



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Tébessa

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la vie

Département des sciences de la nature et de la vie

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie Appliquée

Thème :

**Contribution à l'étude de l'effet du
Thymus numidicus sur le diabète
expérimental chez la souris BALB / C**

Présenté par :

Moussaoui Mebarka

Hlaimia Meriem

Devant le jury :

Mr Djabri Belgacem	Professeur	Université de Tébessa	Présidente
Mme Boussekine Samira	M.C.A.	Université de Tébessa	Encadreur
Mme Hamiri Manel	M.A.A.	Université de Tébessa	Examinatrice

Date de soutenance : 11 Juin 2020

ركزت دراستنا على البحث على تأثير الزيت الاساسي لنبات الزعتر على وزن الجسم والوزن النسبي للأعضاء في سياق مرض السكري. أجريت الدراسة على 28 من ذكور الفئران من سلالة BALB / C مقسمة إلى أربع مجموعات : مجموعة شاهدة (T) ، مجموعة عولجت بالزيت الاساسي لنبات الزعتر (TN) جرعة 10 مجم / كجم / يوم لمدة 21 يومًا ، مجموعة السكري (D) خضع لحقن داخل الصفاق من الالوكسان جرعة 150 مجم / كجم جرعة واحدة الالوكسان هو جزيء كيميائي يولد جذور الأوكسيد الفائق ويقود الجسم إلى حالة من الاجهاد التاكسدي ، وتجدر الإشارة إلى أن الالوكسان يسبب مرض السكري. ، مجموعة مرضى السكر عولجت بحفنة الالوكسان مرة واحدة ثم بالزيت الاساسي للزعتر ((DTN)) بجرعة 10 مجم / كجم / يوم لمدة 21 يومًا. تم قياس وزن الجسم بانتظام كل يوم ، وبعد 21 يومًا من العلاج ، تمت التضحية بالفئران ووزنها ثم تشريحها لإزالة الأعضاء. الكبد والقلب والرئتين والكلى.

يظهر تحليل النتائج بوضوح أن حقن مادة الالوكسان زاد بشكل كبير من وزن جسم الفئران مع انخفاض وزن الكبد والكليتين ، وليس له تأثير على القلب والرئتين.

أثناء علاج الفئران المصابة بالسكري بالزيت الاساسي لنبات الزعتر نلاحظ زيادة الوزن النسبي لأعضاء الكلى والكبد.

في الختام ، تظهر هذه الدراسة أن الزيت الاساسي للزعتر له تأثير وقائي على الأعضاء ضد التأثيرات الضارة للالوكسان.

الكلمات المفتاحية: الالوكسان ، الإجهاد التأكسدي ،داء السكري ، الزيت الأساسي ، الزعتر

Abstract

Our study focused on the research of the effect of the essential oil of *Tymus numidicus* on body weight and relative organ weight in the context of diabetes. The study carried out on 28 male mice of the BALB / C strain divided into four groups: healthy control group (T), group treated with essential oil of *Tymus numidicus* (TN) at a dose of 10 mg / kg / day for 21 days, diabetic group (D) underwent an intraperitoneal injection of Alloxane a a dose of 150 mg / kg single dose, Alloxane is a chemical molecule which generates superoxide radicals and leads the body to a state of oxidative stress. It should be noted that alloxane causes diabetes mellitus, diabetic group treated with essential oil of *Tymus numidicus* (DTN) at a dose of 10 mg / kg / day for 21 days. Body weight was measured regularly each day. After 21 days of treatment, the mice were sacrificed, weighed and then dissected for organ removal; liver, heart, lungs, and kidneys.

the analysis of the results clearly shows that the injection of Alloxane significantly increased the body weight of the mice with reduced liver and kidneys, no effect on the heart and lungs. Whereas the treatment of diabetic mice with the essential oil of *Thymus numidicus* has an increase in the relative weight of the kidney and liver organs.

In conclusion, the present study shows that the essential oil of *Tymus numidicus* has a protective effect on the organs against the deleterious effects of alloxane.

Keywords: *Tymus numidicus*, oxidative stress, diabetes, essential oil, alloxane

Résumé

Notre étude a porté sur la recherche de l'effet de l'huile essentielle du *Tymus numidicus* sur le poids corporel et le poids relatif des organes dans un contexte de diabète. L'étude réalisée sur 28 souris mâles de la souche BALB/C répartis en quatre groupes : groupe témoin sain (T), groupe traité par gavage de l'huile essentielle de *Tymus numidicus* (TN) à une dose de 10mg/kg/j pdt 21 jours, groupe diabétiques (D) a subi une injection intra péritonéale d'Alloxane à une dose de 150 mg/kg dose unique. L'Alloxane est une molécule chimique génère des radicaux superoxyde et conduit l'organisme dans un état du stress oxydatif il faut noter que l'alloxane provoque un diabète sucré, groupe diabétique traité par l'huile essentielle de *Tymus numidicus* (DTN) à une dose de 10mg/kg/j pendant 21 jours car il Possède une très grande activité de piégeage des radicaux libres du DPPH et du peroxyde d'hydrogène. Le poids corporel a été mesuré régulièrement chaque jour. Après 21 jours de traitement, les souris ont été sacrifiées, pesées puis disséquées pour le prélèvement des organes ; foie, cœur, poumons, et reins.

L'analyse des résultats montre clairement que l'injection de l'Alloxane a fait augmenter significativement le poids corporel des souris avec diminution du poids relatif du foie et des reins, pas d'effet sur le cœur et les poumons. Alors que le traitement des souris diabétiques par l'huile essentielle du *Thymus numidicus* a restaurer le poids relatif des organes reins et foie.

En conclusion, la présente étude montre que l'huile essentielle de *Tymus numidicus* a un effet protecteur des organes contre les effets délétères de l'alloxane.

Mots clés : *Tymus numidicus*, stress oxydatif, diabète, huiles essentielles, Alloxane

REMERCIEMENT

En préambule à ce mémoire nous remerciant "ALLAH" qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Mes remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de la Faculté de la science de la nature et la vie et science exactes pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Nous tenant à remercier sincèrement Dr Boussekine, qui, en tant que promotrice de mémoire, qui est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire sur tout karima technicienne de laboratoire.

Un grand merci pour moi et Binomati Meriem

Dédicace

Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire bout de rêve et de bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire " ya kayoum " .

Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère.

Et aussi Dr Boussekine. S qu'il a fait preuve d'une patience et a été un grand apport pour la réalisation de ce travail ses conseils ses orientations ainsi que son soutien moral et scientifique. Son encadrement était de plus exemplaire.

Mes très chère frère et soeur, spécialement ma très chère soeur « wahiba » qui m'a aidé et m'encouragez et qui sont venus dans les moments difficiles

Et particulièrement à : haouam rahim et hichem saker, A.Elkarim Parce qu'ils nous guident à chaque étape.

Mon amie « samira negrichi » que j'aime beaucoup et je fier d'eux et que j'étais la plus belle dans la vie.

Et mon binôme Meriem

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à mes chers parents A.el majid et hania et ma fille lilia
Et mon marié*

*Pour leur aide et encouragement tout au long de la réalisation de ce mémoire
Et aussi Dr Boussikin.S qu'il a fait preuve d'une patience et a été un grand apport pour
la réalisation de ce travail ses conseils ses orientation ainsi que son soutien moral et
scientifique. Son encadrement était de plus exemplaire.*

*Et particulièrement à : haouam rahim et hichem saker , A.Elkarim Parce qu'ils nous
guident à chaque étape.*

Tout le membre de ma famille grande et petite.



Et mon binôme Mebarka

Table des matières

ملخص

Abstract

Résumé

Remerciement

Dédicace

Tables des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des Symboles

Introduction

Première partie: Recherche bibliographiques

I. Le diabète

I.1. Définition du diabète 03

I.2. Classification 03

I.3.Le diabète de type 1 03

I.4.Le diabète de type 2 03

I.5.Le diabète rénal 04

I.6.Le diabète gestationnel 04

I.7.Diabète expérimental 04

I.7.1.Le diabète chirurgicale 04

I.7.2 Le diabète induit par le régime alimentaire 04

I.7.3. Le diabète induit par les molécule chimique

I.7.3.1.Le diabète induit par l'alloxane 05

I.7.3.2.Le diabète induit par La streptozotocine 06

II. Stress oxydant

II.1. Définition 06

II.2. Radicaux libres 06

II.3.Origines des radicaux libres

II.3.1. Origine endogènes 06

II.3.2.Origine exogènes 06

TABLE DES MATIERES

II.3.3. Type des radicaux libres	
II.3.3.1. 1.Espèces réactives de l'oxygène	07
II.3.3.2.Espèces réactives de l'azote	08
II.4.Atteintes cellulaires causées par les radicaux libres	
II.4.1.Oxydation de l'ADN	09
II.4 .2. Oxydation des protéines	10
II .4.3. Oxydation des lipides	11
II.5.Voies de génération des radicaux libres au cours de diabète : la glucotoxicité	
II.5.1.Formation d' α céto aldéhyde	13
II.5.2.Activation des PKC	14
II.5.3.Formation de composés dicarbonylés et la glycation	14
II.5.4. Voie des polyols	14
II.5.5.Métabolisme des hexosamines	14
II.5.6.Phosphorylation oxydative	14
III. La phytothérapie	
III.1. Introduction sur la phytothérapie	15
III .2. Présentation de la famille des <i>Lamiacées</i>	16
III .3. Le genre thymus	16
3.1. Origine du nom	16
3.2. Historique de l'utilisation du thym en phytothérapie	16
3.3. Distribution géographique	16
3.4. Classification de chimiotypes des thymus	19
3.5. Principes actifs du Thym	19
3.6. Propriétés thérapeutiques de cette plante	20
III.4. Thymus numidicus	
4.1. Place dans la systématique	20
4.2. Description botanique	20
4.3. Composition de l'huile essentielle du <i>Tymus numidicus</i>	21
4.4. Propriétés thérapeutiques de cette plante	22

Deuxième partie : Etude expérimentale

I. Matériel ET Méthodes	
1.1. Matériel végétal	23
1.1.1. Extraction de l'huile essentielle du <i>Thymus numidicus</i>	24
1.1.2. Calcul du rendement d'extraction	24

TABLE DES MATIERES

I .2. Animaux	25
2.1. Conditions d'élevage	26
2.2. Traitement des souris	26
2.3. Sacrifice et prélèvement d'organes	27
2.4. Etude du poids corporel	29
2.5. Etude du poids relatif des organes	30
2.6. Etude statistique	31
II. Résultats et discussion	
2.1. Effet de l'Alloxane et du <i>Thymus numidicus</i> sur le poids corporel	32
2.2. Effet de l'Alloxane et du <i>Thymus numidicus</i> sur le poids relatif des organes	33
CONCLUSION	40
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

N° Tableau	Titre	Page
01	Répartition géographique du <i>thymus</i> en Algérie	18
02	Place du <i>thymus</i> dans la systématique	21
03	Classification des souris	25
04	Variation du poids corporel et du poids relatif des organes (g/100g du poids corporel) chez les souris témoins et traités après 21 jours de traitement.	31

LISTE DES FIGURES

N° Figure	Titre	Page
01	Structure de l'alloxane tétra hydraté ou 5-5' acide di-hydroxy barbiturique trihydraté	05
02	Sources des radicaux libres	07
03	Origine des radicaux libres	08
04	Activité de la NO synthase endothéliale et formation du peroxy-nitrite	09
05	Types de lésions de l'ADN provoqués par les attaques radicalaires	10
06	Nature de quelques modifications des chaînes latérales, d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire	11
07	Réactions de la peroxydation lipidique	12
08	Les six voies de production d'ERO par le glucose	12
09	<i>Tymus numidicus</i> Poiret	16
10	Illustration de la plante de <i>Thymus numidicus</i> Poiret.	23
11	Montage de l'hydrodistillateur de type Clevenger	24
12	Souris blanches mâles	25
13	Traitement des souris	26
14	Sacrifices des souris	26
15	Prélèvement d'organe.	
16	Schéma récapitulatif de protocole expérimental	28
17.a	Evolution du poids corporel des souris témoins et des souris traitées pendant 21 jours de traitement	32
17.b	Evolution du poids corporel(A) et gain du poids corporel (GP) chez le lot témoin et les lots traités pendant 21 jours de traitement	33
18	Evolution du poids relatif du foie (%) chez le lot témoin et les lots traités pendant 21 jours de traitement.	34
19	Evolution du poids relatif des reins (%) chez les souris témoins et traités après 21jour	35
20	Evolution du poids relatif des poumon (%) chez les souris	37

LISTE DES FIGURES

	témoins et traités après 21 de traitement	
21	Evolution du poids relatif des cœurs (%) chez les souris témoins et traités après 21jour de traitement	38

LISTE DES ABREVIATION

μL: Microlitre

8-OHdG : 8-hydroxy-2' déoxyguanosine

1O2 : Oxygène singulet.

A : alloxane

ADN: Acide désoxyribonucléique.

ADP: Adénosine Di Phosphate

ADA :American Diabetes Association

AGE: advanced glycation end products

Ca²⁺ : Ion calcium

CoQ10 : Ubiquinone

Cu : Cuivre.

Cu/Zn-SOD : Superoxyde dismutase aux ions cuivre et zinc.

D : diabétique

DAG: Di acylglycerole

DbG : Le diabète gestationnel

DHAP: Dihydroacetone phosphate

DT1 : Diabète Type 1

DT2 : Diabète Type 2

DTN :diabétique traite

ERN : Espèces Réactives de l'azote

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène.

G: Gramme

GP :Gain de poids

GLUT2 : Glucokinase 2

GSH: Glutathion réduit

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HE: huile essentielle

HNO : Nitroxyle

HO[°]2 : Radical hydroperoxyde

LDL : Low Density Lipoprotein

M : Molaire.

MDA : Malondialdéhyde

LISTE DES ABREVIATIONS

Min : minute

ml: millilitre

mmol : milimol .

NADPH : Nicotinamide-adéninedinucléotide- phosphate réduit.

NO : Monoxyde d'azote

NO₂• : dioxyde d'azote

NOD: Non-obese diabétique

NOS NO: Synthase

O₂: Oxygène

O₂•-:Radical superoxyde (anion superoxyde).

ONOO : Péroxynitrite

OMS : Organisation mondiale de la santé.

Pkc: Protéine kinase

R•: Radical carboné

RO₂•: Radical peroxyde

ROHA: L'œuf

ROS : Reactive Oxygen Species.

ROOH: Hydroperoxydes

. T : Témoin sain

TN : *Thymus numidicus*

VLDL: Very Low Density Lipoprotein /lipoprotéine de très basse densité

Introduction

INTRODUCTION

Dans les dernières années, nous remarquons une large propagation du diabète. Selon l'OMS, on estime plus de 135 millions de diabétiques dans le monde avec une prévision de 300 millions de personnes susceptibles d'être atteintes en 2025. En Afrique, les estimations sont évaluées à 7 millions de diabétiques (**Bouchenak et al. 2018**). L'OMS classe le diabète en types parmi eux le diabète expérimentale induit par l'alloxane. L'Alloxane est une molécule chimique peut générer des EROs et conduit l'organisme dans un état du stress oxydatif (**Grankvist et al., 1981**), il faut noter que l'alloxane provoque un diabète de type 1 est maintenant prouvé que le diabète est étroitement lié au stress oxydant, et plusieurs études ont montré qu'il est associé à une augmentation de la production des radicaux libres.

Le stress oxydant, est due à un déséquilibre entre le système antioxydant et la molécule oxydante, celle-ci est considérée comme le moteur qui génère d'autres complications comme les maladies cardiovasculaires et les cancers(**Bonnefont- Rousselot, 2010**).

Et pour renforcer et améliorer la performance de système de défense antioxydant on utilise des plantes porte un grand intérêt comme source énorme d'antioxydants comme le *Thymus numidicus* et les études révèlent leur pouvoir antioxydant élevé, ce qui donne plus d'espoir pour prévenir et ou guérir les maladies lie au stress oxydant

Bien que le *Thymus numidicus* soit un élément majeur de la pharmacopée traditionnelle algérienne (utilisé principalement dans le traitement des affections respiratoires: asthme, bronchite, toux, grippe et aussi dans le traitement des troubles digestifs), nos connaissances sur cette espèce restent très modestes. Pour pouvoir conserver et apporter notre contribution dans la connaissance et la valorisation de notre flore endémique et précisément le Thym de Numidie(**Véla et Benhouhou, 2007**).

L'objectif essentiel de notre travail est l'étude de l'effet de l'huile essentielle de *Thymus numidicus* sur l'évolution du poids corporel et du poids relatif des organes chez des souris de la souche BALB/C rendus diabétiques suite à l'injection de l'Alloxane.

Ce travail qui est subdivisé en deux parties essentielles :

Une partie théorique ; basée sur l'étude de :

- Diabète et génération des radicaux libres au cours de diabète
- Stress oxydant et défense anti oxydante enzymatique et non enzymatique
- *Thymus numidicus*

Une partie pratique ; qui s'intéresse au protocole mis en place et aux résultats obtenus. Enfin la discussion des résultats obtenus suivi par conclusion.

Synthèse
bibliographique

I. Le diabète

I.1. Définition du diabète

Le diabète est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à un défaut de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou des deux. L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications microvasculaires à long terme assez spécifiques touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladie cardiovasculaire. Les critères diagnostiques du diabète sont fondés sur les seuils de glycémie associés aux complications microvasculaires, la rétinopathie en particulier **(Goldenberg et al., 2013)**.

Le diabète est définie par une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises. Il est aussi définie par la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) ainsi que par une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose **(OMS, 2007)**.

I.2. Classification

Une classification du diabète a été proposée par un groupe d'experts sous la direction de l'Association Américaine du Diabète (ADA) en 1997, Cette classification différencie quatre grands types de diabète remplaçant celle élaborée en 1979 par le « National Diabetes Data Group » et confirmée en 1980 par l'OMS **(Rodier., 2001)**.

I.3. Diabète de type 1

DT1, anciennement diabète insulino-dépendant ; est la conséquence de la destruction spécifique des cellules bêta des îlots de Langerhans, le plus souvent due à une maladie auto-immune. Il en résulte une carence absolue de l'insulino-sécrétion et une insulino-dépendance stricte, le DT1 survient avant l'âge de 20 ans **(Lepercq., 2007)**. Représente 10% environ de tous les cas de diabète **(OMS., 2002)**.

I.4. Diabète de type 2

Anciennement appelé le diabète non insulino-dépendant : c'est la forme du diabète la plus répandue représentant près de 90 % des cas diagnostiqués. Ce type de diabète se manifeste communément à l'âge adulte **(OMS., 2002)**. Il est le plus fréquent dans la population, se caractérise par une résistance à l'insuline (insulinorésistance) associée à une carence de sécrétion d'insuline plus ou moins importante. Atteint des patients essentiellement d'âge mur mais peut également survenir à un âge plus jeune **(Fagot et al., 2010)**.

I.5.Diabète rénal

la présence de glucose dans l'urine, elle résulte soit d'une anomalie héréditaire ou autres troubles rénaux (**Derveaux et al, 2015**).

I.6.Diabète gestationnel :

qui correspond à un trouble de la tolérance glucidique apparaissant entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine de grossesse et disparaissant après l'accouchement (**Derveaux et al, 2015**).

I.7.Diabète expérimental

Les modèles animaux de diabète représentent un outil important dans l'investigation du diabète qui nous aide pour éviter des études inutiles et éthiquement difficiles sur des sujets humains, ainsi que d'obtenir un point de vue scientifique complet de cette maladie. Bien qu'il existe plusieurs méthodes à travers lesquelles le diabète peut être induit (**Miroslav et al, 2015**).

Le diabète sucré expérimental chez les animaux de laboratoire peut être induit en utilisant des manipulations chimiques, chirurgicales et génétiques / immunologiques. Cela peut également être considéré comme un des méthodes de classification du diabète expérimental, qui est dans ce cas basé sur des méthodes d'inductions (**Kim et al., 2002**).

I.7.1.Le diabète chirurgical

est un ensemble de techniques opératoires qui abaisse rapidement les niveaux de glycémie chez les rats, non obèses mais souffrant de diabète non contrôlé. (**Kim et al., 2002**).

I.7.2.Le diabète induit par le régime alimentaire

Comme chez le rat des sables (*Psammomys obesus*) régime alimentaire hypercalorique

un régime standard pour rat de laboratoire (biscuits M25 d'Extralabo), 40% des animaux deviennent obèses et développent les symptômes d'un diabète non insulino-dépendant à partir du 3^{ème} mois de régime. (**Sudha, 2012**).

I.7.3.Le diabète induit par les molécules chimiques

I.7.1.Le diabète induit par l'alloxane

L'alloxane ou (2, 4, 5,6-tetraoxypyrimidine, 5,6-dioxyuracil) (Figure 01) est un agent chimique résultant d'une activité cytotoxique sur les cellules (**Lenzen & Panten, 1988**). Comme la production de sa réduction nommée acide dialurique, l'alloxane établit un cycle d'oxydoréduction

avec formation de radicaux superoxydes. Associé à de fortes doses de calcium cytosolique, il provoque une nécrose des cellules β (Szkudelski, 2001).

L'action de l'alloxane sur les enzymes peut se manifester par l'inactivation des cofacteurs ou par compétition avec les substrats des coenzymes respectives grâce à l'analogie structurale. Cette molécule est utilisée dans plusieurs espèces afin d'induire un diabète (Souris, Rat, Chien) et son utilisation peut être couplée à la streptozotocine, dont l'action est également cytotoxique (Anderson & Stitt, 1993).

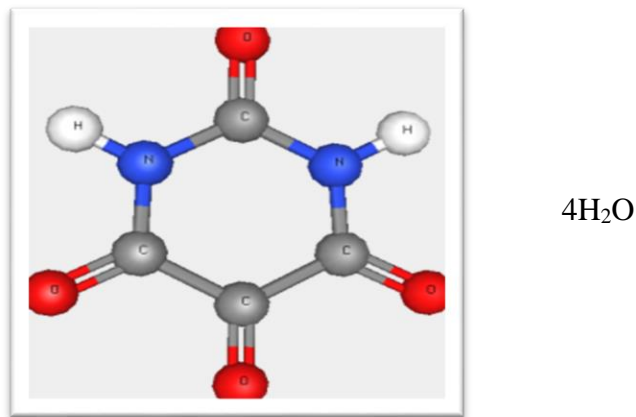


Figure 01: Structure de l'alloxane tétra hydraté ou 5-5' acide di-hydroxy barbiturique trihydraté (Mootz & Jeffrey, 1965)

I.7.2. Le diabète induit par La streptozotocine

La streptozotocine (STZ, 2-désoxy-2-(3-méthyl-3-nitrosouréido)-D-glucopyranose) est synthétisée par *Streptomyces achromogenes* et est utilisée pour induire à la fois le diabète sucré insulino-dépendant (Szkudelski, 2001). Le mécanisme par lequel la streptozotocine provoque le diabète sucré comprend la destruction sélective des cellules β pancréatiques sécrétant l'insuline et minimise l'absorption du glucose par les tissus périphériques (Assefa et al., 2017). Après l'absorption streptozotocine dans la cellule bêta pancréatiques insulino-sécrétantes par GLUT-2 (transporteurs fortement exprimé). La streptozotocine produit la mort cellulaire par désoxyribonucléique méthylation acide (ADN). Cela entraîne un diabète insulino-dépendant avec hyperglycémie chronique et hypoinsulinémie (Ho et al., 2011).

II. Stress oxydant

II.1. Définition

Le stress oxydant se définit classiquement comme un déséquilibre de la balance entre la production des radicaux libres et leur élimination par les systèmes de défenses antioxydants en faveur des premiers, et source d'effets toxiques potentiels (**Laurent *et al.*, 1997; Favier., 2003**).

II.2. Radicaux libres

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules portant un, ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié) sur leur couche externe et capables d'existence indépendante (**Halliwell et Gutteridge., 1989**). Ils peuvent être dérivés de l'oxygène (espèces réactives de l'oxygène ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (espèces réactives d'azote ERA). La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande réactivité (demi-vie courte) et ils peuvent être aussi bien des espèces oxydantes que réductrices. De part sa structure particulière, il a tendance à attirer les électrons d'autres atomes et molécules pour gagner en stabilité (**Delattre *et al.* 2005**).

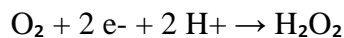
II.3.Origines des radicaux libres

Les radicaux libres peuvent être d'origine endogènes et / ou exogènes(figure 02).

II.3.1. origine endogène

les sources endogènes les plus importantes des radicaux libres sont : NADPH oxydase, cytochromes P450,les enzymes de la mitochondrie chaîne respiratoire (**Poprac *et al.*, 2017**).

NADPH oxydases peuvent conduire à la formation de radicaux O₂, aussi de la détoxification des xénobiotiques (toxiques, médicaments) par le système des cytochromes P450 présents au niveau du réticulum endoplasmique, aussi la membrane mitochondriale externe renferme une monoamine oxydase capable de catalyser la désamination oxydative de certaines amines, avec production simultanée de H₂O₂ (**Monique *et al.*, 2003**) .



II.3.2.Origine exogène

Les facteurs exogènes jouent un rôle important dans la production des ROS. Leur présence est principalement une conséquence de pollution industrielle; par exemple. composés présents dans l'air tels que l'ozone, l'amiante et surtout la fumée de cigarette. Certains d'autres facteurs contribuant à la production de ROS comprennent: exercice intense (qui provoque une inhalation accrue, et donc un augmentation de la quantité d'oxygène dans le corps) (**Kleniewska et Pawliczak, 2017**).

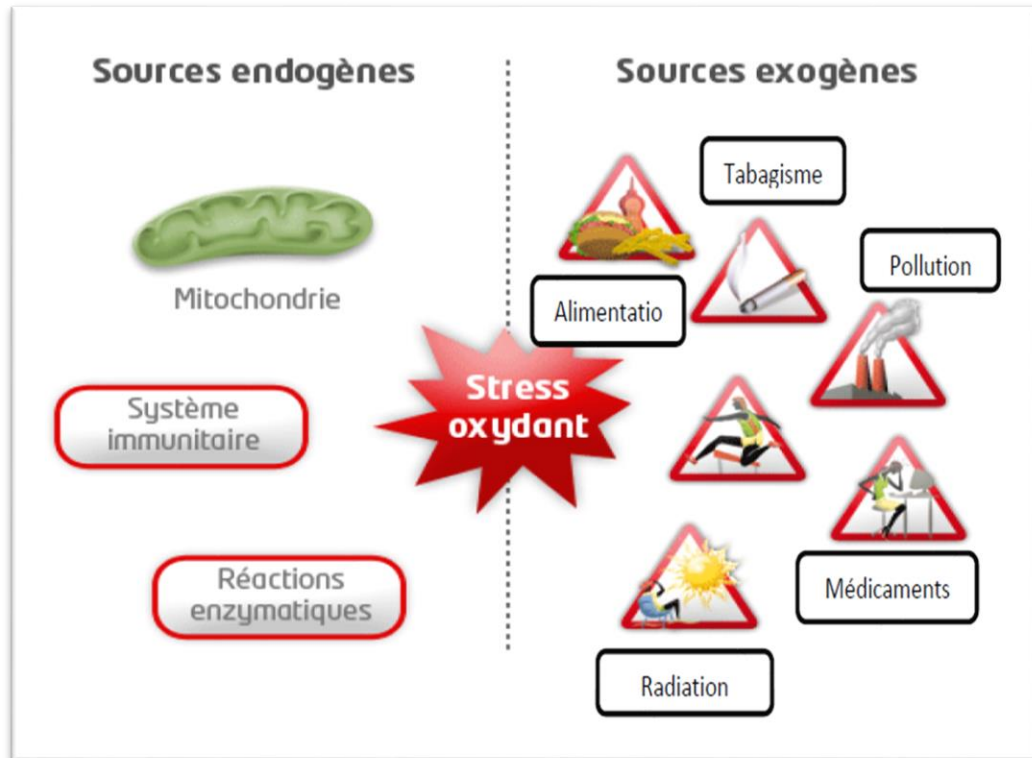


Figure 02: Sources des radicaux libres (Léophonte *et al.*, 2006)

II.3.3. Type des radicaux libres

II.3.3.1. 1.Espèces réactives de l'oxygène

Les "espèces réactives de l'oxygène" : sont des dérivés de l'oxygène dont certains électrons se trouvent dans un état énergétique excité, donc très réactionnel; certains de ces dérivés portent un électron non apparié, Parmi les composés oxydants formés après réduction de l'oxygène

- Les radicaux libres primaires: ils jouent un rôle particulier en physiologie ils dérivent directement de l' O_2 par une réaction de réduction ; tels l'anion superoxyde $O_2\bullet$ et le radical hydroxyle $OH\bullet$;
- Les radicaux libres secondaires : ils sont formés par la réaction des radicaux libres primaires sur des composés biochimiques cellulaires;
- Les espèces actives de l'oxygène: ce sont des molécules ne possédant pas d'électron non apparié mais au fort pouvoir oxydant car elles peuvent donner naissance à des radicaux libres; comme l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde (ONOOH) (Favier., 2003; Pasquier., 1995) (Figure 03)

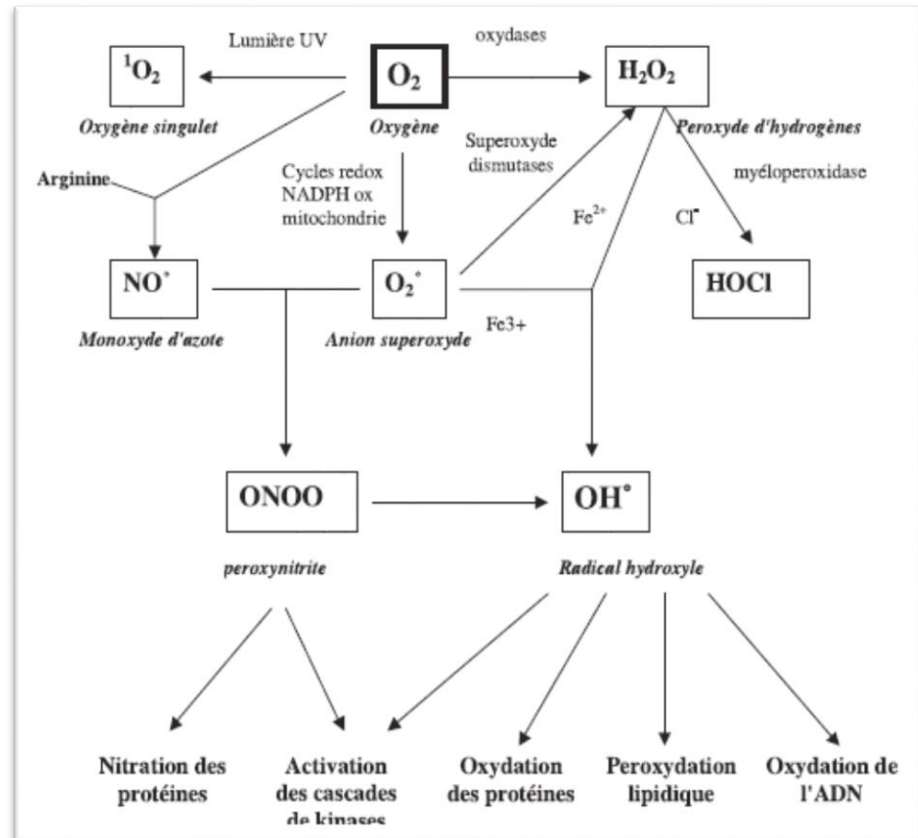


Figure 03: Origine des différents radicaux libres oxygénés et nitrogénés (Favier, 2003).

II.3.3.2. Espèces réactives de l'azote

Le monoxyde d'azote, NO^\bullet est produit au niveau cellulaire à partir d'arginine et d'oxygène. Cette réaction est catalysée par une famille d'enzymes : les NO synthases. C'est une molécule labile très diffusible, dont les effets régulateurs s'exercent sur la plupart des fonctions physiologiques de l'organisme neurotransmission, fonctionnement rénal qui induit la relaxation des cellules musculaires lisses de la média. En situation physiologique, on observe une production basale de NO (Defraigne et Pincemil., 2007). Il existe trois types de NOS: la NOS neuronale, la NOS endothéliale et la NOS inducible présente dans de nombreux tissus et organes. Les deux premières sont constitutives ; leur activité est régulée par la concentration intracellulaire de calcium. Le NO^\bullet peut être converti en ion nitrosium (NO^+), en anion nitroxyl (NO^-) ou en peroxydinitrite (ONOO^-) (Clémentine., 2013) (Figure 04)

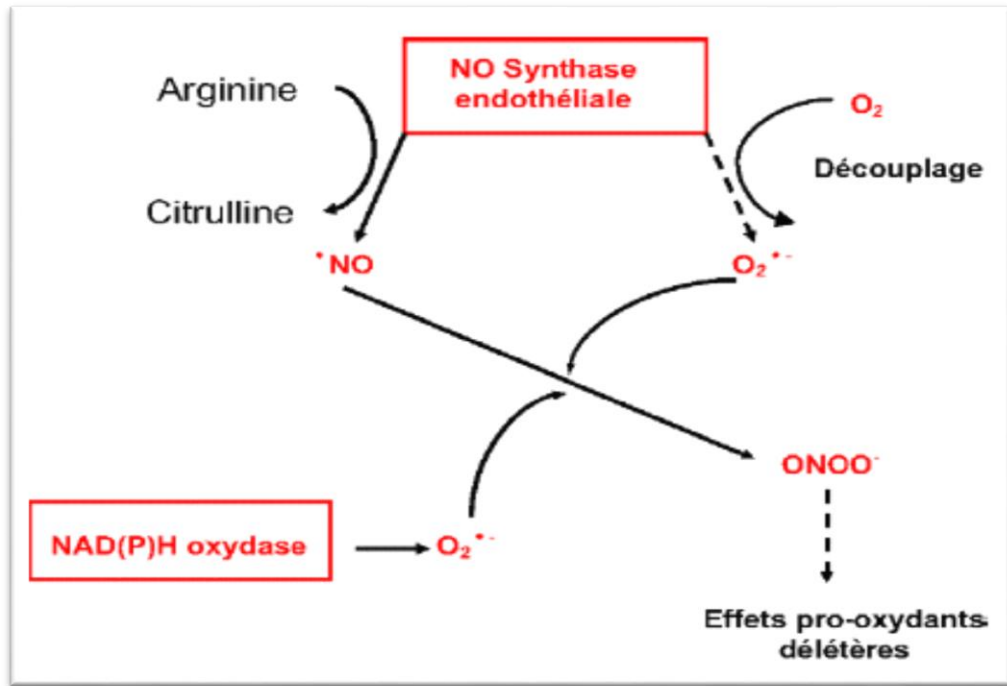


Figure 04: Activité de la NO synthase endothéliale et formation du peroxynitrite.
(Beaudeau *et al.*, 2006).

II.4. Atteintes cellulaires causées par les radicaux libres

II.4.1. Oxydation de l'ADN

L'ADN, est sensible à l'attaque des EOA et se transforme en 8-hydroxy-2' déoxyguanosine (8-OHdG) Lors de la réplication de l'ADN, la 8-OHdG se couple avec l'adénine, ce qui provoque une mutation G-T dans le brin fille de l'ADN. Il existe des systèmes de réparation efficaces qui permettent d'éliminer par voie urinaire cette forme indésirable de l'ADN (impliquée dans le développement du cancer) (figure05) (Pincemail *et al.*, 2009).

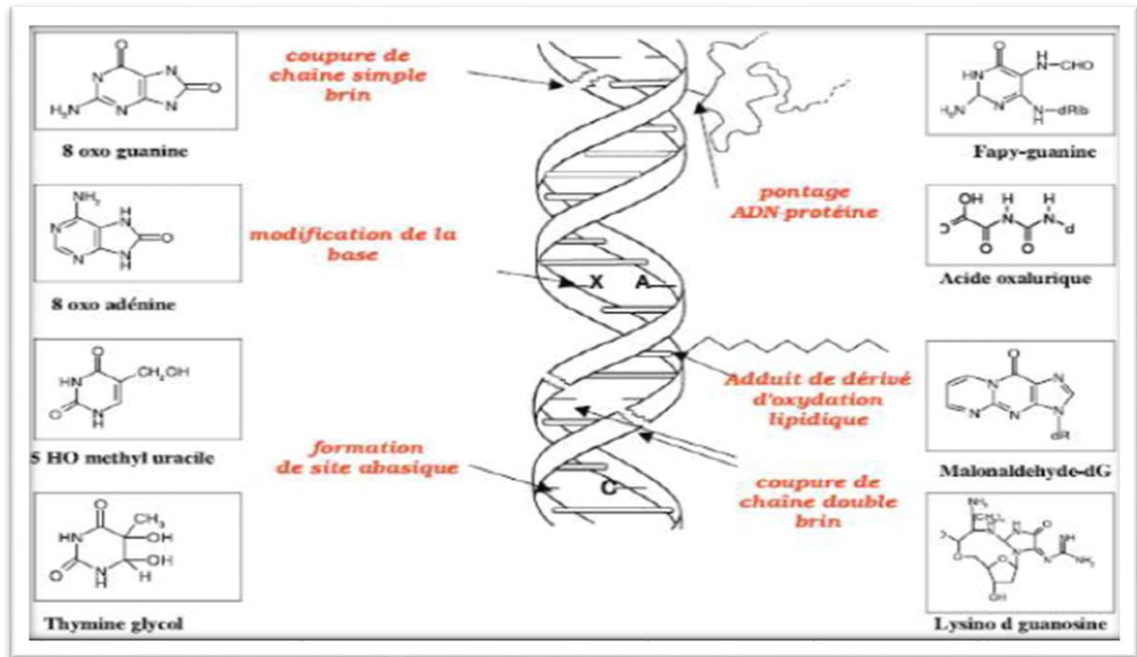


Figure05: Types de lésions de l'ADN provoqués par les attaques radicalaires (Wallace *et al*, 2008).

II.4 .2. Oxydation des protéines

L'oxydation des protéines par ROS / RNS peut produire une gamme de produits stables ainsi que réactifs tels que les hydroperoxydes de protéines qui peuvent générer des radicaux supplémentaires en particulier lors de l'interaction avec des ions de métaux de transition. Bien que la plupart des protéines oxydées qui sont fonctionnellement inactifs soient rapidement retirés, certains peuvent progressivement s'accumuler avec le temps et de contribuer ainsi aux dommages liés au vieillissement ainsi que diverses maladies (Devasagayam *et al*, 2004).

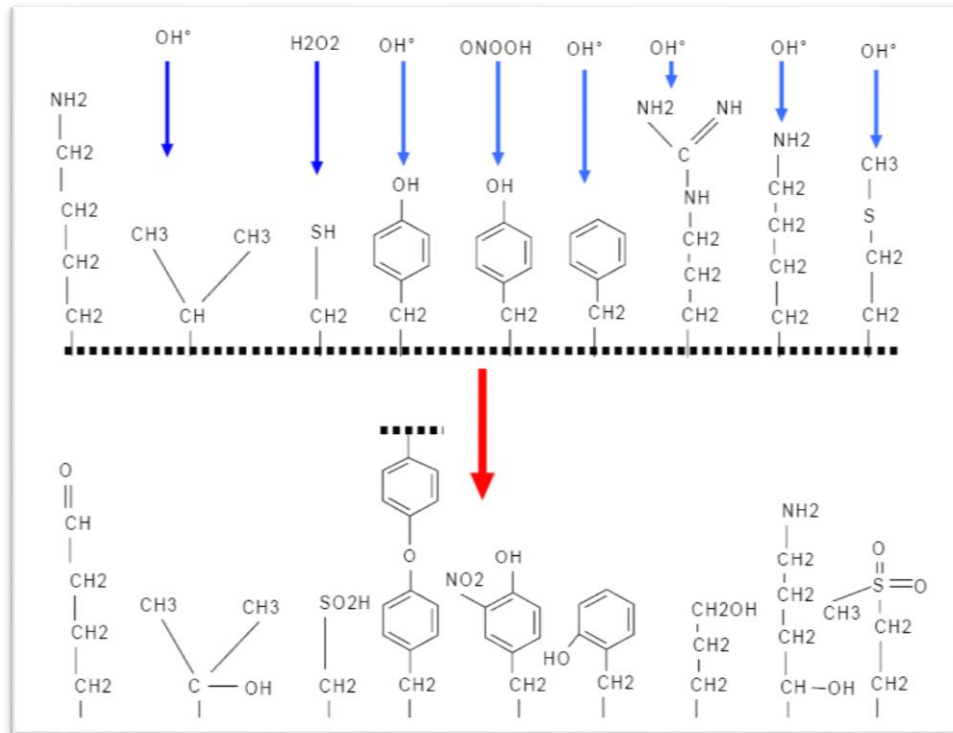


Figure06: Nature de quelques modifications des chaînes latérales, d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire (**Esterbuaer, 1992**).

II .4.3. Oxydation des lipides

Les lipides représentent le composant majeur des structures biologiques (membrane cytoplasmique et organites intra-cellulaires) (**Khelfi et al., 2017**). En ce qui concerne les lipides, de telles modifications oxydatives aboutissent à la séquence de réaction en chaîne connue sous le nom de peroxydation lipidique, impliquant la dégradation des acides gras polyinsaturés et des phospholipides. L'évaluation de la peroxydation lipidique *in vivo* a inclus l'étude des diènes conjugués ainsi que des hydroperoxydes lipidiques (LOOH), en tant que produits précoces de propagation et de terminaison, respectivement (**Richard et Goldfarb, 2004**). En ce qui concerne les produits finaux spécifiques de peroxydation lipidique, il y a eu une mesure étendue des réactifs à l'acide thiobarbiturique (TBARS), un marqueur indirect de la peroxydation lipidique, en plus de l'évaluation d'un aldéhyde majeur, le malondialdéhyde à 3 carbonnes (MDA). Le MDA est généralement considéré comme une mesure plus précise de la peroxydation des lipides que le TBARS. En effet, le test du TBARS mesure les produits de dégradation de l'aldéhyde. Certains des produits d'aldéhyde sont MDA(**Jenkins,2000**).

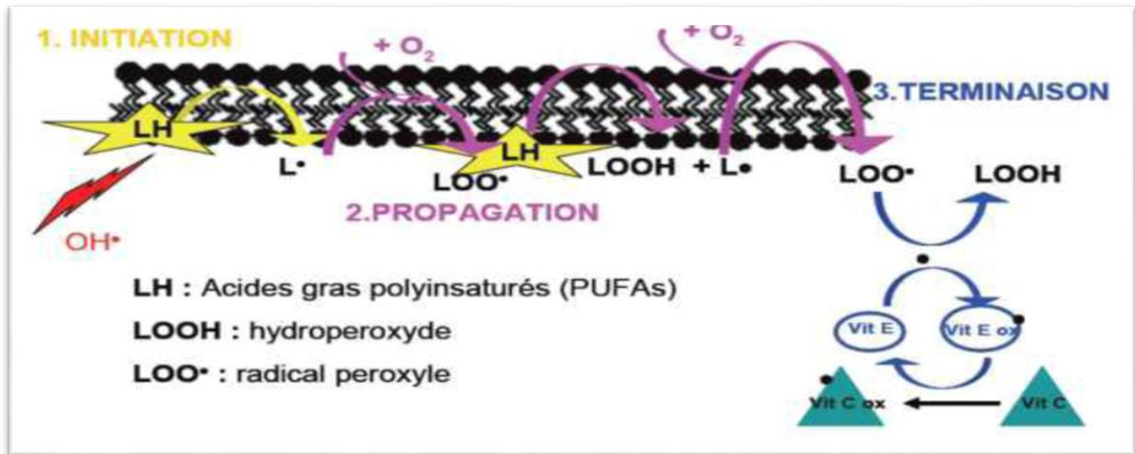


Figure 7: Réactions de la peroxydation lipidique (Deby-Dupont *et al.* 2002).

II.5. Voies de génération des radicaux libres au cours de diabète : la glucotoxicité

Certaines voies de génération des radicaux libres de l'oxygène sont activées, lorsqu'il existe un trouble de la glycorégulation. Le stress oxydant ainsi engendré pourrait constituer le mécanisme final commun à l'origine des complications oxydatives associées à l'hyperinsulinémie et à l'hyperlipidémie.

Le glucose extracellulaire en excès va majorer la production de radicaux libres de l'oxygène (RLO) à l'origine de dommages au niveau des tissus. Six voies de production d'ERO à partir de ses métabolites sont possibles (Robertson, 2004a) (Figure8).

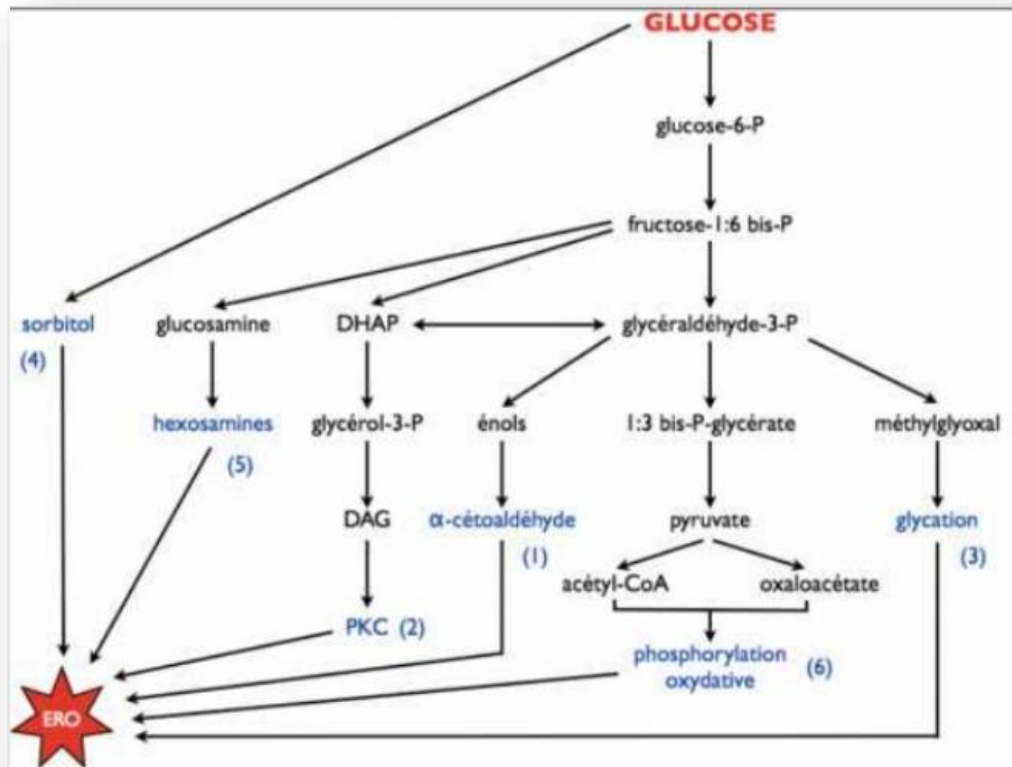


Figure 08 Les six voies de production d'ERO par le glucose (D'après Robertson, 2004a)

II.5.1. Formation d' α céto aldéhyde

Une première voie alterne à la voie classique du métabolisme du glucose est l'auto oxydation du glycéraldéhyde (Figure 8, voie 1), susceptible de produire des cétoaldéhydes qui contribuent à la glycosylation des protéines, et à la production d' H_2O_2 . La glycation ou glycosylation des protéines est une des conséquences mesurées de l'hyperglycémie. Lors de ce mécanisme, les produits d'Amadori et les α -cétoaldéhydes, intermédiairement formés, peuvent céder un électron à O_2 pour générer O°_2 en présence de métaux de transition. D'autre part, ce phénomène de glycation se produit également au niveau des lipoprotéines de basse densité « LDL » ce qui entraîne une augmentation de leur durée de vie plasmatique et donc leur risque de subir une attaque oxydative. Cette susceptibilité des LDL et des VLDL à l'oxydation en présence de Cu a été récemment confirmée chez des patients diabétiques de type I dans le cas où ils présentent une hyperglycémie sévère et/ou des complications vasculaires (Jain et al. 1998).

II.5.2. Activation des PKC

Dans une deuxième voie, la di hydroxy acétone-phosphate (DHAP) (voie 2) peut être réduite en glycérol-3-phosphate et ainsi augmenter la synthèse de novo de diacylglycérol (DAG), lequel active les protéines kinase C (PKC), sources d'ERO (**Wolff & Dean, 1987**).

II.5.3. Formation de composés dicarbonylés et la glycation

L'auto-oxydation du glucose en radical ènediol, catalysée par les ions métalliques entraîne également la formation des dérivés -dicarbonylés (**Wolff & Dean, 1987**). Ces réactifs dicarbonylés (méthylglyoxal, glyoxal, 3-dioxyglucosone) (figure 08, voie 3) réagissent avec les protéines pour former des protéines glyquées intra et extracellulaires (AGE ou produits de glycation avancée), elles-mêmes inductrices d'ERO.

En effet, il a été montré que cette réaction d'auto-oxydation du glucose n'est pas possible lorsque l'on ajoute des chélateurs de métaux (**Wells-Knecht et al, 1995**).

II.5.4. Voie des polyols

En effet, les voies habituelles de métabolisation du glucose (glycolyse et voie des pentoses phosphate) sont dépassées en situation d'hyperglycémie ce qui entraîne l'activation de la voie des polyols ou la formation du sorbitol (voie 4). Les conséquences de cette activation sont une baisse des défenses antioxydants (consommation de NADPH et de GSH) et une accumulation d'H₂ O₂. Cette voie est notamment impliquée dans l'apparition de la cataracte chez le diabétique. (**Wells-Knecht et al, 1995**).

II.5.5. Métabolisme des hexosamines

Le fructose-6-phosphate est dévié vers la formation de glucosamine-6-phosphate puis d'UDP- N-acétylglucosamine, précurseur de protéoglycanes et de la formation de protéines glyquées (**Robertson, 2004a**) (Figure 8, voie 5).

II.5.6. Phosphorylation oxydative

La principale source de production des EROs dans les états hyperglycémiques est la respiration mitochondriale (figure 08, voie 6). En effet, il a été montré que l'hyperglycémie favorise le gradient électrochimique de la membrane interne mitochondriale suite à une activation des donneurs d'électrons Ceci induit en retour une forte production d'O₂[°] par la cellule endothéliale (**Du et al, 2001**).

III. La phytothérapie

III.1. Introduction sur la phytothérapie :

Depuis l'Antiquité, l'homme utilisait les plantes pour se nourrir ou pour le traitement, car il n'y avait pas de médicaments à cette époque, et maintenant les études se sont concentrées sur la médecine traditionnelle avec des herbes en raison des avantages qu'elles possèdent des éléments bioactifs qui aident à la fabrication des médicaments ou à leurs utilisations comme pommade ou huile pour le traitement. Parmi ces herbes, nous avons choisi le thym dans notre étude en raison de sa richesse en molécules anti-oxydantes telles que les polyphénols qui sont des composés naturels largement répandus dans le règne végétal, qui ont une importance croissante grâce à leur rôle d'antioxydants naturels (**Djeddi *et al.* , 2015**).

III .2. Présentation de la famille des *Lamiacées*

La famille des *lamiacées* est l'une des familles les plus utilisées comme source mondiale d'épices et d'extrait à fort pouvoir antimicrobien, antifongique, anti-inflammatoire et antioxydant. (Gherman *et al.*, 2000; Djeddi *et al.*, 2015).

Cette famille comprend près de 6700 espèces regroupées dans environ 250 genres. (Miller *et al.*, 2006).

Un très grand nombre de genres de la famille des Lamiacées sont des source riches en terpénoïdes, flavonoïdes, iridoïdes glycosylés et composés phénoliques. (Naghibi *et al.*, 2005).

III.3. Le genre *Thymus*

Ce genre comprend près de 300 à 400 espèces. Les premiers travaux sur le thym datent de 1924 où Ronniger¹ a étudié des populations britanniques de *Thymus* qu'il a divisées en un très grand nombre de micro-espèces. (Kabouche., 2005).

3.1. Origine du nom

Le mot «thym» provient du terme grec «Thymos» qui signifie «fumée» ,D'autres, enfin, font dériver le mot du grec *Thumus*, qui signifie «courage» (<http://www.passeportsante.net>).

3.2. Historique de l'utilisation du thym en phytothérapie

Présente sur l'ensemble du bassin méditerranéen, la plante est utilisée depuis la très haute Antiquité, déjà à Sumer il y a 5 000 ans ou en Egypte afin d'embaumer les morts. Il est employé en Grèce ancienne afin de purifier l'air. De par ses origines mythologiques, il y symbolise aussi le courage. C'est surtout à partir du Moyen Age que ses vertus médicinales commencent à être reconnues, notamment pour lutter contre les épidémies, principalement de lèpre ou de peste. A partir du XVIe siècle, il est signalé dans les traités de médecine pour traiter une large variété d'affections. Il faudra attendre le XIXe siècle toutefois pour que ses composants actifs soient répertoriés, le thym servant au siècle précédent surtout à des fins aromatiques. (<http://www.doctissimo.fr>).

3.3. Distribution géographique:

Dans le monde: il existe près de 350 espèces de thym réparties entre l'Europe, l'Asie de l'ouest et la méditerranée. C'est un genre très répandu dans le nord ouest africain (Maroc,

Algérie, Tunisie et Libye), il pousse également sur les montagnes d’Ethiopie et d’Arabie du sud ouest en passant par la péninsule du Sinaï en Egypte (**Mebarki., 2010**).

En Algérie: Le thym, communément appelé ‘Zaatar’ en Algérie (**Kabouche. et al. 2005; Miura et al, 2002**) est caractérisé par une grande extension: il pousse dans les montagnes et sur le littoral (**Hilan et al. 2010**).

Le thym comprend plusieurs espèces botaniques réparties sur tout le littoral et même dans les régions internes jusqu’aux zones arides sa répartition géographique en Algérie, est représentée dans le Tableau 02 (**Mebarki., 2010**).



Figure09: *Tymus numidicus* Poiret (**Kabouche., 2005**).

Tableau 01: Répartition géographique en Algérie (**Mebarki., 2010**)

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Espèces	Découverte par	Localisation	Nom local
<i>Thymus capitatus</i>	Hoffman et Link	Rare dans la région de Tlemcen	Zaâteur
<i>Thymus fontanesii</i>	Boiss et Reuter	Commun dans le Tell, Endémique Est Algérie-Tunisie	Zaâteur
<i>Thymus commutatus</i>	Battandier	Endémique Oran	-
<i>Thymus numidicus</i>	Poiret	Assez rare dans le sous secteur de l'atlas tellien ; la grande et la petite Kabylie ; de Skikda à la frontière tunisienne et tell constantinois	Tizaâtar
<i>Thymus guyonii</i>	Noé	Rare dans le sous secteur des hauts plateaux algérois, oranais et constantinois	-
<i>Thymus lancéolatus</i>	Desfontaine	Rare dans le secteur de l'atlas tellien (Terni de Médéa BENCHICAO) et dans le sous secteur des hauts plateaux algérois, oranais (Tiaret) et constantinois.	Zaâteur
<i>Thymus pallidus</i>	Coss	Très rare dans le sous secteur de l'atlas saharien et constantinois	Tizerdite
<i>Thymus hirtus</i>	Willd	Commun sauf sur le littoral.	Djertil hamrya
<i>Thymus glandulosus</i>	Lag	Très rare dans le sous secteur des hauts plateaux algérois	-
<i>Thymus algériensis</i>	Boiss et Reuter	Très commun dans le sous secteur des hauts plateaux algérois et oranais	Djertil Zaitra
<i>Thymus munbyanus</i>	Boiss et Reuter	Endémique dans le secteur nord algérois	Djertil

3.4. Classification de chimiotypes des thyms

La classification et la reconnaissance des thyms sont très complexes. Cent variétés sont actuellement connues, ils s'hybrident assez facilement et certaines espèces ne se différencient que par la variation de l'HE ou par la couleur des fleurs, la forme des feuilles et l'odeur, englobe sept grandes variétés (chimiotypes) de Thymus: Thymol, Linalol, Thujanol, Carvacrol, Géraniol, Alpha terpinéol et Paracymène

- **Chimiotype thymol:** on le retrouve dans tous les types de sols où le thym peut évoluer, des sols extrêmement chauds et secs aux sols plus humides, particulièrement remarquable dans toutes les maladies infectieuses, les troubles broncho-pulmonaires, les diarrhées infectieuses et les grosses fatigues, c'est également un puissant désinfectant aérien.
- **Chimiotype Linalol :** réputé chasser les parasites intestinaux, les infections génitales, les vaginites et les mycoses, c'est un tonique utérin.
- **Chimiotype Thujanol :** une autre variété médicinale majeure, en particulier pour tout ce qui concerne les problèmes immunitaires (antivirales, antibactériens, antifongiques...) mais aussi et surtout pour les problèmes hépatiques, liés donc au foie et à la vésicule biliaire.
- **Chimiotype géraniol:** est, quand-à lui, moins efficace pour l'immunité, mais plus adapté aux jeunes enfants et pour les problèmes de peau.
- **Chimiotype Paracymène:** plus connu pour son action sur les douleurs ostéopathiques, l'arthrose, les rhumatismes, les névralgies diverses comme les névralgies dentaires.
- **Chimiotype Saturéoïde (à bornéol):** est particulièrement puissant pour les troubles immunitaires, c'est un antibactérien à très large spectre, d'ailleurs en aromathérapie le thym Saturéoïde est considéré comme une huile essentielle majeure et comme un puissant tonique général, ayant une action aphrodisiaque lié à sa tonicité, et très efficace pour tout ce qui concerne les troubles respiratoires.
- **Chimiotype Serpolet** (qui n'est pas du *Thymus vulgaris*): parmi les autres variétés de thym, il existe le Serpolet (*Thymus serpyllum*), particulièrement efficace pour les maux de gorge, la toux et comme neurotonique (**Hilan et al. 2010; Ginseng, 2013**).

Les types γ - terpinène et ρ - cymène sont deux précurseurs de la biosynthèse végétale du thymol et du carvacrol. Les groupements thymol et carvacrol sont installés sur des sols rouges,

argileux, plus ou moins caillouteux, peu profonds et sont physiologiquement les plus secs de la région (Hilan *et al.* 2010).

3.5. Principes actifs du *Thym*

Les acides phénoliques: acide caféique, acide rosmarinique (Zeghad., 2009).

Les flavonoïdes: hespéridine, eriotrécine, narirutine (Zeghad., 2009), Lutéoline (Bazytko et Strzelecka., 2007).

Les polyphénols: tannin (Zeghad., 2009).

3.6. Propriétés thérapeutiques de cette plante

- Le thym utilisé principalement dans le domaine médical pour ses propriétés antiseptique, antispasmodique et antitussive (Ben El Hadj *et al.*, 2014).
- Le thym est la plante médicinale la plus utilisée en médecine traditionnelle algérienne comme expectorant, stomachique, carminatif et diurétique. Il est aussi utilisé comme condiment, En usage cosmétique (parfums, soins de beauté) (Kabouche., 2005).

Indiqué en cas d'infections respiratoires telles que la bronchite, la grippe, la toux et les maux de gorge. Ainsi, il est possible de l'employer dans un diffuseur de parfum pour désinfecter la chambre d'un malade (Ginseng., 2013).

- L'huile essentielle de thym possède une activité antifongique (Ruberto *et al.*, 1993) et caractérisée par un fort potentiel antimicrobien (Cosentino *et al.*, 1999).
- Effet antioxydant (Economou *et al.*, 1991), liés principalement à la présence de composés phénoliques en grandes proportions dans cette huile essentielle. Le thymol, le carvacrol et le p-cymène-2, 3-diol isolé à partir de l'huile essentielle du thym confirment également cette activité antioxydant (Ternes *et al.*, 1995).

III. 4. *Thymus numidicus*

Thymus numidicus Poiret. (Lamiacées) est une plante largement utilisée en médecine traditionnelle algérienne pour ses propriétés thérapeutiques (Djeddi *et al.*., 2015).

Noms vernaculaires:

- **En Français:**
 - Thym (Mebarki., 2010).
- **En Arabe:**
 - Tizaâtarte (Mebarki., 2010).
 - Zaatar (Kabouche *et al.*, 2005).

Nom scientifique:

Thymus numidicus (Mebarki., 2010).

4.1. Place dans la systématique

Tableau 02: Place dans la systématique (Mebarki., 2010)

Règne	Plante
Division	Spermaphytes
Subdivision	Angiospermes
Classe	Dicotylédone
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiacées
Genre	<i>Thymus</i>
Espèces	<i>numidicus</i> Poiret

4.2. Description botanique

C'est un très petit arbuste, haut, de cinq à six pousses au plus, dont les racines font grêles, ses branches font chargées presque dès leurs base de rameaux nombreux, épars, presque'opposés, étalés, un peu anguleux, droit, légèrement pubescents à leur partie supérieure, garnis de feuilles opposées, presque sessiles, plus longues que les entre-nœuds très ouvertes, étroites, linéaires, très entières, glabres à leurs deux faces, rétrécis à leur base, aigues à leurs sommet, longues de quatre à cinq lignes, larges d'un peu plus d'une demi-ligne.

Les fleurs font réunies à l'extrémité des rameaux en épis courts, capité, garnis de bractées ovales, lancéolées, aigues, élargies à leur base, ciliées, ponctuées, le calice très velu coloré, à cinq dents sétacées, fortement ciliées de longs poils blanchâtres, la corolle petite, de couleur rose ou un peu purpurine, les étamines plus longues que la corolle, les anthères un peu globuleuses, à deux loges, le style presque de la même longueur que les étamines, deux stigmates aigus (**Benayache., 2013**).

Assez rare : dans le sous secteur de l'atlas tellien, la grande et la petite Kabylie de Skikda à la frontière tunisienne, Tell constantinois. Il existe en Algérie et en Tunisie (Mebarki., 2010).

4.3. Composition de l'huile essentielle du *Tymus numidicus*

40 composants, représentant 99.7% de l'huile essentielle du *Tymus numidicus*, ont été identifiés. Cette huile est majoritairement composée de thymol (68.2 %), carvacrol (16.9%) et de Linalol (11.5%).

L'huile essentielle du *T. numidicus*, présente les plus hauts pourcentages en thymol+carvacrol (68.2+16.9%), jamais observés, dans une huile essentielle d'espèce *Thymus* (**Kabouche et al, 2005**)

4.4. Propriétés thérapeutiques de cette plante

- L'huile essentielle de *Thymus numidicus* possède une activité antibactérienne (**Zeghib et al, 2013**).
- Les extraits méthanolique et méthanol-eau ont une très grande activité de piégeage des radicaux libres du DPPH et du peroxyde d'hydrogène (**DJEDDI et al, 2015**).
- Utilisé principalement dans le domaine médical pour ses propriétés antitussives, anthelminthique, antifongique, anti-inflammatoire et diurétique, carminatif, analgésique, Antispasmodique et antibroncholitique (**Benkiniouar et al, 2010**).
- Insecticide (**Kabouche et al., 2005**).

Méthodologie

I. Matériels

Le but de notre travail est d'étudier et d'évaluer l'effet d'une plante médicinale ; le *Thymus numidicus* sur le poids corporel et le poids relatif des organes chez des souris mâles *Mus musculus* rendus diabétiques suite à une injection de l'Alloxane.

1.1. Matériel végétal

Les échantillons de la partie aérienne (tiges, feuilles et fleurs) de *T. numidicus* Poiret ont été récoltés au mois de février dans la région de Constantine (Est de l'Algérie). Les feuilles ont été nettoyées, lavées avec de l'eau du robinet et séchées à l'ombre. Elles ont été ensuite stockées dans des sacs propres.



Figure10 : Illustration de la plante de *Thymus numidicus* Poiret.

1.2. Extraction de l'huile essentielle de *Thymus numidicus*

L'extraction de l'huile essentielle est effectuée au niveau du laboratoire de toxicologie laboratoire , département de biologie appliquée

dans un appareil de type Clevenger (figure 11), Environ 40 g des feuilles de thym secs ont été mélangé avec 480 ml d'eau distillée, l'ensemble est ensuite porté à ébullition dans un ballon à trois cols ou fiole d'un litre d'une colonne de 60 cm de longueur reliée à un réfrigérant (Benckroun *et al.* 2012)..

Les vapeurs chargées d'huile et qui traversent le réfrigérant, se condensent et chutent dans une ampoule a décanter. L'eau et l'huile se séparent par différence de densité (**Benchekroun *et al* 2012 ;Mohammedi, 2006**). L'extraction a durée 3 heures. L'huile obtenue est ensuite conservée dans un réfrigérateur a une température de 4°C, dans des flacons en verre emballes avec du papier aluminium.

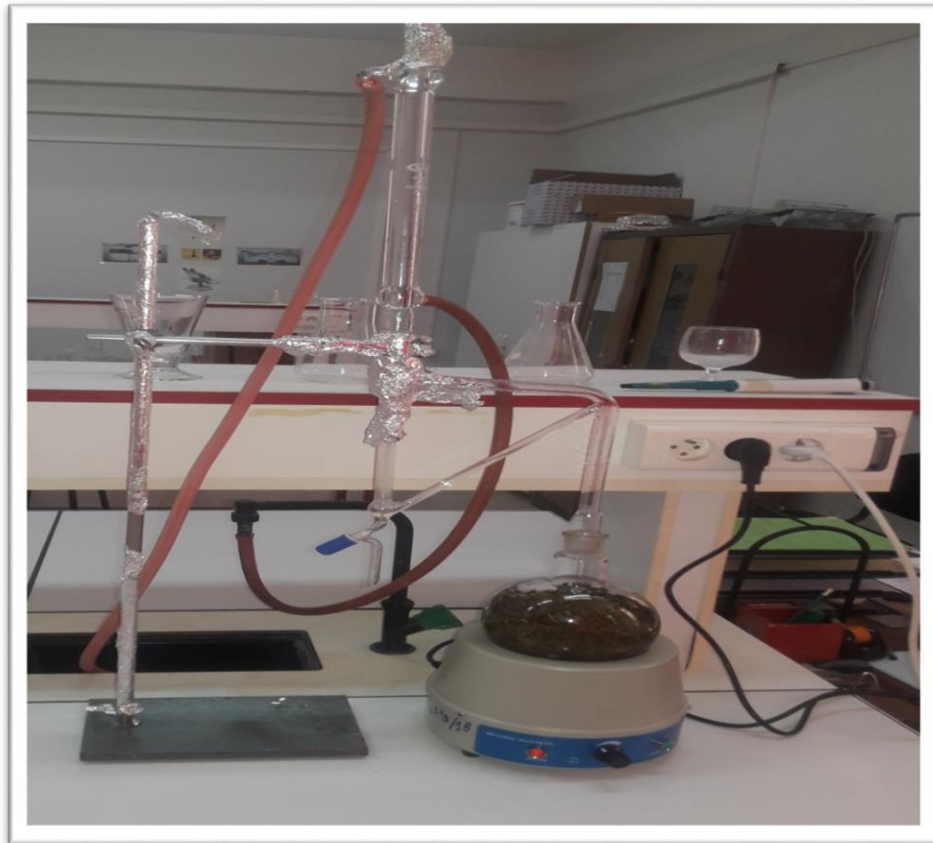


Figure 11: Montage de l'hydrodistillateur de type Clevenger.

1.3. Calcul du rendement d'extraction

Selon la norme AFNOR (1986), le rendement en huile essentielle est défini comme étant le rapport entre la masse de l'huile essentielle obtenue et la masse de la matière végétale utilisée. Le rendement exprimé en pourcentage est calculé par la formule suivante:

Ou :

$$\text{RHE}(\%) = \text{M1} / \text{M2} \times 100$$

RHE : rendement en huile essentielle ;

M1 : masse de l'huile essentielle obtenue en g;

M2 : masse du thym en g.

2. Animaux

Les animaux utilisés dans cette expérience sont des souris mâles *Mus musculus* de la souche BALB/C, en nombre de 28 souris provenant de l'institut pasteur, âgés de 02 à 03 semaines d'un poids vif moyen de 30.5g. Ce sont des mammifères de l'ordre des rongeurs. Largement utilisés dans divers domaines de la recherche (**Tableau 4**).

Tableau 03: Classification des souris (Orsini *et al*, 1983).

Règne	Animale
Embranchement	Vertébrés
Classe	Mammifère
Ordre	Rongeurs
Sous-ordre	Myomorphes
Famille	Muridés
Genre	<i>Mus</i>
Espèce	<i>Mus musculus</i>
Nom	Souris



Figure 12: Souris blanches mâles.

2.1. Conditions de l'élevage

Ces souris ont été soumises à une période d'adaptation de 15 jours, aux conditions de l'animalerie ; à une température de $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ et une photopériode naturelle. Étaient mis dans des cages spéciales à souris /hamsters, celles-ci sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois . Les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation, et suivie l'alimentation spécifique et l'eau était remplie dans des biberons.

3. Traitement des souris

Après une période d'adaptation de 15 jours nous avons commencé le traitement. Ces souris ont été répartir en six (04) groupes égaux à raison de 07 souris par groupe, il s'agit:

Groupe I ou Témoin sain (T)

Groupe II Traité par TN: souris ont reçu une dose de 10 mg/kg/j de l'huile essentielle de *Thymus numidicus* par voie oral pendant 15jours

Groupe III: souris (D) ont reçu une dose unique d'alloxane, à 150 mg/kg par injection intra péritonéale (**Rotruck et al, 1973**).

Groupe IV: souris (DTN). ont reçu une injection intra péritonéale d'alloxane à une dose unique de 150mg/kg (**Rotruck et al, 1973**), puis un traitement par le TN à une dose de 10mg/kg/j par voie oral pendant 21 jours



Figure 13: Traitement des souris

4. Sacrifices et prélèvements d'organes

Les animaux sacrifiés ont été pesés puis disséqués pour le prélèvement des organes : foie, cœur, poumons, et reins



Figure 14 : Sacrifices des souris



Figure 15: Prélèvement d'organe.

Après la dissection, les organes ont été prélevés, rincer avec de l'eau physiologique. La Figure 16 schématise les différentes étapes du protocole expérimental suivi.

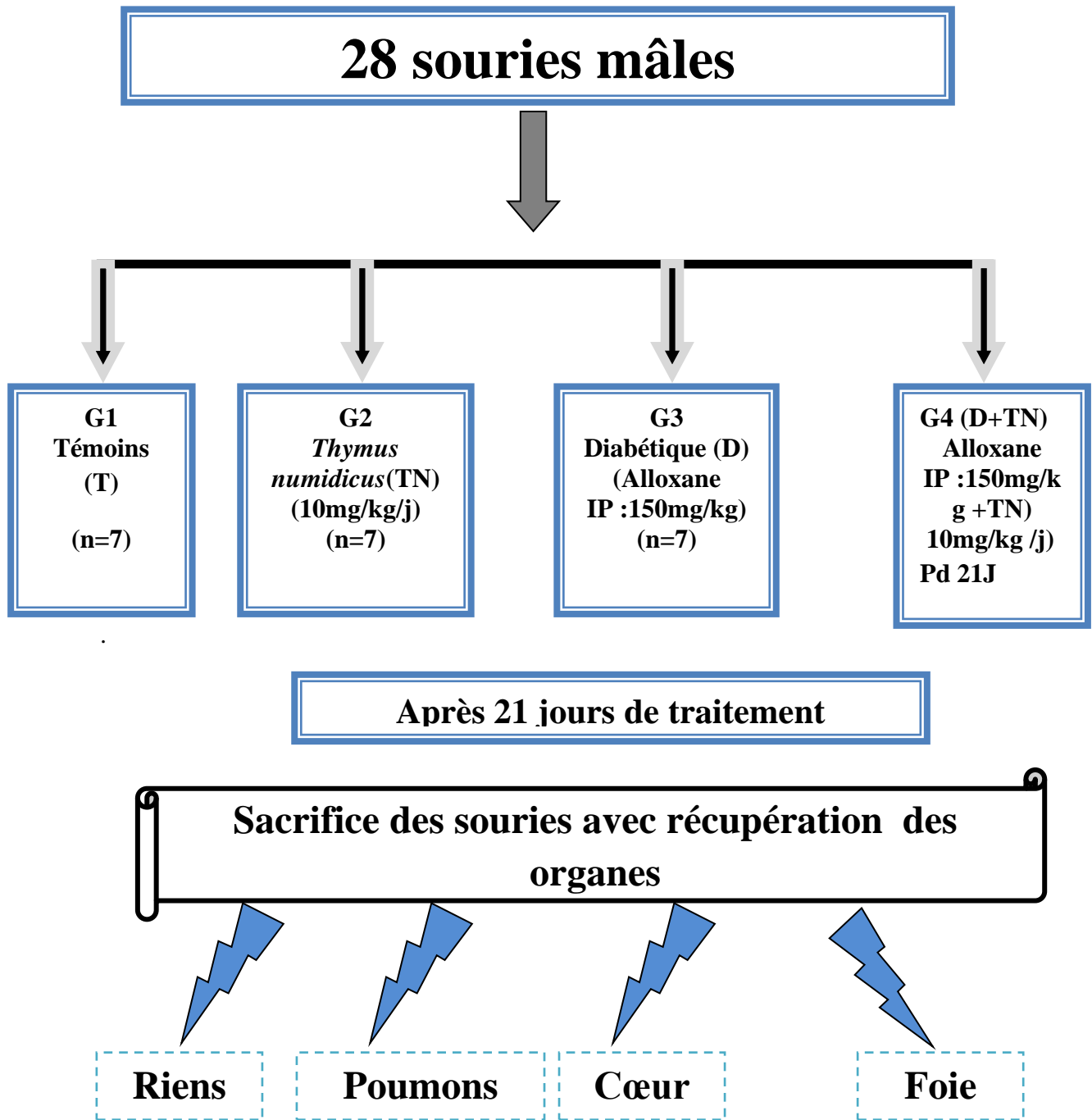


Figure 16: Schéma récapitulatif de protocole expérimental

5. Etude du poids corporel

Mesure quotidienne du poids des souris des quatre groupes pendant 25 jours (avant l'injection de l'alloxane, 21 jours de traitement et le jour du sacrifice des animaux).

6. Etude du poids relatif des organes

Après le sacrifice des animaux nous avons procédé a une mesure du poids corporel et du poids de chaque organe des souris des quatre groupes pour faire le calcul du poids relatif des organes selon la formule suivante:

$$\text{PR (g/100g de poids corporel)} = \text{poids de l'organe} \times 100 / \text{poids corporel}$$

7. Etude statistique

- Ces calculs ont été effectués à l'aide du logiciel MINITAB d'analyse et de traitement statistique des données (Version17)
- Les résultats sont représentés sous la forme : moyenne \pm écart type moyenne, et les différences ont été considérées significatives à $P \leq 0.05$.
- Nous avons déterminé, grâce aux statistiques élémentaires; les paramètres statistiques pour chaque groupe . Les données ont été analysées par l'analyse de la variance à un critère de classification (ANOVA).
- A l'aide du test t du Sudent, nous avons comparé les moyennes deux à deux des différents lots.

Résultats

Resultats

A. Étude du poids corporel et poids relatif des organes

L'étude du poids corporel montre une augmentation très hautement significative du poids final comparé au poids initial pour les groupes T, TN et D alors que cette augmentation est significative pour le groupe DTN (tableau 04, figure 17A).

Tableau 04 : Variation du poids corporel et du poids relatif des organes (g/100g du poids corporel) chez les souris témoins et traités après 21 jours de traitement.

Paramètres	T (n=7)	TN (n=7)	D (n=7)	DTN (n=7)
Poids initial (g)	27,88±3,79	29,57±1,71	31,00±1,41	27,75±2,21
Poids final (g)	31,88±3,04***	33,14±1,77***	37,00±1,41***	30,25±1,70 *
Gain du poids (g)	4	3.57	6 ^{a**c**}	2.5 ^{b**}
Poids relatif du Foie (%)	8,58±0,59	8,74±0,52 ^{c**}	6,30±1,41 ^{abd**}	8,75±0,41 ^{c**}
Poids relatif des reins (%)	2,86±0,10	2,58±0,47	2,25±0,08 ^{ad**}	2,82±0,27 ^{c**}
PR des Poumons (%)	0,91±0,16	0,94±0,20	0,88±0,34	1,06±0,26
PR du Cœur (%)	0,93±0,15	0,83±0,17	0,98±0,49	0,96±0,11

a : comparaison avec le groupe Témoin, b : comparaison avec le groupe TN, c : comparaison avec le groupe D et d : comparaison avec le groupe DTN.

P : seuil de signification ; * : Différence significative (P ≤0,05), ** : Différence hautement significative (p≤0.01), *** : Différence très hautement significative (P ≤0,001).

A.1.Poids corporel

En mesurant ce paramètre, nous voulions savoir est ce que le *Thymus numidicus* à un effet sur l'évolution du poids corporel des sujets sains et des sujets traités par l'alloxane :

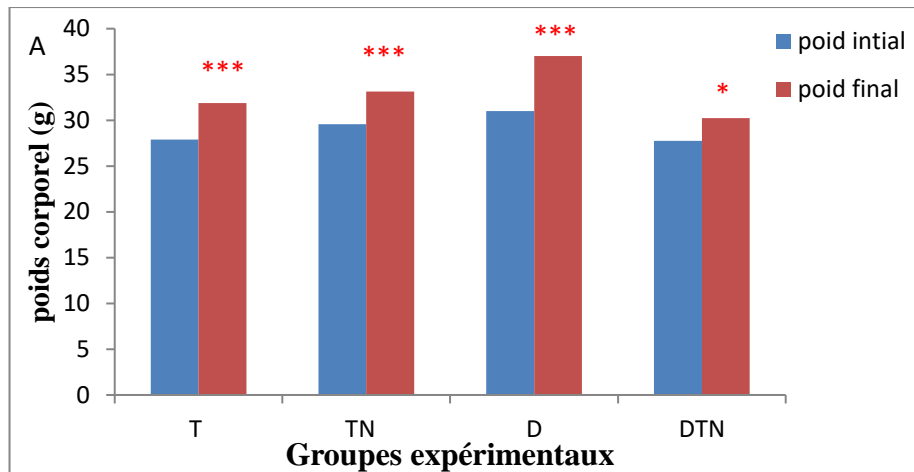


Figure 17.A. : Evolution du poids corporel des souris témoins et des souris traitées

pendant 21 jours du traitement

B Etude comparative du gain du poids corporel chez les groupes traités

Nos résultats montrent une augmentation hautement significative ($P = 0,002$) du poids corporel des souris de groupes diabétiques (D) comparé au groupe témoin (T), le groupe (TN) et le groupe diabétiques traités (DTN). (Figure 17 B).

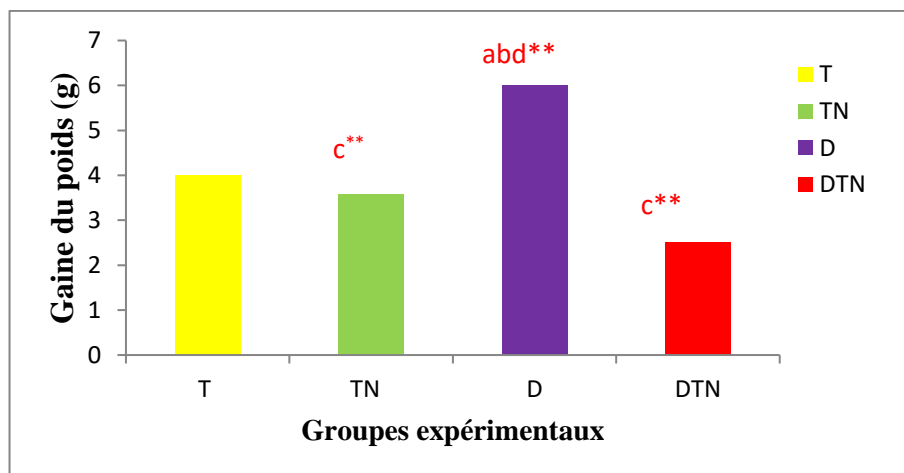


Figure 17.B. : comparaison du gain du poids corporel des souris composant les différents groupes après 21 jours de traitement.

A.2.Poids relatif du foie

Les résultats obtenus (Tab04, Fig 18) montrent qu'il y a une diminution hautement significative (0.005) du poids relatif du foie chez les souris du groupe diabétique comparées aux témoins, D et DTN..

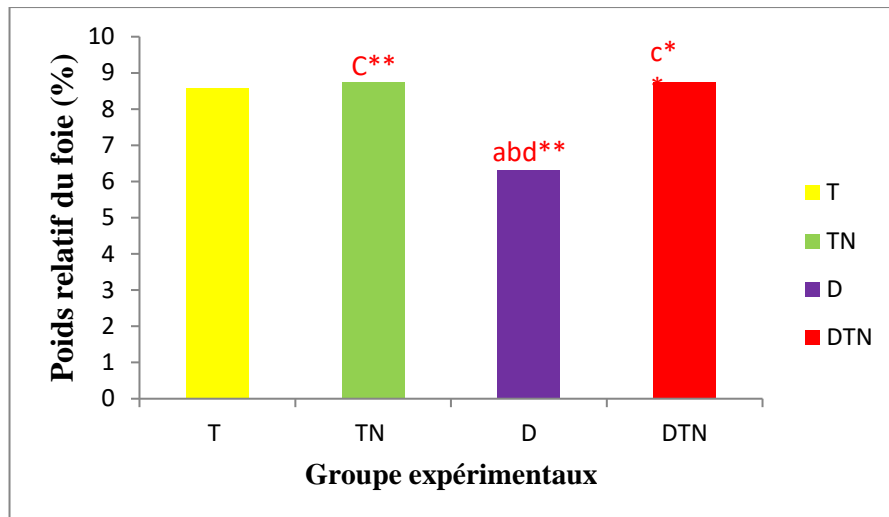


Figure 18: Evolution du poids relatif du foie (%) chez le lot témoin et les lots traités pendant 21 jours de traitement.

B. Étude poids relatif des reins

Les résultats obtenus (Tab04, Fig 19) montrent qu'il y a une diminution hautement significative ($P=0,004$) du poids relatif des reins chez le groupe diabétique (D) par rapport aux groupes témoin (T) et diabétiques traités par le thymus (DTN).

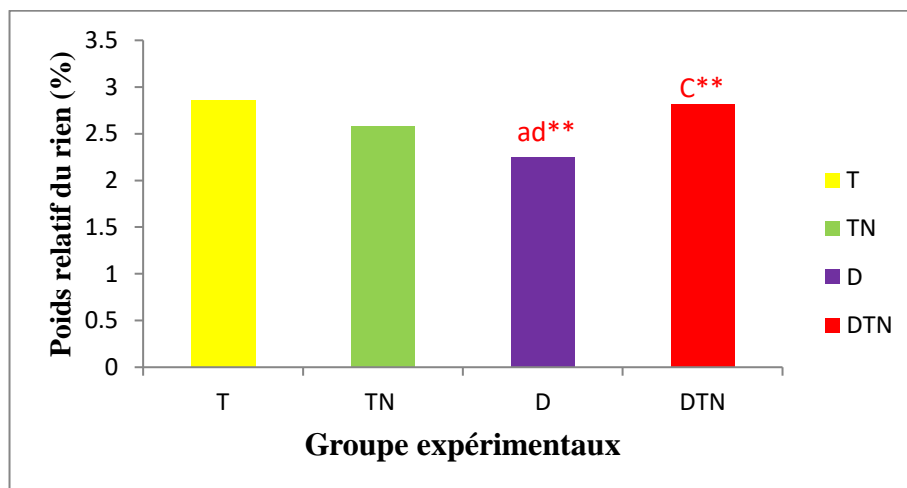


Figure 19: Evolution du poids relatif des reins (%) chez les souris témoins et traités après 21 jours de traitement.

C. Étude poids relatif des poumons

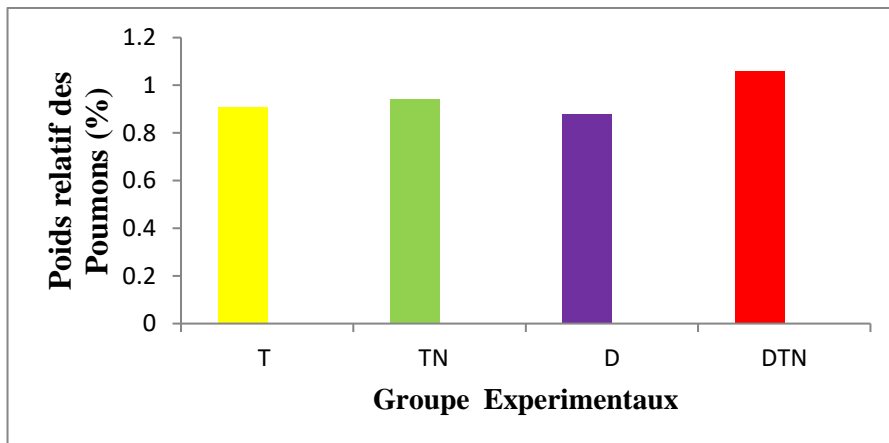


Figure 20: Evolution du poids relatif des poumons (%) chez les souris témoins et traités après 21jour de traitement.

Les résultats obtenus (Tab04, Fig 20) ne montrent aucune différence significative du poids relatif des poumon chez les groupes traités

D. Étude poids relatif du Cœur

D’après les résultats obtenus (Tab04, Fig 21) aucune différence significative du poids relatif du cœur n’a été enregistrée chez les groupes étudiés .

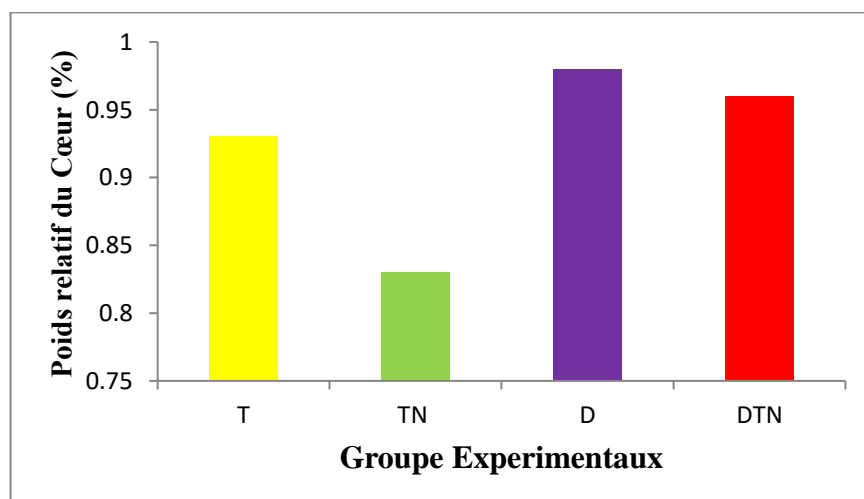


Figure 21: Evolution du poids relatif des cœurs (%) chez les souris témoins et traités après 21jour de traitement

Discussion

Discussion

Plusieurs recherches s'orientent vers le concept du stress oxydatif parfois appelé stress oxydant, qui se définit comme suite :

un déséquilibre de la balance oxydants-antioxydants en faveur des oxydants. (**Atamer et al., 2008**). Il se développe lorsque les radicaux libres, sont produits plus rapidement qu'ils ne peuvent être neutralisés par l'organisme, contribue le début ou le développement de plusieurs maladies telles que le diabète et pour comprendre la stratégie du diabète en utiliser le diabète expérimental induit par l'alloxane qui génère des EROs et conduisant à un état du stress oxydatif (**Grankvist et al., 1981**).

Au cours de diabète la génération des radicaux libres via multiples voies : auto-oxydation de glucose, glycation non enzymatique, la voie des polyols et la réduction de la défense anti-oxydante (**Bonnefont-Rousselot et al., 2000 ;Sharma et al., 2000**)

L'huile essentielle du *T. numidicus* contenir de 40 composants, 99.7% ont été identifiés .Cette huile est majoritairement composée de thymol (68.2 %), carvacrol (16.9%) et de Linalol (11.5%). (**Kabouche et al, 2005**)

L'huile essentielle du *T. numidicus*, présente les plus hauts pourcentages en thymol+carvacrol (68.2+16.9%), jamais observés, dans une huile essentielle d'espèce *Thymus* (**Kabouche et al, 2005**)

une très grande activité de piégeage des radicaux libres du DPPH et du peroxyde d'hydrogène (**Djeddi et al, 2015**).

Effet du *Thymus numidicus* sur le poids corporel .

D'après les résultats obtenus, nous avons enregistré et remarqué une augmentation très hautement significative du poids corporel des souris traitées par l'alloxane par rapport aux témoins, Cet effet peut être retourné à l'augmentation de l'anabolisme, plus particulièrement des lipides. Ces résultats sont similaires à ceux publiés par (**Benkhedir ,2016**) .

L'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral. Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal des acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides ; et dans le cas du diabète gras L'insulinorésistance musculaire serait responsable d'un hyperinsulinisme qui favoriserait l'obésité androïde. Mais d'autres pensent que le trouble primitif siège au niveau du tissu adipeux avec une hypersensibilité à l'insuline responsable du développement de l'obésité androïde, le muscle étant secondairement victime de l'excès de production d'acides gras libres (**Fagot et al., 2010**).

Tandis que les souris traitées par le *Thymus numidicus* ont subi une augmentation très hautement significative du poids corporel comparées aux souris témoins saines. Cette augmentation peut être expliquée par la stimulation de l'appétit des animaux par l'huile résultante d'une forte consommation alimentaire., ce qui en accord avec les constatations de (Necib ,2016)

En revanche, le traitement des souris alloxaniques par l'huile essentielle de *Thymus numidicus* présentent une évolution normale du poids corporel par comparaison avec le témoin ceci peut être expliqué par la richesse du *Thymus numidicus* en flavonoïdes, contre les effets oxydants de l'alloxane ce qui en accord avec le résultat obtenus par (Zidi, 2009).

Effet de l'Alloxane et du *Thymus numidicus* sur le poids relatif des organes :

Effet de l'Alloxane et du *Thymus numidicus* sur Poids relatif du Foie :

La diminution du poids relatif du foie indique la dégradation des cellules hépatiques, après l'injection de l'alloxane, ce qui en accord avec les travaux de (Anne, 1954) sur le foie de cobaye.

La restauration du poids relatif du foie des souris alloxaniques après le traitement par l'huile essentielle du *Thymus numidicus* est due à l'effet protecteur du *Thymus numédicus* contre les effets indésirables de l'alloxane. Ceci est confirmé par les travaux de (Zidi , 2009).

Effet de l'Alloxane et du *Thymus numidicus* sur Poids relatif du Rein :

Nous avons remarqué une diminution très hautement significative poids relatif du Reins chez les souris alloxaniques . Cette diminution du poids indique que le diabète cause d'insuffisance renale (Derveaux et al, 2015).

Le traitement par le *Thymus numidicus* des souris alloxaniques a restaurer le poids relatif des reins Ce qui en accord avec les résultats de : (Necib ,2016).

Effet de l'Alloxane et du *Thymus numidicus* sur Poids relatif du cœur

Cette étude montre un différences significative du poids relatif des cœur chez les souris diabtique non traite compares au temoin et les souris diabtique traite , ce qui en accord avec l'étude réalisée par (Boussekine ;2014). Par contre nous avons remarqué aucun effet sur le poids relatif du cœur .

Effet de l'Alloxane et du *Thymus numidicus* sur Poids relatif du poumon

Cette étude remarque aucune différence du poids relatif des poumon entre les groupes traités

Conclusions

Conclusion

Dans ce travail nous avons concentré sur l'étude de l'effet d'une huile essentielle du *Thymus numidicus* sur l'évolution du poids corporel et du poids relatif des organes « foie, reins, cœur et poumons », chez un modèle animal ; des souris mâles rendus diabétiques suite à une injection d'Alloxane à 150 g/kg dose unique

A la lumière des résultats obtenus, on peut conclure que :

Le traitement par l'huile essentielle du *Tymus numidicus* pendant 21 jours, améliore l'évolution du poids corporel des souris diabétiques.

Le *Tymus numidicus* confère une protection du foie et des reins des dégâts radicalaires qui peuvent être causés suite à l'injection de l'alloxane (hypotrophie d'organe)

En terme de perspectives et afin de compléter et d'approfondir la présente étude, il serait intéressant de faire :

- Un isolement et une identification, de différents composés bioactifs présents dans l'huile essentielle de la plante.
- Une évaluation de l'effet biologique de chaque composant sur les différents systèmes biologiques au cours de diabète.
- Une étude des activités biologiques de cette huile sur d'autres modèles biologiques ; bactéries champignon, moustiques.....

Références bibliographiques

Referance bibliographie

- 1- ADA (merican Diabetes Association). (2010).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*.vol 31 (1), S55.

- 2-Ahmed Kabouche.**Etude phytochimique de plantes médecinales appartenant à la famille des Lamiaceae. Université Mentouri-Constantine, **2005**. P 277

- 3-AndersonH., R and StittA.,W.** Induction of alloxan / streptozotocin diabetes in dogs: a revised experimental technique *.Lab. Anim;* 27.**1993**. 281-285

- 4-Anne M. 1954.** Actions de l'intoxication alloxanique sur le foie de cobaye. institut d'histologie et d'embryologie de l'université de genève. *Anim. 22:* 2841-2842.

- 5-Assefa, F., Seifu, D., & Makonnen, E. (2016).** Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activities of ethanol extract of *Ajuga remota* Benth (Harmegusa) leaves in streptozotocin induced diabetic rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*.vol.11(2),22- 23 p

- 6--Atamer A, Bilici A, Yenice N, Selek S, Ilhan N & Atamer Y.**The importance of paraoxonase 1 activity, nitric oxide and lipid peroxidation in hepatosteatosis. *J Int Med Res* 36.**2008**. 771-776

- 7-Bazylko A., et Strzelecka H.** A HPTLC densitometric determination of luteolin in *Thymus vulgaris* and its extracts *Fitotherapia*.78.**2007**. 391-395

- 8-Beaudeau JL., Delattre J., Bonnefont-Rousselot.** Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC éditions *médicales internationales Paris* .**2005**.1 - 405.

- 9-BENAYACHE Feryal.** Etude phytochimique et biologique del'espèce *Thymus numidicus* Poiret. Université Constantine 1 Faculte Des Sciences Exactes.**2013**.p 59

- 10- Benchekroun H K., Ghanmi M., Satrani B., Aafi A. & Chaouch A. 2012.** Activité antimicrobienne des huiles essentielles d'*Artemisia salmantica*, plante endémique du Maroc. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*. 81:4-21.
- 11- Ben El Hadj Imen Ali., Radhia Bahri, Maher Chaouachi., Mohamed Boussaïd., Fethia Harzallah-Skhirib.** Phenolic content, antioxidant and allelopathic activities of various extracts of *Thymus numidicus* Poir. *Organs. Industrial Crops and Products* .62.2014.188–195.
- 12- Benkinouar R., Touil A., Zaidi F., Rhouati S., Chosson E., Seguin E et al. 2010.** *J.Soc Alger Chim* 20(1) :11-15.
- 13- Benkhedir Abdelkarim** contribution a l'étude de l'effet du *tymus numidicus* sur l'hépatotoxicité induit par l'alloxane chez la souris. **2016 p 46.**
- 14- Bonnefont-Rousselot D., Therond P., Delattre J. 2003.** Radicaux libres et antioxydants. P : 65.
- 15- Boussekine Samira** .Contribution a l'étude de l'effet du sélénium sur le mécanisme biochimique chez le diabète expérimental. Université Badji Mokhtar. **2014.**
- 16- Clémentine Poisson.** Role du stress oxydant au niveau hépatique et rénale dans la toxicité de l'uranium après exposition chronique . UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11 .2013.P 121,133.
- 17- Cosentino S., Palmas F.** In vitro antimicrobial activity and chemical composition of Sardinian *Thymus* essential oils. *Letters in Applied Microbiology*, 29.1999.130— 135
- 18- Deby-dupont G., Deby C., Lamy M. 2002.** Données actuelles sur la toxicité de l'oxygène. *Réanimation*. 11: 28-39.
- 19- Defraigne J.O. , J. Pincemail.** Stress oxydant et antioxydants: mythes et réalités. *Rev Med Liege* . 62 : 4.2007.1-10.
- 20- Delattre Jacques., et al. 2003.** Biochimie pathologique des Aspects moléculaire et cellulaire. P:61.

21-Derveaux, A. ; Verlet, E. ; Leroy, C. ; Douillard, C. ; Bichet, D. ; Vantyghem, M.C. Un diabète insipide peut en cacher un autre ! À propos d'un cas de diabète insipide néphrogénique. *Annales d'Endocrinologie*, September 2015, Vol.76(4), pp.386-387

22-Devasagayam, T.P.A., Tilak, J.C., Boloor, K.K., Ketaki, S.S., Saroj, S.G., & Lele, R.D. (2004). Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospects, Japi. vol(52).796p.

23-Djeddi Samah .,Elina Yannakopoulou., Kyriakos Papadopoulos et Helen Skaltsa. Activités anti-radicalaires de l'huile essentielle et des extraits bruts de *Thymus numidicus* Poiret., Algérie. *Afrique Science* 11.2015.58 – 65

24-Du, X.L., Edelstein, D., Dimmeler, S., Ju, Q., Sui, C. and Brownlee, M. (2001)
Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest*, 108, 1341-1348.

25-Economou K. D., Oreopoulou V., Thomopoulos C. D. Antioxidant properties of some plant extract of the Labiatae family. *J Am. Chem. Soc.* 68.1991.109— 113.

26-Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jungens G. 1992. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 13:341.

27-Fagot, A., Isabelle, R., Fosse, S., Roudier, C., & Institut de veille sanitaire. (2010). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. *Maladies chroniques et traumatismes*.1p

28-Favier A. 2003. Le stress oxydant. *L'actualité Chimique*. 24: 108-115.

29-Gherman C., Culea M., and Cozar O. Comparative analysis of some active principles of herb plants by GC/MS. 53.2000.: 253-262.

30-Ginseng.2013. mr-ginseng.com/thym/.

31-Goldenberg, Ronald ; Punthakee, Zubin. Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Canadian Journal of Diabetes*, 10/2013, Vol.37, S5, pp.S369-S372.

- 32-Grankvist K., Marklund SL., Taljedal B. 1981.** CuZn-superoxide dismutase, Mn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. *Biochem.* 199: 393-398
- 33-Halliwell B.** Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp Pathol.* 70.1989. 737 - 757.
- 34-Hilan Christo., Rabiha Sfeir et Souad Aitour.** Chimiotypes de plantes Communes au liban du genre origanum et du genre micromeria (LAMIACEAE). *Lebanese Science Journal*, Vol. 12.2010.79-91.
- 35-**http://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante_medicinale/thym.htm.
- 36-**<http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments>.
- 37-Jain, S.K., McVie, R., Jaramillo, J.J. and Chen, Y. (1998).**Hyperketonemia (acetoacetate) increases the oxidizability of LDL + VLDL in Type-I diabetic patients. *Free Radic Biol Med*, 24, 175-81.
- 38-Jenkins, R. (2000).** Exercise and oxidative stress methodology : A critique. *Am.J.Clin.Nutr.*72: p 671.
- 39-Khelfi, A.B., Azzouzc, M., Abtrouna, R., Reggabic, M., & Alamira, B. (2017).** Mécanismes d'action directs mis en jeu dans les myopathies toxiques. *Annales Pharmaceutiques Françaises*.3p.
- 40-Kim, J.M., Lee, T.H., Lee, M.C., Moon, J.D., Lee, J.S., Kim, H.S., & Suh, C.H. (2002).** Endoneurial microangiopathy of sural nerve in experimental vacor-induced diabetes. *Ultrastructural pathology*, 26, 393-401. 397p
- 41-Kleniewska,P., & Pawliczak, R. (2017).** The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma.*Biomedicine & Pharmacotherapy*.101p.
- 42-Laurent Lagadic, Thierry Caquet, Jean-Claude Amiard, Francois Ramade.** biomarqueurs en écotoxicologie aspects fondamentaux. MASSON éditeur .1997. P 125.
- 43-Lenzen, S., & Panten, U.(1988).**Alloxan: history and mechanism of action. Institute of Pharmacology and Toxicology. University of Grttingen, Grttingen, FRG. 337-338p.

- 44-Léophonte , P., J.-C. Guérin., F.-X. Lebas ., F. Liard ., P. Boulanger.** Stress oxydatif et BPCO. Rôle des infections. Prévention *Médecine et maladies infectieuses* .36 .2006. 245–252.
- 45-Lepercq, J.** Diabète et grossesse : quoi de neuf pour l’obstétricien?. Médecine des maladies métaboliques, September 2007, Vol.1(3), pp.88-92.
- 46-Mebarki N.**Extraction de l’huile essentielle de thymus fontanesii et application a la formulation d’une forme médicamenteuse-antimicrobienne. Université –M’Hamed Bougara-Boumerdes.2010
- 47-Miller R. E., Mc Conville M. J. et Woodrow I. E.** Cyanogenic glycosides from the rare Australian endemic rainforest tree *Clerodendrum grayi* (Lamiaceae) *Photochemistry*.2006. 67. pp 43-51
- 48-Miroslav, R., Marko, S., & Milica, P.(2015).**Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin:The current state of the art.*Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*.5p.
- 49-Mohammedi Z. 2006.** Etude de pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et des flavonoïdes de quelques plantes de la région de Telemcen.ThèseMagister.Université Abou Bakrbelkaïd*Telemcen*.155p.
- 51-Monique, G.A., Dominique, B.R., Zohreh, A., & Daniel, J. (2003).** Espèces réactives de l’oxygène. Mécanismes biochimiques.92p.
- 52-Mootz, D., Jeffrey, G. A. (1965).** *Acta Cryst.* 19, 717- 725
- 53-Naghibi F., Mosaddegh M., Mohamed S.M. et Ghorbani A.** *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 4.2005. pp: 63-79 .
- 54- Necib Linda** Etude de l’effet du *Thymus numidicus* sur la néphrotoxicité induite par l’alloxane chez la souris.2016 p39
- 55-OMS, 2002.** Stratégie de l’ OMS pour la Médecine Traditionnelle pour 2002 – 2005 267
- 56-OMS (Organisation mondiale de la Santé). (2007).** Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l’évaluation relatives à la médecine traditionnelle. WOH/TRM/2000,1: annexe II : 31-35
- 57-Pincemail, J., Le Goff, C., Charlie, C., Gillion, P., Cheramy-Bien, J.P., Van, E.,**

- 58-Chapelle., JP & Defraigne, J.O. (2009).** Evaluation biologique du stress oxydant. *Nutrition & Endocrinologie*.20p
- 59-Poprac, P., Jomova, K., Simunkova, M., Kollar, V., Rhodes, C.C., & Valko, V. (2017).** Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*.593p
- 60-Richard, J.B., & Goldfarb, A.H. (2004).** Anaerobic Exercise and Oxidative Stress: A Review, *Can. J. Appl. Physiol.* 29(3): 245-263. Canadian Society for Exercise Physiology.246p.
- 61-Robertson RP .(2004a).** Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet cells in diabetes. *J Biol Chem* 279, 42351–42354.
- 62-Rodier, M.(2001).**Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*.vol.25 - n°2.91p.
- 63-Rotruck J., Pope A., Ganther H., Swanson A., Hafemen D., Hoekstra G., 1973.** Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science.* 179: 588-590.
- 64-Roussel A., Hininger-Favier I. 2009.** Éléments-trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer. EMC, Elsevier Masson SAS, Paris, Endocrinologie- Nutrition. 21: 213-214.
- 65-Ruberto G., Biondi D., Ciana P., Geraci .**Antimicrobial activity and chemical composition of essential oils from Sicilian aromatic plants. *Flavour and Fragrance J*, 8.**1993**. 331 —337.
- 66-Sharma A., Kharb S., Chugh S., Kakkar R. 2000.** Evaluation of oxidative stress before and after control of glycemia and after vitamin E Supplementation in diabetic patient. *Metabolism*. 49: 160-162.
- 67-sudha MJ.(2012)**study of hypoglycemic effect of murrayakoenigii leaf extract in streptozotocin induced diabetic rats. These de doctorat..Université de mangalore.
- 68-Szkudelski T. (2001).** The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol. Res* ;50: 536-546
- 69-Ternes W., Gronemeyer H., Schwarz K.** Determination of p-cymene-2,3-diol, thymol and carvacrol in different food stuffs. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, 201.**1995**. 544 - 547.

70- Véla E., Benhouhou S., Évaluation d'un nouveau point chaud de biodiversité végétale dans le Bassin méditerranéen (Afrique du Nord). *C. R. Biologies.* 2007.330: 589–605

71-Wallace C. 2008. Mitochondria as Chi. *Genetics.* 179: 727-735.

72- Wells-Knecht, K.J., Zyzak, D.V., Litchfield, J.E., Thorpe, S.R. and Baynes, J.W. (1995)
 Mechanism of autoxidative glycosylation: identification of glyoxal and arabinose as intermediates in the autoxidative modification of proteins by glucose. *Biochemistry*, 34, 3702-9.

73-Wolf, G.(2005) Mécanismes moléculaires de l'atteinte rénale d'origine diabétique. Flamarion
 Medecine-sciences université de Hambourg, Allemagne : 205-216

74-Zeghad N. Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (*Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne. Université Mentouri Constantine. **2009.** PP :7

75-Zeghib A., Laggoune S., Kabouche A., Semra Z., Smati F., Touzani R and Kabouche Z.
 Composition, antibacterial and antioxidant activity of the essential oil of *Thymus numidicus* Poiret from Constantine (Algeria). *Der Pharmacia Lettre.*6. **2013.**206-210

76-Zidi S. 2009. Contribution à l'étude de l'effet antidiabétique potentiel d'un extrait aqueux de *Crataegus azarolus* Chez des rats Wistar avec un diabète induit à l'alloxane. *J. Ethnopharmacol.* 90: 243-244

