la dégradation des polysaccharides, donc réduisant l'absorption des sucres simples, ou ils améliorent la captation du glucose par le foie et les muscles. Comme ils peuvent également potentialiser la sécrétion d'insuline et protéger la cellule β pancréatique (Anhe *et al.*, 2013).

2.2 Terpénoïdes

Également appelés isoprénoïdes, sont une classe de produits naturels structurellement très diversifiés avec plus de 30 000 molécules identifiées à ce jour (Buchanan *et al.*, 2015). Les terpènes et les terpénoïdes sont des termes souvent utilisés de manière interchangeable, mais il existe une légère différence entre les deux termes, les terpènes sont constituée d'un assemblage d'unités isoprènes qui sont des mélanges cycliques à 5 carbone (aussi appelées 2-méthylbuta-1,3-diène) (Lamarti *et al.*, 1994 ; Bisht *et al.*, 2021) par contre les terpénoïdes sont des terpènes fonctionnalisés possédant des fonctions : cétone, alcool, lactone, aldéhyde, acide. Cependant, certains auteurs utilisent le terme "terpènes" de manière plus large, notamment y compris les terpénoïdes, qui sont classés en monoterpènes, des sesquiterpènes, des diterpènes, des sesterterpènes, des triterpènes, des tétraterpènes (Kasangana, 2018).

2.2.1 Composés terpénoïdes des extraits de *M. vulgare*

Werner et Zapp (1998) ont trouvé jusqu'à 4 mg par g de labdane diterpènes furaniques (marrubiine), les plus grandes quantités ont été mesurées dans les feuilles et les fleurs. En outre, 12(S)-hydroxymarrubiine; 3-Déoxo-15(S)-méthoxyvelutine; Pérégrinine et

Dihydropérégrinine 11-Oxomarrubiine, Polyodonine et Vulgarcoside A Marrubenol; Prémarrubiine; Marruliba-acetal; Préléosibirine, Acide marrubique Sacranoside A et Déacétylforskoline sont présents dans la fraction diterpénoïde (Amessis-Ouchemoukh *et al.*, 2014 ; Farzana *et al.*, 2014; Mubashir *et al.*, 2015). Cette plante produit des traces d'huile essentielle, entre 0,03% et 0,09% Généralement, les composés isolés des huiles essentielles se répartissent en deux groupes Monoterpènes et Sesquiterpènes volatils tels que le caryophyllène, le germacrène-D, 1 e delta-Cadinène, le Copaène, l'Humulène, le Bourbonène, le Nerolidol, l'oxyde de Caryophyllène, le Terpinène, le D-Limonène et le Sabinène (EL-Sayed *et al.*, 2013).

Chapitre 3

Activités biologiques de

Marrubium vulgare

3.1 Activité antidiabétique

3.1.1 Généralité sur diabète

Le diabète est un ensemble d'anomalies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique qui suit un défaut de la sécrétion d'insuline, l'action de l'insuline, ou les deux à la fois ou un excès des facteurs s'opposant à son action (Ozougwu *et al.*, 2013). Ce syndrome polyuro-polydipsique se définit par une glycémie à jeun supérieure ou égale 7 mmol/l (1,26 g/dl), après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises, ou une glycémie 2 heures après une charge de 75 g de glucose \geq 11,1 mmol/l (2 g/dl) - ou une glycémie \geq 11,1 mmol/l (2 g/dl) à n'importe quel moment de la journée, en présence de symptômes cliniques (Lecaque, 2011).

3.1.1.1 Classification de diabète

- **Diabète de type 1**

Le diabète de type 1, encore connu sous le nom de diabète insulino-dépendant (DID) = diabète maigre = diabète juvénile est plus rare (5-10 % des cas). Il est caractérisé par une carence absolue en insuline du fait d'une destruction complète des cellules β des îlots de Langerhans par un processus auto-immun progressive et irréversible (Dembele, 2006).

- **Diabète de type 2**

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète de la maturité est le plus répandu dans le monde (de 90 à 95%). Il est caractérisé par une résistance à l'insuline (insulinorésistance) associée à une carence de sécrétion d'insuline par le pancréas, dû à un épuisement des cellules sécrétrices d'insuline (Grimaldi, 2009). Ce diabète peut être favorisée par le manque d'activité physique, le stress, une alimentation riche en graisse et en sucre, le vieillissement ainsi que le surpoids ou l'obésité (Kaku, 2010).

- **Diabète gestationnel**

Appelé aussi diabète gravidique se définit comme un trouble de la tolérance au glucose. C'est la complication la plus fréquente de la grossesse puisqu'il touche 4 à 7 % des femmes enceintes et il disparaît après l'accouchement (Buysschaert, 2006). Ce diabète est un état prévalent et potentiellement grave qui peut entraîner un risque plus élevé d'obésité et/ou de diabète de type 2 chez les mères et les nouveau-nés (Siddiqui *et al.*, 2013).

- **Autres types spécifiques de diabète**

D'autres types spécifiques de diabète due à d'autres causes, par exemple ; Le diabète des pancréatopathies résultat des maladies du pancréas exocrine qui détruit plus de 80 % des îlots pancréatiques (Mariko, 2012) ; diabète des endocrinopathies qui lié à l'hypersécrétion d'hormones qui s'opposent à l'action de l'insuline due à plusieurs endocrinopathies (somatostatine, hyperthyroïdie, syndrome de Conn, glucagonome, l'acromégalie) (Diaga, 2020). Et le diabète du type MODY qui est un groupe d'affections monogéniques responsables d'anomalies primaires de la sécrétion d'insuline par la cellule B et transmis génétiquement (Leroy et Gueoguieva, 2020).

3.1.1.2 Épidémiologie

Le diabète est un problème sanitaire public qui touche toute la population mondiale et dont l'incidence est en augmentation. Une estimation statistique réalisée en 2000 prévoyait une prévalence du diabète dans le monde entre 2,8 % à 4,4 % en 2030. L'incidence de la maladie est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Wild et al., 2004). Les statistiques estiment le nombre de décès excessifs dus au diabète dans le monde à 3,96 millions dans le groupe d'âge de 20 à 79 ans, soit 6,8 % de la mortalité mondiale (Roglic, 2009).

En Europe, on compte environ 33 millions de diabétiques, avec une prévision de 50 millions en 2030 (Wild et al., 2004). En 2009 la prévalence du diabète a été estimée à 4,4% en France, cette prévalence était plus élevée chez les hommes (6,4%) que chez les femmes (4,5%), à âge égal (FagotCampagnab et al., 2010).

En Afrique le nombre de décès à cause de cette maladie est estimé à 366200. La prise en charge du diabète a coûté 9,5 milliards USD à l'Afrique (FID, 2019). En Algérie la prévalence du diabète globalement est de 14,2 %, les hommes (20,4 %) étant plus touchés que les femmes (10,7 %). Cette prévalence globale est de 15,3 % en milieu urbain et de 12,9 % en milieu rural (Zaoui et al., 2007).

3.1.1.3 Traitement du diabète

- **Moyens non médicamenteux**

Dès lors que le diagnostic du diabète est confirmé, un traitement non médicamenteux doit être immédiatement mis en œuvre. Tout d'abord, ce traitement repose sur une éducation thérapeutique qui fournit au patient les outils nécessaires pour améliorer la gestion de son

alimentation et permet aussi l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et de son entourage proche à chaque consultation (Diaga, 2020).

Ensuite, l'application de règles hygiéno-diététiques est nécessaire qui se base sur un régime légèrement normocalorique ou hypocalorique, surtout si le malade présente une obésité pour but d'inciter à la perte de poids si nécessaire, l'amélioration de l'équilibre nutritionnel avec une alimentation saine, variée et équilibrée (Trois repas par jour, éviter la consommation des graisses animales et remplacer par les produits frais, bruts) avec l'arrêt du tabac et la consommation d'alcool (Lecaque, 2011; Encaoua, 2014).

Enfin, L'activité physique régulière (La marche à pieds, le jardinage, natation) est importante au moins trois heures par semaine. Il permet d'améliorer le contrôle métabolique, augmenter la sensibilité à l'insuline, diminuer la masse grasse et augmenter la masse musculaire (Aufreere, 2014 ; Encaoua, 2014).

- **Moyens médicamenteux**

Lorsque les traitements non médicamenteux ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique, un ou plusieurs agents pharmacologiques sont introduits. Il existe plusieurs classes des antihyperglycémiques oraux (les biguanides, sulfamides hypoglycémiant, glinides, incrétino-mimétiques, inhibiteurs des alpha-glucosidases). Qui peuvent sensibiliser les tissus périphériques à l'insuline, augmenter la sécrétion pancréatique d'insuline, augmenter la glycosurie ou diminuer l'absorption digestive du glucose (Carles *et al.*, 2008). Comme ils existent des antidiabétiques injectables : inhibiteurs DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4), agonistes GLP1 (récepteur-like peptide-1) et inhibiteurs SGLT2 (sodium glucose cotransporter2) qui peuvent être utilisés seuls ou en association avec les autres antidiabétiques (Pichetti *et al.*, 2013).

- **Insulinothérapie**

Les effets des traitements antidiabétiques diminuent progressivement au fil des années et ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique fixé. Le recours à l'insulinothérapie qui se base sur l'utilisation d'insuline exogène devient indispensable. Elle est essentielle pour la survie des patients atteints de diabète de type 1, et dans le traitement des diabétiques de type 2 lors de son développement. Il existe différents types d'insulines: insuline rapide, insuline à durée intermédiaire, les analogues d'insuline rapides, les analogues d'insuline lents et les mélanges insuliniques (Guhann, 2013; Couic-Marinier et Pillon, 2016).

- **Phytothérapie de diabète**

Les plantes aujourd'hui sont utilisées dans un but thérapeutique dans la plupart des domaines de la pathologie. La phytothérapie antidiabétique connaît à ce jour une croissance importante en raison de la découverte de plus en plus de plantes qui sont efficaces pour traiter le diabète. Elle offre la possibilité de trouver des molécules naturelles qui peuvent avoir des effets bénéfiques sur la régulation du métabolisme des glucides en évitant les effets secondaires des substances synthétiques. Parmi ces plantes : *Mentha pulegium*, *Lavandula dentata*, *Daucus carota*, *Guaicum conlteri* et *Marrubium vulgare* (Bnouham *et al.*, 2002 ; Schlienger, 2014).

3.1.2 Méthodes utilisées dans l'évaluation de l'activité antidiabétique

3.1.2.1 Induction de diabète expérimental

Le diabète est une maladie chronique avec des séquelles éloignées tout à fait distinctes du syndrome précoce, et comprendre cette pathologie nécessiterait une vie d'études en série (Mrabti, 2018). Malheureusement, ces études ne peuvent être réalisées chez l'homme pour des raisons logistiques ou éthiques, les modèles de diabète expérimental représentent un outil important pour répondre à cette préoccupation (Radenković *et al.*, 2015). Ils consistent à produire, chez l'animal, un état comparable au diabète sucré, en vue d'obtenir un point de vue scientifique complet de cette maladie afin de la comprendre chez l'homme ou de trouver de nouvelles thérapies (Medjdoub *et al.*, 2013). Ils sont produits par l'utilisation d'agents diabétogènes qui détruisent sélectivement la cellule β comme l'alloxane et surtout la streptozocine, ces produits sont très pratiques et simples à utiliser (Szkudelski, 2001). Ce sont des analogues cytotoxiques du glucose, bien que leur cytotoxicité soit obtenue par des voies différentes, leurs mécanismes d'action sélective sur les cellules bêta sont identiques (Lenzen, 2008).

- **La streptozotocine**

La streptozotocine est une glucosamine-nitroso-urée ; dans lequel la fraction N-méthyl-N-nitroso-urée est liée au carbone 2 d'un hexose (Figure 2) (Medjdoub *et al.*, 2013).

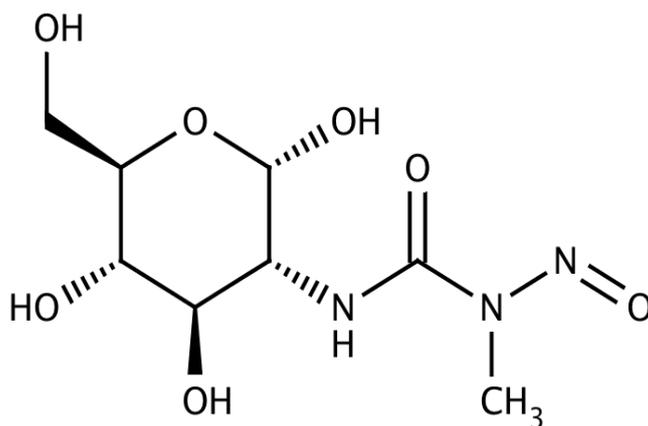


Figure 2: Formules chimiques de la streptozotocine (Lenzen, 2008)

La streptozotocine est moins lipophile en raison de la substitution de l'hexose, et elle peut traverser la membrane cellulaire par l'intermédiaire des transporteurs GLUT2 dans la membrane plasmique (Radenković *et al.*, 2015). A l'intérieur de la cellule, la STZ provoque l'alkylation de l'ADN qui induit sa fragmentation. Cette dernière peut être réparée par des enzymes utilisant le NAD comme la poly [ADP]-ribose synthétase. La diminution en NAD entraîne également des lésions et la mort des cellules β (Lenzen, 2008). En plus de l'alkylation, la STZ contient un groupe nitrosé et peut libérer de l'oxyde nitrique et cela peut avoir un impact direct sur l'ADN et causer des dommages (King et Amazon, 2017). Enfin, la STZ est capable de générer une petite quantité des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces ERO peuvent accélérer le processus de destruction des cellules β (Szkudelski, 2001).

- **Multidoses faibles de STZ associé à la cyclosporine A**

Plusieurs études ont souligné que l'induction du diabète par multidoses faibles de STZ (MLDSTZ) dépend de la susceptibilité génétique de la souche animale (Rossini *et al.*, 1977 ; Wilson et Leiter, 1990). Elias *et al.* (1994) ont signalé que les souris albinos mâles adultes étaient résistantes à l'induction de l'hyperglycémie par MLDSTZ. Pour renforcer la susceptibilité au diabète dans cette souche il faudrait ajouter la cyclosporine A (CsA) (Iwakiri *et al.*, 1987). Ce renforcement peut être dû à la toxicité de CsA qui induit une intolérance au glucose, associée à une dégranulation des cellules β et une insulinopénie (Sestier *et al.*, 1985 ; Sai *et al.*, 1988).

- **Alloxan**

L'alloxan [2,4,5,6-tétraoxyrimidine ; 5,6-dioxyuracile] est un dérivé de la pyrimidine qui est synthétisé par l'oxydation de l'acide urique via l'action de l'acide nitrique

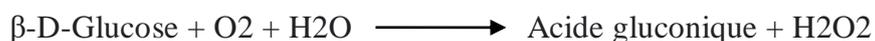
(Lenzen et Panten, 1988). Son analogie structurale au glucose permet son absorption via le transporteur de glucose GLUT2 à l'intérieur des cellules β des îlots de Langerhans (Jorns et al., 1997) où il exerce son action cytotoxique par deux mécanismes indépendants, à savoir l'inhibition de la glucokinase et la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose (Xuemei et al., 2009 ; King et Amazon, 2017). En outre, L'alloxan dans un cycle d'oxydoréduction est réduit en acide dialurique qui subit une autoxydation pour retourner à sa forme originale en générant dans ce processus des radicaux superoxydes. Ces derniers par la dismutation forment le peroxyde d'hydrogène et des radicaux hydroxyles qui provoquent la fragmentation de l'ADN des cellules β (Fischer, 2010).

3.1.2.2 Dosages des paramètres biochimiques

Pour évaluer l'activité antidiabétique, plusieurs paramètres biochimiques sont étudiés : le taux de glucose, le profil lipidique (cholestérol total (CT), triglycérides (TG) et cholestérol HDL (C-HDL), lipoprotéines de basse densité (LDL et VLDL)), les taux d'urée, d'acide urique, de créatinine, l'insuline ainsi que le taux des cytokines TNF- α et IFN- γ (Medjdoub *et al.*, 2013). Les méthodes utilisées pour le dosage de certains de ces paramètres sont les suivants :

• Dosage du glucose

Le dosage du glucose sérique est basé sur une technique enzymatique colorimétrique par la méthode de Trinder (1969). Cette méthode fait intervenir deux réactions enzymatiques couplées, dans la première réaction la glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Et dans la deuxième réaction indicatrice, le peroxyde d'hydrogène formé réagit en présence de peroxydase (POD) avec un chromogène incolore (4-aminophénazone) pour former un composé coloré en rouge (quinonéimine) qui absorbe à 505 nm (Trinder, 1969 ; Denise et Trinder, 1972).



• Dosage de glycogène

La méthode chimique du dosage du glycogène consiste à une digestion du contenant du glycogène dans une solution concentrée d'hydroxyde de potassium. Le glycogène libéré

est traité avec le réactif anthrone et déterminé en tant que glucose en mesurant la densité optique à 620 nm (Hassid, 1957; Yang et Zhu, 1998).

- **Dosage immuno-enzymatique de l'insuline, TNF- α et IFN- γ**

Le dosage de l'insuline a été réalisé par utilisation des essais immunoenzymatiques sur microparticules. Qui enrobées d'anti-insuline monoclonale ont été aspirées et mélangées automatiquement avec les échantillons et le tampon d'essai pour former un complexe anticorps-insuline, qu'il est ensuite transféré sur les fibres de verre et lavée pour éliminer toute matière non liée. Un conjugué de phosphatase alcaline est ajouté au complexe lié et la fluorescence du substrat 4- méthylumbelliferyl phosphate est finalement mesurée (Shihabi et Friedberg, 1998; Rood *et al.*, 1999).

Les niveaux de TNF- α et d'IFN- γ sont déterminés par utilisation des anticorps monoclonaux spécifiques dans le test immunologique ELISA sur microplaques de 96 puits (Elmhdwi, 2014).

3.1.2.3 Examen histopathologique du pancréas

A la fin de la période expérimentale, le pancréas est excisé, lavé avec une solution saline normale pour réaliser des coupes histologiques colorées par l'hématoxyline et à l'éosine (H&E). Le pancréas est fixé dans du formol neutre à 10% pendant 24 heures pour garantir une immobilisation des constituants tissulaires/cellulaires, et conserver les structures contre l'autodigestion et putréfaction des tissus. Des fragments de l'organe sont enrobés et infiltrés dans de la paraffine et des coupes mesurant de 5 μ m sont réalisées. En effet, la paraffine est hydrophobe tandis que les colorants sont hydrophiles. C'est pourquoi la coloration des coupes nécessite un déparaffinage et de réhydratation (Ross et Wojciech, 2015).

En fin, les coupes sont colorées avec l'hématoxyline-éosine pour être visibles; L'hématoxyline colore les structures acides de la cellule en violet (exp: noyau) et l'éosine est un colorant acide et donc colore les structures basiques de la cellule (exp : le cytoplasme) en rouge ou en rose (Tevens et Lowe, 2006 ; Bacha et Bacha, 2012).

3.1.3 Résultats des études sur l'activité antidiabétique de *Marrubium vulgare*

Marrubium vulgare a une renommée ethnomédicale, il aurait été utilisé dans le traitement du diabète. Des études scientifiques ont révélé par des recherches in vivo l'effet hypoglycémiant de cette plante, soutenant son utilisation traditionnelle dans le contrôle du diabète (Villanueva *et al.*, 2017).

L'étude de Boudjelal *et al.* (2012) concernant l'effet de l'extrait aqueux de la partie aérienne de *M. vulgare*, chez des rats wistar diabétiques par l'alloxane (150 mg/kg), montre que cet extrait induit des effets antidiabétiques et antihyperlipidémiques dépendants de la dose.

Une dose de 100 mg/kg/j, administrée oralement pendant 15 jours, a réduit la glycémie de 50%, tandis que les doses de 200 et 300 mg/kg/j ont montré une réduction de plus de 60% du même paramètre. Ces effets sont similaires à ceux obtenus par le médicament de référence glibenclamide avec la dose de 5 mg/kg. Cette réduction est accompagnée par une diminution des taux de lipides totaux, de triglycérides et de cholestérol avec un rétablissement du poids corporel chez les animaux traités par rapport au groupe témoin diabétique.

Ghlassi *et al.* (2015), qui ont traité le même modèle de diabète par 300 mg/kg de l'extrait aqueux des feuilles de *marrubium vulgar* oralement deux fois par jour pendant un mois, ont obtenu une diminution de 43.33% du glucose dans le sang, une augmentation du niveau de l'insuline plasmatique de 169.23% et un retour de la créatinine à un niveau proche de la normale.

D'un autre côté, l'utilisation d'une seule dose de l'extrait éthanolique (300 mg/kg) des parties aériennes de la même plante par Noovaes *et al.* (2001) a donné un effet hypoglycémique modéré avec un pourcentage de diminution de 30,3%. Une seule dose de l'extrait des racines en utilisant le même solvant a été utilisé dans le travail de Vergara-Galicia *et al.* (2012); elle a donnée aussi un effet modéré (diminution de la glycémie de 20%).

L'efficacité des extraits de la plante est aussi observée dans le diabète induit par la streptozotocine chez les rats (45-55 mg/kg). Dans le travail de Azzi *et al.* (2014), qui ont étudié l'effet antihyperglycémiques de l'extrait méthanolique à 70% des parties aériennes

(feuilles et tige) de la plante, le taux de glucose sanguin à jeun après 14 jours de l'injection intrapéritonéale de 300 mg/kg/j de l'extrait a enregistré une diminution très significative d'environ 61% par rapport à la glycémie basale au J0. Cette dernière est accompagnée par une diminution significative du cholestérol total et des triglycérides de l'ordre de 26% et 15% respectivement.

Des résultats similaires ont été obtenus par Chakir *et al.* (2015) sur le même modèle du diabète. L'administration orale pendant 5 semaines de 200mg/kg/j de l'extrait méthanolique des feuilles de la plante a entraîné une baisse significative de la glycémie (52%), de l'urée (46 %), de l'acide urique (41%) et de la créatinine sériques (67%), ainsi qu'une réduction significative du profil lipidique (CT, TG, LDL et VLDL). En plus, les groupes diabétiques traités ont révélé un signe de rétablissement au niveau du poids corporel par rapport au groupe diabétique et une amélioration de la teneur en glycogène musculaire et hépatique de 33 et 28%, respectivement.

Par contre, Elberry *et al.* (2015) ont obtenu avec 500 mg/Kg/j du même extrait pendant 18 jours une faible réduction de concentrations de glucose plasmatique (23%) et un taux plus élevé en glycogène des muscles squelettiques (58%) et du foie (54%). Les résultats des autres paramètres ont été similaires : diminution pour le profil lipidique (CT : 24% ; LDL totale : 27%) et augmentation de la concentration d'insuline plasmatique (48%)

L'étude de Elmhdwi *et al.* (2014) porté sur l'effet de différents extraits de la plante entière sur le diabète sucré auto-immun de type 1 induit chez les souris par la cyclosporine A et la multidose de streptozotocine a montré des effets bénéfiques.

Le traitement quotidien pendant 28 jours avec l'extrait méthanolique (2 mg/ml), l'extrait aqueux (2 mg/ml) et l'extrait butanolique (1 mg/ml) de la plante a donné une diminution des niveaux de glucose dans le sang de 64.9%, 69.7% et 74.2%, respectivement et du cholestérol total 8.43%, 14.3% et 21.4% et des triglycérides 16.5%, 33.5% et 41.5%, respectivement, avec diminution du LDL, VLDL et une augmentation des niveaux de HDL-C. De plus, le taux sérique d'insuline a augmenté de manière significative (259%, 496% et 622%, respectivement). Les extraits ont également provoqué une diminution significative des niveaux pancréatiques de l'IFN- γ , TNF- α et de NO.

Les coupes histologiques réalisées sur le pancréas dans le cadre de ce travail ont montré chez les souris diabétiques non traitées une atrophie des îlots de langerhans avec des dégénération nombreuses des acini séreux. Le traitement par les trois extraits a protégé les acini séreux qui apparaissent normaux avec une hyperplasie dans les îlots de langerhans et une augmentation de leur vascularisation. Le traitement avec l'extrait butanolique a montré en plus la présence d'un faible nombre de cellules mononucléaires dans les îlots de langerhans (figure 3)

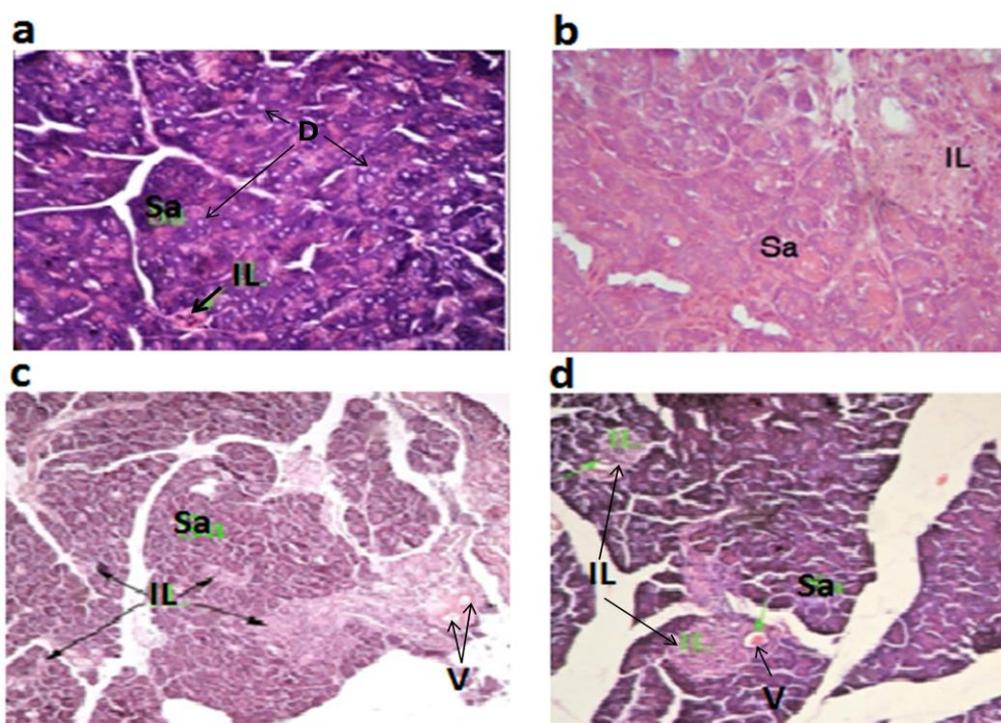


Figure 3: Effet du traitement avec les trois extraits de *Marrubium vulgare* sur le tissu pancréatique adapté de Elmhdwi *et al.* (2014)

a : témoin, **b** : extrait méthanolique, **c** : extrait aqueux, **d** : extrait butanolique.
Sa : acini séreux, **IL** : îlots de langerhans, **V** : vascularisation, **D** : dégénération.

L'essai clinique présenté par Herrera-Arellano *et al.* (2003) soutenait les résultats des études sur les animaux. En effet, un verre d'extrait aqueux (infusion de feuilles séchées de *M. vulgare*) trois fois par jour pendant 21 jours a été testé pour évaluer l'effet clinique chez 21 patients diabétiques de type 2 qui répondaient faiblement aux traitements conventionnels. Les résultats ont montré que l'infusion a faiblement réduit les niveaux de glucose de 0,64%, le cholestérol de 4,16% et les triglycérides de 5,78%.

Les effets bénéfiques observés dans les différents travaux après traitement avec les extraits de la plante sont liés à la richesse en molécules bioactives, Boudjelal *et al* (2012) ont montré que la plante est riche en flavonoïdes (5.08 mg/100 mg) et le verbascoside (11.54 mg/100 mg). Ces composés sont suspectés de provoquer une inhibition des processus de dégradation de l'insuline et/ou à une stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans en modifiant la concentration en Ca^{++} (Azzi *et al.*, 2014 ; Elberry *et al.*, 2015).

L'activité antidiabétique peut être exercée aussi à travers le blocage possible des co-transporteurs de glucose comme Glut-2 et Glut-4, principal transporteur du glucose de l'intestin vers la circulation ou l'inhibition de l'enzyme α -glucosidase intestinal (Vergara-Galicia *et al.*, 2012). Cette inhibition a été confirmée par Hellal *et al.* (2020) qui ont montré que l'extrait éthanolique à 80% de *M. vulgare* exerce un effet inhibiteur modéré sur cette l'enzyme (IC50 = 12,66 μ g/ml).

Une autre possibilité est l'activation de PPAR- γ qui pourrait moduler les processus inflammatoires associés à plusieurs maladies en réduisant l'expression du TNF- α et/ou de l'IFN- γ et NO (Elmhdwi *et al.*, 2014) . Cette conclusion est soutenue par le travail Ohtera *et al.* (2013) qui ont identifié l'acide 6-octadécynoïque dans l'extrait méthanolique de *M. vulgare*. Ce dernier peut agir comme agoniste du récepteur γ activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ) à cause de sa ressemblance avec certaines molécules utilisées cliniquement pour le traitement de diabète.

3.2 Activité anticancéreuse

3.2.1 Généralité sur cancer

Le cancer est caractérisé par la prolifération anormale des cellules associée à un échappement aux mécanismes de régulation qui assure le développement de notre corps harmonieux, en se multipliant de façon incontrôlée à un endroit du corps : c'est ce qu'on appelle la tumeur qui se développent et devient de plus en plus grosse en envahissant puis détruisant les zones qui les entourent (organes) (Mélody, 2017). Les cellules cancéreuses peuvent également se regrouper à distance d'un organe pour former une nouvelle tumeur, ou circuler sous forme libre. En détruisant son environnement, le cancer peut devenir un réel danger pour la survie de l'être vivant (Yoshiyuki, 2013).

3.2.1.1 Types de cancer

- **Cancers «solides»**

Les tumeurs solides peuvent se développer dans n'importe quel tissu: peau, muqueuses, os, organes, caractérisées par une masse individualisée. Ce sont les plus fréquents puisqu' ils représentent 90% des cancers humains. On distingue 2 types de cancer : les carcinomes qui sont issus de cellules épithéliales (cancers du sein, de la prostate, de l'intestin, des poumons) (Aupérin et Hill, 2005). Les sarcomes moins fréquents sont issus de cellules des tissus conjonctifs (cancers de l'os, du cartilage...) (Jiddou et *al.*, 2015).

- **Cancers «liquides» ou sanguins**

On distingue 2 types de cancers liquides : le premier, les leucémies sont des tumeurs du sang et de la moelle osseuse. Ils sont liées à la multiplication anarchique de cellules précurseurs des globules blancs dans la moelle osseuse, ces cellules vont ensuite envahir le sang (Arnaud, 2015). Le deuxième, les lymphomes sont des cancers du système lymphatique ganglions, mais aussi rate, foie. Ils touchent les lymphocytes, un type de globules blancs (Drouet *et al.*, 2010).

- **Cancers «métastatiques» ou disséminés**

Un cancer métastatique signifie que les cellules cancéreuses ont migré à travers le corps, par les voies lymphatiques ou des vaisseaux sanguins et ont colonisé un ou plusieurs autres tissus, loin de la tumeur originale. Différents organes peuvent être colonisés par le cancer métastatique : os, foie, cerveau, poumon.... Mais il est composé du même type de cellules cancéreuses que le cancer primitif (Jacot *et al.*, 2011).

3.2.1.2 Épidémiologie

Le cancer est un problème sanitaire public qui touche presque toute la population mondiale. En 2000, 5,3 millions des hommes et 4,7 millions des femmes dans le monde ont développé le cancer avec 6,2 millions d'êtres humains morts (représentant 12% des quelques 56 millions de décès) de la population mondiale (Ndahindwa *et al.*, 2012). D'après le rapport de l'OMS, les cancers ne sont plus aujourd'hui des maladies de sociétés riches puisque déjà 50 % des cancers surviennent dans les pays en développement (Maamri, 2015). En 2002, l'Afrique a totalisé 582 000 personnes présentant un cancer et 412 300 décès pendant la même période. En 2004, l'Europe totalisait 2,9 millions de nouveaux cas de cancer et plus de 1,7 millions de décès par cancer où les hommes représentaient 54 % de ces nouveaux cas (1 534 700) et 56 % des décès (962 600) (Maamri, 2015). En 2007, la France a totalisé 150 000 décès par cancer (89 100 chez les hommes et 60 600 pour les femmes) (Guérin et Hill, 2010). En Algérie, le taux brut d'incidence est de 143,3 pour 100 000 habitants pour toutes les localisations des cancers, dans les deux sexes (Hamdi *et al.*, 2020).

3.2.1.3 Traitement du cancer

• Traitements localisés

La prise en charge thérapeutique du cancer repose majoritairement sur des traitements localisés. Premièrement, la chirurgie qui a représenté pendant de nombreuses années la seule option thérapeutique contre le cancer. Elle a pour objectif la suppression ou la réduction de la masse tumorale. Elle est aujourd'hui de plus en plus précise et de moins en moins invasive (Duchemann et Zelek, 2017). Deuxièmement, la radiothérapie qui repose sur l'utilisation de rayons ionisants dont la forte énergie permet de détruire les cellules cancéreuses et les empêcher de se multiplier. Elle existe en deux formes : interne et externe la plus fréquente (Habib, 2009).

• Traitements systémiques

La chimiothérapie est une administration par voie intraveineuse de médicaments dits «cytotoxiques » qui vont détruire les cellules tumorales et bloquer leur division dans l'organisme (Vuillet *et al.*, 2014). Elles sont souvent redoutées à cause de leurs effets secondaires (nausées, chute des cheveux, baisse du nombre de cellules sanguines, vomissements ...) (Descoteaux, 2013).

Les thérapies ciblées sont des médicaments qui ciblent spécifiquement certaines molécules de l'organisme. D'une part en bloquant la croissance de la tumeur et empêchent

sa propagation ; et d'autre part en agissant sur les cellules du microenvironnement tumoral, par exemple en bloquant la formation des vaisseaux sanguins (médicaments anti-angiogéniques) ou en renforçant les défenses immunitaires des patients de manière à ce qu'elles s'attaquent aux cellules tumorales par immunothérapie (Sibaud et Vigarios, 2015). Cette dernière approche se présente en deux types : un **spécifique qui utilise** des anticorps monoclonaux pour bloquer spécifiquement les protéines à la surface des cellules cancéreuses (Mongis, 2017). L'autre type est **l'immunothérapie active qui** modifie génétiquement les cellules immunitaires du malade pour les armer contre la tumeur ou bien par un vaccin thérapeutique présente un antigène tumoral (Joalland, 2018).

L'hormonothérapie : est utilisée pour les tumeurs hormonosensibles, c'est à dire, lorsque les récepteurs aux hormones œstrogènes ou progestérone sont exprimés à la surface de la cellule cancéreuse. Elle a pour objectif de bloquer leur fixation sur les cellules tumorales, ou la suppression de la production de ces hormones par l'organisme (Tschofen, 2018).

- **Phytothérapie de cancer**

Certaines plantes auraient la capacité de traiter et lutter contre le cancer grâce aux nombreuses vertus qu'elles renferment. La spiruline, *Marrubium vulgare*, le *Ginkgo biloba*, le varech et le chanvre sont suspectés d'avoir un effet anticancéreux très important (Chabosseau et Derbré, 2016).

3.2.2 Méthodes utilisées dans l'évaluation de l'activité anticancéreuse

La viabilité cellulaire est considérée comme le nombre de cellules saines dans un échantillon. Elle est largement utilisée pour évaluer la toxicité des molécules bioactives sur les cellules (Stoddart, 2011). Il y a différents types de tests de cytotoxicité avec divers réactifs permettant de déterminer le nombre de cellules viables. Ces tests sont basés sur diverses fonctions des cellules, notamment l'activité enzymatique, la perméabilité de la membrane cellulaire, l'adhérence cellulaire, la production d'adénosine triphosphate (ATP), la production de coenzymes et l'activité d'absorption des nucléotides (Thangaraj, 2016).

3.2.2.1 Test MTS

MTS est une méthode colorimétrique permettant de déterminer le nombre de cellules viables dans les tests de prolifération ou de cytotoxicité (Ganapathy-Kanniappan *et al.*, 2010)..

Ce test fonctionne sur le principe que l'enzyme déshydrogénase mitochondriale réduit le sel de tétrazolium [3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthoxyphényl)-2-(4-sulfophényl)-2H-tétrazolium, sel interne ; MTS] en un produit coloré de formazan en présence de méthosulfate de phénazine (PMS) (figure 4). La quantité de produit formazan mesurée par l'absorbance à 490nm est directement proportionnelle au nombre de cellules vivantes en culture (Malich *et al.*, 1997; O'Toole *et al.*, 2003).

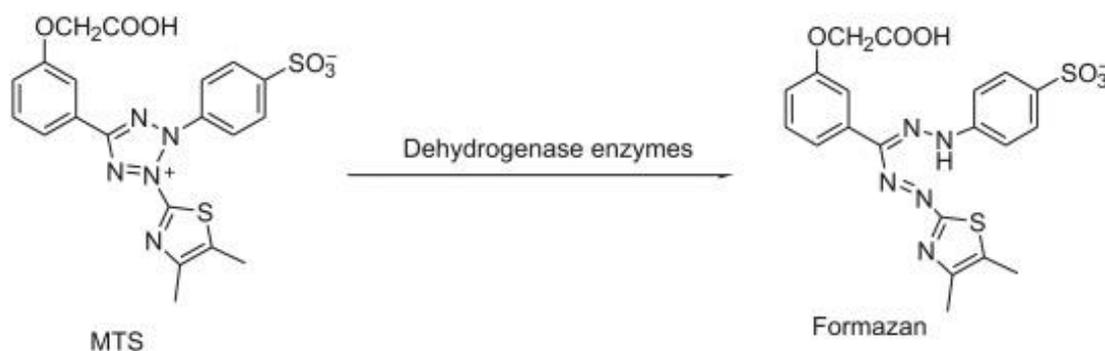


Figure 4: Réduction enzymatique du MTS en formazan (Kuetze, 2017).

3.2.2.2 Test au cristal violet

Le test de coloration au cristal violet (CVS) est un test de cytotoxicité simple et reproductible (Itagaki *et al.*, 1991). C'est une méthode de dépistage rapide et fiable qui convient à l'examen de l'impact des chimiothérapies ou d'autres composés sur la survie et l'inhibition de la croissance des cellules. Il est utilisé pour la quantification indirecte de la mort cellulaire. Dans ce test, le colorant violet se lie aux protéines et à l'ADN des cellules viables, et les cellules attachées sont donc colorées par ce colorant. Les cellules perdent leur adhérence lors de la mort cellulaire et sont ensuite éliminées de la population de cellules, ce qui réduit la quantité de coloration au cristal violet dans une culture (Feoktistova *et al.*, 2016).

3.2.2.3 Test MTT

Le test au MTT est une méthode colorimétrique largement utilisée pour évaluer la viabilité des cellules, la cytotoxicité, et la prolifération cellulaire (Johan *et al.*, 2011). Il est basé sur la capacité des enzymes succinate-déhydrogénase dépendantes NADPH à réduire le colorant tétrazolium MTT en son formazan insoluble, qui a une couleur violette (figure 5) (Slater *et al.*, 1963; Lü *et al.*, 2012).

Ce composé insoluble devra être solubilisé par l'utilisation d'isopropanol acidifié, dimethyl sulfoxide DMSO, de diméthylformamide, de SDS et de combinaisons de détergent et de solvant organique pour permettre son dosage spectrophotométrique à 570 nm (Riss et al., 2016).

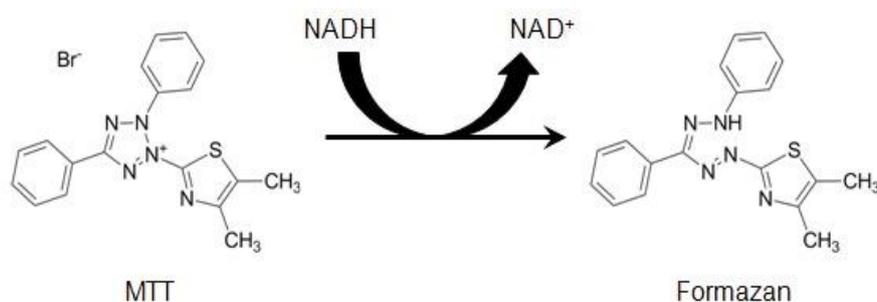


Figure 5: Réduction enzymatique du MTT en formazan (Riss et al., 2016).

3.2.2.4 Test de bioluminescence à l'ATP

Le test de viabilité cellulaire luminescent est une méthode homogène permettant de déterminer le nombre de cellules viables en culture en se basant sur la quantification de l'ATP présent, qui signale la présence de cellules métaboliquement actives puisqu'il est rapidement perdu dans les cellules mortes. Le réactif utilisé dans ce test, permet une lyse des membranes cellulaires pour libérer l'ATP, une inhibition des ATPases endogènes et fournit la luciférine et la luciférase nécessaires pour mesurer l'ATP (Riss, 2005). Cette dernière est quantifiée en mesurant la lumière générée par le réactif luciférine-luciférase de la luciole (Lomakina et al., 2015). Un schéma de réaction simplifié est présenté dans la figure 6. Selon ce schéma, un substrat organique (luciférine) est rapidement oxydé en présence de l'ATP et d'ions magnésium par l'oxygène de l'air en oxyluciférine avec formation simultanée de pyrophosphate (PPi) et d'AMP (Crouch et al., 1993).

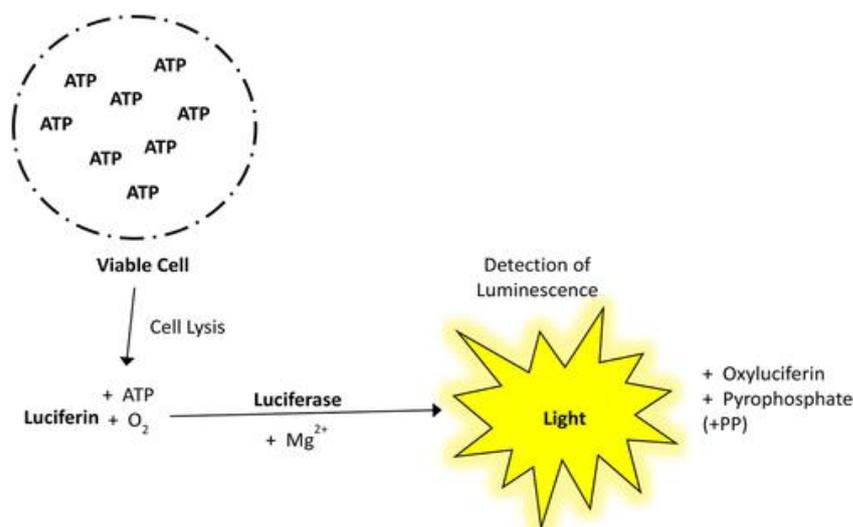


Figure 6: Principe du dosage de l'ATP (Kamiloglu *et al.*, 2020).

3.2.3 Résultats des études sur l'activité anticancéreuse de *Marrubium vulgare*

Nombreux études ont été réalisées afin d'évaluer l'activité anticancéreuse de *Marrubium vulgare* sur différentes lignées cellulaires appartenant aux tumeurs humaines les plus agressives (Zarai, *et al.*, 2011).

Mehmet *et al.*, (2019) ont étudié l'activité cytotoxique de l'extrait méthanolique des parties aériennes de la plante sur trois lignées cellulaires de glioblastome multiforme (GBM), l'un des cancers du cerveau les plus agressifs et les plus difficiles à traiter. L'étude *in vitro* de la toxicité de différentes concentrations de l'extrait (0,1 ; 0,5 et 1 mg/ml) sur les lignée U87, LN229 et T98G du GBM en utilisant le test de MTS a montré que la viabilité cellulaire a diminué de manière dose dépendante. Le traitement avec 1 mg/ml d'extrait a réduit la viabilité des cellules U87 de 30%, un résultat similaire à été obtenu avec les cellules LN229 (29%) tandis que il n'y avait pas de diminution significative de la viabilité cellulaire sur la lignée cellulaire T98G (10%).

L'effet cytotoxique de l'extrait est intéressant car les lignées cellulaires testées présentent une résistance au médicament standard utilisé dans le traitement du GBM, le Temozolomide (TMZ). En effet la lignée U87 est semi-sensible au médicament avec une inhibition de 30% obtenu avec 500 μ M, alors que les deux autres (LN229 et T98G) nécessitent des doses élevées (1000 μ M) pour obtenir la même inhibition.

L'activité antiproliférative du même extrait sur les cellules cancéreuses colorectales humaines (cellules HCT-116) a été étudiée par Kiyoshi *et al.*, (2006) en utilisant le test MTS. Avant ce dernier, la morphologie cellulaire a d'abord été examinée après le traitement des cellules avec différentes concentrations de l'extrait (10 and 100 $\mu\text{g/ml}$) par coloration au Wrights-Giemsa, le traitement n'a montré aucun changement de morphologie par rapport aux cellules HCT-116 traitées par le véhicule (figure 7).

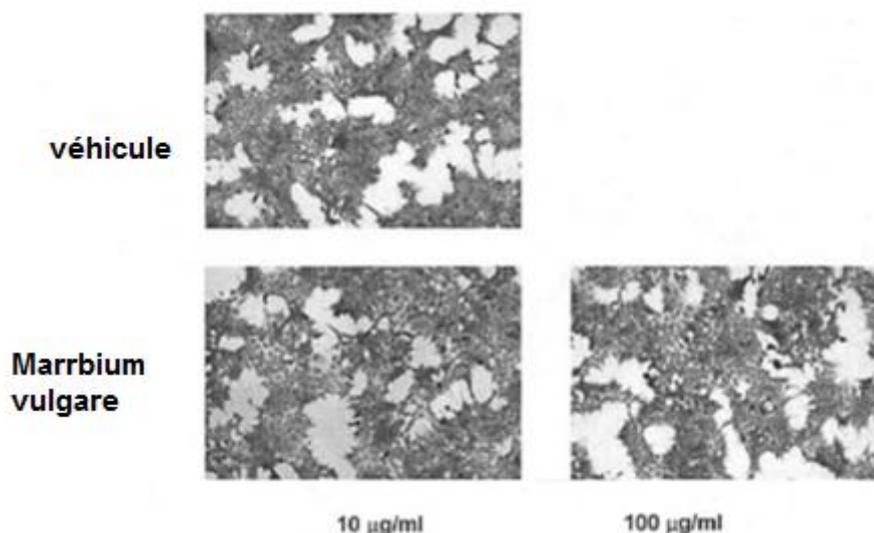


Figure 7: Effet de l'extrait méthanolique (10-100 $\mu\text{g/ml}$) sur les cellules HCT-116 adapter de Kiyoshi *et al.* (2006).

Les résultats du test MTS montrent que la croissance cellulaire des cellules HCT-116 après traitement avec une concentration de 250 $\mu\text{g/ml}$ de l'extrait méthanolique a été faiblement réduite. Une analyse cytométrique en flux, réalisée par la suite, montre que l'extrait de la plante a provoqué l'apoptose de 8% des cellules.

L'étude réalisée par Kozyra, *et al.*, (2019) confirme l'effet anticancéreux de l'extrait méthanolique après son utilisation contre une lignée de cellules cancéreuses de mélanome humain (A375) en utilisant un test MTT. Les résultats du test ont révélé que la fraction FA (acides phénoliques) a significativement diminué la viabilité cellulaire de cette lignée ($\text{EC}_{50}=74,16 \mu\text{g/mL}$).

L'extrait éthanolique de la plante a été utilisé lui aussi dans le travail de Paunovic *et al.*, (2016) pour étudier l'effet anticancéreuse, dans les tests MTT et CV, sur les lignées mélanomes (B16) et gliomes malins (U251), qui sont, respectivement, des tumeurs cutanées et cérébrales les plus courantes qui partagent des caractéristiques telles qu'une agressivité notoire, un potentiel métastatique élevé.

Les résultats ont montré une diminution de la viabilité des deux lignées cellulaires (B16, U251). Les EC50 pour les deux lignées dans le test MTT, sont 148.4 µg/mL et 146.4 µg/mL respectivement, et dans le test CV sont 105.4 µg/mL et 93.6 µg/mL respectivement.

L'incubation des deux lignées cellulaires pendant 24h avec une concentration proche de la valeur moyenne des différents EC50 obtenus (120 µg/ml) a permis d'observer une diminution du nombre des cellules en provoquant de façon concomitante l'arrondissement et la diminution de la taille de ces dernières. Collectivement, ces observations suggèrent que l'extrait éthanolique exerce un effet antitumoral *in vitro* par l'induction de l'apoptose et l'inhibition de la prolifération des cellules B16 et U251 (figure 8).

L'étude de la composition de l'extrait a révélé la présence de nombreux composés phénoliques, parmi lesquels les acides férulique, p-hydroxybenzoïque, caféique et chlorogénique sont les plus abondants. Cependant, ces composés seuls, même à des doses plus élevées que celles présentes dans l'extrait, n'ont que légèrement affecté la viabilité des cellules U215 et B16. Ces résultats montrent que l'effet observé sur ces deux lignées est lié à la présence dans l'extrait d'autres principes actifs non étudiés par l'auteur.

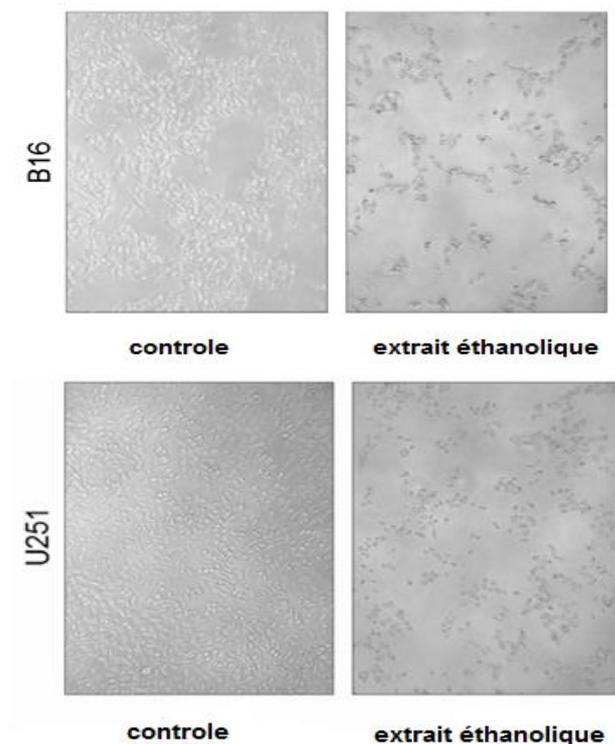


Figure 8: Effet du traitement avec l'extrait éthanolique de *Marrubium vulgare* sur les cellules B16 et U251 par rapport aux cellules non traitées, adapter de Paunovic *et al.* (2016)

Autre les acides phénoliques, d'autres composants majeurs des extraits de la plante ont été évalués pour leur activité anticancéreuse. Nawal *et al.*, (2013) ont étudié l'activité anticancéreuse de l'extrait éthanolique de la plante et de certains flavonoïdes isolés de ce derniers (Acacétine, Apigénine, et Acacétine-7-rhamnoside) contre une lignée cellulaire du carcinome mammaire humaine (MCF7) et une lignée cellulaire d'un tumeur cérébrale (U251) par la méthode d'exclusion du bleu trypan.

L'extrait et ces trois flavonoïdes majeurs ont montré une activité anticancéreuse significative contre les cellules tumorales avec des EC50 de 12 à 17 $\mu\text{g/ml}$ contre les cellules du carcinome cérébral U251 et des EC50 de 12 à 22 $\mu\text{g/ml}$ contre le carcinome mammaire MCF7.

Alkhatib *et al.*, (2010) ont isolé pour la première fois, à partir de l'extrait dichlorométhanoïque de la plante, un flavone méthoxylée, l'ladanéine. L'effet anticancéreux de ce dernier à été étudié sur des lignées cellulaires de la leucémie murine

DA1-3b/M2^{BCR-ABL} (résistante à l'imatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase) et de la leucémie humaine K562, K562R (résistante à l'imatinib) et les cellules 697 (précurseurs de cellules B humaines). L'ladanéine a montré une bonne activité contre les cellules murines (EC50= 10 μ M) et des activités modérées contre les lignées cellulaires humaines (EC50= 20-40 μ M). Par contre elle n'était pas toxique pour les cellules de la leucémie aiguë myéloïde (MOLM13) et les cellules mononucléaires du sang périphérique humain.

D'un autre côté, Zarai *et al.*, (2011) ont étudié l'effet de l'huile essentielle (HE) des parties aériennes de plante contre les lignées HeLa, qui sont des lignées cellulaires cancéreuses du col de l'utérus. L'HE (3,91-3000 μ g/ml) a significativement diminué la viabilité des cellules HeLa de manière dose dépendante. Pour une concentration de 250 μ g/ml, l'huile a détruit 27% des cellules HeLa, cependant, toutes les cellules ont été détruites avec des concentrations supérieures à 500 μ g/ml. A des doses plus faibles, l'huile a été tolérée par les cellules, L'EC50 était de 0,258 μ g/ml.

3.3 Activité anti inflammation

3.3.1 Généralité sur Inflammation

L'inflammation est un processus naturel où une réaction normale du corps qui se protège en cas de lésion est indispensable à l'organisme puisqu'elle permet l'élimination des agresseurs et assure la réparation des lésions. Elle s'arrête lorsque les agressions disparaissent, donc L'inflammation est notre moyen de défense bénéfique qui aidant à combattre l'infection (Carole et Alexia, 2020).

3.3.1.1 Types d'inflammation

A. Inflammation aiguë

C'est une première réponse de défense non spécifique, immédiate et de courte durée de l'organisme à un agent agresseur. Cette réponse est dirigée par les cellules immunitaires telles que les neutrophiles et les éosinophiles (Engler, 1995). Elle évolue en trois phases:

- **Phase vasculo-exsudative**

Se caractérise par les quatre signes de l'inflammation aiguë : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Elle est déclenché par vasoconstriction locale rapide suivie par une vasodilatation des vaisseaux et une augmentation de la viscosité sanguine ensuite la margination des leucocytes qui apparaissent associés aux cellules endothéliales avant la diapédèse. L'augmentation locale de la perméabilité vasculaire provoque un œdème et une transsudation plasmatique (Demoly, 2001).

- **Phase cellulaire**

Se caractérise par la formation du granulome inflammatoire résultat de l'afflux extravasculaire des leucocytes, premièrement les polynucléaires et neutrophiles, puis les mononuclées principalement les macrophages. La libération des enzymes hydrolytiques et la phagocytose permettent la dégradation des pathogènes. Les débris cellulaires et tissulaires sont ensuite nettoyés et éliminés par les macrophages (Maubon, 2004).

- **Phase de réparation**

La cicatrisation se fait soit par régénération c'est -a -dire prolifération du même type des cellules que les cellules détruites ou bien le remplacement par des autres cellules comme les cellules conjonctives ce qui entraîne une cicatrice (Maquart, 2015).

B. Inflammation chronique

Se caractérise par sa persistance dans le temps, les symptômes peuvent se manifester de plusieurs mois à plusieurs années, elle devient invalidante (Nowakowski, 2014). On peut

distinguer deux types d'inflammation chronique : les inflammations aiguës évoluent en inflammation à long durée subaiguës et chronique lorsque le pathogène initial reste dans les tissus ou lorsqu'une inflammation se répète dans le même organe en entraînant des destructions tissulaire moins réparées, et les inflammations peuvent se manifester directement sous forme chronique, où la phase vasculo-exsudative est passée inaperçue car brève ou sans symptômes observée. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes (David *et al.*, 2019).

3.3.1.2 Traitement de l'inflammatoires

• Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont des médicaments qui ont un effet anti-inflammatoire définis par opposition aux corticoïdes (anti-inflammatoires stéroïdiens). Ils bloquent l'action de la cyclo-oxygénase (COX), une protéine qui intervient dans de l'enchainement de réactions aboutissant à la formation de prostaglandines impliquées dans l'inflammation (rougeur, douleur, etc.) il y a deux formes de COX : la COX-1 est plutôt impliquée dans l'agrégation des plaquettes et au niveau de l'estomac alors que la COX-2 est spécifique de l'inflammation et de la fièvre. Par ailleurs, les AINS sont responsables de très nombreux effets secondaires qui entraînent de nombreux effets indésirables : digestifs (nausée, brûleurs d'estomac..), réactions allergiques (éruption cutanée, asthme), insuffisance rénale (Devillier, 2001).

• Anti-inflammatoires stéroïdiens

Ils sont des corticoïdes naturels dérivés du cortisol et de la cortisone, hormones sécrétées par les glandes surrénales et ont un effet plus puissant qui diminuent l'inflammation en chassant l'eau et les sels présents dans les tissus. Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont utilisés en cas : de crise d'asthme, de forte réaction allergique, d'infiltration.... (Faure, 2009).

• Phytothérapie d'inflammation

La phytothérapie peut présenter une alternative ou un complément aux médicaments classiques. Les plantes les plus recommandées pour le traitement d'inflammation sont : la *camomille romaine*, *l'échinacée*, *l'harpagophytum*, le *bouleau*, *marrubium vulgare*, le *cassis* (Belghitri et Zémour, 2018).

3.3.2 Méthodes d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire

3.3.2.1 Inflammation induite par le carragénène

Le carragénène est un polysaccharide sulfaté dérivé d'algues marines, Il est injecté pour induire une réponse inflammatoire dans plusieurs modèles animaux expérimentaux, notamment pour étudier le criblage de composés anti-inflammatoires (Necas et Bartosikova, 2013).

Le carragénène provoque le développement d'un œdème qui a été décrit comme un événement biphasique. Il semble que la phase précoce (1 à 2 h) est dû à la production des premiers médiateurs : histamine, sérotonine et bradykinine par les mastocytes après injection de carragénène, tandis que la phase tardive (5-6 h) a été non seulement corrélée à la production élevée de prostaglandines, mais plus récemment elle a été attribuée à l'induction de la cyclooxygénase inductible (COX-2). L'infiltration des neutrophiles et leur activation locale contribuent également à cette réponse inflammatoire en produisant des radicaux libres. Le carragénène déclenche l'expression de la NO synthase, cette enzyme catalyse l'oxydation de L-arginine pour générer un autre médiateur important dans l'inflammation, l'oxyde nitrique. Le NO, à son tour, se combine avec le superoxyde pour donner de la peroxynitrite. Ce dernier avec le radical hydroxyle provoquent des lésions cellulaires (Salvemini *et al.*, 1996 ; Cuzzocrea *et al.*, 1998).

3.3.2.2 Inflammation induite par la PGE-2

La prostaglandine E2 (PGE2) est un lipide physiologiquement actif majeur, qui est biosynthétisé à partir de l'acide arachidonique (AA) par les cyclooxygénases (COX-1 et COX-2) et les PGE synthases. Il est la PG la plus abondante détectée dans divers tissus, exerce des actions physiologiques et pathologiques variées par l'intermédiaire de quatre sous-types de récepteurs (EP1-4) (Kyoshiro *et al.*, 2019).

PGE2 peut déclencher une inflammation aiguë par le biais de deux actions différentes: en stimulant la vasodilatation des cellules musculaires lisses vasculaires via la signalisation des récepteurs EP2/EP4, et il induit l'activation des mastocytes et leur dégranulation (la libération d'histamine) via la signalisation des récepteurs EP3, par conséquent il augmente la perméabilité vasculaire (Kazushi, *et al.*, 2014).

3.3.2.3 Inflammation induite par les cristaux de pyrophosphate de calcium

Les microcristaux sont capables de stimuler l'inflammation aiguë par leur capacité à activer directement les cellules mononucléaires. Ils peuvent activer le NF- κ B et plusieurs

voies de la protéine kinase qui induisent l'expression génétique et la production d'une variété de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8 et TNF- α), la synthétase d'oxyde nitrique inductible (iNOS), les cyclooxygénases et les métalloprotéases matricielles MMP. Ces médiateurs jouent un rôle essentiel dans le développement des lésions tissulaires et le renforcement de la réponse inflammatoire (Liu-Bryan et Lioté, 2005; Beck *et al.*, 2009).

3.3.2.4 Stimulation in vitro de cellules immunitaire

Après, l'isolement des PMNs et les mononucléaires à partir du sang périphérique, une étape de stimulation est réalisée et l'effet des biomolécules sur les médiateurs inflammatoires sécrétés par ces cellules est évalué.

- **Stimulation de PMNs par le zymosan**

Le zymosan est un polysaccharide de la paroi cellulaire de la levure qui, après opsonisation avec des composants du complément sérique et des anticorps naturels, imite un microbe opsonisé et déclenche la phagocytose par les récepteurs membranaires CR et Récepteurs Fc-gamma (Fc γ R) qui active les PMNs. Cette activation conduit à la génération de l'anion superoxyde (O₂⁻) qui est ensuite rapidement converti en H₂O₂ spontanément ou par l'enzyme superoxyde dismutase (Kanashiro, et al., 2004)

- **Stimulation de mononucélaire par la concanavaline A**

La concanavaline A est un des lectines végétales capables de se lier spécifiquement à un groupement glucidique sans le modifier chimiquement. C'est un mitogène indépendant de l'antigène, bien connu des lymphocytes T qui peut stimuler le système immunitaire, et recruter les lymphocytes T. Elle se lie de manière irréversible aux glycoprotéines de la surface cellulaire et engage les cellules T dans la prolifération. C'est un moyen rapide de stimuler les facteurs de transcription et la production de cytokines (Yoshilisa et Toshio, 2017).

3.3.3 Résultats des études sur l'activité anti-inflammatoire de *Marrubium vulgare*

Nombreuses études ont été réalisées afin d'évaluer le pouvoir anti-inflammatoire de *M. vulgare*, en raison de sa large utilisation en médecine populaire contre les maladies inflammatoires (Kirtikar et Basu, 1935).

Dans le but de démontrer les effets anti-inflammatoires *in vitro* et *in vivo* de *M. vulgare*, l'extrait hydrométhanolique de la partie aérienne a été préparé par El Abbouyi *et al.*, (2013), et son activité a été évaluée sur la consommation de l'O₂ et la production de l'anion superoxyde (O₂⁻) *in vitro* par les PMN stimulés par Zymosan opsonisé et *in vivo* sur un modèle d'inflammation induit par injection d'une suspension de cristaux de pyrophosphate de calcium (CaPP) dans la plèvre des rats.

Les résultats ont clairement montré la capacité de l'extrait à modifier le métabolisme oxydatif de PMNs, dans un premier temps, des concentrations croissantes de l'extrait végétal (10, 20, 40, 60, 80 et 100 mg/ml) ont induit un effet inhibiteur significatif *in vitro* sur les deux paramètres métaboliques. Les niveaux maximaux d'inhibition, sont obtenus, avec une concentration de 80 mg/ml, étaient d'environ 54% et 45%, pour la consommation d'O₂ et la production d'O₂⁻ respectivement.

Dans les mêmes conditions, l'effet produit *in vivo* par l'extrait végétal sur le métabolisme oxydatif des PMNs dépend de la dose utilisée. Les faibles doses (100 et 200 mg/kg/jour) ont été inefficaces alors que les fortes doses (300 et 400 mg/kg/jour) ont induit un effet inhibiteur similaire et significatif pour les deux paramètres (23 %).

La majorité des travaux consultés ont utilisé une autre molécule pour l'induction de l'inflammation, le carragénine. Cette molécule est injectée par voie sous-plantaire chez les rats pour stimuler une réaction inflammatoire. Les résultats obtenus par Ghedadba *et al.*, (2016) montrent que l'administration de 200 mg/kg d'extrait méthanolique des feuilles de la plante prévient de manière significative l'œdème plantaire à partir de la troisième heure de traitement, la valeur d'inhibition la plus élevée est estimée à 87,3 %. Ceci suggère l'effet anti-inflammatoire significatif de l'extrait.

Le même extrait a donné dans le travail de Fathiazad *et al.*, (2017) une puissante inhibition de l'inflammation. Les doses de 2,5 ; 5 ; 10 mg/kg ont diminué l'activité Myéloperoxydase (MPO) dans l'œdème pour donner respectivement 732,88, 694,98 et 283 mU/100 mg, alors que cette activité dans le contrôle était de 1889,95 mU/100 mg. La

réduction de l'activité MPO a empêché, par conséquent, l'accumulation des neutrophiles dans le tissu cible, ce résultat est confirmé par l'observation histopathologique où les trois doses ont réduit les lésions morphologiques des tissus de la patte de manière dose-dépendante. Les échantillons traités avec l'extrait présentaient une faible oedématisation, sans aucune apparence spongieuse dans les groupes traités avec l'extrait à forte dose (figure 9).

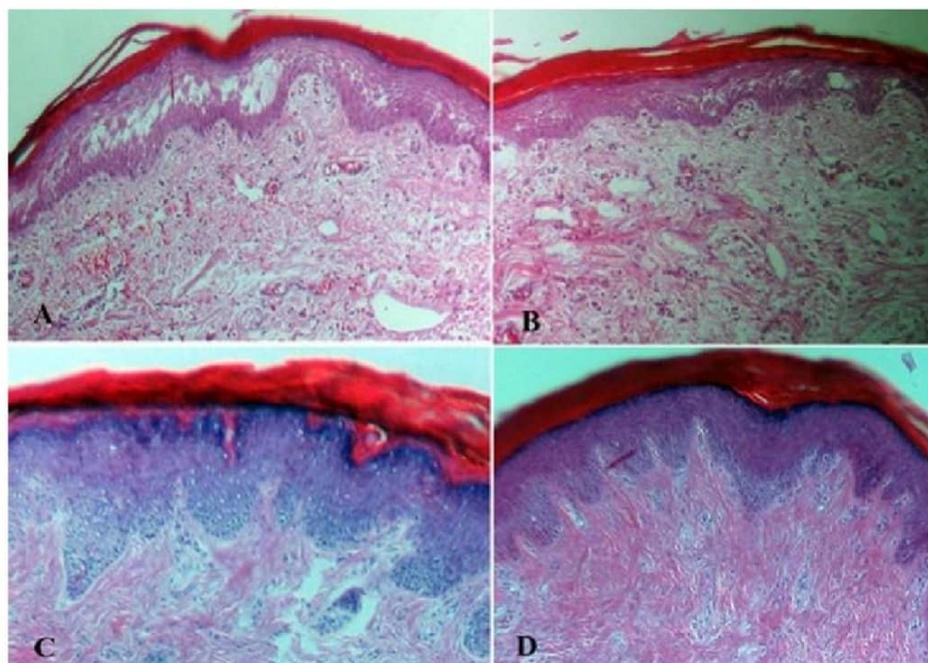


Figure 9: Photomicrographies de la patte enflammée du rat (Fathiazad *et al.*, 2017).

A) carragénine témoin. B) carragénine et *M. vulgare* (2,5 mg/kg). C) carragénine et *M. vulgare* (5 mg/kg). D) carragénine et *M. vulgare* (10 mg/kg).

Le même œdème a été étudié chez les souris et l'effet de l'extrait méthanolique sur ce modèle a été étudié par Kanyonga *et al.*, (2011). Les résultats montrent une inhibition significative de l'œdème de l'ordre de 34,0 % avec une dose de 200 mg/kg administré par voie orale, la dose 100 mg/Kg à donné une inhibition non significative (2.3%). Dans le même travail, la prostaglandine E2 a été utilisée pour induire l'œdème. Le traitement oral avec une dose de 200 mg/Kg a provoqué une inhibition de 27,2 % après 45 minutes alors que la dose 100 mg/Kg n'a pas montré d'activité notable.

L'infarctus du myocarde (IM) est une maladie causée par l'inflammation du muscle cardiaque. L'induction de cette affection par l'isoprotérénol chez les rat wistar a permis à Keyvan *et al.*, (2014) d'évaluer les propriétés anti-inflammatoires de l'extrait méthanolique

de *Marrubium vulgare*. L'extrait administré par voie orale avec des doses 10, 20 et 40 mg/kg/12h a réduit de manière dose-dépendante les réponses inflammatoires et la fibrose myocardique de 36 %, 52 % et 63 %, respectivement. Une réduction de l'activité enzymatique MPO dans le tissu cardiaque a été aussi observée. L'augmentation du taux de TNF- α provoquée par l'isoprotérénol a été nettement réduite par le traitement avec toutes les doses de *M. vulgare*, l'effet maximal a été observé avec 10 mg/kg. Cette amélioration a été reflétée sur les taux sériques de CK-MB qui ont diminué de 55,4%, 52,2% et 69%, respectivement. Le nombre de neutrophiles périphériques a été aussi diminué dans les groupes traités à une valeur normale. Ce qui montre l'effet inhibiteur de l'extrait sur l'infiltration des neutrophiles et la libération des cytokines inflammatoires.

Namoune *et al.*, (2018) ont étudié l'effet anti-inflammatoire des extraits organiques et aqueux des différentes parties de la plante sur des cellules humaines mononucléaires du sang périphérique stimulées par le mitogène concanavalin A.

L'extrait chloroformique de feuilles ainsi que les extraits méthanolique, chloroformique et d'acétate d'éthyle des fleurs ont été capables de réduire les taux du TNF- α de façon dose-dépendante tandis que les tiges et les racines n'ont montré aucun effet significatif. Par ailleurs, l'extrait méthanolique de fleurs et les extraits méthanoliques, d'acétate d'éthyle et aqueux de feuilles ont diminué la libération de l'interleukine-1 bêta (IL-1 β). Il a été également trouvé que l'extrait au méthanol des fleurs et l'extrait de chloroforme des tiges de *Marrubium vulgare* inhibaient la libération de l'interleukine-8 (IL-8).

Selon les travaux mentionnés précédemment, le traitement avec les différents extraits de la plante fournit des effets intéressants qui sont liés à la présence des composés bioactives. Sahpaz *et al.*, (2002) ont montré que les esters phénylpropanoïdes de *Marrubium vulgare* telle que l'actéoside, le forsythoside B, l'arénarioside et l'acide caféique présentent la plus forte inhibition de la cyclooxygénase avec des activités allant de 23,1 à 32,8 % à une concentration de 10⁻⁴ M. l'inhibition des enzymes COX par ces composés réduit la formation d'hormones telles que les prostaglandines et les peroxyalanoïdes, qui sont des médiateurs inflammatoires importants (Fathiazad *et al.*, 2017).

L'activité anti-inflammatoire peut être dû aussi à d'autres composés de *M. vulgare* tel que le 4',5,7-trihydroxyflavone qui a montré une activité inhibitrice significative (98,3 %) de la production d'oxyde nitrique par les macrophages, et la 11-oxomarrubiine, le

vulgarcoside A et le 3-hydroxyapigénine-4-O-(6-O-p-coumaroyl)- β -D-glucopyranoside qui ont présenté un effet inhibiteur modéré (40 %) (Shaheen, *et al.*, 2014).

Conclusion et perspectives

L'intérêt pour l'étude scientifique du pouvoir thérapeutique des plantes médicinales continue de croître pendant ces dernières années, afin de trouver des alternatives aux produits chimiques qui présentent des effets secondaires pour la santé humaine. Dans ce travail nous avons réalisé une étude bibliographique afin de mettre en évidence l'activité antidiabétique et anticancéreuse et anti-inflammation des différents extraits de la plante *marrubium vulgare*.

L'analyse de l'activité antidiabétique des différents extraits de cette plante montre qu'ils ont diminué le taux de glucose sanguin, le profil lipidique et augmente l'insuline avec une amélioration de teneur en glycogène.

Concernant l'activité anticancéreuse, les extraits qui ont été testé sur des différentes lignées cellulaires ont montré une diminution importante de la viabilité.

Par ailleurs, cette plante avec ces différents extraits présente un effet anti-inflammatoire puissant en inhibant le développement d'œdème, les enzymes COX-1 et COX- 2 et diminuant l'activité enzymatique de la myéloperoxydase et le taux de TNF- α .

Nos résultats confirment que le *marrubium vulgare* présente des caractéristiques thérapeutiques et pharmacologiques particulières grâce à ces composants chimiques qui nécessitent plus les recherches, donc on peut poser comme perspectives les suivantes :

- Élargir l'éventail des tests antidiabétiques, anticancéreux, anti inflammatoire à d'autres tests plus avancés.
- Étude de la toxicité des molécules des extraits de *marrubium vulgare* pour assurer l'innocuité totale et déterminée l'intervalle de sécurité ou ils seront bénéfique sans effets secondaires désagréables.
- L'identification des constituants actifs de cette plante et l'étude de la relation structure -activité qui permettra de corrélér les résultats des tests biologiques avec des structures bien précises ce qui permettra de comprendre les mécanismes d'action des ces constituants.

Référence

A

Ahvazi M., Balali G., Jamzad Z., Saeidi H. 2017. A Taxonomical, Morphological and Pharmacological Review of *Marrubium vulgare* L., An Old Medicinal Plant in Iran. *Journal of Medicinal Plants* , 17 (65), pp. 7-24.

Alam Z. 2021. *Phenolic Antioxidants in Foods: Chemistry, Biochemistry and Analysis*. 1^{ère} édition, Springer Cham, 561 p.

Amessis-Ouchemoukh N., Abureidah I., Quirantes-Piné R., Madani K., Segura-Carretero A. 2014. Phytochemical profiling, in vitro evaluation of total phenolic contents and antioxidant properties of *Marrubium vulgare* (horehound) leaves of plants growing in Algeria. *Industrial Crops and Products*, 61, pp. 120-129.

Amic D., Davidovic-Amic D., Beslo D., Rastija V., Lucic B., Trinajstic N. 2007. SAR and QSAR of the Antioxidant Activity of Flavonoids. *Current Medicinal Chemistr* , 14 (7), pp. 827 - 845.

Andjelković M., Camp J., Meulenaer B., Depaemelaere G. 2006. Iron-chelation properties of phenolic acids bearing catechol and galloyl groups. *Food Chemistry* , 98 (1), pp. 23-31.

Anhe F.F., Desjardins Y., Pilon G., Dudonné S. 2013. Polyphenols and type 2 diabetes: A prospective review. *PharmaNutrition* , 1 (4), pp.105-114.

Anne-Sophie L. 2018. *La Phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie*. Thèse de doctorat, marseille université,99 p.

APG: Angiosperms Phylogeny Group III. 2009. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society* , 161, pp. 105-121.

Arnaud M. 2015. *Physiopathologie des leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B à remaniement ETV6/RUNX1 : rôle de la protéine CD9*. Thèse doctorat, université de Rennes 1, 206 p.

Aufrere P. 2014. *Prescription des activités physiques chez les patients diabétiques de type 2 : quelles sont les habitudes et les difficultés des médecins généralistes et endocrinologues libéraux de la Haute-Vienne?*. Thèse de doctorat, université de limoges, 228 p.

Aupérin A., Hill C. 2005. *Épidémiologie des carcinomes des voies aérodigestives supérieures*. elsevier, 9, pp 1-7.

B

Bacha W., Bacha L. 2012. *Color Atlas of Veterinary Histology*. 3^{ème} édition, Wiley-Blackwell, 356 p.

Barnes J., Anderson L.A., Phillipson J.D. 2007. *Herbal Medicines*. 3^{ème} édition, Pharmaceutical Press, 721 p.

Barty P. 2013. *The Book of Herbs: An Illustrated A-Z of the World's Most Popular Culinary and Medicinal Plants*. Hobbles Creek Pr, 96 p.

Beck C., Morbach H., Richl P., Stenzel M., Girschick H.J. 2009. How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases. *Rheumatol Int* , 29 (3), pp. 229_238.

Belghitri A., Zemour L. 2018. la place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'asthme bronchique. *EM consulte* , 35.

Bernays E.A., Driver G.C., Bilgener M. 1989. Herbivores and Plant Tannins. Dans *Advances in Ecological Research* (Vol. 19, pp. pp. 263-302.

Bisht B.S., Bankoti H., Bharti T. 2021. A Review on Therapeutic Uses of Terpenoids. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* , 11 (1), pp.182-185.

Boudjelal A. 2013. Extraction, identification et détermination des activités biologiques de quelques extraits actifs de plantes spontanées (*Ajuga iva*, *Artemisia herba alba* et *Marrubium vulgare*) de la région de M'Sila, Algérie. thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar de Annaba, 95 p.

Boudjelal A., Henchiri C., Siracusa L., Sari M., Ruberto G. 2012. Compositional analysis and in vivo anti-diabetic activity of wild Algerian. *Fitoterapia* , 83, pp. 286–292.

Boulila A., Sanaa A., Salem I., Rokbeni N., M'rabet Y., Hosni K. 2015. Antioxidant properties and phenolic variation in wild populations of *Marrubium vulgare* L. (Lamiaceae). *Industrial Crops and Products* , 76, pp.616-622.

Bourgaud F., Hehn A., Larbat R., Doerper S. 2006. Biosynthesis of coumarins in plants: a major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes. *Phytochemistry Reviews* , 5 (2), pp.293-308.

Bruneton J. 1999. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5^{ème} édition, Paris: Technique et Documentation Lavoisier.

Buchanan B.B., Gruissem W., Jones R. L. 2015. *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*, 2nd Edition. Wiley.

Buysschaert M. 2006. diabétologie clinique. 3^{ème} édition, de boeck, 163p.

C

Carles M., Hubert S., Massa H., Raucoules-Aime M. 2008. Utilisation des antidiabétiques oraux en péri-opératoire. *le praticien en anesthésie réanimation* , 12 (6), pp 448-455.

Carole G., Alexia A. 2020. Soigner l'inflammation sans médicaments. Editions Leduc.

Chabosseau S., Derbré S. 2016. Cancer de sein : recommandation sur l'usage de la phytothérapie. *Em consulte* , 55 (552), pp 1-5.

Chillemi M., Chillemi S. 2015. *The Complete Guide to Natural Healing: A Natural Approach to Healing the Body and Maintaining Optimal Health Using Herbal Supplements, Vitamins, Minerals, Fruits, Vegetables and Alternative Medicine.* lulu Inc, 436 p.

Couic-Marinier F., Pillon F. 2016. Instauration d'une insulinothérapie en présence d'un diabète de type 2 déséquilibré. *Actualités Pharmaceutiques, Elsevier Masson* , 55 (557), pp.14-17.

Crouch S., Kozlowski R., Slater K., Fletcher J. 1993. The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity. *Journal of Immunological Methods* , 160 (1), PP. 81-88.

Cuzzocrea S., Zingarelli B., Hake P., Salzman A., Szabo C. 1998. Antiinflammatory Effects of Mercaptoethylguanidine, a Combined Inhibitor of Nitric Oxide Synthase and

Peroxynitrite Scavenger, in Carrageenan-induced Models of Inflammation. *Free Radical Biology and Medicine* , 24 (3), pp. 450-459.

D

Dai J., Mumper J. R. 2010. Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. *molecules* , 15 (10), pp. 7313-7352.

Dar S., Bhushan A., Gupta P. 2020. Chemical Constituents and Pharmacological Activities of *Marrubium vulgare* L., an Important Medicinal Herb. In B. Singh, *Botanical Leads for Drug Discovery*. Singapore: Springer, pp. 255-275.

David F., Judith C., Eric V., Pedro C.B. 2019. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine* , 25, pp. 1822-1832.

Dembele K. 2006. Les diabètes secondaires dans le service de médecine interne de l'Hôpital du Point G. Thèse de doctorat, Université de Bamako, mali, 130 p.

Demoly P. 2001. Bases physiopathologiques de l'inflammation en ORL. *EM consulte* , 30 (40), pp. 8-18.

Denise B., Trinder P. 1972. An improved colour reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. *The Analyst* , 97 (1151), pp. 142-145.

Descoteaux C. 2013. Développement de nouveaux composés anticancéreux pour le traitement des cancers féminins. Thèse de doctorat, Université du Québec à Trois-Rivières, 231 p.

Devillier P. 2001. Pharmacologie des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et pathologies ORL. *EM consulte* , 30 (40), pp. 70-79.

Diaga M. 2020. Profil épidémiologique du diabétique nouvellement diagnostiqué au centre de lutte contre le diabète. thèse de doctorat, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, mali, 83 p.

Djahra A. 2014. Etude phytochimique et activité antimicrobienne, antioxydante, antihépatotoxique du Marrube blanc ou *Marrubium vulgare* L.. Thèse de doctorat, université de Badji Mokhtar- Annaba, 114 p.

Dmitruk M., Haratym W. 2014. Morphological Differentiation Of Non-Glandular And Glandular Trichomes On *Marrubium Vulgare* L. *Modern Phytomorphology* , 6 (85).

Drouet F., Pointreau Y., Denis F., Mahé M. 2010. Lymphomes malins non hodgkiniens Non-hodgkins lymphomas. *ELSEVIER* , 14 (1), pp 210-229.

Duchemann B., Zelek L. 2017. Traitement des cancers : - chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie). *la revue du praticien* , 67 (10), pp 499-509.

E

Elias D., Prigozin H., Polak N., Rapoport M., Lohse A., Cohen I R. 1994. Autoimmune diabetes induced by the β -Cell toxin Streptozotocin, Immunity to the 60 kDa heat shock protein and to insulin. *Diabetes* , 43, pp.992-998.

Elmhdwi M. 2014. Hypoglycemic effects of *Marrubium vulgare* (Rubia) in experimentally induced autoimmune diabetes mellitus. *International Research Journal of Biochemistry and Bioinformatics* , 4 (4), pp. 42-54.

EL-Sayed A., EL-Leithy A., EL-Hanafy S., Omer E. 2013. Effect of Nitrogen and Potassium Biofertilization on Growth, Yield and Essential Oil Production of White Horehound *Marrubium vulgare* L. *Plant. Journal of Horticultural Science & Ornamental Plants* , 5 (1), pp. 46-59.

Encaoua C. 2014. Qu'est-ce que les patients diabétiques de type 2 retiennent des règles hygiéno-diététiques énoncées par leur médecin traitant?. Thèse de doctorat, université paris diderot, paris, 112 p.

Engler R. 1995. Protéines de la phase aiguë de l'inflammation. 189 (4), pp. 563-78.

F

FagotCampagna A., Romon I., Fosse S., Roudier C. 2010. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique. Santé publique France.

Farzana S., Shagufta R., Zafar A.S., Samreen S., Almas J., Ahmed M. 2014. Chemical Constituents of *Marrubium vulgare* as Potential Inhibitors of Nitric Oxide and Respiratory Burst. *NPC* , 9 (7), pp 903-906.

Faure S. 2009. Anti-inflammatoires stéroïdiens. *Actualités pharmaceutiques* , 48 (487), pp. 51-56.

Feoktistova M., Geserick P., Leverkus M. 2016. Crystal Violet Assay for Determining Viability of Cultured Cells. *Cold Spring Harbor Protocols* , pp. 343-346.

FID. 2019. L'Atlas du diabète . 9 ème édition. Fédération Internationale du diabète.

Fischer J L. 2010. Toxicity to the Insulin-Secreting B-Cell. In *Comprehensive Toxicology* (Vol. 11), pp. 313-337.

G

Galloway B. 1912. Bulletin (United States. Bureau of Plant Industry).Vol. 29, U.S. Government Printing Office, 72 p.

Ganapathy-Kanniappan S., Geschwind J., Kunjithapatham R., Buijs M., Syed L., Rao P. 2010. The Pyruvic Acid Analog 3-Bromopyruvate Interferes With the Tetrazolium Reagent MTS in the Evaluation of Cytotoxicity. *Assay and Drug Development Technologies* , 8 (2), pp. 258–262.

Ghedadba N. 2018. Contribution à l'étude de l'activité biologique des deux espèces de *Marrubium vulgare* L et *Marrubium deserti* de Noé in vitro et in vivo. Thèse de doctorat d'état, Université Mustapha Ben-Boulaïd, Batna 2230 p.

Ghedadba N. 2018. Contribution à l'étude de l'activité biologique des deux espèces de *Marrubium vulgare* L et *Marrubium deserti* de Noé in vitro et in vivo. Thèse de doctorat d'état, Université Mustapha Ben-Boulaïd, Batna 2,230 p.

Ghedadba N., Hambaba L., Fercha N., Bousselsela H., Abdessemed S., Ould Mokhtar S. M. 2016. assessment of hemostatic activity of the aqueous extract of leaves of *marrubium vulgare* l, a mediterranean lamiaceae algeria. : *International Journal of Health and Life-Sciences* , 2 (1), pp 253-258.

Girotti-Chanu C. 2006. Etude de la lipolyse et de la synthèse de composés du derme sous l'effet de la cirsimarine, flavone extraite de *Microtea debilis*. Thèse de doctorat, devant l'institut national des sciences appliquées de Lyon, 138 p.

Griffith R.E. 1847. Medical botany; or, Descriptions of the more important plants used in medicine, with their history, properties, and mode of administration. Philadelphia, Lea and Blanchard, p. 513.

Grimaldi A. 2009. traité de diabétologie. 2^{ème} édition, éditions flammarion, 1035p.

Guérin S., Hill C. 2010. L'épidémiologie des cancers en France en 2010 : comparaison avec les États-Unis. Bulletin du cancer , 97 (1), pp 47 -54.

Guhann P. 2013. Délivrance orale d'insuline par double encapsulation : développement et évaluation de l'efficacité et de la sécurité des systèmes entériques et nanoparticulaires. thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 232 p.

H

Habib B. 2009. Etude numérique et expérimentale d'un système de planification de traitement pour la radiothérapie intégrant un calcul Monte Carlo: applications aux hétérogénéités et petits faisceaux . Thèse de doctorat, Université Paris Sud, Paris, 201 p.

Hamdi C., Kara K., Atoui S., Boudefar F. 2020. Données épidémiologiques Du Cancer Dans L'est Et Le Sud-est Algérien, 2014-2017. algerian journal of health sciences , 2 (3), pp 14-31.

Hassid W.Z. 1957. Chemical procedures for analysis of polysaccharides. Methods in Enzymology , 3, PP. 34-50.

Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. 2002. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. Journal of Nutritional Biochemistry , 13 (10), pp. 572–584.

I

Iranshahi M., Askari M., Sahebkar A., Hadjipavlou-Litina D. 2009. Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipooxygenase. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences , 17 (2), pp. 99-103.

Itagaki H., Hagino S., Kato S., Kobayash T., Umeda M. 1991. An in vitro alternative to the Draize eye-irritation test: Evaluation of the crystal violet staining method. Toxicology in Vitro , 5 (2), pp.139–143.

Iwakiri R., Nagafuchi S., Kounoue E., Nakano S., Koga M., Nakayama M. 1987. Cyclosporin A enhances Streptozocin-induced diabetes in CD-1 mic. Experientia , 43 (3), pp.324–327.

J

Jacot W., Romieu G., Lamy P. 2011. Cancer du sein métastatique : progrès dans la prise en charge et limites actuelles Metastatic breast cancer: Current therapeutic progress and limits. ELSEVIER , 21 (4), PP 148-153.

Jiddou A., Elkabous M., M'rabti H., Errihani H. 2015. Les sarcomes des tissus mous: à propos de 33 cas. the pan african medical journal , 22 (374).

Joalland N. 2018. Immunothérapie anti-tumorale par transfert adoptif de LT V γ 9V δ 2: utilisation préclinique de LT V γ 9V δ 2 humains allogéniques en immunothérapie anti-tumorale dans des modèles murins de xénogreffes orthotopiques . Thèse de doctorat, université de nantes, 340 p.

Johan V., Gertjan J., Jacqueline C. 2011. Cell sensitivity assays: the MTT assay. In I. A. Cree, *Cancer Cell Culture: Methods and Protocols*, Second Edition, Methods in Molecular Biology, 731, pp. 237–245.

Jorns A., Munday R., Tiedge M., Lenzen S. 1997. Comparative toxicity of alloxan, N-alkylalloxans and ninhydrin to isolated pancreatic islets in vitro. *Journal of Endocrinology* , 155 (2), pp. 283-93.

K

Kaku K. 2010. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *JMAJ Journal* , 53 (1), pp. 41-46.

Kamiloglu S., Sar G., Ozdal T., Capanoglu E. 2020. Guidelines for cell viability assays. *Food Frontiers* , 1 (3), pp. 332-349.

Kanashiro A., Kabeya L., Polizello M., Polizello N., Lopes P., Lopes J., et al. 2004. Inhibitory Activity of Flavonoids from. *phytotherapy research* , 18 (1), pp. 61–65.

Kasangana P.B. 2018. Recherche des molécules bioactives antidiabétiques. thèse de doctorat, université LAVAL, 238 p.

Kazushi M., Naritoshi S., Yoshitaka T., Soken T., Eri S.N.,Tomoaki I. 2014. Prostaglandin E2–EP3 Signaling Induces Inflammatory Swelling by Mast Cell Activation. *The Journal of Immunology* , 192 (3), pp. 1130-1137.

King A., Amazon A. 2017. Animal Models of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. In *Animal Models for the Study of Human Disease* pp. 245-265.

Kirtikar K.R., Basu B.D. 1935. *Indian medicinal plants*. 2^{ème} édition , Vol. 3, Lalit Mohan Basu, Allahabad, pp. 2007-2009.

Kokkini S., Karousou R., Hanlidou E. 2003. HERBS| Herbs of the Labiatae. Dans *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, Academic Press, pp. 3082-3090.

Koshihara Y., Neichi T., Murota S.-I., Lao A.N., Fujimoto Y., Tatsuno T. 1984. Caffeic acid is a selective inhibitor for leukotriene biosynthesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism* , 792 (1), pp. 92-97.

Kubitzki K. 2004. *Flowering Plants. Dicotyledons*. Springer Berlin, Heidelberg, 489p.

Kuete V. 2017. Anticancer Activities of African Medicinal Spices and Vegetables. Dans *Medicinal Spices and Vegetables from Africa* ,pp. 271-297.

Kurbatova N., Muzychkina R., Mukhitdinov N., Parshina G. 2003. comparative phytochemical investigation of the composition and content of biologically active substances in marrubium vulgare and m. alternidens. *Chemistry of Natural Compounds* , 39 (5), pp. 501-502.

Kyoshiro T., Tomoaki I., Akira S., Yukihiro S. 2019. Molecular mechanisms underlying prostaglandin E2-exacerbated inflammation and immune diseases. *International Immunology* , 31 (9), pp. 597–606.

L

Lamarti A., Badoc A., Deffieux G., Carde J. 1994. biogénèse des monoterpènes. Bull. Soc. Pharm. Bordeaux , 133, pp. 79-99.

Lazli A., Beldi M., Ghouri L., Nouri, N. 2019. Étude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales dans la région de Bougous. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège* , 88, pp. 22 - 43.

Lecaque J. 2011. place du pharmacien d'officine dans les campagnes de dépistage du diabète de type 2 et dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique. Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré, 137 p.

Lenzen, S. 2008. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* , 51, pp. 216–226.

Lenzen S., Panten U. 1988. Alloxan: history and mechanism of action. *Diabetologia* , 31 (6), pp. 337-.342.

Leroy C., Gueoguieva I. 2020. Le diabète de type MODY : quand l'évoquer chez l'enfant ? MODY: When to think about it in children?. *ELSEVIER* , 14 (5), pp. 408-416.

Lgnat L., Volf I., Popa V. 2011. A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food Chemistry* , 126 (4), pp. 1821–1835.

Limasset B., Doucen C., Dore J.-C., Ojasoo T., Damon M., Paulet A. C. 1993. Effects of flavonoids on the release of reactive oxygen species by stimulated human neutrophils: Multivariate analysis of structure-activity relationships (SAR). *Biochemical Pharmacology* , pp. 1257-1271.

Liu-Bryan R., Lioté F. 2005. Monosodium urate and calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals, inflammation, and cellular signaling. *Joint Bone Spine* , 72, 295-302.

Lomakina G., Modestova A., Ugarova N. 2015. Bioluminescence Assay for Cell Viability. *Biokhimiya* , 80 (6), pp. 829-844.

Lü L., Zhang L., Wai M., Yew D., Xu J. 2012. Exocytosis of MTT formazan could exacerbate cell injury. *Toxicology in Vitro* , 26 (4), pp. 636–644.

Lugasi A., Hóvári J., Sági K. V., Bíró L. 2003. The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *Acta Biologica Szegediensis* , 47 (1), pp. 119-125.

M

Maamri A. 2015. Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc. *Annales des Sciences de la Santé* , 1 (1), pp 20-29.

Malich G., Markovic B., Winder C. 1997. The sensitivity and specificity of the MTS tetrazolium assay for detecting the in vitro cytotoxicity of 20 chemicals using human cell lines. *Toxicology* , 124 (3), pp. 179–192.

Maquart F.X. 2015. La matrice extracellulaire : un partenaire majeur de la cicatrisation des plaies. *Extracellular matrix : a major partner of wound healing. Bulletin de l'académie nationale de médecine* , 199 (7), pp. 1199-1209.

Mariko S. 2012. pancréatopathies chez les diabétiques dans le service de médecine du CHU gabriel toure et centre national de lutte contre le diabète. thèse de doctorat, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, mali, 72 p.

Maubon F. 2004. Inflammation et infection féminine : approche physiologique et anatomopathologique. *Journal de Radiologie* , 85 (9), 1249 p.

Mcintyre A. 2019. *The Complete Herbal Tutor: The Definitive Guide to the Principles and Practices of Herbal Medicine*. Aeon Books, 256 p.

Medjdoub H., Selles C., Tabti B. 2013. MEDICINAL PLANTS: A METHODOLOGY FOR STUDYING THEIR. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Sciences (IJMPS)* , 3 (4), pp.169-178.

Mélohy A. 2017. Place et intérêt de l'aromathérapie en cancérologie. Thèse de doctorat, Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie, 134 p.

Meyre-Silva C., Cechinel-Filho V. 2010. A Review of the Chemical and Pharmacological Aspects of the Genus *Marrubium*. *Current Pharmaceutical Design* , 16 (31), pp. 3503-3518.

Mittal V., Nanda A. 2016. The Pharmacognostical Evaluation of the *Marrubium vulgare* Linn Collected from the Pulwama District of Jammu and Kashmir State in India. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* , 8 (10), pp. 7-15.

Mongis A. 2017. Une nouvelle stratégie d'immunothérapie : Cibler directement des immunostimulants à la surface des cellules tumorales par ligation bio-orthogonale. Thèse de doctorat, Université d'Orléans, 223 p.

Mrabti H. 2018. Étude Pharmacologique Toxicologique de l'*Arbutus unedo* L. Thèse de Doctorat, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Maroc, 158 p.

Mubashir, M., Zulfiqar, A., Shuang, L., Hongquan, Y., Wei, W., & Khan, I. (2015). Labdane diterpenoids from *Marrubium vulgare*. *Phytochemistry Letters* , 13, pp 275-279.

N

Namgoong S.Y., Son K.H., Chang H.W., Kang S.S., Kim H.P. 1994. Effects of naturally occurring flavonoids on mitogen-induced lymphocyte proliferation and mixed lymphocyte culture. *Life Sciences* , 54 (5), pp. 313-320.

Nawwar M. R., El-Mousallamy A. M., Barakat H. H., Joachim B., Michael L. 1989. flavonoid lactates from leaves of *marrubium vulgare*. *Phytochemistry* , 28 (11), pp 3201-3206.

Ndahindwa V., Ngendahayo L., Vyankandondera J. 2012. Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers dans les centres hospitaliers universitaires (chu) du Rwanda. *Rwanda Medical Journal* , 69 (1), pp 1-10.

Necas J., Bartosikova L. 2013. Carrageenan: a review. *Veterinari Medicina* , 58 (4), pp. 187–205.

Nowakowski A. 2014. Chronic inflammation and quality of life in older adults: a cross-sectional study using biomarkers to predict emotional and relational outcomes. *Health and Quality of Life Outcomes* , 12 (141).

O

O'Toole S., Sheppard B., McGuinness E., Gleeson N., Yoneda M., Bonnar J. 2003. The MTS assay as an indicator of chemosensitivity/resistance in malignant gynaecological tumours. *Cancer Detection and Prevention* , 27 (1), pp. 47–54.

Olthof M.R., Hollman P.C., Katan M. B. 2001. Chlorogenic Acid and Caffeic Acid Are Absorbed in Humans. *The Journal of Nutrition* , 131 (1), pp. 66–71.

Ozougwu J., Obimba K., Belonwu C., Unakalamba C. 2013. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology* , 4, pp. 46-57.

P

Paniagua-Zambrana N., Bussmann R., Romero C. 2020. *Marrubium vulgare* L. Lamiaceae. In *Ethnobotany of the Andes (Ethnobotany of Mountain Regions)*. Cham: Springer.

Paunovic V., Kosic M., Djordjevic S., Zugic A. 2016. *Marrubium vulgare* ethanolic extract induces proliferation block, apoptosis, and cytoprotective autophagy in cancer cells in vitro. *thermo ficher scientific* , 62 (11), pp 108 -114.

Pessel F. 2013. Synthèse éco-compatible de flavonoïdes fonctionnalisés par le glucose comme antioxydants potentiels. thèse de doctorat, Université Paris Sud.

Pichetti S., Sermet C., Van Der Erf S. 2013. La diffusion des nouveaux antidiabétiques: une comparaison internationale. *IRDES, Questions d'Économie de la Santé* , 1 (187), 8 p.

R

Radenković M., Stojanović M., Prostran M. 2015. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* , 58 p.

Rao C. V., Desai D., Simi B., Kulharni N., Amin S., Reddy B. S. 1993. Inhibitory effect of caffeic acid esters on azoxymethane-induced biochemical changes and aberrant crypt foci, formation in rat colon. *CANCER RESEARCH* , 53, pp. 4182-4188.

Rebecca R.J. 2003. Phenolic Acids in Foods: An Overview of Analytical Methodology. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* , 51 (10), pp. 2866-2887.

Rice-Evans C. A., Miller N. J., Paganga G. 1996. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology & Medicin* , 20 (7), pp. 933–956.

Riss T. 2005. Selecting cell-based assays for drug discovery screening. *Cell Notes* , 13, pp. 16–21.

Riss T., Moravec R., Niles A., Duellman S., Benink H., Worzella T. 2016. Cell Viability Assays. Dans *The Assay Guidance Manual* , The National Center for Advancing Translational Sciences, pp. 353-377.

Robbins R.J. 2003. Phenolic Acids in Foods: An Overview of Analytical Methodology. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* , 51 (10), pp.2866–2887.

Roglic G. 2009. Mortality attributable to diabetes: Estimates for the year 2010. *DIABETES ATLAS* , 87 (1), pp.15-19.

Rood J., Lovejoy J., Tulley R. 1999. Comparison of a Radioimmunoassay with a Microparticle Enzyme Immunoassay of Insulin for Use with the Minimal Model Method of

Determining Whole-Body Insulin Sensitivity. *Diabetes Technology & Therapeutics*, , 1 (4), pp.463-468.

Ross M., Wojciech P. 2015. *Histology: A Text and Atlas (International Edition) With 6^{ème} édition, Correlated Cell and Molecular Biology* . Wolters Kluwer, 984.

Rossini A., Appel M., Williams R. 1977. Genetic Influence of the Streptozotocin-induced Insulinitis and Hyperglycemia. *Diabetes* , 26 (10), pp. 916–920.

S

Sai P., Maugendre D., Loreal O., Maurel C. 1988. Effects of cyclosporin on autoimmune diabetes induced in mice by streptozotocin: beta cell-toxicity and rebound of insulinitis after cessation of treatment. *Diabète & Métabolisme* , 14 (4), pp.455-462.

Salvemini D., Wang Z.Q., Wyatt P. S., Bourdon D. M., Marino M. H., Marino M. H. 1996. Nitric oxide: a key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation. *British Journal of Pharmacology* , 118 (4), pp. 829-838.

Schlienger J. 2014. Diabète et phytothérapie : les faits Herbal therapies for diabetes mellitus : The facts. *Médecine des maladies métaboliques* , 8 (1), pp 101-206.

Sestier C., Odent-Pogu S., Bonneville M., Maurel C., Lang F., Sai P. 1985. Cyclosporin enhances diabetes induced by low-dose streptozotocin treatment in mice. *Immunology Letters* , 10, pp. 57-60.

Shihabi Z. K., Friedberg M. 1998. Insulin stacking for capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A* , 807, pp.129-133.

Sibaud V., Vigarios E. 2015. Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses. *Médecinale buccale chirurgie buccale* , 21, pp 149-155.

Siddiqui A., Siddiqui S., Siddiqui S., Siddiqui S., Ahsan I., Sahu K. 2013. Diabetes: Mechanism, Pathophysiology and Management-A Review. *International Journal of Drug Development and Research* , 5 (2), PP1-23.

Slater T., Sawyer B., & Sträuli U. 1963. Studies on succinate-tetrazolium reductase systems: III. Points of coupling of four different tetrazolium salts. *Biochimica et Biophysica Acta* , 77, pp. 383-393.

Stoddart M. 2011. Cell viability assays: Introduction. In M. Stoddart, *Mammalian cell viability Methods and Protocols*, Germany: Humana Press, Berlin, pp. 1-6.

Szkudelski T. 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Journal of PHYSIOLOGICAL RESEARCH* , 50, pp. 536-546.

T

Tevens A., Lowe J. 2006. *Histologie humaine*. 2^{ème} édition. De Boeck, 342 p.

Thangaraj P. 2016. Determination of cytotoxicity. In T. Parimelazhagan, *Pharmacological assays of plant-based natural products*, Springer, Switzerland, pp. 159– 161.

Trinder P. 1969. Determination of Glucose in Blood Using Glucose Oxidase with an Alternative Oxygen Acceptor. *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry and laboratory medicine* , 6 (1), pp.24-27.

Tschofen E. 2018. Hormonothérapie dans le cancer du sein: création d'un outil d'information permettant d'optimiser la délivrance à l'officine. thèse de doctorat, université de Bourgogne, 135 p.

V

Villanueva J. R., Esteban J. M. 2016. Review: An Insight into a Blockbuster Phytomedicine; *Marrubium vulgare* L. Herb. More of a Myth than a Reality? *PHYTOTHERAPY RESEARCH*, 30 (10).

Vuillet H., Lagarde A., Buxeraud J. 2014. La chimiothérapie cytotoxique Cytotoxic chemotherapy. *ELSEVIER*, 53 (540), PP 16-24.

W

Weiss J., Sagliocco J.L., Wills E. 1999. a comparison between European and Australian populations Of Horehound (*Marrubium vulgare*). 12th Australian Weeds Conference, pp. 596-600.

Werner K., Zapp J. 1998. Accumulation of Furanic Labdane Diterpenes in *Marrubium vulgare* and *Leonurus cardiaca*. *planta medica*, 64 (4), pp. 357-361.

Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. 2004. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27 (5), pp. 1047-1053.

Wilson G.L., Leiter E.H. 1990. Streptozotocin interactions with pancreatic beta cells and the induction of insulin-dependent diabetes. In *The Role of Viruses and the Immune System in Diabetes Mellitus*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 156, pp. 27-54.

Withering W. 1858. *Withering's British Plants: The Flowering Plants and Ferns of Great Britain and Ireland, Arranged According to the Linnaean System : with Instructions to Beginners, Illustrative Figures, a Glossary, and Outline of a Natural Classification*. 10^{ème} édition library of the University of California, p 273.

X

Xuemei Z., Wenbo L., Yiqing M., Hui L., Yang Y., Huanran T. 2009. Hepatic glucokinase activity is the primary defect in alloxan-induced diabetes of mice. *Biomed Pharmacother*, 63 (3), pp. 180-186.

Y

Yang C., Zhu D. 1998. Glycogen Assay for Diagnosis of Female Genital Chlamydia trachomatis Infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 36 (4).

Yoshilisa T., & Toshio F. 2017. chapitre 13 - animal models of liver diseases. *animals models for the study of human disease (second edition)*, pp 313-339.

Yoshiyuki Y. 2013. *Immunotherapy of cancer*. Springer, Berlin, 351 p.

Z

Zaoui S., Biemont C., Meguenni K. 2007. Approche épidémiologique du diabète. *Cahiers Santé*, 17 (1), pp. 1-8.

Annexe

Liste des articles utilisés dans la synthèse

Nu méro	Article
1	Alkhatib R., Joha S., Cheok M., Roumy V., Idziorek T., Preudhomme C., et al. 2010. Activity of Ladanein on Leukemia Cell Lines and Its Occurrence in <i>Marrubium vulgare</i> . <i>Planta Med</i> , 76, pp 86-87.
2	Azzi R., Lahfa F., Djaziri R. 2014. PHYTOCHEMICAL, ANTIHYPERGLYCEMIC AND ANTIHYPERLIPIDEMIC STUDY OF CRUDE HYDROALCOHOLIC EXTRACT OF AERIAL PARTS OF MARRUBIUM VULGARE L. IN NORMAL AND STREPTOZOTOCIN INDUCED-DIABETIC WISTAR RATS. <i>International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research</i> , 5 (5), pp. 2006-2013.
3	Boudjelal A., HENCHIRI C., SIRACUSA L., SARI M., RUBERTO G. 2012. Compositional analysis and in vivo anti-diabetic activity of wild Algerian. <i>Fitoterapia</i> , 83, pp. 286–292.
4	Chakir A., Elbadaoui K., Alaoui T. 2015. Antidiabetic Activities of Methanolic Extracts of <i>Marrubium vulgare</i> Leaves in Rats. <i>International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research</i> , 4 (5), 258-263.
5	El Abbouyi A., El Khyari S., Eddoha R., Ansari N.F. 2013. Anti-inflammatory effect of hydromethanolic extract from <i>Marrubium vulgare</i> Lamiaceae on leukocytes oxidative metabolism: An in vitro and in vivo studies. <i>International Journal of Green Pharmacy</i> , pp 1-8.
6	Elberry A., Harraz F., Ghareib S., Gabr S., Nagy A., Abdel-Sattar E. 2015. Methanolic extract of <i>Marrubium vulgare</i> ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats. <i>International Journal of Diabetes Mellitus</i> , 3, pp. 37-44.
7	Elmhawi M. 2014. Hypoglycemic effects of <i>Marrubium vulgare</i> (Rubia) in experimentally induced autoimmune diabetes mellitus. <i>International Research Journal of Biochemistry and Bioinformatics</i> , 4 (4), pp. 42-54.

8	Fathiazad F., Rameshrad M., Asghari S., Hamedeyazdan S., Garjani A., Maleki-Dizaji N. 2017. Phytochemical Screening and Anti-Inflammatory Effect of Marrubium vulgare L. Methanol Extract on Carrageenan Induced Paw Inflammation in Rats. <i>Pharmaceutical Sciences</i> , 23, pp 3-11.
9	Ghedadba N., Hambaba L., Bousselsela H., Hachemi M., Drid A., Abd-essmad A., et al. 2016. Evaluation of In Vitro Antioxidant and In Vivo Anti-inflammatory Potential of White Horehound (Marrubium vulgare L) Leaves. <i>International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research</i> , 41 (1), pp252-259.
10	Ghlissi Z., Atheymen R., Sahnoun Z., Zeghal K., Mnif, H., Hakim A. 2015. The Effect of Marrubium vulgare L. on Hyperglycemia Mediated Oxidative Damage in the Hepatic and Renal Tissues of Diabetic Rats. <i>International Journal of Pharma And Chemical Research</i> , 1 (2), pp. 97-106.
11	Hellal K., Maulidiani M., Intan S., PingTan C., Abas F. 2020. Antioxidant, α -Glucosidase, and Nitric Oxide Inhibitory Activities of Six Algerian Traditional Medicinal Plant Extracts and 1 H-NMR-Based Metabolomics Study of the Active Extract. <i>Molecules</i> , 25 (5), 18 p.
12	Herrera-Arellano A., Aguilar-Santamaria L., Garcia-Hernandez B., Nicasio-Torres, P., & Tortoriello, J. 2004. Clinical trial of Cecropia obtusifolia and Marrubium vulgare leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetics. <i>Phytomedicine</i> , 11, pp. 561–566.
13	Kanyonga Faouzi Meddah Mpona1 Essassi Cherrah. 2011. Assessment of methanolic extract of Marrubium vulgare for anti-inflammatory, analgesic and anti-microbiologic activities. <i>Journal of Chemical and Pharmaceutical Research</i> , 3 (1), pp 199-204.
14	Keyvan Y., Fathiazad F., Hamid S., Rameshrad M., Maleki-Dizaji N., Garjani A. 2014. Marrubium vulgare L. methanolic extract inhibits inflammatory response and prevents cardiomyocyte fibrosis in isoproterenol induced acute myocardial infarction in rats. <i>BioImpacts</i> , 4 (1), pp 21-27.

15	Kiyoshi Y., Jason L., Nam-Cheol K., & Seung J. B. 2006. Anti-proliferative effect of horehound leaf and wild cherry bark extracts on human colorectal cancer cells. <i>Oncol Rep</i> , 15 (1), pp 275-281.
16	Kozyra M., Korga A., Ostrowska M., Humeniuk E., Adamczuk G., Gieroba R., et al. 2019. Cytotoxic activity of methanolic fractions of different <i>Marrubium</i> spp. against melanoma cells is independent of antioxidant activity and total phenolic content. <i>FEBS Open Bio</i> , 10 (2020), pp 86-95.
17	Mehmet E. O., KARAKAŞ N., KARADAĞ A. E., YILMAZ R., & DEMİRCİ F. 2019. In vitro cytotoxicity evaluation of <i>Marrubium vulgare</i> L. methanol extract. <i>Journal of Research in Pharmacy</i> , 23 (4), pp 711-718.
18	Namoune Khettal Assaf Elhayek Arrar. 2018. Antioxidant and Anti-inflammatory Activities of Organic and Aqueous Extracts of Northeast Algerian <i>Marrubium vulgare</i> . <i>PHARMACOGNOSIE</i> .
19	Nawal H., Mohamed Atta. 2013. Cytotoxic and Antioxidant Activity of <i>Marrubium vulgare</i> and its Flavonoid Constituents. <i>2nd International Conference on Chemical, Environmental and Biological Sciences</i> , 13 (164).
20	Novaes A., Rossi C., Poffo C., Júnior E. 2001. Preliminary evaluation of the hypoglycemic effect of some Brazilian medicinal plants. <i>Thérapie</i> , 56 (4), pp. 427-430.
21	Ohtera A., Miyamae Y., Nakai N., Kawachi A., Kawada K., Han J. 2013. Identification of 6-octadecynoic acid from a methanol extract of <i>Marrubium vulgare</i> L. as a peroxisome proliferator-activated receptor agonist. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> , 440, pp. 204–209.
22	Paunovic Kotic Djordjevic Zugic Djalina Gasic, et al. 2016. <i>Marrubium vulgare</i> ethanolic extract induces proliferation block, apoptosis, and cytoprotective autophagy in cancer cells in vitro. <i>Cellular and Molecular</i> , 62 (11), pp107-113.
23	Sahpaz S., Garbacki N., Tits M., Bailleul F. 2002. <i>Journal of</i>

	<i>Ethnopharmacology</i> , 79, pp 389-392.
24	Shaheen F., Rasoo S., Ali Shah Z., Soomro S., Jabeen A., Mesaik A., et al. 2014. Chemical Constituents of <i>Marrubium vulgare</i> as Potential Inhibitors of Nitric Oxide and Respiratory Burst. <i>Natural Product Communications</i> , 9 (7), pp 903-906.
25	Vergara-Galicia J., Aguirre-Crespo F., Tun-Suarez A., Aguirre A., Estrada-Carrillo M., Jaimes-Huerta, I. 2012. Acute hypoglycemic effect of ethanolic extracts from <i>Marrubium vulgare</i> . <i>Phytopharmacology</i> , 3 (1), pp. 54-60.
26	Zarai Z., Kadri A., Ben Chobba I., Ben Mansour R., Bekir A., Mejdoub H., et al. 2011. The in-vitro evaluation of antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of <i>Marrubium vulgare</i> L. essential oil grown in Tunisia. <i>Lipids in Health and Disease</i> , 10 (161), pp1-8.

ملخص

يعد المريوة نوعًا شائعًا جدًا في نباتات الجزائر والذي يستخدم على نطاق واسع بفضل خصائصه العلاجية. في هذه الدراسة الببليوغرافية قمنا بتحليل أنشطة مضادات السكري ومضادة للسرطان ومضادة للالتهابات لمستخلصات نباتية مختلفة. جميع المستخلصات لها نشاط مضاد لمرض السكري يُظهر تأثيرًا مفيدًا لتعديل الجلوكوز في الدم، وله نشاط مضاد للسرطان عن طريق تقليل بقاء مختلف الخلايا المختبرة وأيضًا نشاط مضاد للالتهابات عن طريق تثبيط تطور الوذمة والإنزيمات COX-1 و COX-2.

الكلمات الرئيسية: المريوة ، نشاط مضاد للسكري، نشاط مضاد للسرطان، نشاط مضاد للالتهابات.

Résumé

Le *Marrubium vulgare* est une espèce très répandue dans la flore d'Algérie qui est utilisée largement grâce à ses vertus thérapeutiques. Dans cette étude bibliographique nous avons analysé les activités antidiabétique, anticancéreuse, anti inflammatoire de différents extraits de la plante. Tous les extraits présentent une activité antidiabétique qui montre un effet bénéfique pour la normalisation de glycémie, une activité anticancéreuse en réduisant la viabilité des différentes lignées cellulaires et aussi une activité anti-inflammatoire en inhibant le développement d'œdème et les enzymes COX-1 et COX- 2.

Mots clés : *Marrubium vulgare*, activité antidiabétique, activité anticancéreuse, activité anti inflammatoire.

Abstrat

The *Marrubium vulgare* is a species widespread in the flora of Algeria which is widely used thanks to its therapeutic virtues. In this bibliographic study we analyzed the anti-diabetic, anti-cancer and anti-inflammatory activities of different extracts of the plant. All the extracts present an antidiabetic activity that shows a beneficial effect for the normalization of glycemia, an anticancer activity by reducing the viability of different cell lines and also an anti-inflammatory activity by inhibiting the development of edema and the enzymes COX-1 and COX- 2.

Key words: *Marrubium vulgare*, antidiabetic activity, anticancer activity, anti-inflammatory activity.