

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère De L'enseignement Supérieur Et de La Recherche Scientifique**  
**Université Dr. Moulay Taher Saida**



**Faculté des sciences - Département de Biologie**  
**MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN**  
**BIOLOGIE**

**Option: Biochimie**

**Présenté par :**

**Melle. TERRAS Amina**

Sur le thème intitulé :

**Effet du *Cinnamomum cassia*, *Thymus vulgaris* et de la  
carnosine sur le statut oxydatif du sérum humain**

**Soutenu le : 26.06.2023.**

**Devant la commission de jury, composée de :**

<b>Nom et prénom</b>	<b>Grade</b>	<b>Etablissement</b>	<b>Qualité</b>
Mr. KAHLOULA Khaled	Prof	Université de Saida - Dr. Moulay Tahar	Président
Mme. HADJAJ Hassina	MCB	Université de Saida - Dr. Moulay Tahar	Examinatrice
Mr. BRAHMI Mostapha	MCB	Université de Saida - Dr. Moulay Tahar	Encadreur
Mr. ADLI D.E.H	MCA	Université de Saida - Dr. Moulay Tahar	Co-Encadreur

**Année Universitaire 2022-2023**

## Résumé

*Cinnamomum cassia* et *Thymus vulgaris* sont deux plantes médicinales et aromatiques utilisées depuis l'antiquité en médecine traditionnelle. Elles possèdent une variété d'activités biologiques et de multiples effets thérapeutiques. La carnosine est un dipeptide trouvé en grande quantité dans les tissus musculaires et le cerveau des mammifères chez l'homme en particulier, elle est principalement décrite pour jouer un rôle important en tant que molécule aux activités antioxydantes. Notre travail s'intéresse à l'étude du potentiel antioxydant des huiles essentielles de ces deux plantes en évaluant leur activité antioxydante ainsi que celle de la carnosine sur le sang humain (sérum) et sous l'action de concentrations croissantes en glucose.

La méthode d'hydro distillation a permis d'obtenir une huile essentielle avec un rendement d'ordre de 1.07% pour *Cinnamomum cassia* et de 0.84% pour *Thymus vulgaris*. La carnosine a amélioré l'activité enzymatique de la catalase des échantillons de sérum humain et présente la meilleure capacité antioxydante (418,06  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ) comparée à celles de *Cinnamomum cassia* (408,47  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ) et de *Thymus vulgaris* (393,35  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ).

La capacité antioxydante des huiles essentielles est étroitement liée à leur contenu phénolique quand à la carnosine ; ses effets bénéfiques sont dus à ses propriétés antioxydantes, anti-glycation avancée (AGE) et produit final de lipoxydation avancée (ALE).

**Mots clés :** *Cinnamomum cassia*, *Thymus vulgaris*, Carnosine , activités antioxydantes, sang humain, glucose.

## **Abstract :**

*Cinnamomum cassia* and *Thymus vulgaris* are two medicinal and aromatic plants used since antiquity in traditional medicine. They have a variety of biological activities and multiple therapeutic effects. *Carnosine* is a dipeptide found in large quantities in the muscle tissues and brain of mammals in humans in particular, it is mainly described to play an important role as a molecule with antioxidant activities. Our work focuses on the study of the antioxidant potential of the essential oils of these two plants by evaluating their antioxidant activity as well as that of *carnosine* on human blood (serum) and under the action of increasing concentrations of glucose.

The hydro distillation method allowed to obtain an essential oil with a yield of about 1.07% for *Cinnamomum cassia* and 0.84% for *Thymus vulgaris*. Carnosine improved the enzymatic activity of catalase in human serum samples and has the best antioxidant capacity (418.06  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ) compared to *Cinnamomum cassia* (408.47  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ) and *Thymus vulgaris* (393.35  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ).

The antioxidant capacity of essential oils is closely related to their phenolic content when *carnosine*; its beneficial effects are due to its antioxidant properties, advanced anti-glycation (AGE) and final product of advanced lipoxidation (ALE).

**Keywords:** *Cinnamomum cassia*, *Thymus vulgaris*, *Carnosine*, antioxidant activities, human blood, glucose.

## الملخص:

*Thymus vulgaris* و *Cinnamomum cassia* نبتتان طبيتان عطريتان تستخدمان منذ العصور القديمة في الطب التقليدي. تتميز بمجموعة متنوعة من الأنشطة البيولوجية وتأثيرات علاجية متعددة. Carnosine هو ثنائي البيبتيد الموجود بكميات كبيرة في الأنسجة العضلية ودمغ الثدييات خاصة عند الانسان، تؤدى دورا هاما كجزء في الأنشطة المضادة للأكسدة. يركز عملنا على دراسة العامل المضاد للأكسدة للزيوت الأساسية لهاتين النبتتين و كذا Carnosine عن طريق تقييم نشاطهم المضاد للأكسدة على دم الإنسان (المصل) تحت تأثير تراكيز متصاعدة للجلوكوز.

أتاحت طريقة التقطير المائي الحصول على زيت أساسي بنسبة 1.07% لـ *Cinnamomum cassia* و 0.84% لـ

*Thymus vulgaris*.

رفع Carnosine نشاط إنزيم الكاتالاز في عينات مصل الإنسان بأفضل قيمة مضادة للأكسدة (418.06 مول/دقيقة/مل) مقارنة بـ *Cinnamomum cassia* (408.47 مول/دقيقة/مل) و *Thymus vulgaris* (393.35 مول/دقيقة/مل).

ترتبط القدرة المضادة للأكسدة للزيوت الأساسية ارتباطاً وثيقاً بمحتواها الفينولي وبالنسبة للكارنوزين؛ آثاره المفيدة ناتجة عن خصائصه المضادة للأكسدة، المنتج النهائي المتقدم المضاد للسكر (AGE) والمنتج النهائي المتقدم للأكسدة (ALE).

**الكلمات المفتاحية:** *Cinnamomum cassia*، *Thymus vulgaris*، Carnosine، أنشطة مضادة للأكسدة، دم

الإنسان، جلوكوز.

# REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier monsieur **BRAHMI Mostapha**, mon encadreur.

Je remercie également monsieur **ADLI Djallal Eddine**, mon Co-Encadreur pour sa collaboration, son soutien inestimable et ses précieux conseils qui ont été fondamentaux pour la réalisation de cette recherche.

Je souhaite vivement remercier tous les membres du jury qui ont accepté de lire et d'évaluer ce travail, ainsi qu'à tous mes enseignants de la post-graduation.

Je remercie également les membres de ma famille, ainsi que mes collègues et amis qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont soutenue tout au long de ce parcours.

# **DEDICACE**

Je dédie ce travail :

A mes chers et respectueux parents, vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection, je vous offre ce modeste travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont vous m'avez toujours su me combler.

Puisse Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A ma famille, surtout mes chères sœurs : Imane, Khadidija et Meriem en témoignage de mon profond amour.

A mes ami(e)s et mes collègues, en témoignage de mon sincère amitié, veuillez trouver dans ce travail, mon profond hommage.

**À tous ceux qui m'aiment**

**...que j'aime**

## **Table des matières**

### **Liste des tableaux**

### **Liste des figures**

### **Liste des abréviations**

Introduction.....1

## **Synthèse bibliographique**

### Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

I.1 Le sang:.....3

I.1.1 Définition et composition :.....3

A. Les éléments figurés (cellules).....3

A.1 Les globules rouges.....3

A.2 Les globules blancs ou leucocytes.....3

A.3 Les plaquettes sanguines .....3

B. Le plasma.....4

I.1.2 Les propriétés du sang.....4

I.1.3 Les fonctions du sang :.....4

**I.2 Le sérum.....5**

I.2.1 Définition et composition.....5

I.3 Hémoglobine glyquée ( HbA1c) .....5

I.3.1 Formation .....5

I.3.2 Intérêt du dosage.....6

I.4 Le diabète.....6

I.4.1 Définition .....6

I.4.1.1 Le diabète de type1.....6

I.4.1.2 Le diabète de type2 .....7

I.4.1.3 Le diabète gestationnel.....7

I.5 Le stress oxydatif .....8

I.5.1 Les radicaux libres .....9

I.5.2 Les espèces réactives de l'oxygène .....10

I.5.3 Sources endogènes de ROS .....11

I.5.3.1 La mitochondrie .....11

I.5.3.2 Les NADPH oxydases.....12

I.5.3.3 Peroxysomes .....12

I.5.3.4 La xanthine oxydase.....	12
I.5.3.5 Le réticulum endoplasmique .....	13
I.5.4 Sources exogènes de ROS .....	13
I.6 Les cibles des dérivés actifs de l’oxygène.....	<b>14</b>
I.6.1 L’ADN .....	14
I.6.2 Protéines .....	15
I.6.3 Les lipides.....	17
I.6.4 Oxydation des glucides .....	17
I.6.4.1 Relation entre le diabète et le stress oxydatif .....	18
<b>Chapitre II: Défenses antioxydantes</b>	
II.1 Systèmes de défenses antioxydantes.....	<b>19</b>
II.1.1 Système antioxydant enzymatique .....	19
II.1.1.1 Superoxyde dismutase (SOD) .....	19
II.1.1.2 Glutathion peroxydase (GPx).....	19
II.1.1.3 Catalase (CAT).....	19
II.1.2 Systèmes antioxydants non enzymatiques .....	20
II.1.2.1 Les vitamines.....	20
II.1.2.1.1 Vitamine A ( $\beta$ -carotène) .....	20
II.1.2.1.2 Vitamine C (acide ascorbique) .....	20
II.1.2.1.3 Vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol) .....	20
II.2 Carnosine.....	<b>21</b>
II.2.1 Histoire et origine : .....	21
II.2.2 Définition et structure .....	22
II.2.3 Protéines impliquées dans le métabolisme et le transport de la carnosine .....	22
II.2.4 Activités de la carnosine .....	24
II.2.4.1 Activité antioxydante.....	24
II.2.4.2 Activité anti-glycatante et anti-agrégante .....	25
II.2.4.3 Activité anti-inflammatoire et chélatrice des ions métalliques .....	26
II.3 Cannelle et Thym.....	<b>27</b>
II.3.1 La cannelle ( <i>Cinnamomum cassia</i> ).....	27
II.3.1.1 Origine et Historique .....	27
II.3.1.2 Classification .....	27
II.3.1.3 Etude botanique de la cannelle .....	27

II.3.1.4 Composition chimique de l'huile essentielle de <i>C.cassia</i> .....	28
II.3.1.5 Caractéristiques .....	29
II.3.2 <i>Thymus vulgaris</i> .....	29
II.3.2.1 Définition et origine.....	29
II.3.2.2 Classification .....	29
II.3.3 Procédés d'extraction des huiles essentielles par hydro distillation.....	31
II.3.3.1 Hydro distillation.....	31
II.3.3.2 Entraînement à la vapeur d'eau .....	31
II.3.3.3 Hydro-diffusion .....	32
<b>Chapitre III: Matériels et méthodes</b>	
<b>III.1 Objectif</b> .....	33
<b>III.2 Matériel végétal</b> .....	33
III.2.1 Extraction de l'huile essentielle par hydro distillation de <i>Cinnamomum cassia</i> et <i>Thymus vulgaris</i> .....	33
III.2.2 Conservation de l'huile essentielle obtenue.....	36
III.2.3 Calcul du rendement en huile essentielle extraite .....	36
<b>III.3 Evaluation du statut antioxydant total</b> .....	36
III.3.1 Préparation du sérum.....	36
<b>III.3.2 Dosage de l'activité enzymatique de la catalase</b> .....	37
III.4 Analyse statistique .....	39
<b>Chapitre IV: Résultats et interprétation</b>	
<b>IV.1 Le rendement en l'huile essentielle</b> .....	40
<b>IV.2 Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de <i>Cinnamomum cassia</i>, <i>Thymus vulgaris</i> et de la carnosine sous l'action d'une concentration de glucose de 1 mg/ml</b> .....	40
IV.2.1 <i>Cinnamomum cassia</i> : .....	40
IV.2.2 <i>Thymus vulgaris</i> :.....	41
VI.2.3 Carnosine : .....	42
<b>IV.3 Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de <i>Cinnamomum cassia</i>, <i>Thymus vulgaris</i> et de la carnosine sous l'action d'une concentration de glucose de 10 mg/ml</b> :.....	43
IV.3.1 <i>Cinnamomum cassia</i> : .....	43
IV.3.2 <i>Thymus vulgaris</i> : .....	44
IV.3.3 : Carnosine .....	45

<b>IV.4 Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de <i>Cinnamomum cassia</i>, <i>Thymus vulgaris</i> et de la carnosine sous l'action d'une concentration de glucose de 100mg/ml :</b> .....	<b>46</b>
IV.4.1 <i>Cinnamomum cassia</i> : .....	46
IV.4.2 <i>Thymus vulgaris</i> : .....	47
IV.4.3 Carnosine : .....	48
IV.5 Statistiques globales .....	48
V.Discussion .....	50
VI. Conclusion et perspectives.....	55

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b>	les espèces réactives de l'oxygène.....	10
<b>Tableau 2</b>	Récapitulatif des antioxydants.....	21
<b>Tableau 3</b>	Protéines impliquées dans le métabolisme et le transport de la carnosine	23
<b>Tableau 4</b>	classification Systématique des canneliers.....	28
<b>Tableau 5</b>	classification Systématique de <i>thymus vulgaris</i> .....	29

## Liste des figures

<b>Figure 1</b>	Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 1.....	6
<b>Figure 2</b>	Mécanisme de dérèglement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 2.....	7
<b>Figure 3</b>	Le stress oxydant, diabète et complications.....	8
<b>Figure 4</b>	Les principales causes de la formation des radicaux libres.....	9
<b>Figure 5</b>	Pathogénèse du diabète de type 2 en relation avec le stress du réticulum endoplasmique	13
<b>Figure 6</b>	Les principaux dommages oxydatifs médiés à l'ADN par les EROs.....	15
<b>Figure 7</b>	Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire.....	16
<b>Figure 8</b>	Mécanisme de la peroxydation lipidique.....	17
<b>Figure 9</b>	Relation entre hyperglycémie et stress oxydant.....	18
<b>Figure 10</b>	structure chimique de la carnosine.....	22
<b>Figure 11</b>	Différentes partie de la cannelle de Chine.....	28
<b>Figure 12</b>	Composition chimique de l'huile essentielle de <i>C.cassia</i> .....	28
<b>Figure 13</b>	Branches feuillues fraîches (A) et séchées (B) de <i>T. vulgaris</i>	30
<b>Figure 14</b>	Montage d'hydro-distillation.....	31
<b>Figure 15</b>	Montage d'entraînement à la vapeur d'eau.....	32
<b>Figure 16</b>	Montage d'hydro diffusion.....	32
<b>Figure 17</b>	Protocol d'extraction d'huile essentielle de <i>Cinnamomum cassia</i> (photo originale).....	34
<b>Figure 18</b>	Protocol d'extraction de l'huile essentielle de <i>thymus vulgaris</i> (photo originale).....	35
	...	
<b>Figure 19</b>	A.L'huile essentielle de <i>Cinnamomum cassia</i> B.L'huile essentielle de <i>thymus vulgaris</i> .....	35
<b>Figure 20</b>	Préparation du sérum	36
<b>Figure 21</b>	préparation du sérum et dosage de la catalase (photo originale).....	37
<b>Figure 22</b>	Spectrophotomètre (UV mini-1240 SHMADZU) (photo originale).....	38
<b>Figure 23</b>	Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de <i>Cinnamomum cassia</i> et sous l'action d'une concentration de glucose de 1 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM : *: P<0.05.....	40
<b>Figure 24</b>	Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i> et sous l'action d'une	

	concentration de glucose de 1 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM : * : P<0.05.....	41
<b>Figure 25</b>	Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence de carnosine à différentes concentrations (0.6mg, 0.8mg ,1mg/ml) et sous l'action d'une concentration de glucose de 1 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM : * : P<0.05.....	42
<b>Figure 26</b>	Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de <i>Cinnamomum cassia</i> et sous l'action d'une concentration de glucose de 10 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM : ** : P<0.01.....	43
<b>Figure 27</b>	Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i> et sous l'action d'une concentration de glucose de 10 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM : * : P<0.05.....	44
<b>Figure 28</b>	Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence de carnosine à différentes concentrations (0.6mg ,0.8mg ,1mg/ml) et sous l'action d'une concentration de glucose de 10 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM : * : P<0.05.....	45
<b>Figure 29</b>	Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de <i>Cinnamomum cassia</i> et sous l'action d'une concentration de glucose de 100 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM : ** : P<0.01.....	46
<b>Figure 30</b>	Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'extrait de <i>Thymus vulgaris</i> et sous l'action d'une concentration de glucose de 100 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM : * : P<0.05.....	47
<b>Figure 31</b>	Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence de carnosine à différentes concentrations (0.6mg ,0.8mg ,1mg/ml) et sous l'action d'une concentration de glucose de 100 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM : * : P<0.05.....	48
<b>Figure 32</b>	Statistiques globales .....	49

## Liste des abréviations

**GR** : Globule rouge.

**GB** : Globule blanc.

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée A1c (contient un résidu glucose fixé sur l'acide aminé N-terminal de la chaîne beta de l'hémoglobine A).

**Hb** : Hémoglobine.

**DID** : Diabète insulino-dépendant .

**DNID** : Diabète non insulino-dépendant.

**HPL** : Hormone lactogène placentaire.

**NF-Kb** : Nuclear Factor Kb (Voie de signalisation).

**SOD** : Superoxyde dismutase.

**GPx** : Glutathion peroxydase.

**O<sub>2</sub><sup>•-</sup>** : Anions peroxyde.

**HO•** : Radical hydroxyle.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène.

**Fe<sup>2+</sup>** : Fer (sous forme ionique, fer ferreux).

**EROs** : Espèces réactives de l'oxygène.

**GLUT4** : Transporteur de glucose.

**NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Hydrogène .

**Duox** : dual oxidase.

**ATP** : Adénosine TriPhosphate .

**RE** : réticulum endoplasmique.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique .

**HPLC** : chromatographie en phase liquide à haute performance.

**DTNB** : Acide 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoïque).

**TNB** : 2-nitro-5-thiobenzoate.

**DNPH** : Dinitrophénylhydrazine.

**MDA** : Malondialdéhyde.

**GSSG** : Glutathion dissulfite.

**GSH** : Glutathion réduit.

**GR** : Glutathion réductase.

**CAT** : Catalase.

**HOCl** : Acide hypochloreux.

**Nrf2** : Nuclear factor erythroid 2-related facteur 2.

**PI3K** : Phosphatidylinositol 3-kinase.

**ALE** : Produits finaux de lipoxydation avancée.

**RCS** : les carbonyles réactifs .

**AGE** : Produits de glycation avancée (Advanced Glycation End-products).

**RNS** : Reactive nitrogen species : espèces réactives de l'azote.

**MGO** : Méthylglyoxal.

**Hsp** : Heat shock protein (protéine de choc thermique).

**NMDA** : N-méthyl-D-aspartate.

**HE** : Huile Essentielle.

**Rpm** : Rotation par minute.

**DPPH** : 2,2- diphenyl-1- picrylhydrazyl.

# **Introduction**

# Introduction

## Introduction

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par une altération de la capacité à maintenir une glycémie normale, entraînant une hyperglycémie qui est intimement liée à des conséquences sur la santé, y compris un risque accru de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, neuropathie, rétinopathie, insuffisance rénale et conséquences vasculaires, entre autres (**Organisation mondiale de la santé, 2018**). Selon la Fédération internationale du diabète (FID), il a été estimé que la prévalence mondiale du diabète sucré (DM) (de type I ou II), chez les individus âgés de 20 à 79 ans, touche 1 adulte sur 11 ; environ 415 millions d'adultes en 2015. Il est important de noter que plus de 90 % du total des cas de DM sont des DT2 (**Yan Zheng et al., 2017**).

De nombreuses études suggèrent que le diabète s'accompagne d'un stress oxydant qui est dû à une rupture de l'équilibre physiologique qui existe dans l'organisme entre les molécules oxydantes et les systèmes de défenses antioxydants en favorisant le développement de la maladie (**Laure, 2015**). Il perturbe l'insulino-sécrétion, en augmentant l'insulino-résistance et les complications cardiovasculaires qui y sont associées comme l'athérosclérose ainsi que des complications sévères aiguës (hypoglycémie, hyperglycémie, céto-acidose et coma osmolaire) ou chroniques (néphropathie, rétinopathie et neuropathie) (**Adoui et al., 2015**).

Divers systèmes de défense antioxydants ont été développés par l'organisme afin de se protéger des effets toxiques de l'oxygène (**Collard, 2010**).

La Cannelle de Chine (*Cinnamomum Cassia*) est une plante médicinale et aromatique connue depuis longtemps pour son pouvoir bienfaiteur. Elle regroupe de nombreux composants tels que les flavonoïdes, agissant comme des antioxydants, des inhibiteurs d'enzymes, et des précurseurs de substances toxiques. Utilisée souvent pour la phytothérapie ; dans le processus de stress oxydatif et la lutte contre les maladies infectieuses (**Amini et Hamdidouche, 2016**).

Le thym ; une plante médicinale et aromatique qui appartient à la famille des lamiacées. Reconnue et utilisée pour ses valeurs thérapeutiques en médecine traditionnelle et pour sa richesse en polyphénols. L'huile essentielle de *thymus vulgaris* possède des propriétés biologiques très importantes, elles peuvent être antibactériennes, antifongiques, anti-oxydantes, insecticides et acaricides. Ce qui confirme l'importance de l'huile de cette espèce

# Introduction

en agriculture, en industrie alimentaire et en pharmacie. Etant parmi les huiles les plus actives. Ses composants majoritaires, le thymol et le carvacrol possèdent également une forte activité antimicrobienne. Ces propriétés validées scientifiquement l'usage traditionnelle de *Thymus vulgaris* (Beribeche et al., 2020).

La carnosine est un dipeptide formé de l'assemblage de deux acides aminés (la L-beta-alanine et la L-histidine) trouvé en grande quantité dans les tissus musculaires et le cerveau des mammifères chez l'homme en particulier (Banerjee et al., 2020). Elle est sous forme de poudre blanche à température ambiante. Elle est un super-antioxydant et présente plusieurs activités : antioxydantes, anti-agrégantes et anti-inflammatoires (Aldini et al., 2020).

A la lumière de ces données bibliographiques, notre travail vise l'étude de l'effet de glucose sur le statut oxydatif du sérum humain et le rôle des antioxydants naturels notamment du : *Cinnamomum cassia* et de *Thymus vulgaris* et celui de la carnosine.

Notre objectif se focalise sur l'étude du potentiel antioxydant des huiles essentielles de ces deux plantes sur le sérum humain, un compartiment en constante exposition au stress oxydant, définir le rôle propre du stress oxydant dans l'apparition du diabète et de ses complications, de quantifier le stress oxydant et d'évaluer l'effet préventif d'antioxydant d'origine naturelle et celui de la carnosine.

A ce titre, notre démarche consiste à la réalisation d'une série d'expériences qui porteront sur :

- La première série d'expériences porte sur l'extraction de l'huile essentielle de la plante *Cinnamomum cassia*.
- La deuxième série d'expériences porte sur l'extraction de l'huile essentielle de la deuxième plante *Thymus vulgaris*.
- La troisième série d'expériences consiste à l'étude de l'effet de *Cinnamomum cassia* et de *Thymus vulgaris* sur l'activité enzymatique de la catalase sous l'action de concentrations croissantes en glucose.
- Quand à la quatrième série d'expériences, elle porte sur l'étude de l'effet de la carnosine sur l'activité enzymatique de la catalase sous l'action de concentrations croissantes en glucose (1mg/ml, 10mg/ml, 100mg/ml).

# **Chapitre I : Diabète et stress oxydatif**

# Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

## I.1 Le sang:

### I.1.1 Définition et composition :

Le sang est un tissu liquide qui reçoit sa couleur de l'hémoglobine, composé chimique riche en fer auquel l'oxygène se lie. Le sang diffuse l'oxygène dans les tissus du corps et permet l'élimination des déchets produits (**Dembele, 2019**). Il se distingue par deux parties :

**A. Les éléments figurés (cellules)** représentés par 3 catégories : les globules rouges, les globules blancs, et les plaquettes.

#### A.1 Les globules rouges (GR)

Aussi appelés « hématies ou érythrocytes », principales composantes du sang et présentent presque  $5 \times 10^6$  /mm<sup>3</sup>. C'est un disque biconcave contenant une grande quantité d'hémoglobine lui donnant sa coloration. Son rôle est de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus (**Hamoudi, 2020**).

**A.2 Les globules blancs ou leucocytes** (du grec leukos qui signifie blanc) sont les cellules chargées de la défense de notre organisme contre l'attaque des agents extérieurs (virus, bactéries, corps étrangers, toxine). Leur nombre varie de 4000 à 10000 par microlitre de sang mais il augmente selon les besoins et est donc très élevé en cas d'infection, ils sont beaucoup moins nombreux que les GR (**Cabrol, 2006**).

#### A.3 Les plaquettes sanguines:

Aussi appelées thrombocytes, ce sont de petites cellules anucléées qui contiennent un cytosquelette dense qui maintient leur forme discoïde à l'état normal et les transforme en format sphérique après leur activation (**Nguyen, 2013**).

Les plaquettes circulent dans le sang et se présentent avec un diamètre de 2 à 4 µm et un volume de 6 à 8 µm<sup>3</sup>, qui jouent un rôle important dans la lutte contre les hémorragies. Leur nombre varie (de 150000 à 500000 par microlitre) (**Goutara et al., 2020**).

Les plaquettes sont constamment remplacées (leur durée de vie varie entre 9 à 12 jours) puis éliminées par les macrophagocytes surtout dans la rate (**Helene et Micheline, 2015**).

# Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

**B. Le plasma** composé essentiellement d'eau (90 %) et de substances solubles : les glucides, les lipides, les protéines (albumine, globulines) et les sels minéraux.

Quand le plasma coagule, le fibrinogène se transforme en un gel insoluble de fibrine (**Dembele, 2019**).

Le volume total du sang est d'environ 5L pour un adulte et 250 ml pour un nouveau-né (**Lahjouji, 2020**).

En raison de la différence dans la taille moyenne du corps humains des deux sexes, le volume du sang diffère : 5 à 6 L de sang chez l'homme, et de 4 à 5 L chez la femme. Le terme sang totale signifie que sa composition n'a pas été changée, le sang prélevé est utilisé pour des fins d'analyses ou de conservation. Cependant, ses composants peuvent être fractionnés ou séparés (**Helene et Micheline, 2015**).

## **I.1.2 Les propriétés du sang :**

-Il a une température de 38°C qui est un peu plus élevée que la température corporelle normale.

-Il est cinq fois plus épais que l'eau (plus visqueux). Sa viscosité résulte des interactions entre les éléments figurés, les protéines dissoutes et les molécules d'eau du plasma.

-Il a un PH en moyenne de 7,40(de 7,35 à 7,45) donc légèrement alcalin (**Helene et Micheline, 2015**).

## **I.1.3 Les fonctions du sang :**

-Le transport des gaz respiratoires, de nutriments (eau, sels minéraux et vitamines) ; comme dans le cas du glucose, ou combinés à des protéines ( la ferritine qui transporte le fer ou le sérum albumine qui transporte les acides gras).

-Le transport des leucocytes qui participent aux mécanismes de défense de l'organisme.

-Le transport des déchets issus du métabolisme (exemple : l'urée).

-Egalisation de la chaleur: la modification des échanges thermiques entre le milieu extérieur et l'organisme est due au changement de la répartition du sang au niveau de la peau.

- Il se distingue par une grande rapidité du transport du fait que sa totalité passe dans le cœur en une minute (**Messemeche, 2012**).

# Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

## I.2 Le sérum

### I.2.1 Définition et composition

C'est la partie liquide du sang et l'un de ses composants, obtenue après séparation des éléments figurés par centrifugation. Le sérum est composé de 90% d'eau dans laquelle baignent des protéines parmi lesquelles l'albumine qui est la plus importante et les globulines, également des sels minéraux : sodium, chlore, calcium, potassium, magnésium **(Kierszenbaum, 2006)**.

En fait, c'est du sang auquel on enlève les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes), des protéines et des facteurs de coagulation à la différence du plasma qui contient ces facteurs **(Béraud, 2004)**.

## I.3 Hémoglobine glyquée ( HbA1c)

### I.3.1 Formation

L'HbA1 est une molécule d'hémoglobine(Hb) qui a subi une réaction de glycation **(Sepulchre et al., 2014)**.

L'HbA1 est un ensemble des molécules d'Hb modifiées par fixation non enzymatique d'oses sur les fonctions aminées de la globine, principalement de glucose **(Qiraouani, 2015)**. Son dosage affiche le niveau moyen de la glycémie au cours des deux derniers mois **(Dreya, 2014)**. Sa valeur est exprimée en pourcentage de l'Hb totale (inférieure à 6,5%) **(Berthélémy, 2014)**.

La glycation est un phénomène physiologique lent dont la première étape réversible correspond à la formation d'Hémoglobine glyquée labile. D'autres oses tels que le glucose, peut se fixer et générer une multitude de formes glyquées de l'Hb **(Chicha et al., 2019)**.

Le site principal de glycation est l'Hb majoritaire de l'adulte, l'HbA constituée de 2 chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\beta$  de globine, se situe sur la valine N-terminale de la chaîne  $\beta$  **(Chicha et al., 2019)**. Cette fixation est suivie d'un réarrangements moléculaires aboutissant à la formation de produits complexes appelés «Produits de glycation avancée» ou «AdvancedGlycation End-products» (AGE)**(Chicha et al., 2019)**.

# Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

## I.3.2 Intérêt du dosage

L'HbA1c est aussi un marqueur des complications liées aux différents types de diabète telles qu'une altération des vaisseaux, des nerfs et une altération de certaines cellules de l'organisme (Chikh, 2018). L'objectif principal dans le traitement de diabète est d'obtenir une HbA1c inférieure à 6,5%. Plus le niveau de l'HbA1c est élevé, plus le risque de développer des complications est important (Dreya, 2014).

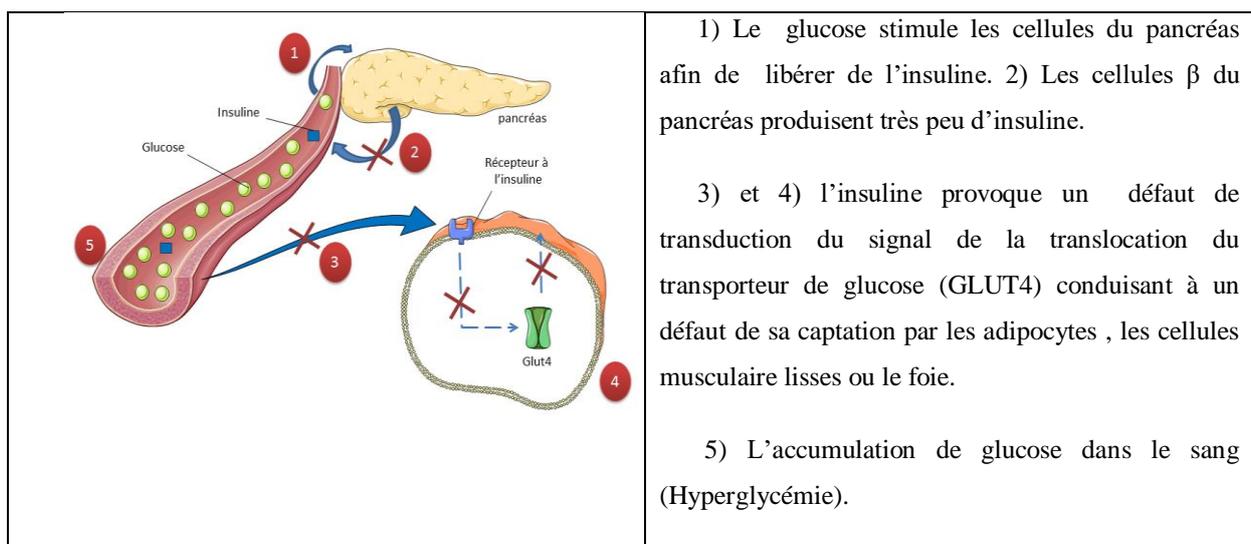
## I.4 Le diabète

### I.4.1 Définition

Il s'agit d'une modification du métabolisme indiquée par une augmentation de glucose sanguin « hyperglycémie » qui perturbe le métabolisme des glucides, et par conséquent des protéines et des lipides (Wons et al., 2007). Il survient lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit ou lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline (Grimaldi, 2009). De plus, l'OMS a défini quatre types de diabète à savoir : le diabète de type 1 et 2 qui seront décrits ci-après, les diabètes dits «secondaires» qui sont la cause de pathologies pancréatiques, hépatiques, endocriniennes ou génétiques; et enfin le diabète gestationnel (Tenenbaum et al., 2018).

#### I.4.1.1 Le diabète de type 1

Anciennement appelé «diabète insulino-dépendant(DID)». Ce type de diabète survient le plus souvent de manière brutale pendant l'enfance à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, rarement chez les personnes plus âgées et touche environ 10% des personnes diabétiques (Grimaldi, 2009). Il est caractérisé par une trop faible production de l'insuline par les cellules du pancréas ou par son absence (Figure 1).

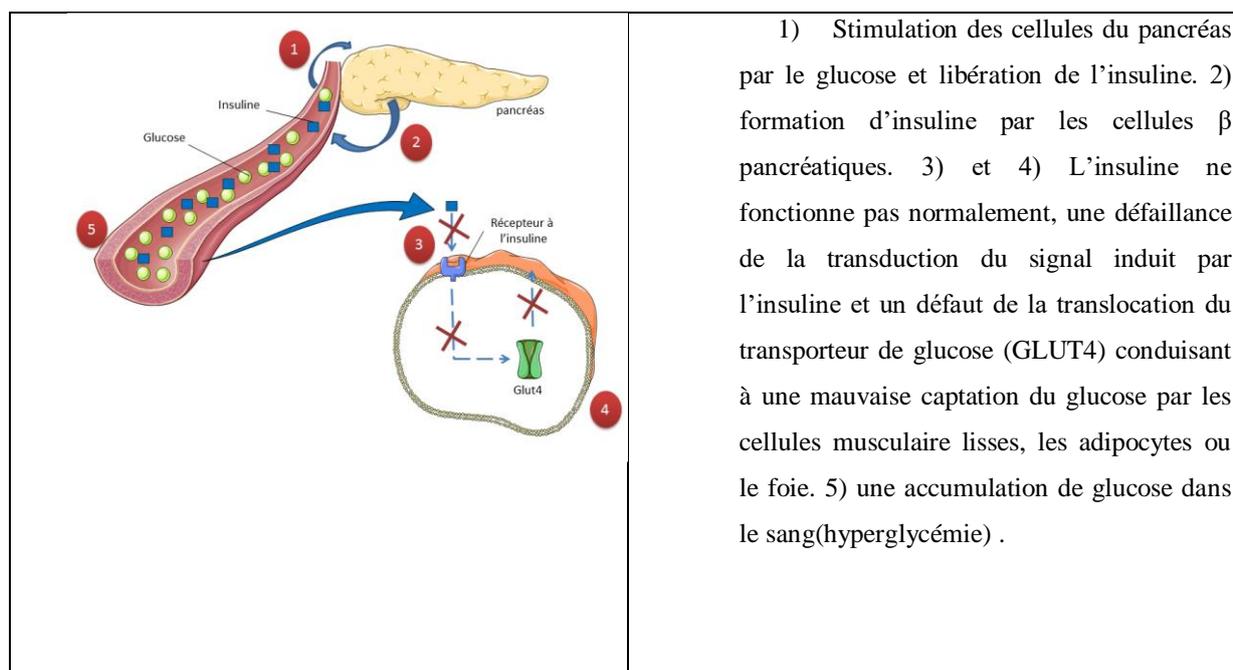


**Figure 1 :** Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 1 (Kharroubi et al., 2015).

# Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

## I.4.1.2 Le diabète de type 2

Le diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète de type 2 est défini par un défaut d'action de l'insuline (insulino-résistance) qui peut développer une insulinopénie, c'est-à-dire une trop faible production d'insuline par le pancréas, dû à un affaiblissement des cellules sécrétrices d'insuline qui se traduit par une hyperglycémie chronique (**Figure 2**). Cette forme est la plus fréquente du diabète (**Grimaldi, 2015**).



**Figure2** : Mécanisme de dérèglement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 2(**Kharroubi et al ., 2015**).

## I.4.1.3 Le diabète gestationnel

Il est caractérisé par une hyperglycémie ayant été détectée pour la première fois durant la grossesse, généralement vers le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre (**Senat et al., 2016**) .Il révèle un diabète préexistant. Ce dysfonctionnement provient de l'inhibition exercée par les hormones produites par le placenta, dont l'hormone lactogène placentaire (HPL) , sur l'action de l'insuline et à l'origine d'une insulino-résistance. Il touche 1 à 4 % des grossesses et peut développer un diabète de type 2(**Reece et al., 2009**).

# Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

## I.5 Le stress oxydatif

Le stress oxydatif ou stress oxydant est défini par l'agression de cellule par des radicaux libres ou par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) ; espèces chimiques possédant un électron célibataire qui leur confère une réactivité vis-à-vis d'autres molécules. Leur production ne constitue pas une situation pathologique en soi. En effet, elle jouerait un rôle dans certaines voies de signalisation par l'activation de la voie NF- $\kappa$ B . Il existe divers systèmes de réparation de la balance oxydative et d'élimination des ROS . Ces systèmes peuvent être des enzymes (SOD, catalase par exemple) ou de simples molécules (vitamine E par exemple) (Barouki,2006 ).

Le stress oxydant se caractérise par un déséquilibre profond de la balance pro-oxydants/antioxydants en faveur des premiers ce qui conduit à un épuisement des défenses antioxydantes et à des dégâts cellulaires irréversibles par une surproduction des ROS (Figure 3).

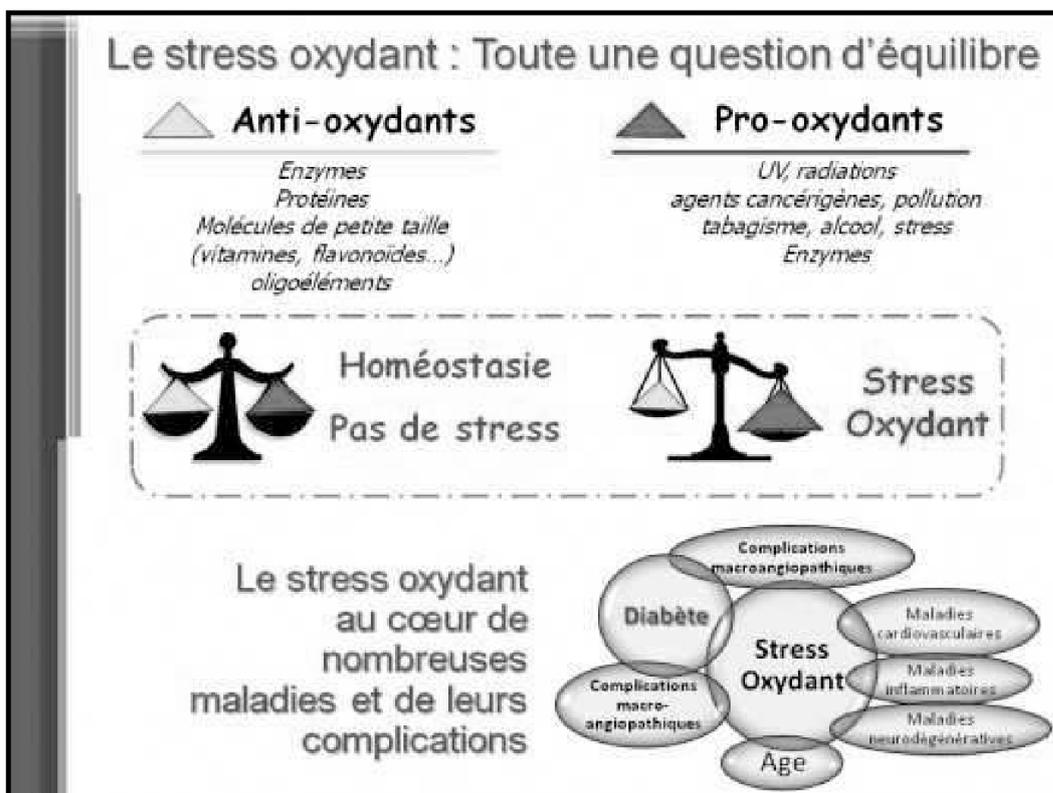


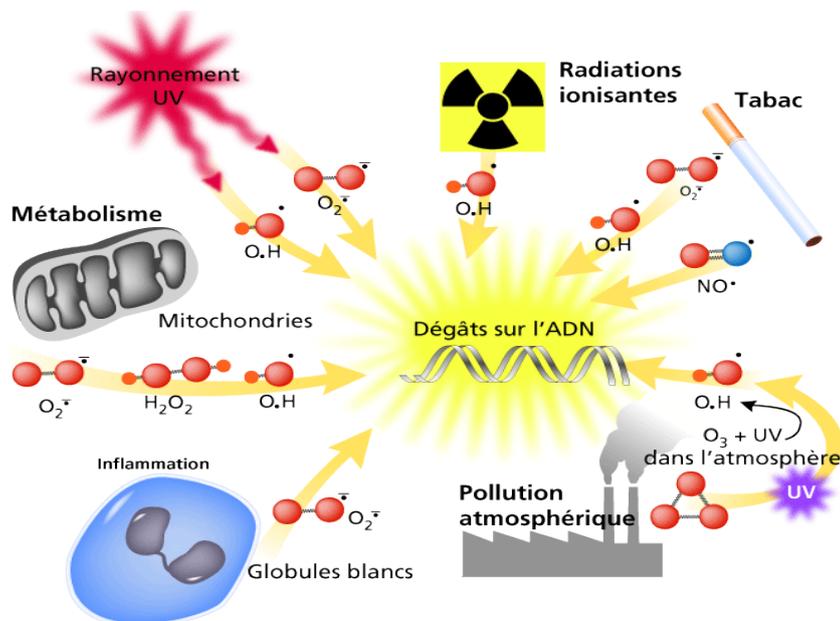
Figure 3 : Le stress oxydant, diabète et complications (Dal S, 2007) .

# Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

## I.5.1 Les radicaux libres

Espèces chimiques fortement réactives contenant des électrons non appariés au niveau de la couche externe (**Régis Bertry, 2011**). Ces molécules sont très cytotoxiques et instables car elles «s'oxydent» d'autres molécules en leur soustrayant un électron ce qui les rend à leurs tours instables (**Nicolas Gutierrez C, 2019**). En effet, Ces espèces peuvent être ou non des radicaux. Les plus connues sont: l'anions peroxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), le radical hydroxyle ( $HO^{\bullet}$ ) et le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ); ce dernier est produit naturellement par le métabolisme cellulaire, en présence de fer (sous forme ionique, fer ferreux ( $Fe^{2+}$ )) produit des radicaux hydroxyle (réaction de Fenton) intracellulaires très toxiques, mais il est neutralisé presque en temps réel par du glutathion dans une cellule saine (**Nicolas Gutierrez, 2019**).

De plus, dans l'organisme, et précisément au niveau des mitochondries, l'origine de la formation des espèces réactives de l'oxygène parmi lesquels se trouvent des radicaux libres est l'oxygène (**figure 4**). Ces radicaux libres se produisent au cours de différents processus biologiques : stress, inflammation, respiration... Par exemple, pendant la respiration cellulaire, la molécule de dioxygène gagne un électron et forme un superoxyde (**Poinso, 2016**).



**Figure 4:** Les principales causes de la formation des radicaux libres(**Poinso, 2016**).

# Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

## I.5.2 Les espèces réactives de l'oxygène

L'oxygène favorise par le processus de la phosphorylation oxydative la synthèse de l'énergie stockée sous forme d'ATP qui se réalise au niveau des mitochondries (**Gutteridge, 1995 ; Micha, 2019**).

Les radicaux libres sont formés fréquemment à partir de l'oxygène d'où leur appellations : les espèces réactives de l'oxygène (EROs) (**Tableau 1**) qui signifient à la fois des espèces radicalaires de l'oxygène et non radicalaires (**Boeck et Larcier, 2006**).

Il en existe plusieurs sources de production des radicaux libres soit des sources endogènes, des sources exogènes mais aussi d'autres voies aboutissant à la formation de ces espèces radicalaires.

**Tableau1** : les espèces réactives de l'oxygène.

EROs	Symboles chimiques	Propriétés
L'anion super oxyde	$O_2^{\bullet-}$	Il est produit par la mitochondrie à partir de l'oxygène et peut être catalysé en peroxyde d'hydrogène par des ions ferreux.  Il joue un rôle dans les voies de signalisation ( <b>Lushchak VI,2014</b> ).
Le radical hydroxyle	$OH^{\bullet}$	Principalement produit-en présence d'ions ferreux à partir de l'anion super oxyde ou du peroxyde d'hydrogène.  Il est le radical le plus réactif et le

## Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

		plus toxique. Il est plus réactif avec les acides aminés aromatiques et soufrés alors qu'il peut oxyder tous les acides aminés ( <b>John Libbey,2007</b> ).
L'oxygène singulet	1O <sub>2</sub>	Il est souvent assimilé à un radical libre en raison de sa forte réactivité c'est la forme excitée de l'oxygène moléculaire ( <b>Hadi, 2004</b> ).
Le peroxyde d'hydrogène	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<p>Il n'est pas un radical parce qu'il ne possède pas d'électron libre .</p> <p>Cependant, il fait partie des dérivés actifs de l'oxygène.</p> <p>Il est produit par la dismutation de l'anion superoxyde.</p> <p>Il est aussi toxique pour les cellules du fait de sa capacité à générer d'autres ROS, bien qu'il soit utilisé par l'organisme pour lutter contre les pathogènes et qu'il joue un rôle dans de nombreuses voies de signalisation, comme l'activation de la voie NF-κB. (<b>John Libbey,2007</b>).</p>

### I.5.3 Sources endogènes de ROS

#### I.5.3.1 La mitochondrie

Elle est la plus grande source de formation des ROS et l'organite principal de production d'énergie sous forme d'ATP. La production physiologique de ROS par la mitochondrie est de

## Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

l'ordre de 0,2 à 0,4 % de l'oxygène consommé (**Hansford et al., 1997 ; Sanz et Stefanatos, 2008**).

Il a été confirmé que les complexes I et III de la chaîne respiratoire sont responsables de la production d'anion superoxyde qui est ensuite rapidement converti en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par la superoxyde dismutase (SOD) (**Barja, 1999 ; Chen et al., 2003**).

Au cours de la pathologie diabétique, une hyperactivité mitochondriale peut provoquer l'installation d'un stress oxydant accru à l'origine d'une inhibition de la sécrétion d'insuline ou de la transduction de son signal donc à l'insulino-résistance (**Stump et al., 2006**). En effet, la production excessive de ROS par la mitochondrie peut inhiber la phosphorylation du récepteur de l'insuline conduisant à une plus faible translocation du transporteur de glucose GLUT4 (**Hansen et al., 1999**).

### I.5.3.2 Les NADPH oxydases

La famille des NADPH oxydases (Nox) chez l'homme, est composée de sept isoenzymes, cinq Nox et deux Duox (*dual oxidase*). Leur fonction unique est la synthèse de l'anion superoxyde et les espèces radicalaires (ROS) par la réduction de l'oxygène moléculaire, qui en découlent. Dans les maladies chroniques et les pathologies du vieillissement les ROS sont produites en excès (**Nguyen et al., 2015**).

L'activité de la NADPH est sensible à des facteurs métaboliques dont l'hyperglycémie et la présence d'AGE (**Anvarie et al., 2015**).

### I.5.3.3 Peroxysomes

C'est une importante source de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. D'abord il a été établi que la fonction du peroxyosome était la dégradation de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par la catalase peroxyosomale (**Schrader et Fahimi, 2006**). Cependant, il semblerait que les peroxyosomes participent dans plusieurs processus biologiques notamment à la  $\beta$ -oxydation des acides gras. La présence d'un stress oxydant induit une augmentation du nombre de peroxyosome.

### I.5.3.4 La xanthine oxydase

Enzyme cytosolique qui en réduisant l'hypoxanthine en xanthine ainsi que la xanthine en acide urique, produit des ROS (**Harrison, 2002**).

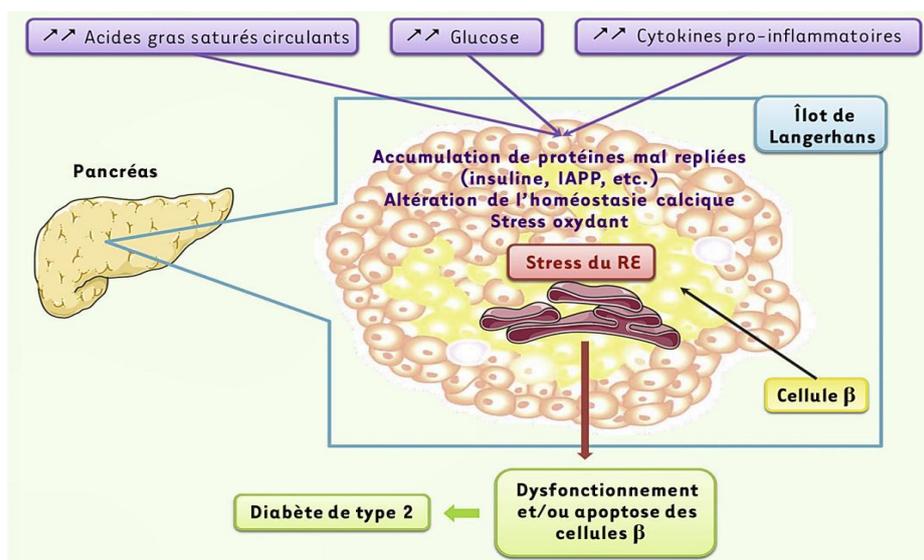
Elle est présente dans le foie mais peut se retrouver dans la circulation en cas de maladie hépatique. De ce fait, la production de ROS par la xanthine oxydase en condition physiologique est faible mais jouerait un rôle important lors de l'ischémie-reperfusion. Dans le cas de l'ischémie, l'accumulation d'hypoxanthine et de xanthine est le résultat de la grande

## Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

consommation de l'ATP donc une production plus importante de ROS. De plus, Lors de la pathologie diabétique la progression de la néphropathie diabétique est contribué par l'accumulation d'acide urique . Il a été confirmé que le blocage de la xanthine oxydase grâce à des inhibiteurs induit une diminution de la concentration en acide urique et une réduction des dommages liés au diabète (Lytvyn et al ,2015).

### I.5.3.5 Le réticulum endoplasmique

Le réticulum endoplasmique (RE) très développé des cellules  $\beta$ -pancréatiques est responsable de la production d'insuline. Au cours de la pathologie diabétique, on pourra avoir une production importante d'insuline par le RE (Quan et al., 2013 ; Keane et al., 2015). Or, lorsque le RE est soumis à une demande constante de production de protéines, comme dans des conditions d'hyperglycémie chronique, les protéines synthétisées pourront être non fonctionnelles et/ou mal repliées . L'installation d'un stress oxydant résulte de l'accumulation de protéines mal repliées. (Figure 5)(Keane et al,2015 ; Eizirik et al, 2013).



**Figure 5 :** Pathogenèse du diabète de type 2 en relation avec le stress du réticulum endoplasmique (Keane et al,2015 ; Eizirik et al, 2013).

### I.5.4 Sources exogènes de ROS

Les sources exogènes sont souvent liées à une mauvaise hygiène de vie dont l'alcool, le tabagisme et la consommation d'huiles oxydées (Riché, 2008).

Elles sont surtout d'origine physique et chimique (ex. radiations gamma ou X, UV (315-400 nm), réactions photochimiques, radiolyse de l'eau ...) (Gardès et Ann,2006).

# Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

## I.6 Les cibles des dérivés actifs de l'oxygène

Les principales cibles sont l'ADN et les lipides membranaires et de manière moins importante les protéines et les glucides.

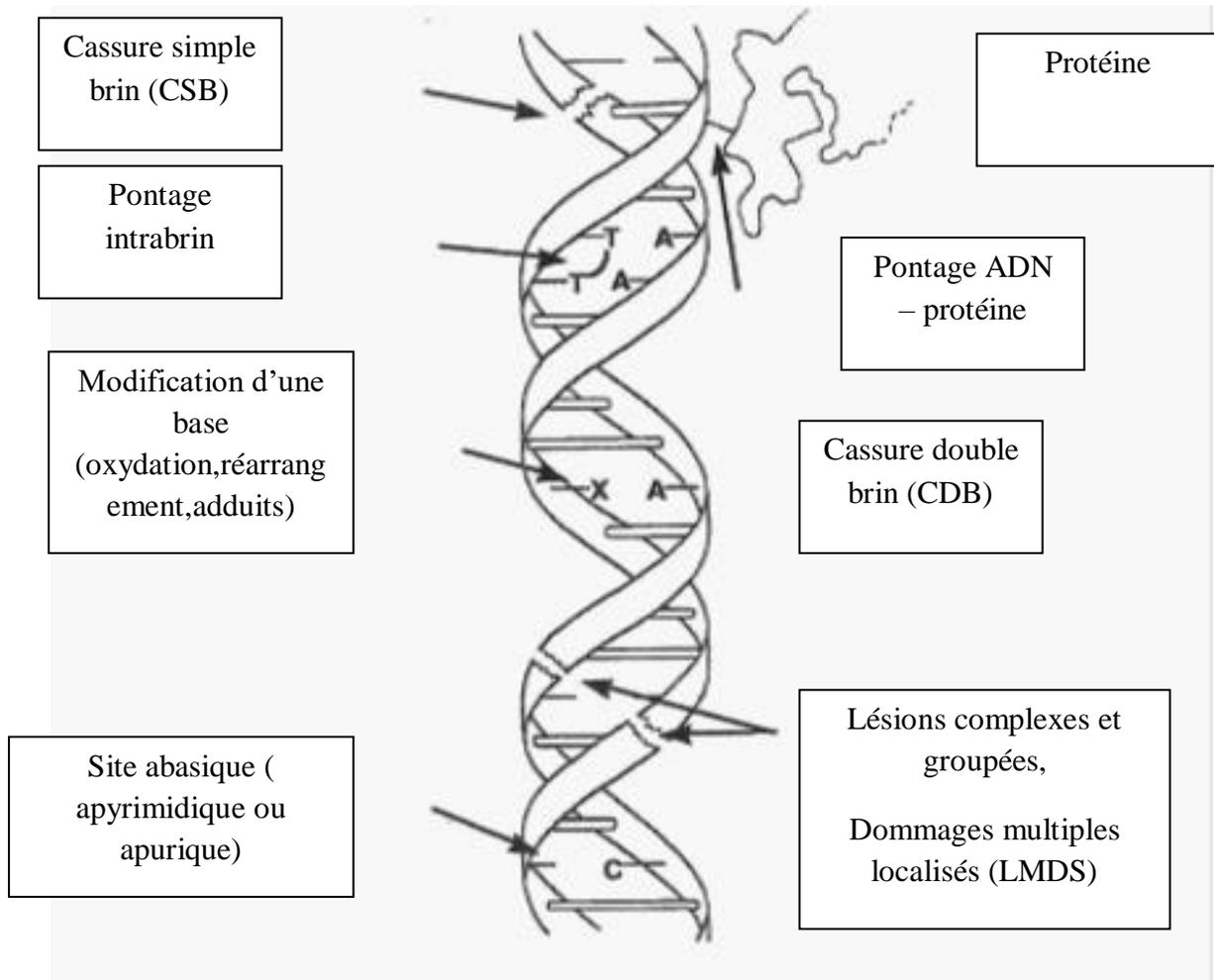
### I.6.1 L'ADN

Dans des conditions de stress oxydant accru, l'oxydation de l'ADN est une caractéristique majeure retrouvée. Les phénomènes d'oxydation pour former du 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OH-dG) touche principalement la base qui va réagir avec le radical hydroxyle. Le 8hydroxy-2'-désoxyguanosine va alors s'apparier (au lieu de la cytosine) avec l'adénine induisant des mutations au sein de l'ADN (**Haleng et al., 2007**).

Plusieurs systèmes de réparation de l'ADN existent, soit par excision des bases endommagées qui sont remplacées en utilisant comme matrice le brin intact, soit par des enzymes qui permettent la réparation directe de l'ADN. L'efficacité de ces systèmes dépend de plusieurs facteurs dont l'âge ou le type de la cellule, la cellule va entrer dans un cycle de division cellulaire non contrôlé ou en apoptose aboutissant à la formation de tumeurs cancéreuses si les dommages sont trop importants, mesurer ces derniers peut s'avérer être délicat du fait du faible taux de dommage.

Il existe plusieurs méthodes pour effectuer ces mesures telles que l'utilisation des anticorps afin de détecter les modifications au niveau de l'ADN (**Nikitaki et al, 2015**). Il est possible aussi d'utiliser des enzymes de réparation de l'ADN qui vont transformer les lésions de l'ADN en cassure. Les brins d'ADN sont ensuite séparés par électrophorèse ou par élution. Enfin, pour mesurer les dommages de l'ADN certaines techniques de chimie analytique (HPLC) peuvent être utilisées (**Ohshima, 2016**).

## Chapitre I : Diabète et stress oxydatif



**Figure 6 :** Les principaux dommages oxydatifs médiés à l'ADN par les EROs (Averbeck, 2006).

### I.6.2 Protéines

Les ROS peuvent oxyder tous les acides aminés et former des groupements carbonylés. Les acides aminés soufrés (cystéine et méthionine) et aromatiques (tyrosine et tryptophane) sont les plus sensibles à l'oxydation. Par exemple, la formation de pont disulfure entre deux résidus se fait par l'oxydation des groupements thiols (-SH) (Davies, 2000). Ces dommages entraînent des altérations structurales et fonctionnelles importantes: non reconnaissance de la protéine par son récepteur, perte d'activité enzymatique .

Des systèmes protéolytiques tel que le protéasome prennent en charge ces protéines non fonctionnelles et les dégradent. Cependant, les protéines oxydées peuvent former des agrégats lorsque ces systèmes protéolytiques sont défailants et cela est dû au fait qu'elles deviennent

# Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

hydrophobes et s'accumulent dans les cellules (Grune et al 1997 ;Favier,2003 ; Barouki,2006 ).

La diminution de groupements thiols et la présence de protéines carbonylées , sont des indicateurs de l'oxydation de protéines, détectables par différents examens biochimiques. La méthode d'Ellman permet d'effectuer la mesure des groupements thiols dont le principe est basé sur le clivage de l'acide 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoïque) (DTNB) pour donner du 2-nitro-5-thiobenzoate(TNB) ;composé coloré mesurable par spectrophotométrie(Ellman,1959). Des tests immunologiques tels que ELISA, Western blot ou colorimétrie permettent la détection des groupements carbonyles. Les groupements carbonyles ne sont pas directement détectables. Cependant, les résidus carbonylés peuvent former des complexes protéines-DNP par leurs interactions avec de la dinitrophénylhydrazine (DNPH ). La detection de groupement DNP se fait au moyen d'anticorps spécifiques (Figure 7) (Levine et al,1994 ; Wehr et Levine ,2012 ).

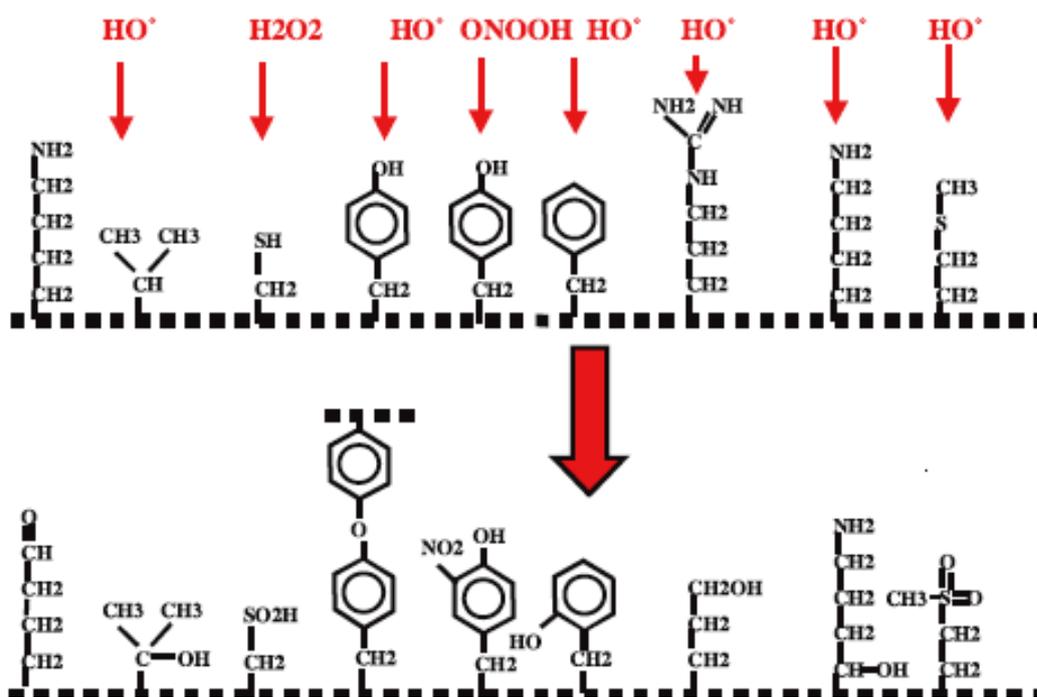
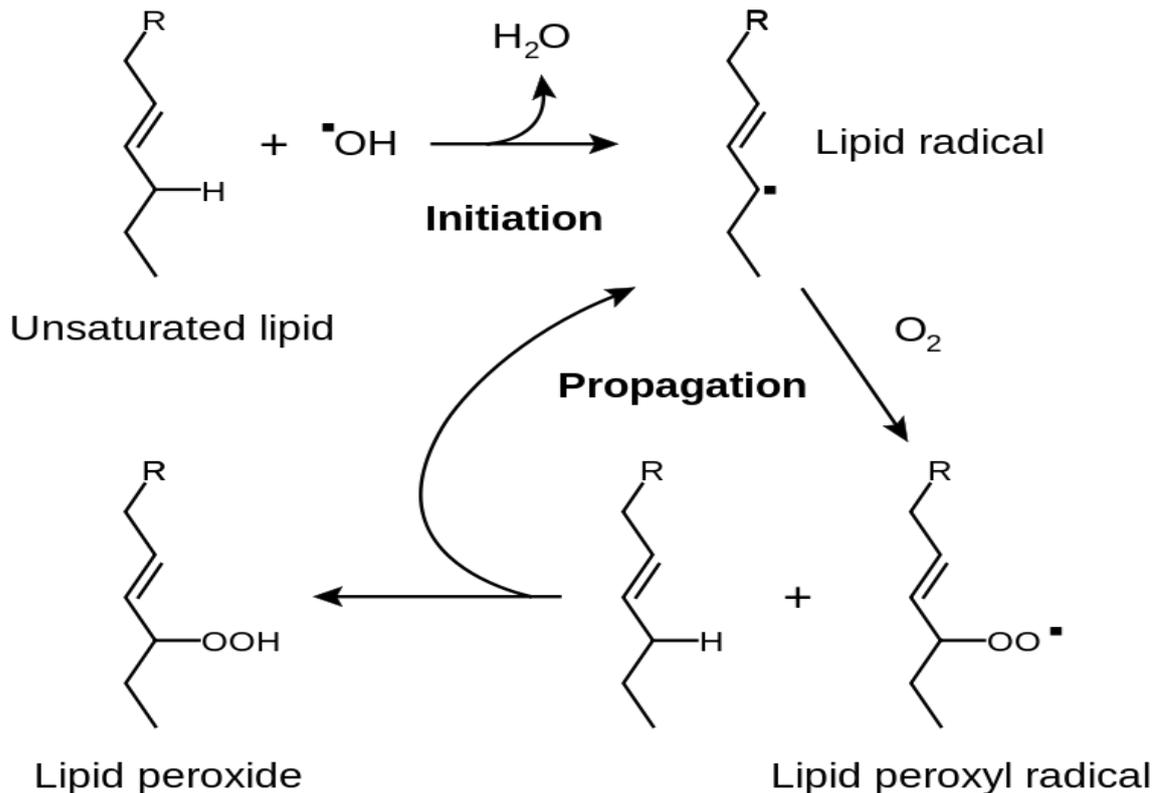


Figure 7 : Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire (Favier, 2003).

# Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

## I.6.3 Les lipides

Les phospholipides membranaires et les acides gras polyinsaturés sont les cibles favorisées des agressions oxydatives. Le radical hydroxyle forme un radical diène conjugué, oxydé en radical hydroxyle du fait de sa capacité d'arracher un atome d'hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons (**Figure 8**). On appelle cette réaction, la peroxydation lipidique dont le radical peroxyde peut, libérer différents aldéhydes toxiques comme le malondialdéhyde (MDA) (**Kruidenier et al., 2002; Valko et al, 2006**).



**Figure 8 :** Mécanisme de la peroxydation lipidique (**Gardès et al, 2003**).

## I.6.4 Oxydation des glucides

En présence de traces métalliques, le glucose s'oxyde dans des conditions physiologiques en libérant des cétoaldéhydes,  $\text{H}_2\text{O}_2$  et  $\text{OH}^\bullet$ , qui entraîneront la coupure de protéines ou leur glycation par attachement du cétoaldéhyde, formant un dérivé AGE. La glycosoxydation est un phénomène très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leur rétine et de leurs parois vasculaires.

Les espèces réactives de l'oxygène attaquent les protéoglycanes du cartilage et notamment les mucopolysaccharides (**Favier, 2003**).

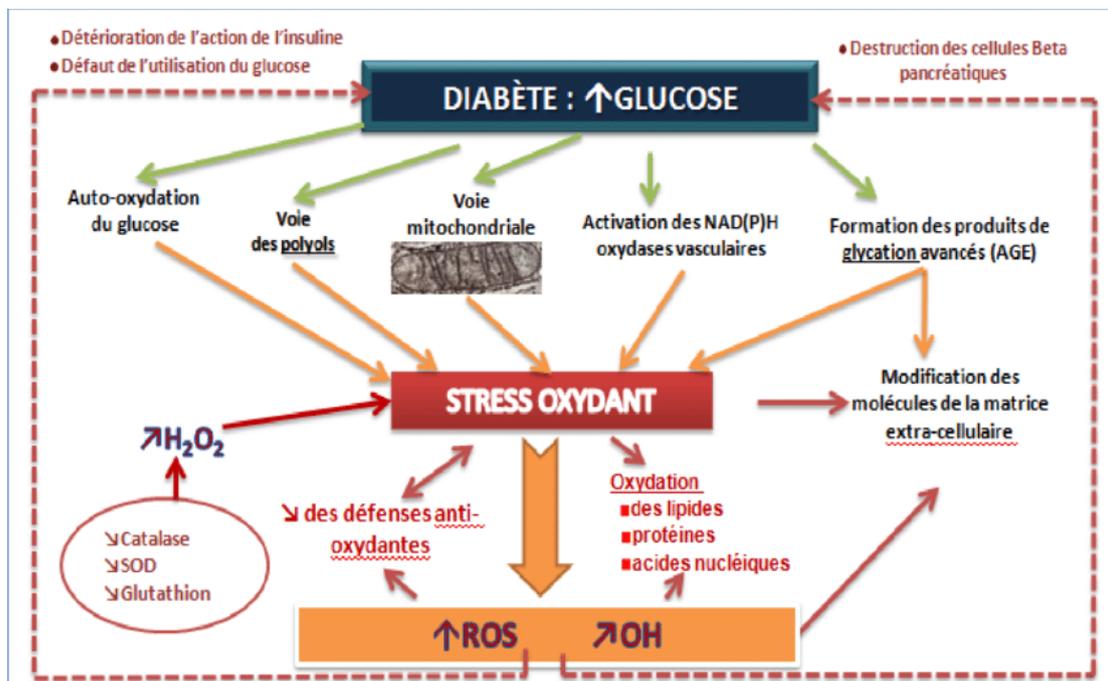
# Chapitre I : Diabète et stress oxydatif

## I.6.4.1 Relation entre le diabète et le stress oxydatif

Le stress oxydant est impliqué dans de nombreuses pathologies. Plusieurs mécanismes pathogéniques semblent impliqués dans l'apparition des complications du diabète et conduisent à l'augmentation du stress oxydant. Outre les maladies cardio-vasculaires (oxydation des lipides) et le cancer (oxydation de l'ADN), c'est certainement dans le cadre du diabète (obésité, syndrome métabolique) que des avancées spectaculaires ont été réalisées au cours des dernières années (**Haleng et al ,2007**).

La production prolongée des EROs intracellulaires induite par l'hyperglycémie provoque une surproduction d'anions superoxydes, qui est l'une des espèces réactives de l'oxygène du fait de prolongement du gradient électrochimique des protons générés dans la chaîne mitochondriale ,cela peut endommager les cellules dans divers voies à travers le stress oxydatif, en l'absence d'une compensation appropriée de la réponse des réseaux antioxydants endogènes des cellules, le système est débordé, entraînant un déséquilibre d'oxydo-réduction et aggrave encore la situation (**Korshunov et al, 1997**).

En plus il est évident que dans le diabète de type 2, l'élévation du glucose et des acides gras influe sur l'activation des voies du stress oxydant. Elle mène à deux niveaux de résistance à l'insuline et la dysfonction des cellules  $\beta$  sécrétrices de l'insuline donc une diminution de la sécrétion (**Figure 9**) (**Evans et al, 2003**).



**Figure 9** : Relation entre hyperglycémie et stress oxydant (**Bonnefont-Rousselot et al, 2004**).

# **Chapitre II : Défenses antioxydantes**

## Chapitre II : Défenses antioxydantes

### II.1 Systèmes de défenses antioxydantes

Divers systèmes de défense antioxydants ont été développés par l'organisme afin de se protéger des effets toxiques de l'oxygène. Ces systèmes antioxydants régulent parfaitement la production des ERO (espèces réactives de l'oxygène) en situation physiologique. Lorsqu'il y aura un déséquilibre dans cette balance pro oxydants/antioxydants en faveur des ERO, un stress oxydant surviendra. Chaque individu ne possède pas le même potentiel antioxydant selon son mode de vie (ex : le tabagisme), ses habitudes alimentaires, ses caractéristiques génétiques ou l'environnement dans lequel il vit. En termes de prévention de maladies, la détermination du statut de stress oxydant d'un individu devient donc un sujet de priorité (Collard, 2010).

#### II.1.1 Système antioxydant enzymatique

La défense de l'organisme contre les radicaux libres se fait par la synthèse des enzymes qui les neutralisent. Les principales enzymes antioxydantes sont la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase (Vincent et al., 2004).

##### II.1.1.1 Superoxyde dismutase (SOD)

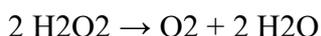
Présentes dans la mitochondrie ; ce sont des métallo-enzymes à manganèse ou à cuivre et zinc. Des enzymes à activité peroxydase prennent en charge le peroxyde d'hydrogène formé par dismutation et catalyse enzymatique (Baudin, 2006).

##### II.1.1.2 Glutathion peroxydase (GPx)

C'est l'enzyme clef du système antioxydant du fait de son rôle central dans le mécanisme d'élimination du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> qui nécessite la présence de glutathion réduit (GSH). Le glutathion dissulfite (GSSG) ainsi produit est à nouveau réduit par la glutathion réductase (GR) qui utilise le NADPH comme donneur d'électron (Agarwal et Prabakaran, 2005).

##### II.1.1.3 Catalase (CAT)

Elle est présente plus particulièrement au niveau des peroxysomes, dans les érythrocytes et parfois dans les reins et le foie (Kodydková et al., 2014). Elle catalyse la transformation du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène selon la réaction suivante :



Les patients souffrant de diabète de type 1 ou 2 marquent un abaissement de l'activité de la catalase (Ramakrishna et al., 2008). Le cas contraire a été aussi observé. Les résultats de l'activité de la catalase chez ces personnes atteintes de diabète ne sont donc pas toujours homogènes (Gil-del Valle et al., 2005).

## Chapitre II : Défenses antioxydantes

### II.1.2 Systèmes antioxydants non enzymatiques

#### II.1.2.1 Les vitamines

##### II.1.2.1.1 Vitamine A ( $\beta$ -carotène)

C'est une molécule hydrosoluble qui permet la désexcitation de l'oxygène singulet et donc son inactivation. Le  $\beta$ -carotène peut inhiber la peroxydation lipidique par son réaction avec le radical peroxyde (**Costantini et Moller, 2008**).

##### II.1.2.1.2 Vitamine C (acide ascorbique)

Son rôle antioxydant repose sur sa réaction avec les radicaux peroxydes dans la phase aqueuse avant qu'il commence la peroxydation lipidique. La vitamine C protège les lipoprotéines et biomembranes (**Delattre et al, 2005**).

##### II.1.2.1.3 Vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol)

Elle est liposoluble et intervient directement au niveau des membranes biologiques et maintient la stabilité et l'intégrité membranaire et inhibe ainsi la propagation de la peroxydation (**Khalil, 2002**).

**Autres piègeurs des ERO** On peut noter les Protéines qui réagissent avec les ERO à groupement thiols : La Glutathion cellulaire qui élimine les ERO après leur formation, la Bilirubine, l'acide urique ayant une réaction avec le radical hydroxyle (OH $\cdot$ ), l'Ubiquinone (CoQ10), Transferrine (**Collard, 2010**). Ces espèces actives de l'oxygène ont des conséquences potentiellement graves pour la cellule. Il existe un équilibre "naturel" entre la production des radicaux libres et les systèmes antioxydants à l'état physiologique. Les organismes vivants possèdent des systèmes de défense (**Salvayre et al., 2003 ; Mabile et al., 2010**). Le déséquilibre survient sous l'effet de certains stimuli pathologiques endogènes (hyper- LDLémie, hypertension, diabète...) ou exogènes (polluants environnementaux, tabagisme...) soit par une production exagérée de radicaux libres soit par une diminution des défenses antioxydantes (**Halliwell B, 1999**).

## Chapitre II : Défenses antioxydantes

**Tableau 2:** Récapitulatif des antioxydants (Joël et al. , 2002).

	Antioxydants endogènes	Antioxydants exogènes
<b>Enzymes</b>	Superoxyde dismutase Catalase Glutathion peroxydase Hémeoxygénase	
<b>Protéines</b>	Albumine Ferritine Ceruloplasmine	
<b>Molécules</b>	Glutathion Acide urique CoQ10 Bilirubine	Flavonoïde Vitamine A.C.E Caroténoïdes
<b>Oligoéléments</b>		Cuivre Zinc Sélénium

### II.2 Carnosine

#### II.2.1 Histoire et origine :

Le chimiste russe Vladimir Gulevich était le premier à découvrir la carnosine dans l'extrait de viande. L'ansérine son analogue a été aussi découvert, dans lequel l'hydrogène est remplacé par un groupe méthyle dans l'hétérocycle de l'histidine ( **Drozak et al.,2015**).



## Chapitre II : Défenses antioxydantes

**Tableau 3 : Protéines impliquées dans le métabolisme et le transport de la carnosine) ( Boldyrev et al.,2013).**

Nom	Symbole	Fonction	Localisation	Expression
Carnosine synthase 1	CARNS1, ATPGD1, KIAA1394	Synthèse	intracellulaire	ARN : oligodendrocytes Protéine : sous-ensembles de cellules gliales, peut-être oligodendrocytes
Carnosine dipeptidase 1 Ou (carnosinase sérique )	CN1, CNDP1, CPGL2, HsT2308, MGC10825	Dégradation	Intracellulaire, sécrété	ARN : oligodendrocytes Protéine : sous-ensembles de cellules gliales et neuronales
Carnosine dipeptidase 2 (ou carnosinase tissulaire)	CN2, CNDP2, CPGL, FLJ10830, H2T2298, PEPA	Dégradation	Intracellulaire	ARN : niveaux très bas Protéine : aucune donnée disponible
Carnosine N méthyltransferase 1	CARNMT, C9orf41, FLJ25795	Méthylation	Intracellulaire	ARN : niveaux très bas Protéine : aucune donnée disponible
Famille de porteurs de solutés 15 membre 1	SLC15A1, PEPT1, HPEPT1, HEPCT1	Transport	Membrane	ARN : pas d'expression Protéine : aucune donnée disponible
Famille de porteurs de solutés 15 membre2	SLC15A2, PEPT2	Transport	Membrane	ARN : astrocytes, microglie Protéine : aucune donnée disponible
Famille de porteurs de solutés 15 membre3	SLC15A3, hPTR3, PHT2	Transport	Membrane	ARN : niveaux très bas Protéine : aucune donnée disponible
Famille de porteurs de solutés 15 membre4	SLC15A4, PTR4, PHT1	Transport	Membrane	ARN : oligodendrocytes, microglie et plusieurs neurones Protéine : aucune donnée disponible
Famille de porteurs de solutés 22 membre 15	SLCA22A15, FLIPT1	Transport	Membrane	ARN : oligodendrocytes et pauvre en astrocytes Protéine : aucune donnée disponible

## Chapitre II : Défenses antioxydantes

### II.2.4 Activités de la carnosine

Plusieurs propriétés ont été attribuées à la carnosine. Cependant, bien que c'est un dipeptide multifonctionnel, il est principalement décrit pour jouer un rôle important en tant que molécule aux activités antioxydantes, anti-agrégantes et anti-inflammatoires (**Aldini et al., 2020**).

#### II.2.4.1 Activité antioxydante

En raison de sa composition, ce dipeptide présente dans sa structure un cycle imidazole, responsable de son activité de piègeur d'ERO et de sa capacité de protection contre l'acide hypochloreux (HOCl) (**Boldyrev et al., 2013 ; Caruso et al., 2019 ; Aldini et al., 2020**). Après exposition au H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et oxydation du cycle imidazole, la carnosine est oxydée en 2-oxo-carnosine dans des cellules de neuroblaste humain SH-SY5Y exprimant de manière stable CARNS1. Une modification similaire a été détectée pour ses analogues homocarnosine et ansérine (**Ihara et al., 2019**). De plus, la 2-oxo-Carnosine présente un effet antioxydant plus fort que le GSH, l'un des principaux détoxifiants cellulaires. (**Dias et al., 2013 ; Ihara et al., 2019**). La carnosine peut également protéger les cellules contre l'HOCl, une autre espèce toxique produite à partir de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et de Cl dans les cellules de mammifères, principalement dans les leucocytes dont l'excès est toxique pour les cellules parcequ' il peut modifier les protéines. En fait, il a été associé à plusieurs troubles comme la maladie d'Alzheimer (MA) et les cancers associés à l'inflammation (**Carroll et al., 2019**).

Le cycle imidazole de la carnosine réagit rapidement avec l'HOCl produisant une chloramine imidazole, limitant ainsi de manière très efficace son activité oxydative (**Pattison et al., 2006 ; Boldyrev et al., 2013 ; Aldini et al., 2020**).

Cependant, en plus de son mécanisme antioxydant direct, des études récentes ont démontré que la carnosine peut exercer indirectement sa fonction antioxydante à travers différentes molécules. Elle peut moduler l'activité de Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related facteur 2), principal régulateur de la réponse antioxydante cellulaire (**Ahshin et al., 2016 ; Zhao et al., 2019 ; Aldini et al., 2020**).

Dans les conditions du système d'exploitation, la carnosine est capable d'augmenter l'expression et la translocation de Nrf2 vers le noyau, où il régule la transcription de certaines gènes qui contiennent une réponse antioxydante à des éléments antioxydants (ARE) dans leur région promotrice, tels que la thiorédoxine 1, la SOD1 ou la catalase (**Aldini et al., 2020 ; Mou et al., 2020**). Actuellement, on ne sait pas comment la carnosine produit l'activation de la voie Nrf2. Néanmoins, une étude récente réalisée sur des podocytes à partir d'un modèle murin de diabète sucré a démontré que la carnosine active également le PI3K

## Chapitre II : Défenses antioxydantes

(phosphatidylinositol 3-kinase)/AKT (protéine kinase B), qui peut entraîner l'activation de Nrf2 (zhao et al.,2019).

### II.2.4.2 Activité anti-glycatante et anti-agrégante

ROS participe de manière significative à l'altération de la fonction des cellules neuronales à travers des modifications de biomolécules, telles que l'oxydation de lipides, d'ADN ou de protéines. Parmi eux, les protéines sont les principales cibles des ROS en raison de la présence de résidus qui peuvent facilement réagir avec ces espèces, produisant l'addition de groupements carbonyles (Hecker et Wagner, 2018). En plus des protéines, la carbonylation des sucres et des lipides conduit à la formation de produits finaux de glycation avancée (AGE) et les produits finaux de lipoxydation avancée (ALE), respectivement, qui sont un groupe de molécules hétérogènes générées dans une réaction non enzymatique qui joue un rôle important dans plusieurs maladies neurodégénératives (Boldyrev et al.,2013 ; Ghodsi et Kheirouri 2018 ; Aldini et al.,2020 ). La carnosine peut inhiber la formation des AGE et des ALE en détoxifiant les espèces carbonyles réactives à travers son cycle imidazole, d'une manière similaire à ROS (Ghodsi et Kheirouri 2018 Aldini et al.,2020 ). Dans ce contexte, la carnosine s'est révélée utile pour prévenir la réactivité de méthylglyoxal (MGO) et de glyoxal, qui sont des composés carbonylés pouvant produire la glycation et l'agrégation des protéines (Hipkiss,2018 ; Aldini et al.,2020 ). En particulier, il a été démontré que la carnosine réduit les ROS et les niveaux de carbonylation chez les rats traités avec (MGO) (Yilmaz,2017). Quant à l'activité antioxydante, l'augmentation de l'activité de la voie Nrf2 par la carnosine doit également être prise en compte dans le mécanisme d'extinction du carbonyle. Nrf2 active l'expression de plusieurs enzymes antioxydantes et les oxydoréductases, qui convertissent les composés carbonylés en produits moins réactifs tels que l'alcool ou les dérivés carboxyliques (Aldini et al.,2020 ). C'est l'activation de Nrf2 qui explique la capacité de la carnosine à diminuer la formation d'AGE à partir de MGO et de glyoxal (Ghodsi et Kheirouri 2018). Outre l'effet du MGO sur les AGE et les ALE, ce composé peut également produire une agrégation et un dépôt de protéines conduisant à la mort des neurones dans certains maladies neurodégénératives (Boldyrev et al.,2013 ). Il est prouvé que la carnosine empêche l'oxydation et la glycation, qui contribuent à la réticulation des protéines. De manière passionnante, une activité anti-réticulation directe a été attribuée à la carnosine qui dépend également du cycle imidazole (Hobart et al.,2004 ; Boldyrev et al.,2013 ; Hipkiss,2018). En outre, il a été démontré que la carnosine présente une activité protéasique dans des extraits cellulaires d'origine nerveuse et cellule cardiaque de rat

## Chapitre II : Défenses antioxydantes

**(Boldyrev et al.,2013)**. Finalement, ce dipeptide pourrait présenter un potentiel thérapeutique pour les maladies neurodégénératives dans lesquelles l'agrégation des protéines joue un rôle physiopathologique important.

### II.2.4.3 Activité anti-inflammatoire et chélatrice des ions métalliques

Certaines maladies neurodégénératives sont caractérisées par une neuroinflammation produite par les astrocytes et les cellules micro gliales qui, avec la formation d'agrégats de protéines, conduisent finalement à la mort cellulaire **(Kwon et koh ,2020 ; Sanz et al 2021)**. A cet égard, une éventuelle activité anti-inflammatoire de la carnosine par le la régulation de la libération de cytokines pro-inflammatoires a été décrite dans les cellules CaCo-2 épithéliales humaines. **(Son et al ., 2008)**.

Bien que l'on ne sache toujours pas comment la carnosine a produit cet effet, cela pourrait être dû à sa capacité à former des complexes avec des ions métalliques, en particulier avec le zinc ( $Zn^{2+}$ ) **(Boldyrev et al.,2013)**. Le Zn qui est requis comme un cofacteur de plusieurs enzymes, est un minéral essentiel dans la prolifération cellulaire et la cicatrisation des plaies **(Hewlings et Kalman,2020)**.

La carnosine peut former un complexe avec le  $Zn^{2+}$  appelé polaprezinc, une molécule qui présente plusieurs propriétés bénéfiques, telles que l'effet anti-inflammatoire dans le côlon par inhibition de NF- $\kappa$ B (facteur nucléaire kappa-light-chain-enhancer des cellules B activées) ,la réduction de la libération d'interleukine-8 et l'induction de Hsp72 **(Odashima et al .,2006 ; Hewlings et Kalman,2020)**. Actuellement, le complexe polaprezinc est largement utilisé pour la thérapie de supplémentation en Zn et pour protéger la muqueuse contre l'ulcération. Par conséquent, en raison du lien entre le Zn et les maladies neurodégénératives et compte tenu des effets neuroprotecteurs de la carnosine, ce complexe a été proposé pour être utilisé pour réduire l'inflammation grâce à son activité chélatrice **(Kawahara et al.,2018)**.

En ce qui concerne le cerveau, il a aussi a été rapporté que la carnosine peut réguler l'homéostasie du Zn et du cuivre (Cu) dans la fente synaptique. Les ions dipositifs de ces métaux sont nécessaires pour moduler les transmissions synaptiques ; par exemple,  $Zn^{2+}$  et  $Cu^{2+}$  peuvent inhiber les récepteurs du glutamate de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate) dans la membrane post-synaptique. Il a été démontré que la carnosine se lie directement au  $Zn^{2+}$  et au  $Cu^{2+}$ , régulant ainsi l'influx synaptique **(Boldyrev et al.,2013 ; Kawahara et al.,2018)**.

## Chapitre II : Défenses antioxydantes

### II.3 Cannelle et Thym

#### II.3.1 La cannelle (*Cinnamomum cassia*)

##### II.3.1.1 Origine et Historique

Cannelle vient du latin canna qui désigne un tuyau ou bien un roseau. C'est l'une des épices les plus anciennes qui se trouve sur le pourtour méditerranéen (Afnor, 2019).

La vraie cannelle vient de Ceylan, une île où l'on trouve de majeures quantités de canneliers (Barbier, 2014). Elle est utilisée par les plus vieilles médecines du monde depuis plus de 5000 ans comme fortifiant ; la médecine Inde et la médecine traditionnelle chinoise s'en servaient souvent mélangées avec d'autres épices telles que le gingembre ou le curcuma. Les Égyptiens s'en servaient pour momifier les cadavres et produire des parfums. Ils lui découvrirent aussi des propriétés digestives et apéritives (Pacchioni, 2011).

##### II.3.1.2 Classification

**Tableau 4:** classification Systématique des canneliers (Domínguez Salinas, 2003).

<b>Embranchement :</b> Spermaphytes
<b>Sous embranchement :</b> Angiospermes
<b>Classe :</b> Dicotylédones
<b>Sous classe :</b> Magnolidées
<b>Ordre :</b> Laurales ou magoliales
<b>Famille :</b> Lauracées
<b>Genre :</b> <i>Cinnamomum</i>
<b>Espèce :</b> <i>Cinnamomum Cassia</i>

##### II.3.1.3 Etude botanique de la cannelle

Arbre à écorce épaisse et rugueuse, toujours vert. Les feuilles sont insérées en hélice, et entière (Figure 11). L'inflorescence est une grappe régulière et à 6 pétales très ramifiée de fleurs blanchâtres. Le fruit est une baie rassemblant à celle du laurier noble. Pour la récolte de l'écorce les branches sont coupées puis séchées après l'avoir dépouillée de son épiderme. En

## Chapitre II : Défenses antioxydantes

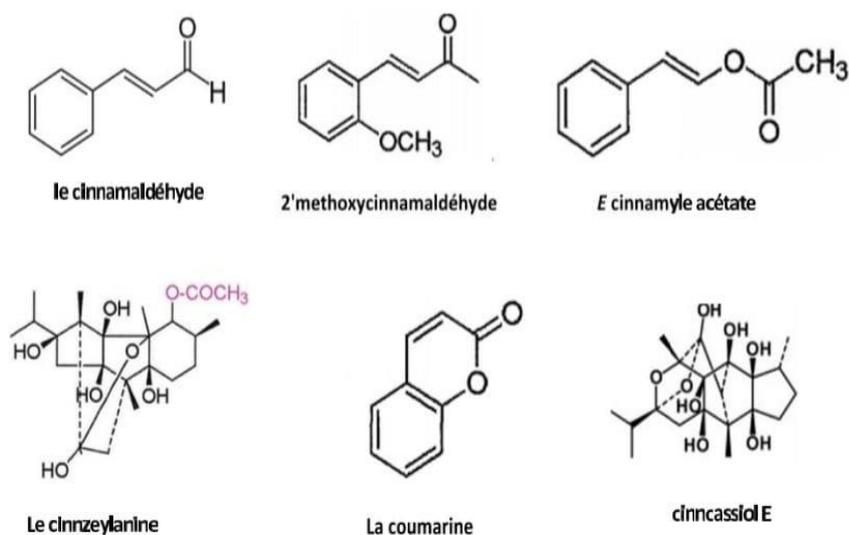
séchant, elle s'enroule sur elle-même, formant des bâtonnets friables qui ressemblent à des tubes (Ronbi, 2007).



**Figure 11 :** Différentes parties de la cannelle de Chine (*Cinnamomum cassia*) (Ronbi, 2007).

### II.3.1.4 Composition chimique de l'huile essentielle de *C.cassia*

L'huile essentielle de la cannelle de Chine atteint 1 à 4% de sa teneur, avec comme principaux constituants le cinnamaldéhyde (70-88%) suivi de trans-2méthoxycinnamaldéhyde (3-15%), benzaldéhyde (0.5-2%), aldéhyde salicylique (0.2-1%), acétate cinnamyle (0-6%), coumarine (1.5-4%). L'eugénol est quasiment absent de cette huile essentielle (<0.5%). Plusieurs diterpènes ont été décrits: cinnacasiols, cinnzeylanine...etc. la drogue renferme en outre des dérivés phénylpropaniques, des lignanes furanofuranique, des polysaccharides, des hétérosides mono-et sesquiterpéniques (cassioside, cinnamoside) et de très nombreux dérivés flavaniques, notamment des proanthocyanidols et des oligomères de 4 à 6 unités, les cinnamtanins (Figure 12) (Teuscher et al, 2005 ; khaoula,2020).



**Figure 12 :** Composition chimique de l'huile essentielle de *C.cassia* (Medjani et Maguemoun ,2017).

## Chapitre II : Défenses antioxydantes

### II.3.1.5 Caractéristiques

La cannelle est une plante importante utilisée en médecine traditionnelle pour ses propriétés : antispasmodique, antiseptique, carminative, sudorifique, tonique (**Disalvo et al., 2016**). L'écorce de cannelle est utilisée pour traiter : l'hyperglycémie, la diarrhée chronique, le rhumatisme, le froid, l'hypertension, les douleurs abdominales, les troubles rénaux, digestifs tels que le ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, l'éructation et la flatulence (**Direct et Thacker, 2012**).

Le cinnamaldéhyde possède aussi une activité antibactérienne vis-à-vis plusieurs microorganismes (**Ainane et al., 2019**).

Des études in vitro et in vivo chez les animaux et les humains ont montré de nombreux effets thérapeutiques de la cannelle dont on peut citer : L'effet anti-inflammatoire, antimicrobien, antifongique, antioxydant, antidiabétique, anticancéreux et anticoagulant. La cannelle avait des activités contre les troubles neurologiques, comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer (**Senhaji et al, 2005 ; Medagama, 2015 ; Ronbi, 2007**).

### II.3.2 *Thymus vulgaris*

#### II.3.2.1 Définition et origine

*Thymus vulgaris* est une plante à fleurs de la famille des Lamiacées. L'origine de cette plante se situe dans le sud de l'Europe. C'est un arbuste persistant aux petites feuilles grises-vertes fortement aromatiques et aux grappes de fleurs violettes ou roses (**Hosseinzadeh et al., 2015**). Le thym a été utilisé dans la médecine traditionnelle pendant des siècles pour ses importants effets antimicrobiens et anti-inflammatoires. Il est souvent utilisé en cuisine comme assaisonnement (**Kuete, 2017**).

#### II.3.2.2 Classification

Selon (**Morales, 2002**) la position taxonomique du *Thymus vulgaris* est :

**Tableau 5:** classification Systématique de *thymus vulgaris*( **Morales, 2002**).

<b>Règne :</b> Plantes
<b>Embranchement :</b> Spermaphytes
<b>Classe :</b> Dicotylédones
<b>Sous classe :</b> Dialypétales
<b>Ordre :</b> Labiales
<b>Famille :</b> Lamiacées
<b>Genre :</b> <i>Thymus</i>
<b>Espèce :</b> <i>Thymus vulgaris</i>

## Chapitre II : Défenses antioxydantes

### II.3.2.3 Description botanique du thym

Le thym est une plante qui mesure de 10 à 30 cm de haut, elle est ligneuse. Ses rameaux dressés, serrés et velus, recouverts de feuilles opposées courtement pétiolées, ovales, glabres, oblongues, ciliées à la base (**Figure 13**). Les fleurs sont rosées en capitules terminaux avec un calice glanduleux. L'odeur est thymolée, la saveur est chaude, aromatique, légèrement amère (**Ali-Delille, 2010**).



**Figure 13:** Branches feuillues fraîches (A) et séchées (B) de *T. vulgaris* (**Ekoh et al., 2014**).

### II.3.2.4 Composition chimique de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris*

Les constituants phytochimiques du thym comprennent les composés phénoliques, les terpénoïdes et principalement le thymol, l'eugénol et les saponines (**Ekoh et al., 2014**). L'huile essentielle de thym a montré une teneur élevée en monoterpènes oxygénés (56,53%) et une faible teneur en hydrocarbures monoterpéniques (28,69%), en hydrocarbures sesquiterpéniques (5,04%) et en sesquiterpènes oxygénés (1,84%) (**Reddy et al., 2014**).

### II.3.2.5 Vertus de *Thymus vulgaris*

Le thym a été utilisé dans les industries alimentaires et aromatiques comme exhausteur de goût dans une grande variété d'aliments, de boissons et de produits de confiserie, ainsi que comme conservateur alimentaire, en raison de ses propriétés antimicrobiennes et antioxydantes. Outre ces effets, le thym affiche une variété d'activités biologiques dont

## Chapitre II : Défenses antioxydantes

l'activité anti-inflammatoire et anti nociceptive, antimicrobienne, antioxydante et antispasmodique (Kuete ,2017). L'extrait de thym a montré des effets réparateurs sur la mémoire et les troubles du comportement produits par la scopolamine chez le rat, suggérant ses effets bénéfiques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (Rabiei et al., 2015).

### II.3.3 Procédés d'extraction des huiles essentielles par hydro distillation

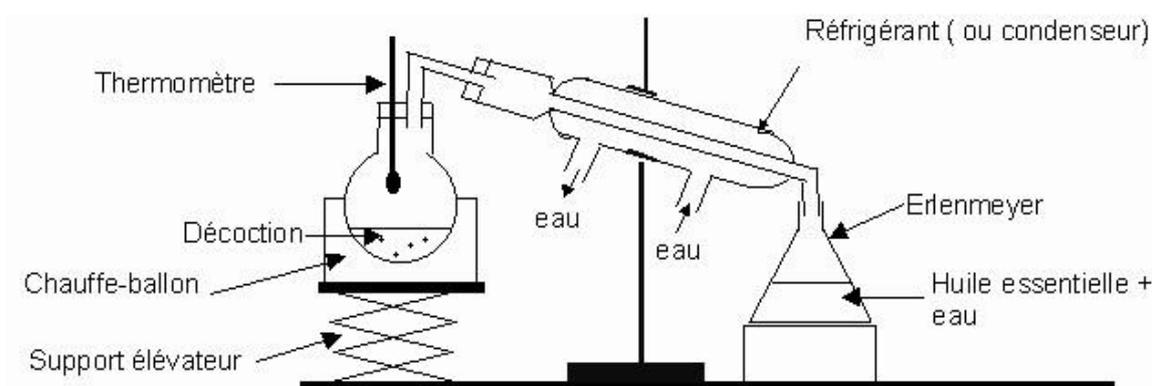
Il existe plusieurs méthodes pour extraire les huiles essentielles dont les principales sont basées sur l'entraînement à la vapeur, l'expression, la solubilité et la volatilité (Adli, 2015).

Il existe trois principaux procédés utilisant la méthode de la distillation : l'hydrodistillation, l'hydrodiffusion et l'entraînement à la vapeur d'eau (Pierron, 2014).

#### II.3.3.1 Hydro distillation

Une méthode simple qui consiste à immerger la matière première dans un bain d'eau et l'ensemble est porté à ébullition ( Boukhatem et al.,2019).

On liquéfie la vapeur dans un réfrigérant dont le but est de récupérer les huiles essentielles des plantes, la solution obtenue s'appelle le distillat. On la sépare de celui-ci par décantation, la durée totale de l'extraction est estimée à 3 h (jusqu'à ce qu'on obtienne plus d'HE), récupérée et conservée dans des flacons de couleur brune, hermétiquement fermés et stockés dans un endroit frais (4°C) à l'abri de la lumière (Maiga, 2022) (Figure14).

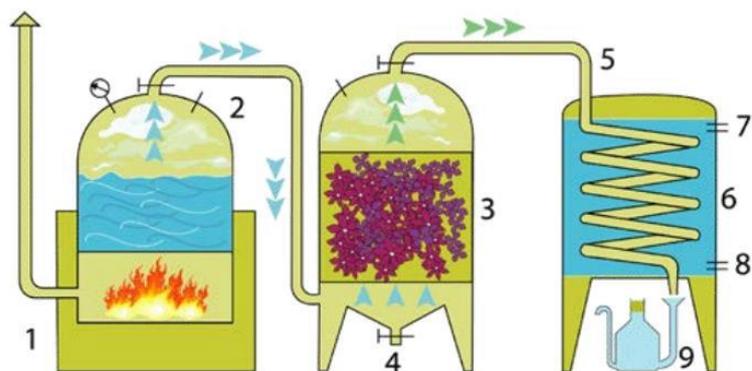


**Figure 14** : Montage d'hydro-distillation (Maiga, 2022).

#### II.3.3.2 Entraînement à la vapeur d'eau

Dans cette méthode, la matière végétale n'est pas en contact avec l'eau. Cette opération s'accomplit dans un alambic. Un flux de vapeur d'eau traverse une cuve remplie de plantes aromatiques disposées sur des plaques perforées. Le but consiste à emporter avec la vapeur d'eau, les constituants volatils de la plante aromatique (Figure15) (Laurent, 2017).

## Chapitre II : Défenses antioxydantes

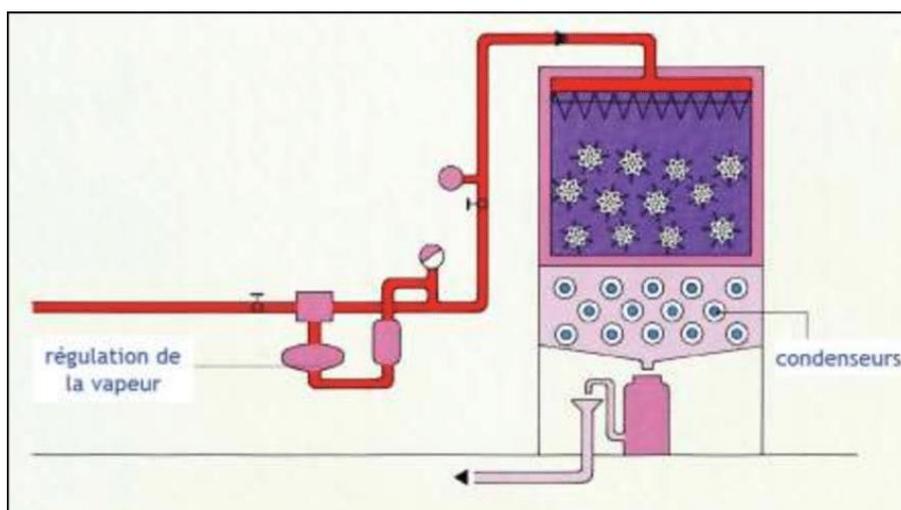


**Figure15** : Montage d'entraînement à la vapeur d'eau (**Blondel, 2014**).

1 : Foyer – 2 : Chaudière – 3 : Vase à fleurs – 4 : Vidange de condensation – 5 : Col de cygne – 6: Réfrigérant avec serpentin – 7 : Sortie d'eau chaude – 8 : Arrivée d'eau froide – 9 : Essencier servant à la décantation de l'essence et de l'hydrolat.

### II.3.3.3 Hydro-diffusion

Dans cette méthode, le végétal est disposé dans un parallépipède métallique grillagé , il s'agit d' une Co-distillation descendante. On soumet donc le végétal à une pulsion saturée et humide de vapeur d'eau, mais jamais surchauffée de haut en bas. La forme de l'appareillage assure une meilleure répartition des charges. La vapeur d'eau emporte avec elle toutes les substances volatiles. Le collecteur dans lequel l'huile essentielle est recueillie permet un équilibre avec la pression atmosphérique(**Figure16**) (**Bousbia,2011**).



**Figure16** : Montage d'hydro diffusion (**Bousbia,2011**).

# **Chapitre III : Matériels et méthodes**

## Chapitre III : Matériels et méthodes

### III.1 Objectif

notre travail vise l'étude de l'effet de glucose sur le statut oxydatif du sérum humain et le rôle des antioxydants naturels notamment du : *cinnamomum cassia* et de *thymus vulgaris* et celui de la carnosine .

Notre objectif se focalise sur l'étude du potentiel antioxydant des extraits de plantes sur le sérum humain, un compartiment en constante exposition au stress oxydant , définir le rôle propre du stress oxydant dans l'apparition du diabète et de ses complications , de quantifier le stress oxydant et d'évaluer l'effet préventif d'antioxydant d'origine naturelle et celui de la carnosine

### III.2 Matériel végétal

Les plantes avec lesquelles nous avons réalisé ce travail sont : *Cinnamomum cassia* et *Thymus vulgaris*.

La cannelle est achetée au marché importée de l'Asie, cette épice s'obtient après un prélèvement de la partie interne de l'écorce du cannelier. C'est en effet dans cette zone que se trouvent les cellules à huile essentielle qui confère son parfum à l'épice.

La matière végétale de *Thymus vulgaris* est constituée des parties aériennes de la plante qui à été achetée au marché.

#### III.2.1 Extraction de l'huile essentielle par hydro distillation de *Cinnamomum cassia* et *Thymus vulgaris*

L'huile essentielle de ces deux plantes est obtenue suite à une extraction par l'hydro distillation qui est assurée grâce à un appareil de type Clevenger, où 50 g de matière végétale avec 500 ml d'eau distillée sont introduites dans un ballon de 1L.

La mise en marche du chauffe ballon est effectuée avec un réglage optimum du chauffage pour permettre une stabilité de l'extraction à une vitesse constante et bien maîtrisée. La vapeur chargée d'huile essentielle arrive dans le condenseur. L'huile essentielle se différencie de l'hydrolat par sa couleur et sa différence de densité. On la sépare de celui-ci par décantation, la durée totale de l'extraction est estimée à 3 h (jusqu'à ce qu'on obtienne plus d'HE) (Bousbia, 2011) (Figure 17, Figure 18).

### Chapitre III : Matériels et méthodes

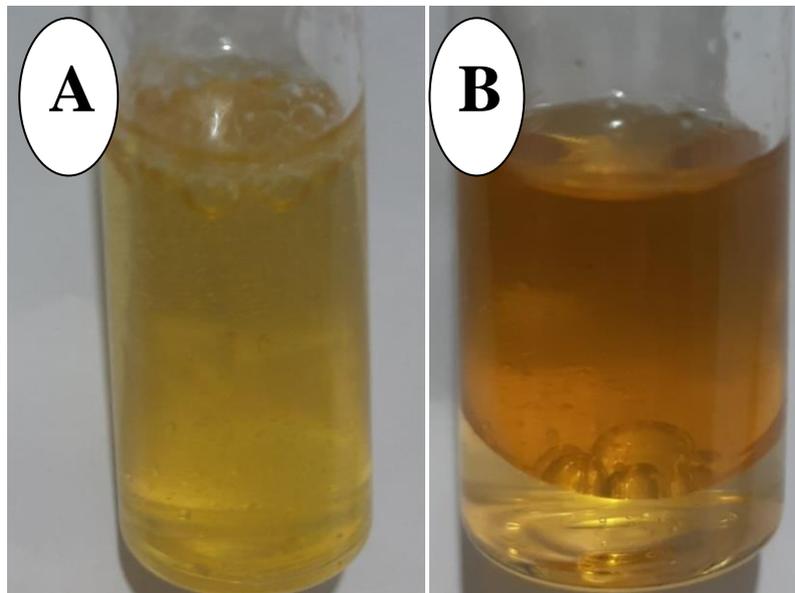


**Figure17:** Protocol d'extraction de huile essentielle de *Cinnamomum cassia* (photo originale).

### Chapitre III : Matériels et méthodes



**Figure18:** Protocol d'extraction de l'huile essentielle de *thymus vulgaris* (photo originale).



**Figure 19 :** A).L'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* B).L'huile essentielle de *thymus vulgaris* (photo originale).

## Chapitre III : Matériels et méthodes

### III.2.2 Conservation de l'huile essentielle obtenue

L'huile essentielle (HE) extraite est conservée à une température voisine de 4°C, dans un flacon en verre fermé et bien enveloppé par un papier aluminium pour la préserver de l'air et de la lumière (Nelly Grosjean, 2007) (Figure19).

### III.2.3 Calcul du rendement en huile essentielle extraite

Le rendement en H.E est le rapport entre la masse d'huile récupérée et la masse de la matière végétale utilisée. Le rendement est exprimé en pourcentage (%) est calculé par la formule suivante :

$$RH = (Mh/Mv)*100.$$

RH : Rendement de l'huile en % ;

Mh : Masse d'huile extraite en gramme ;

Mv : Masse de la matière végétale utilisée en gramme (Alili et al .,2022).

### III.3 Evaluation du statut antioxydant total

#### III.3.1 Préparation du sérum

Le sang a été prélevé dans des tubes héparinés à partir des sujet sains (non diabétiques) et d'âges proches à jeûn ; puis il est réparti dans différents tubes dont chacun contient 2ml du sang total puis traité séparément (Figure 20, Figure 21). Dans cette partie de travail seuls les extraits d'eau physiologique sont utilisés .Le sang est traité comme suit :

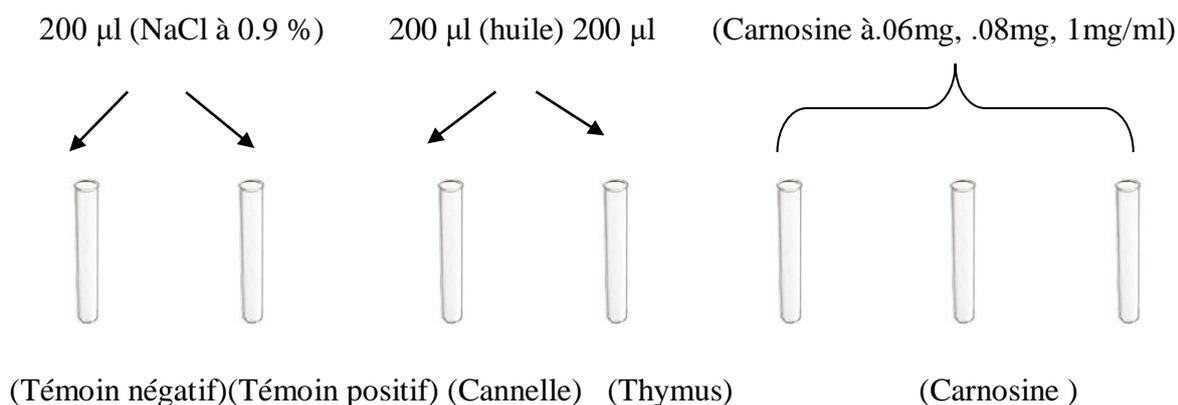


Figure 20 : Préparation du sérum (Chouiteh, 2019).

## Chapitre III : Matériels et méthodes

Après 30 min d'incubation on ajoute 800 µl de la solution de glucose à différentes concentrations (1mg/1ml, 10 mg/1ml et 100 mg/1ml) dans tous les tubes sauf le témoin négatif auquel on ajoute 800 µl d'une solution isotonique (NaCl à 0.9 %). Les différents tubes sont incubés pendant 2h puis sont centrifugés à 3000 rpm pendant 10 min ( **Chouiteh,2019**).

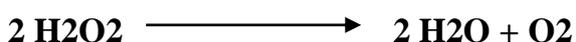


**Figure 21** : Préparation du sérum et dosage de la catalase (photo originale).

### III.3.2 Dosage de l'activité enzymatique de la catalase

Les catalases sont présentes dans un grand nombre de tissus. Ce sont des enzymes tétramériques, chaque unité portant une molécule d'hème et une molécule de NADPH. Ces enzymes interviennent dans la défense de la cellule contre le stress oxydant en éliminant les espèces réactives et en accélérant la réaction spontanée de l'hydrolyse du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) toxique pour la cellule en eau et en oxygène (**Aebi, 1984**).

La réaction se fait en deux étapes. La réaction bilan est :



#### III-3-2 -1 Protocole expérimental

Le dosage de l'activité enzymatique de la catalase a été réalisé selon la méthode d'**Aebi (1984)**. 20µl du sérum sont additionnés de 1255µl d'un tampon phosphate et la réaction est déclenchée par l'ajout de 725µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33mM). Le blanc contient 20µl du sérum et 1980µl d'un tampon phosphate (pH 7.0). La diminution du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est enregistrée à 240 nm, à 25 °C pendant 60s.

Une unité de l'activité de la catalase est définie comme l'activité nécessaire à la dégradation de 1 µmol de peroxyde d'hydrogène pendant 60s. L'activité de la catalase est exprimée en termes de µmoles de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> consommés/min/ml.

## Chapitre III : Matériels et méthodes

L'activité de la CAT est mesurée à 240 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV/visible de la marque UVmini-1240 SHMADZU (**Figure 22**) par la variation de la densité optique consécutive à la dismutation du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

L'activité décroît rapidement, donc il est important de mettre toujours le même temps de pipetage et le moment où on place la cuve au spectrophotomètre.

□ La lecture de l'absorption se fait après 15 secondes de délai et durant 60 secondes de mesure.

### Calcul de l'activité de CAT :

$$\text{L'activité de la CAT (uM H}_2\text{O}_2\text{/min/ml)} = \frac{\Delta\text{DO} \times 10}{\varepsilon \times L \times X \times \text{Fd}}$$

- $\Delta\text{DO}$  : Variation de la densité optique par minutes ;
- $\varepsilon$  : Coefficient d'extinction du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,04 mM<sup>-1</sup>.Cm<sup>-1</sup>);
- L : Largeur de la cuve ou longueur du trajet optique (1 cm);
- X : Quantité de surnageant en ml;
- Fd : Facteur de dilution du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans le tampon (1,32) (**Aebi ,1984**).



**Figure 22** : Spectrophotomètre (UV mini-1240 SHMADZU) (photo originale).

## Chapitre III : Matériels et méthodes

### **III.4 Analyse statistique**

Toutes les expériences ont été réalisées au moins en trois répétitions. Les résultats ont été exprimés en moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne (SEM). Les données ont été analysées par des analyses de variance (ANOVA). Lorsqu'une différence significative n'a été observée, le test post-hoc de Student-Newman-Keuls a été mené. Pour toutes les analyses, une différence a été considérée comme significative à  $p \leq 0,05$ . Le logiciel utilisé sigmastat version 3.5.

# **Chapitre IV : Résultats et interprétation**

## Chapitre IV : Résultats et interprétation

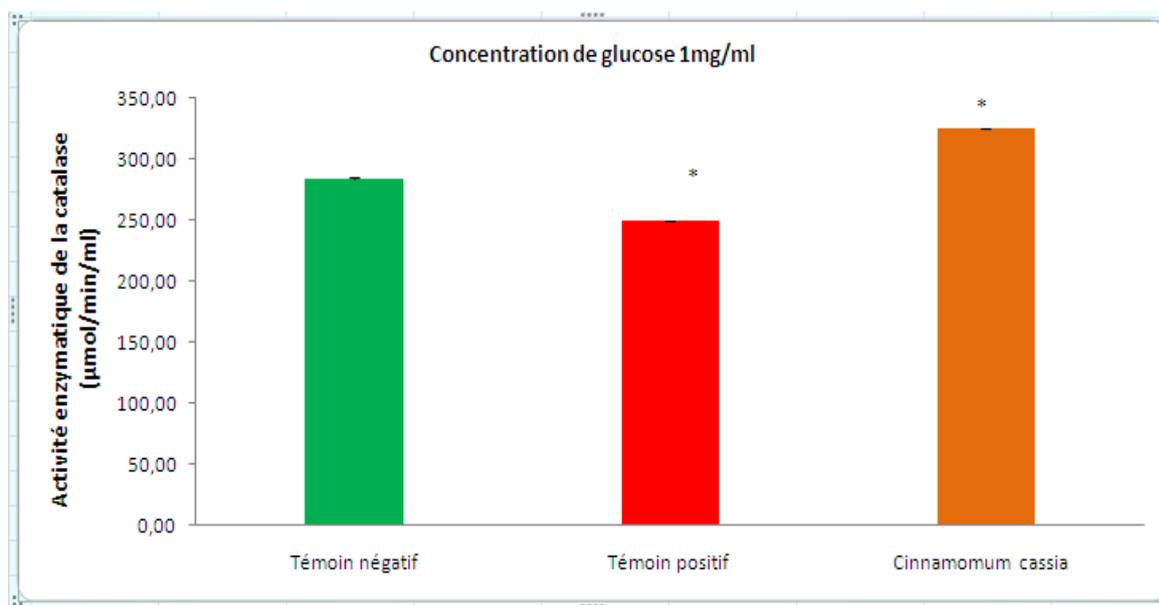
### IV.1 Le rendement en l'huile essentielle

La méthode d'hydro distillation nous a permis d'obtenir une huile essentielle avec un rendement d'ordre de 1.07% pour *Cinnamomum cassia* et de 0.84% pour *Thymus vulgaris*.

### IV.2 Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de *Cinnamomum cassia*, *Thymus vulgaris* et de la carnosine sous l'action d'une concentration de glucose de 1 mg/ml :

#### IV.2.1 *Cinnamomum cassia* :

Les résultats obtenus montrent que pour une concentration de glucose de 1mg/ml, les échantillons de sérum traités par l'HE de *Cinnamomum cassia* présentent une capacité antioxydante de l'ordre de 325,12 ( $P < 0.05$ ), une valeur plus importante comparée aux échantillons non traités (284.39) (témoin négatif contenant du NaCl à 0.9%) démontrée par l'activité de la catalase. Cependant, le témoin positif (auquel nous avons ajouté la solution de glucose) montre la plus faible activité (249,71) (**Figure 23**).

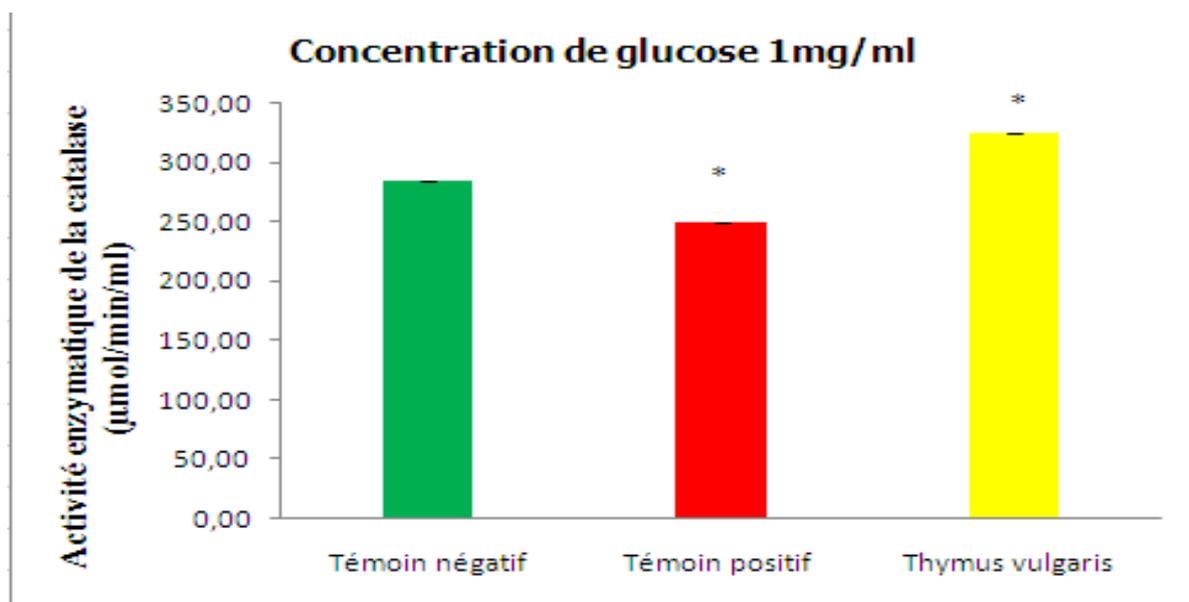


**Figure 23** : Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* et sous l'action d'une concentration de glucose de 1 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM : \* :  $P < 0.05$ .

## Chapitre IV : Résultats et interprétation

### IV.2.2 *Thymus vulgaris* :

L'huile essentielle de *Thymus vulgaris* montre que pour une concentration de glucose de 1mg/ml, les échantillons de sérum traités par cette plante présentent une capacité antioxydante de l'ordre de 311.96 ( $P < 0.05$ ), une valeur plus importante comparée aux échantillons non traités (284.39)(témoin négatif) démontrée par l'activité de la catalase. Cependant, le témoin positif montre la plus faible activité (249.71) (**Figure 24**).



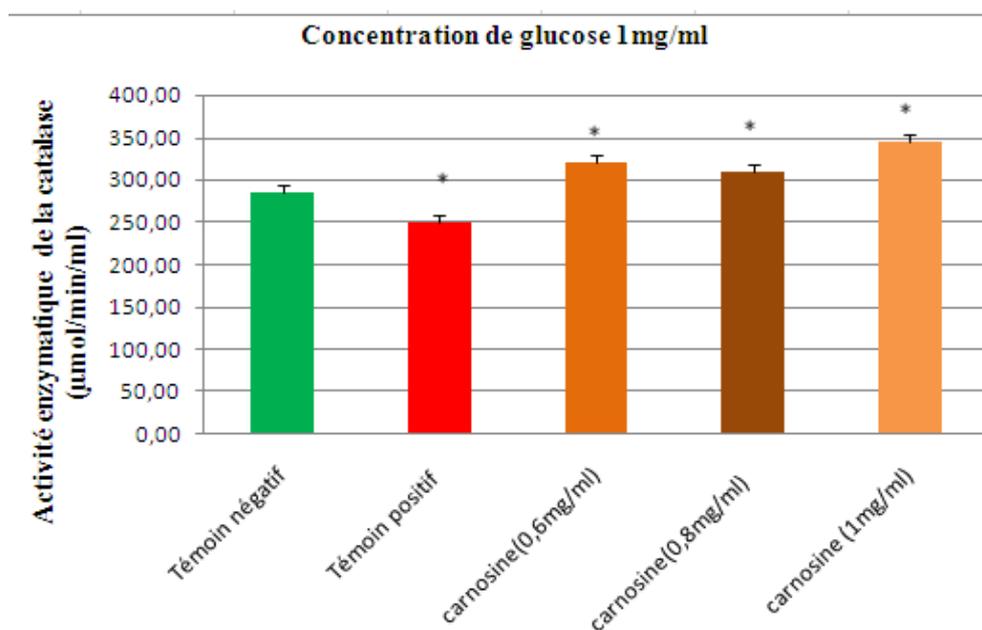
**Figure 24** : Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de *Thymus vulgaris* et sous l'action d'une concentration de glucose de 1 mg/ml.

Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM : \* :  $P < 0.05$ .

## Chapitre IV : Résultats et interprétation

### VI.2.3 Carnosine :

Pour une même concentration de glucose (1mg/ml), la carnosine a significativement renforcé la capacité antioxydante avec des valeurs de 321,42 - 310,13 et 343,9 pour des concentrations de carnosine de 0,6, 0,8 et 1 mg/ml respectivement dont la meilleur est celle de (1mg/ml) ,comparée aux échantillons non traités qui présentent une valeur de l'ordre de 284,39 . Alors que le témoin positif présente la plus faible activité (249,71) (**Figure25**).



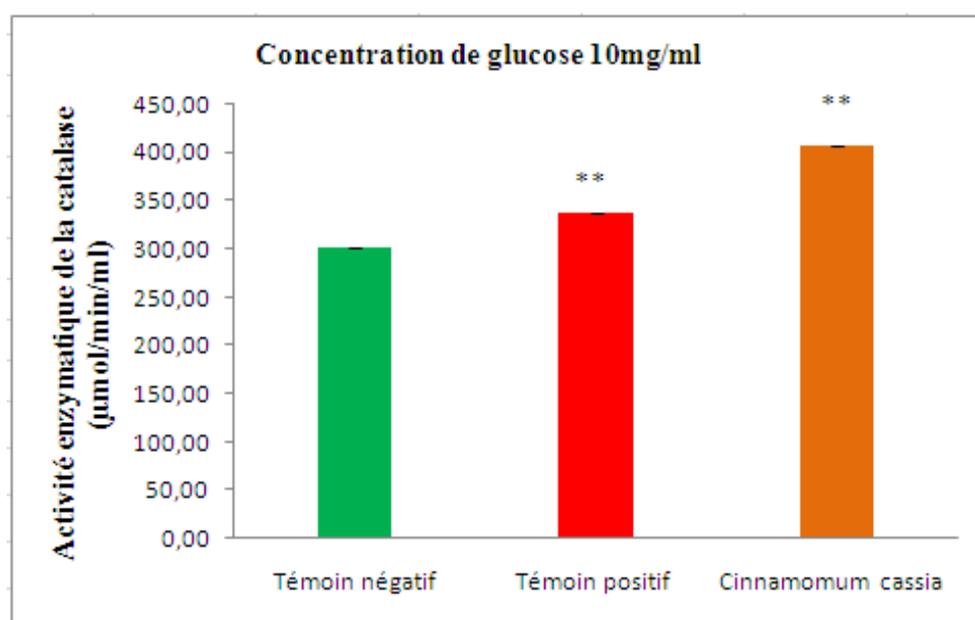
**Figure 25 :** Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence de carnosine à différentes concentrations (0.6mg, 0.8mg ,1 mg/ml) et sous l'action d'une concentration de glucose de 1 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM : \*:  $P < 0.05$ .

## Chapitre IV : Résultats et interprétation

### IV.3 Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de *Cinnamomum cassia*, *Thymus vulgaris* et de la carnosine sous l'action d'une concentration de glucose de 10 mg/ml :

#### IV.3.1 *Cinnamomum cassia*:

Pour une concentration de glucose de 10mg/ml, les échantillons de sérum traités par l'HE de *Cinnamomum cassia* présentent une forte capacité antioxydante de l'ordre de 407,49 (P<0.01), une valeur plus élevée comparée aux échantillons non traités (301.06) (témoin négatif) démontrée par l'activité de la catalase. Cependant, le témoin positif montre une faible activité de l'ordre de 338,07 (**Figure 26**).

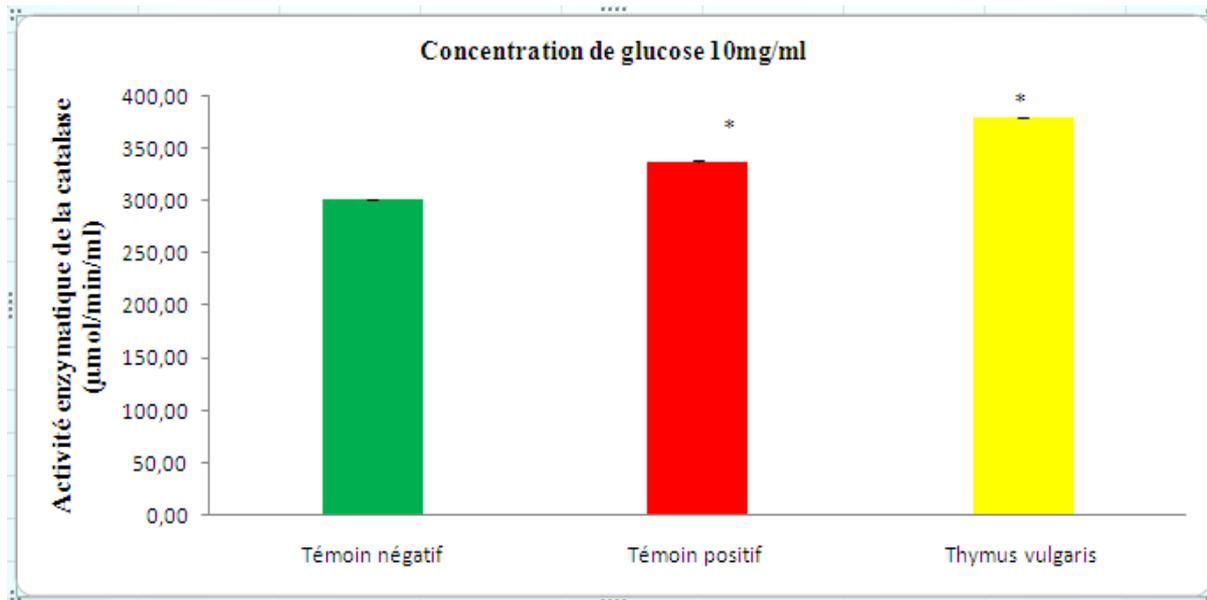


**Figure 26** : Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* et sous l'action d'une concentration de glucose de 10 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM : \*\*: P<0.01.

## Chapitre IV : Résultats et interprétation

### IV.3.2 *Thymus vulgaris*:

L'huile essentielle de *Thymus vulgaris* désigne que pour une concentration de glucose de 10mg/ml, les échantillons de sérum traités par cette plante présente une capacité antioxydante de l'ordre de 379,48 ( $P < 0.05$ ), une valeur plus importante comparée aux échantillons non traités (301,06) (témoin négatif) démontrée par l'activité de la catalase. Alors que, le témoin positif présente une faible activité (338,07) (**Figure 27**).

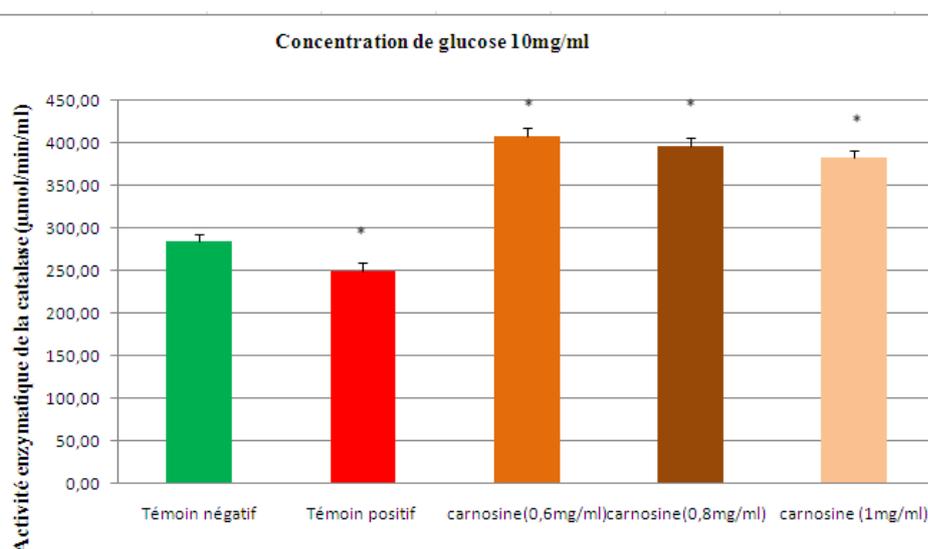


**Figure 27** : Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de *Thymus vulgaris* et sous l'action d'une concentration de glucose de 10 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM : \*:  $P < 0.05$ .

## Chapitre IV : Résultats et interprétation

### IV.3.3 : Carnosine

Concernant la carnosine et pour une même concentration de glucose (10mg/ml), une augmentation significative de la capacité antioxydante avec des valeurs de 408,19 -396,71 et 382,16 pour des concentrations de carnosine de 0,6, 0,8 et 1 mg/mL respectivement est détectable dont la meilleure est celle de (0,6 mg/ml) comparée aux échantillons non traités qui présentent une valeur de l'ordre de 301,06 . Alors que le témoin positif présente une faible activité (338.07) (**Figure28**).



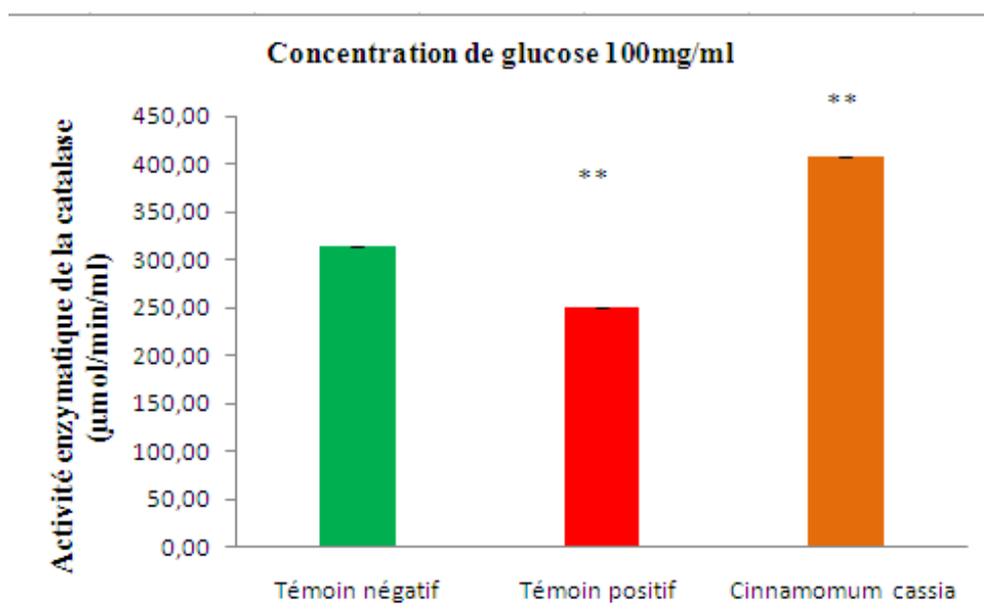
**Figure 28:** Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence de carnosine à différentes concentrations (0.6mg ,0.8mg ,1 mg/ml) et sous l'action d'une concentration de glucose de 10 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM : \*:  $P < 0.05$ .

## Chapitre IV : Résultats et interprétation

### IV.4 Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de *Cinnamomum cassia*, *Thymus vulgaris* et de la carnosine sous l'action d'une concentration de glucose de 100mg/ml :

#### IV.4.1 *Cinnamomum cassia*:

Pour une concentration de glucose de 100mg/ml, les échantillons de sérum traités par l'HE de *Cinnamomum cassia* présentent une forte capacité antioxydante de l'ordre de 408,47 ( $P < 0.01$ ), un résultat plus élevée par rapport aux échantillons non traités (313,4)(témoin négatif)démontrée par l'activité de la catalase.Cependant, le témoin positif montre la plus faible activité (250,3) (**Figure 29**).

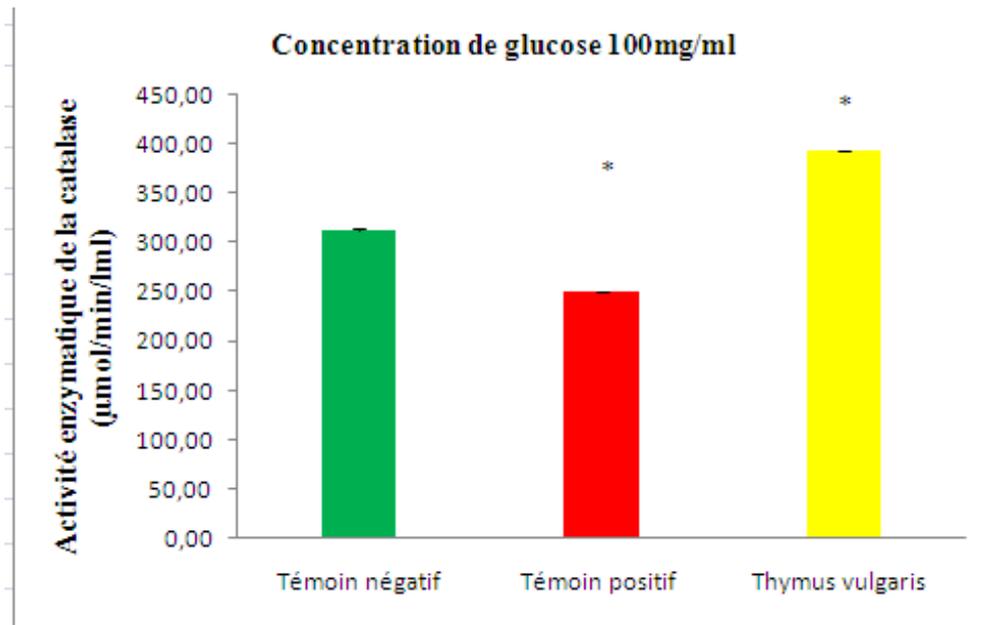


**Figure 29** : Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* et sous l'action d'une concentration de glucose de 100 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM : \*\*:  $P < 0.01$ .

## Chapitre IV : Résultats et interprétation

### IV.4.2 *Thymus vulgaris*:

L'huile essentielle de *Thymus vulgaris* affiche une capacité antioxydante de l'ordre de 393,35 ( $P < 0.05$ ) pour une concentration de glucose de 100mg/ml des échantillons de sérum traités par cette plante, une valeur plus importante comparée aux échantillons non traités (313,4) (témoin négatif) démontrée par l'activité de la catalase. Alors que, le témoin positif présente la plus faible activité (250,3) (**Figure 30**).

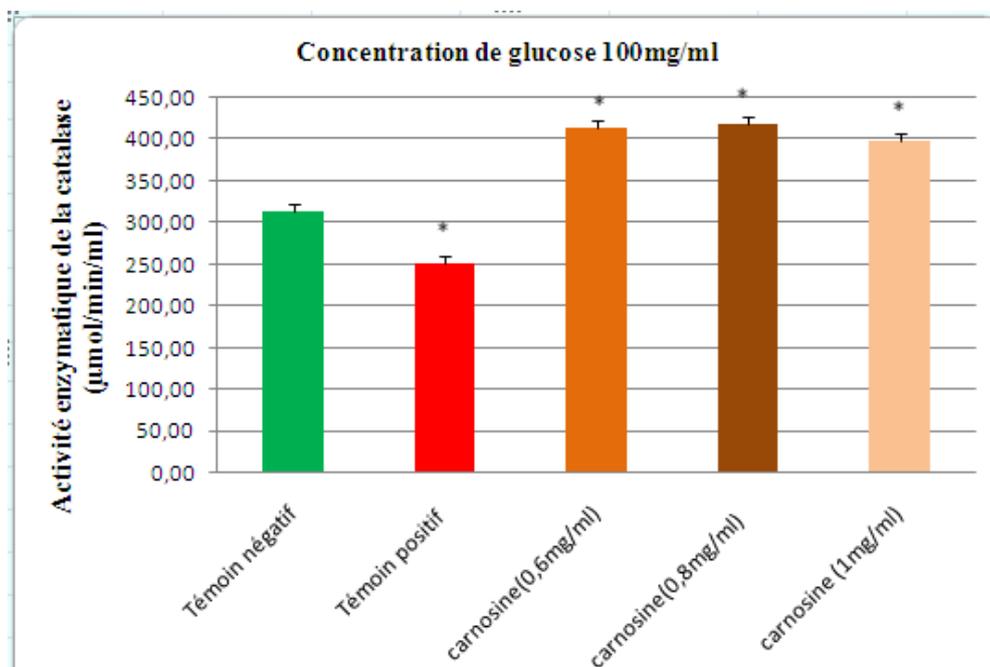


**Figure 30** : Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence d'extrait de *Thymus vulgaris* et sous l'action d'une concentration de glucose de 100 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM : \*:  $P < 0.05$ .

## Chapitre IV : Résultats et interprétation

### IV.4.3 Carnosine :

Pour la même concentration de glucose , la carnosine affiche une augmentation de la capacité antioxydante avec des valeurs de 413,41-418,06 et 398,33 pour des concentrations de carnosine de 0,6, 0,8 et 1 mg/ml respectivement dont la meilleur est celle de 0,8 mg/ml , comparée aux échantillons non traités qui présentent une valeur de l'ordre de 313,4 . Alors que le témoin positif présente la plus faible activité (250,3)( **Figure 31**).



**Figure 31:** Activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence de carnosine à différentes concentrations (0.6mg ,0.8mg ,1mg/ml) et sous l'action d'une concentration de glucose de 100 mg/ml. Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM : \*:  $P < 0.05$ .

### IV.5 Statistiques globales :

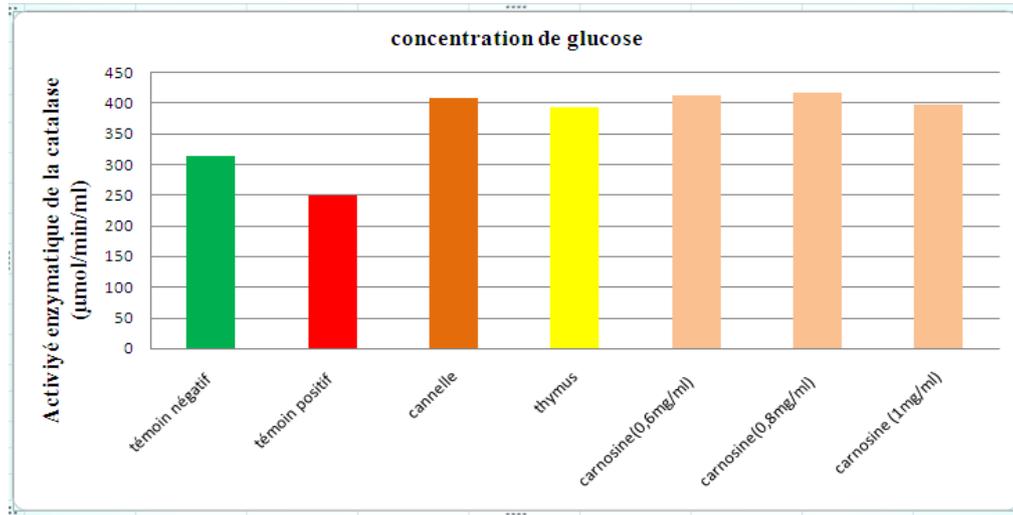
Les résultats obtenus montrent que pour une concentration de glucose de 1mg/ml, les échantillons de sérum traités par l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* présentent une capacité antioxydante plus importante(325,12) comparée à ceux traités par l'HE de *Thymus vulgaris* (311,96).Alors que la carnosine montre la meilleure capacité (343,9).

Pour la deuxième concentration de glucose (10mg/ml) , nos résultats indiquent que les sérum traités par l'HE de *Cinnamomum cassia* montrent une capacité antioxydante supérieure à ceux traités par l'HE de *Thymus vulgaris* (407,49 vs 379.48).Bien que la carnosine affiche le meilleur résultat (408,19).

Quand à la troisième concentration de glucose (100mg/ml), les sérums traités par l'HE de *Cinnamomum cassia* présentent une forte capacité antioxydante (408,47) comparée à ceux

## Chapitre IV : Résultats et interprétation

traités par l'HE de *Thymus vulgaris* (393,35). Tandis que la carnosine exprime le meilleur résultat (418,06) (**Figure 32**).



**Figure 32:** statistiques globales.

# **Chapitre V : Discussion**

## Chapitre V : Discussion

### V. Discussion

L'état du diabète (d'hyperglycémie chronique) aboutit à un stress oxydant, c'est-à-dire un déséquilibre entre la balance pro-oxydante et antioxydante. Différents mécanismes semblent impliqués dans la formation de ce stress oxydant : auto-oxydation du glucose, glycation des protéines, surproduction de radicaux superoxyde au niveau de la mitochondrie et de la NADPH oxydase (Laure, 2015).

La catalase représente sans doute l'un des plus importants systèmes enzymatiques de protection grâce à sa capacité de détoxifier le peroxyde d'hydrogène. Elle se manifeste seulement lorsque le taux d' H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est élevé (Nandi, 2019).

Notre travail vise l'étude de l'effet de glucose sur le statut oxydatif du sérum humain et le rôle des antioxydants naturels notamment du : *Cinnamomum cassia* et de *Thymus vulgaris* et celui de la carnosine .Il repose sur l'étude du potentiel antioxydant des extraits de plantes sur le sérum humain, un compartiment en constante exposition au stress oxydant , définir le rôle propre du stress oxydant dans l'apparition du diabète et de ses complications , de quantifier le stress oxydant et d'évaluer l'effet préventif d'antioxydant d'origine naturelle et celui de la carnosine.

La méthode d'hydro-distillation nous a permis d'obtenir une huile essentielle avec un rendement d'ordre de 1,07% pour la plante *Cinnamomum cassia*. Cette valeur est voisine avec celle obtenue par Li et al., (2013) comprise entre 0,72 à 3,08% et à ceux obtenue par (Benghenima,2017) (1,18%),Kaskatepe et al.,(2016)(1,5%) et aussi (Boungab, 2014) (1,5%).

Le résultat du rendement en huile essentielle de *Thymus vulgaris* est de l'ordre de 0.84% , notre résultat est proche à celui de Hassani et al., (2017) (1,18%),(Ahmia et Fethallah, 2020)(0,90% ) , Pirbalouti et al., (2013)( 0,81% )et de (Satyal et al., 2016 )(1%).

Cette différence est probablement due à plusieurs facteurs notamment les conditions environnementales et climatiques, la situation géographique ,les conditions de croissance dans les sites de culture, la période de la cueillette, la durée de séchage, les conditions de stockage de conservation et le procédé d'extraction (Edet, 2004; Aprotosoie et al.,2010 ; Olle et Bender, 2010; Zaouali et al.,2010 ; Ojeda-Sana et al.,2013; Kaskatepe et al., 2016; Haouam, 2019).

## Chapitre V : Discussion

Les résultats du dosage de l'activité enzymatique de la catalase obtenus montrent que pour une concentration de glucose de 1mg/ml, les échantillons de sérum traités par l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* présentent une capacité antioxydante plus importante (325,12  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ) comparée à ceux traités par l'HE de *Thymus vulgaris* (311,96  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ). Pour la deuxième concentration de glucose (10mg/ml), nos résultats indiquent que les sérums traités par l'HE de *Cinnamomum cassia* montrent une capacité antioxydante supérieure à ceux traités par l'HE de *Thymus vulgaris* (407,49  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$  vs 379.48  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ). Quand à la 3ème concentration de glucose (100mg/ml), les sérums traités par l'HE de *Cinnamomum cassia* présentent une forte capacité antioxydante (408,47  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ) comparée à ceux traités par l'HE de *Thymus vulgaris* (393,35  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ).

La capacité antioxydante des huiles essentielles est étroitement liée à leur contenu phénolique. Des recherches récentes ont montré que l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* possède une activité antioxydante importante **Saibi et al ., (2020)** ceci revient à sa teneur en antioxydants notamment des oligomères et des proanthocyanidols (**Teuscher et al.,2005 ;khaoula,2020**).

Selon **Adli et al ., (2020)** dans leur étude sur l'effet thérapeutique de l'HE de *Cinnamomum cassia* extraite par hydro- distillation indiquent que les composants majeurs de cette huile sont : E-cinnamaldéhyde (85,77%), linalol (3,70%), Z-cinnamaldéhyde (3,22%) et B-phellandrène (1,19%).

De plus, l'étude de **Khaled et al.,(2015)** sur Effet de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* sur le statut antioxydant chez les rats exposés au nickel pendant la période de développement montre que l'analyse par chromatographie en phase gazeuse a permis d'identifier 14 composés majeurs de cette plante notamment : 0,78% de phénols, 1,27% d'hydrocarbures, 3,878% de terpènes et 4,077% d'alcools terpéniques dont les principaux composés de cette huile sont : le E-cinnamaldéhyde (66,54 %) et le Z-cinnamaldéhyde (3,22 %).

Des études *in vitro* et *in vivo* chez les animaux et les humains ont montré de nombreux effets thérapeutiques de la cannelle de chine dont on peut citer : L'effet anti-inflammatoire, antimicrobien, antifongique, antioxydant, antidiabétique, anticancéreux et anticoagulant. La cannelle avait des activités contre les troubles neurologiques, comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer (**Senhaji et al, 2005 ; Medagama, 2015 ; Ronbi, 2007**).

De même, Le travail de (**Elmecheri,2018**) montre que l'activité antioxydante de cette huile essentielle se révèle très forte par les tests de radical DPPH (2,2- diphenyl-1- picrylhydrazyl)

## Chapitre V : Discussion

(IC<sub>50</sub>=6.60µg/ml). Ce travail ne fait que confirmer et valoriser l'intérêt que porte l'huile essentielle de la Cannelle de Chine grâce aux propriétés antioxydantes qu'elle possède.

Dans le même contexte l'HE de *Thymus vulgaris* contient une grande capacité antioxydante, le Thymol et le Carvacrol lui permettent de posséder une telle situation **(Mansouri et al.,2020)**.

D'après l'étude de **(Zeghad et Merghem, 2013)** , **Benabed et al, (2017)** **Ismaili et al., (2017)** et **Zantar et al.,(2015)** . l'HE de *Thymus vulgaris* présente une grande activité antioxydante en raison de la présence de plusieurs composés, tels que le thymol, le thymol-méthyl-éther, le linalool et le carvacrol, dans leur compositions chimiques .

De plus, **Ismaili et al.,(2017)** et dans leur étude comparative de trois plantes aromatiques et médicinales marocaines : *Thymus vulgaris*, *Mentha spicata* et *Citrus limonum* avec l'antioxydant synthétique « l'acide ascorbique » ont trouvé que l'HE du *T. vulgaris* a une forte activité antioxydante qui dépasse celle de l'acide ascorbique , ils ont prouvé que l'huile essentielle du *Thymus vulgaris* est l'antioxydant le plus efficace avec un IC<sub>50</sub> de 4,57 ±0,80 mg/ml.

Outre cet effet, le thym affiche une variété d'activités biologiques dont l'activité anti-inflammatoire, anti nociceptive, antimicrobienne, et antispasmodique **(Kuete ,2017)**.

Les résultats du dosage de l'activité enzymatique de la catalase du sérum humain en présence de la carnosine montrent qu'elle présente une capacité antioxydante plus importante par rapport à celle de l'HE de *Cinnamomum cassia* et de *Thymus vulgaris* , et qui est de l'ordre de 343,9 - 408,19 - 418,06 µmol/min/ml sous l'action des trois concentrations de glucose ( 1mg/ml,10mg/ml et 100 mg/ml) respectivement . Nos résultats prouvent que la carnosine est l'antioxydant le plus efficace.

La carnosine est un dipeptide endogène dont l'administration orale s'est avérée efficace pour prévenir plusieurs maladies oxydatives, notamment les maladies pulmonaires, le diabète de type 2 et ses complications micro et macro vasculaires, les troubles cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives et rénales. Il est généralement admis que les effets bénéfiques de la carnosine sont dus à ses propriétés antioxydantes, anti-glycation avancée (AGE) et -produit final de lipoxydation avancée (ALE) et anti-inflammatoires alors que les mécanismes moléculaires expliquant ces effets ne sont pas encore connus. Des études indiquent que la carnosine agit par un mécanisme antioxydant direct et en séquestrant les carbonyles réactifs

## Chapitre V : Discussion

(RCS), les sous-produits de l'oxydation des lipides et du glucose, inhibant ainsi l'AGE et l'ALE qui sont les produits de réaction du RCS avec les protéines (**Aldini et al.,2021**).

De plus, en raison de sa composition, la carnosine présente dans sa structure un cycle imidazole, responsable de son activité de piègeur d'ERO et de sa capacité de protection contre l'acide hypochloreux (HOCl) (**Boldyrev et al., 2013 ; Caruso et al.,2019 ; Aldini et al.,2020**).

D'après (**Aldini et al.,2020 ; Boldyrev et al.,2013; Pattison et al.,2006**) le cycle imidazole de la carnosine réagit rapidement avec HOCl (l'acide hypochloreux) produisant une chloramine imidazole, limitant ainsi son activité oxydative de manière très efficace.

En parallèle, **Aldini et al.,(2021)** ont montré que la carnosine agit indirectement en activant le facteur de transcription Nrf2, un mécanisme qui expliquerait les effets évoqués par ce peptide tels que les effets anti-inflammatoires, antioxydants, antiglycation et anti-carbonyle et donc son effet thérapeutique . Dans les conditions du système d'exploitation, la carnosine est capable d'augmenter l'expression et la translocation de Nrf2 vers le noyau, où il régule la transcription de centaines gènes qui contiennent une réponse antioxydante à des éléments antioxydants (ARE) dans leur région promotrice, tels que la thiorédoxine 1, la SOD1 ou la catalase (**Aldini et al.,2020 ; Mou et al.,2020**).Actuellement, on ne sait pas comment la carnosine produit l'activation de la voie Nrf2 . Néanmoins, une étude récente réalisée sur des podocytes à partir d'un modèle murin de diabète sucré a démontré que la carnosine active également le PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)/AKT (protéine kinase B), qui peut entraîner l'activation de Nrf2 (**Zhao et al .,2019**).

D'autre part, Il a été également démontré par **Reddy et al.,(2005)** que la carnosine agit comme un agent anti-glycation, inhibant la formation de produits finaux de glycation avancée (AGE). Grâce à sa combinaison distinctive de propriétés antioxydantes et antiglycantes, la carnosine est capable d'atténuer le stress oxydatif cellulaire et peut inhiber la formation intracellulaire d'espèces réactives de l'oxygène et d'espèces réactives de l'azote. En contrôlant le stress oxydatif, en supprimant la glycation et en chélatant les ions métalliques .Ainsi, la carnosine entre efficacement en compétition avec les groupes amines des résidus de lysine pour former des bases de Schiff, agissant comme un inhibiteur efficace des AGE.

Sur le même rang, **Reddy et al.,(2005)** suppose que la formation d'adduits similaires avec des composés 1,2-dicarbonyle dérivés de réactions de Maillard peut inhiber la formation

## Chapitre V : Discussion

d'AGE, car la carnosine peut efficacement entrer en compétition avec la lysine pour les groupes carbonyle de protéine dérivés de Maillard. La carnosine est également capable de former des complexes avec des ions métalliques redox, qui sont impliqués dans la formation de ROS et RNS (reactive nitrogen species : espèces réactives de l'azote), agissant ainsi comme un antioxydant. À l'inverse, en séquestrant les ions métalliques, la carnosine peut empêcher la glycoxydation, agissant ainsi comme un inhibiteur des AGE.

Nos résultats obtenus corroborent l'effet protecteur de la carnosine contre les dommages oxydatifs.

# **VI : Conclusion et perspectives**

## VI : Conclusion et perspectives

### VI. Conclusion et perspectives

L'objectif de cette étude était d'évaluer les propriétés antioxydantes de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* et de *Thymus vulgaris* très utilisées dans la pharmacopée traditionnelle ainsi que celles de la carnosine par l'étude de leur effet antioxydant sur l'activité enzymatique de la catalase sous l'action de concentrations croissantes en glucose (1mg/ml, 10mg/ml, 100mg/ml).

La méthode d'hydro distillation nous a permis d'obtenir une huile essentielle avec un rendement d'ordre de 1.07% pour *Cinnamomum cassia* et de 0.84% pour *Thymus vulgaris*.

Nous avons également démontré que la carnosine et les extraits en huiles essentielles étudiés permettent d'améliorer la capacité antioxydante ainsi que l'activité enzymatique de la catalase.

Nos résultats obtenus montrent que pour une concentration de glucose de 1mg/ml, les échantillons de sérum traités par *Cinnamomum cassia* présentent une capacité antioxydante plus importante (325,12  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ) comparée à ceux traités par *Thymus vulgaris* (311,96  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ). Alors que la carnosine montre la meilleure capacité (343,9  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ).

Pour la deuxième concentration de glucose (10mg/ml), nos résultats indiquent que les sérums traités par *Cinnamomum cassia* montrent une capacité antioxydante supérieure à ceux traités par *Thymus vulgaris* (407,49  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$  vs 379.48  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ). Bien que la carnosine affiche le meilleur résultat (408,19  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ).

Quand à la troisième concentration de glucose (100mg/ml), les sérums traités par *Cinnamomum cassia* présentent une forte capacité antioxydante (408,47  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ) comparée à ceux traités par *Thymus vulgaris* (393,35  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ). Tandis que la carnosine exprime le meilleur résultat (418,06  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ ).

La capacité antioxydante des huiles essentielles est étroitement liée à leur contenu phénolique dont le composant majeur est le cinnamaldéhyde pour *Cinnamomum cassia* et le Thymol et le Carvacrol pour la plante *Thymus vulgaris*.

Par ailleurs, les effets bénéfiques de la carnosine sont dus à ses propriétés antioxydantes, anti-glycation avancée (AGE) et produit final de lipoxydation avancée (ALE). Elle agit par un mécanisme antioxydant direct en séquestrant les carbonyles réactifs (RCS), les sous-produits

## VI : Conclusion et perspectives

de l'oxydation des lipides et du glucose, inhibant ainsi l'AGE et l'ALE qui sont les produits de réaction du RCS avec les protéines.

La carnosine exerce son effet indirectement en activant le facteur de transcription Nrf2 par l'activation du PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)/AKT (protéine kinase B), un mécanisme qui expliquerait son effet thérapeutique.

Ces résultats prometteurs ouvrent des perspectives intéressantes pour :

- 1) Explorer davantage la relation entre le diabète non contrôlé et le stress oxydant ainsi que la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques.
- 2) Approfondir l'étude phytochimique qui consiste en : l'identification, la purification et la caractérisation des composés actifs impliqués dans le pouvoir antioxydant.
- 3) Evaluer le statut oxydatif à l'échelle moléculaire, notamment par le :
  - Dosage des antioxydants non enzymatiques des hématies telles que la vitamine C et la vitamine E.
- 4) Elargir les recherches sur les sources de stress oxydant qui sont l'un des éléments essentiels pour répondre à des questions relatives à la compréhension de ces mécanismes délétères.
- 5) Elargir les recherches sur les sources d'antioxydants naturels afin d'étudier les possibilités de renforcer l'effet protecteur de l'organisme par la supplémentation de ces composés naturels;
- 6) Confirmer l'effet protecteur des antioxydants chez l'homme ou d'autres espèces animales (*in vivo*).
- 7) Etudier l'effet protecteur de la carnosine dans la lutte contre le stress oxydant ainsi que la maladie de diabète.
- 8) Etudier de nouvelles méthodes de traitement de toutes les maladies causées par la glycation.

Références bibliographiques

# **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

### A

**Anvari E, Wikström P, Walum E, Welsh N.** The novel NADPH oxidase 4 inhibitor GLX351322 counteracts glucose intolerance in high-fat diet-treated C57BL/6 mice. *Free Radic Res.* 2015 Nov;49(11):1308–18.

**Agarwal, A., and Prabakaran, S. A. (2005).** "Mechanism, measurement, and prevention of oxidative stress in male reproductive physiology.

**Amashita, S., Sato, M., Matsumoto, T., Kadooka, K., Hasegawa, T., Fujimura, T.** et autres (2018, avril). Mécanismes de l'activation des cellules neuronales induite par la carnosine. *Bioscience, Biotechnologie et Biochimie*, 82(4):683-688, doi : 10.1080/09168451.2017.1413325

**Aldini, G.; de Courten, B.; Regazzoni, L.; Gilardoni, E.; Ferrario, G.; Baron, G.; Altomare, A.; D'Amato, A.; Vistoli, G.; Carini, M.** Understanding the antioxidant and carbonyl sequestering activity of carnosine: Direct and indirect mechanisms. *Free Radic. Res.* 2020, 55, 321–330. [CrossRef] [PubMed]

**Ahshin-Majd, S.; Zamani, S.; Kiamari, T.; Kiasalari, Z.; Baluchnejadmojarad, T.; Roghani, M.** Carnosine ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-induced diabetic rats: Possible involved mechanisms. *Peptides* **2016**, 86, 102–111. [CrossRef]

AFNOR. Cannelle, le guide des plantes, 2019 <https://www.guide-desplantes.com/cannelle/>

**A.Adoui.,A.Fertas,A.mechri.** (2015). Effet du stress oxydant dans l'apparition de complications du diabète mellites, constantine.

**Aldini, G., de Courten, B., Regazzoni, L., Gilardoni, E., Ferrario, G., Baron, G., ... & Carini, M.** (2021). Understanding the antioxidant and carbonyl sequestering activity of carnosine: Direct and indirect mechanisms. *Free Radical Research*, 55(4), 321-330.

**Adli Djallal Eddine Houari.** 2015. Effets prophylactique de l'administration d'un extrait de *Syzygium aromaticum* (Clou de girofle) chez les rats Wistar en croissance intoxiqués au plomb et au manganèse. Étude biochimique, histologique et neurocomportementale. Laboratoire de Biotoxicologie expérimentale, de Biodépollution et Phytoremédiation.

**Adli, D. E. H., Brahmi, M., Kahloula, K., Arabi, W., Bouzouira, B., Talatizi, M., & Slimani, M. (2020).** The therapeutic effect of *Cinnamomum cassia* essential oil against hepatotoxicity induced by co-exposure to lead and manganese in developing Wistar rats. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(5), 49-55.

**Amini, C., & Hamdidouche, S. (2016).** *Extraction et étude des activités antioxydantes et antibactériennes des polyphénols de la canelle de chine* (Doctoral dissertation, UMMTO).

## Références bibliographiques

**Alili, D., Brahim, O., & Doumandji, A. (2022).** Obtention et caractérisation physicochimique et chromatographique de l'huile essentielle des graines de *Foeniculum vulgare* Mill.(Fenouil sauvage). *AGROBIOLOGIA*, 12(1), 2850-2861.

**Aprotosoia AC., Spac AD., Hancianu M., Miron A., Tanasescu VF.,Dorneanu V., Stanescu U.** The chemical profile of essential oils obtained from fennel fruits (*Foeniculum vulgare* Mill). *Farmacla*2010; 58 (1): 46-54.

**Ahmia, S et Fethallah, F. (2020).**Inventaire de quelques Lamiacéeset caractérisation de l'huile essentielle de Thym (*Thymus vulgaris*) dans différentes régions. Mémoire de Master. Université de Blida1, Algérie.

## B

**Barouki R.** Stress oxydant et vieillissement. MS Rev [Internet]. 2006 [cited 2015 Oct 13]; Available from: <http://ipubliinserm.inist.fr/handle/10608/5731>

**Boek, D., and Larcier, S.A. (2006).** Biochimie structurale et métabolique. Bruxelles.3eme éd.p327.

**Barja G.** Mitochondrial oxygen radical generation and leak: sites of production in states 4 and 3, organ specificity, and relation to aging and longevity. *J BioenergBiomembr.* 1999 Aug;31(4):347–66.

**Bonnefont-Rousselot D., Beaudoux J.L., Thérond P., Peynet J., Legrand A. et Delattre J. (2004).** Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée, *Annales Pharmaceutiques Françaises* 62:147-157.

**Baudin, B. (2006).** "Oxidative stress and cardiovascular pathology." *MT Cardio*, 2(1), 43-52

**Béraud J,** 2001-Les technique d'analyse biologique (guide théorique et pratique).Ed Paris, pp 289-2004.

**Banerjee, S.; Poddar, M.K.** Carnosine research in relation to aging brain and neurodegeneration: A blessing for geriatrics and theirneuronal disorders. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2020, 91, 104239. [CrossRef] [PubMed]

**Boldyrev, A.A.; Aldini, G.; Derave, W.** Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol. Rev.* 2013, 93, 1803–1845. [CrossRef]

## Références bibliographiques

**Barbier C.** L'huile essentielle de cannelle de Ceylan (*Cinnamomum zeylanicum*). Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Picardie Jules Verne : Amiens France, 2014, 83,54p.

**Berthélémy S., 2014;** Le bilan glycémique, Actualités pharmaceutiques • n° 536

**Bousbia, N.** (2011). *Extraction des huiles essentielles riches en anti-oxydants à partir de produits naturels et de co-produits agroalimentaires* (Doctoral dissertation, Université d'Avignon).

**Benghenima S.** Contribution à l'étude de l'effet inhibiteur de l'huile essentielle et de l'hydrolat de la cannelle de chine (*cinnamomum cassia*) vis-à-vis des biofilms de *Candida albicans*. Mémoire de Master en Biochimie Appliquée. Université Aboubaker Belkaid-Tlemcen, faculté des sciences de la nature et de la vie 2017, 16p.

**Boungab K., Tadjeddine A., Belabid L.** Efficacité de l'huile essentielle de la cannelle (*Cinnamomum cassia*) sur des champignons phytopathogènes. *PhytoChem & BioSub Journal* 2014; 8(4): 214-220.

**Benabed K H., Gourine N., Ouinten M., Bombarda I., Yousfi M.** (2017). Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activities of the Essential Oils of Three Algerian Lamiaceae Species. *Current Nutrition and Food Science*, Bentham Science Publishers, 13 (2), pp.97 –109.

**Blondel, A., 2014.** Les huiles essentielles, soins de support en cancérologie.

**Bousbia, N.** (2011). *Extraction des huiles essentielles riches en anti-oxydants à partir de produits naturels et de co-produits agroalimentaires* (Doctoral dissertation, Université d'Avignon).

**Boukhatem , M. N., FERHAT, A., & KAMELI, A.** (2019). Méthodes d'extraction et de distillation des huiles essentielles: revue de littérature. *Une*, 3(4), 1653-1659.

## C

**Chen Q, Vazquez EJ, Moghaddas S, Hoppel CL, Lesnefsky EJ.** Production of reactive oxygen species by mitochondria: central role of complex III. *J Biol Chem.* 2003 Sep 19;278(38):36027–31.

**Costantini, D., and Moller, A.P. (2008).** Carotenoids are minor antioxidants for birds. *Functional Ecology*, 22 (2):367-370.

## Références bibliographiques

**Caruso, G.; Caraci, F.; Jolivet, R.B.** Pivotal role of carnosine in the modulation of brain cells activity: Multimodal mechanism of action and therapeutic potential in neurodegenerative disorders. *Prog. Neurobiol.* 2019, 175, 35–53. [CrossRef]

**Carroll, L.; Karton, A.; Radom, L.; Davies, M.J.; Pattison, D.I.** Carnosine and carbinine derivatives rapidly react with hypochlorous acid to form chloramines and dichloramines. *Chem. Res. Toxicol.* 2019, 32, 513–525. [CrossRef]

**Cabrol, CH .2006.** Le grand Atlas du corps humain. édition originale. Paris .

**Chicha A. et El Kebir O., 2019;** Comparaison de deux méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) par technique HPLC et technique immunoturbidimétrique,

**Chouiteh Amani, Z. M. (2019).** *Effet du glucose sur le statut oxydatif du sérum humain et rôle d'antioxydants naturels* (Doctoral dissertation).

## D

**Davies KJ.** Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life.* 2000Nov;50(4-5 ):279–89.

**Dr J. Collard .(2010).** les systèmes de défense antioxydants.

**Delattre, J., Beaudoux, J .L., Bonneont-Rousselot, D. (2005).** Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales, Paris. 405p.

**Dembele., A .2019.** Evaluation de la pratique de la transfusion sanguine au service d'Accueil des urgences du CHU Gabriel Toure. Obtenir le grade de Docteur en Médecin. UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO.MALI.

**Di Paolo, M.; Papi, L.; Gori, F.; Turillazzi, E.** Natural Products in Neurodegenerative Diseases: A Great Promise but an ethical challenge. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5170. [CrossRef] [PubMed]

**Durães, F.; Pinto, M.; Sousa, E.** Old drugs as new treatments for neurodegenerative diseases. *Pharmaceuticals* 2018, 11, 44.[CrossRef] [PubMed]

**Drozak, J.; Piecuch, M.; Poleszak, O.; Kozłowski, P.; Chrobok, L.; Baelde, H.J.; de Heer, E.** UPF0586 Protein C9orf41 Homolog Is Anserine-producing Methyltransferase. *J. Biol. Chem.* 2015, 290, 17190–17205. [CrossRef] [PubMed]

**Dias, V.; Junn, E.; Mouradian, M.M.** The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J. Parkinsons. Dis.* 2013, 3, 461–491.[CrossRef] [PubMed]

**Disalvo M., Baker P., Baker P.** Ceylon Cinnamon: And It's Life Changing Benefits CreateSpace Independent Scotts Valley, Californie (États-Unis) 2016, 40p.

## Références bibliographiques

**Domínguez Salinas E.** Etat des lieux de la filière de la cannelle à Mayotte : caractérisation et propositions pour son développement. Direction de l'agriculture et de forêt, Mémoire du Master Foresterie Rurale et tropicale. Ecole national de génie rural, des eaux et des forêts 2003, page 21.

**Dreya I., 2014;** Dosage de l'hbA1c chez les diabétiques

## E

**Eizirik DL, Miani M, Cardozo AK.** Signalling danger: endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. *Diabetologia*. 2013 Feb;56(2):234–41.

**Ellman GL.** Tissue sulfhydryl groups. *Arch BiochemBiophys*. 1959 May;82(1):70–7.

**Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. (2003).** Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*; 52: 1-8.

**Ekoh, S., Akubugwo, E., Chibueze Ude, V., Edwin, N., 2014.** Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effect of spices (Thymus vulgaris, Murraya koenigii, Ocimum gratissimum and Piper guineense) in alloxan-induced diabetic rats. *Int. J. Biosci*. 4 (2), 179–187.

**Edet F.** La cannelle de Ceylan et ses activités biologiques. Thèse de doctorat. Université Joseph Fourier, Faculté de pharmacie de Grenoble 2004, 157p.

**Elmecheri, A. (2018).** *Evaluation de l'activité antimicrobienne de l'huile essentielle de la cannelle de chine «Cinnamomum aromaticum»* (Doctoral dissertation, université ibn khaldoun TIARET).

## F

**Favier A.** Le stress oxydant. *ActualChim*. 2003;108–15.

**Favier, A(2003).** Le stress oxydant, Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Mécanismes biochimique*, 108-115.

**Florence Daine (2018).** Journaliste nutrition, article : Vitamine A (bêta-carotène)

## Références bibliographiques

### G

**Group, I. D. A. (2015).** Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. *Diabetes research and clinical practice*, 109(3), 461-465.

**Grimaldi A. (2009).** Traité de Diabétologie. MÉDECINE SCIENCES FLAMMARION; Médecine-Sciences.(Le diabète à La Réunion. Obs Régional Santé. 2015 Mai; ).

**Gutteridge, J.M.C.(1995).**Lipid peroxydation and antioxydants as bio markers oftissue damage .*Clinical Chemistry*,41(12) :1819-1828.

**Gardès-Albert.M,** Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène, *Ann Pharm Fr* 2006, 64 : 365-372.

**Grune T, Reinheckel T, Davies KJ.** Degradation of oxidized proteins in mammalian cells. *FASEB J Off Publ Fed Am SocExp Biol.* 1997 Jun;11(7):526–34.

**Gardès-Albert, M., Bonnefont-Rousselot, D., Abedinzade, Z. et Jore, D. (2003).** Espèce réactive de l'oxygène. *L'actualité chimique*, 91-96.

**Gil-del Valle L, de la C Milian L, Toledo A, Vilaró N, Tápanes R, Otero MA.** Altered redox status in patients with diabetes mellitus type I. *Pharmacol Res.* 2005 Apr;51(4):375–80.

**Ghods, R.; Kheirouri, S.** Carnosine and advanced glycation end products: A systematic review. *Amino Acids* 2018, 50, 1177–1186.[CrossRef] [PubMed]

**Goutara.,R .LAFRAN.,F.AHMED.,E.2020.**Etude Descriptive et Epidémiologique des Anémies chez les Nourrissons et les Enfants dans la wilaya de Tissemsilt. Mémoire de Master. Centre Universitaire El-wancharissi de Tissemsilt. Algérie.

**Ghasmoune, W. (2021).** *Evaluation de l'activité anti-oxydante des huiles essentielles Et d'extrait d'une plante: étude théorique et expérimentale* (Doctoral dissertation, Université jijel).

### H

**Hadi, M. (2004).**La quercétine et ses dérivés: molécule à caractère pro-oxydant ou capteur de radicaux libres; études et application thérapeutiques. Thèse de doctorat. Université Luis pasteur (Strasbourg).

**Hansford RG, Hogue BA, Mildaziene V.** Dependence of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formation by rat heart mitochondria on substrate availability and donor age. *J BioenergBiomembr.* 1997 Feb;29(1):89–95.

## Références bibliographiques

**Hansen LL, Ikeda Y, Olsen GS, Busch AK, Mosthaf L.** Insulin signaling is inhibited by micromolar concentrations of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Evidence for a role of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in tumor necrosis factor .

**Harrison R.** Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic Biol Med.* 2002 Sep 15;33(6):774–97.

**Haleng J, Pincemail J, Defraigne J-O, Charlier C, Chapelle J-P.** Le stress oxydant. *Rev Médicale Liège [Internet].* 2007 [cited 2015 Sep 25];62(10).

**Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007).** Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62(10).

**Halliwell B, Gutteridge (1999).** Free radicals in biology and medicine, 3rd edn. Oxford/University Press, Midsomer Norton.

**Helene., B. Micheline., M. 2015.** Biologie humaine une approche visuelle. 761 Pages (298.310). 1<sup>er</sup> édition .France.

**Hecker, M.; Wagner, A.H.** Role of protein carbonylation in diabetes. *J. Inher. Metab. Dis.* 2018, 41, 29–38. [CrossRef] [PubMed]

**Hipkiss, A.R.** Glycotoxins: Dietary and metabolic origins; possible amelioration of neurotoxicity by carnosine, with special reference to Parkinson's disease. *Neurotox. Res.* 2018, 34, 164–172. [CrossRef]

**Hobart, L.J.; Seibel, I.; Yeargans, G.S.; Seidler, N.W.** Anti-crosslinking properties of carnosine: Significance of histidine. *Life Sci.* 2004, 75, 1379–1389. [CrossRef] [PubMed]

**Hewlings, S.; Kalman, D.** A review of zinc-L-carnosine and its Positive effects on oral mucositis, taste disorders, and gastrointestinal disorders. *Nutrients* 2020, 12, 665. [CrossRef]

**Hosseinzadeh, S.; Jafarikukhdan, A.; Hosseini, A.; Armand, R.** The Application of Medicinal Plants in Traditional and Modern Medicine: A Review of *Thymus vulgaris*. *Int. J. Clin. Med.* 2015, 06, 635.

**Hamoudi, K. 2020.** Analyse de l'Evolution de l'Activité Transfusionnelle au niveau de la Structure de Transfusion Sanguine de l'EPH Mohamed Boudiaf de Bouira depuis 1995. Mémoire de Master. UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ –BOUIRA. Algérie.

**Haouam MT.** Evaluation de l'activité biologique de l'huile essentielle extraite à partir de Romarin *Rosmarinus officinalis*. Mémoire de Master en Biochimie Appliquée. Université Larbi Tebessi, Tebessa 2019, 50p.

**Hassani A., Sehari N., Sehari M., Bouchenafa N.1., Labdelli F., Kouadrie M. (2017).** Etude des propriétés insecticides et bactéricides de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* L. dans la lutte contre les ravageurs des semences et denrées stockées. *Revue Écologie-Environnement* (13), ISSN: 1112-5888.

## Références bibliographiques

### I

**Ihara, H.; Kakihana, Y.; Yamakage, A.; Kai, K.; Shibata, T.; Nishida, M.; Yamada, K.-I.; Uchida, K.** 2-Oxo-histidine-containing dipeptides are functional oxidation products. *J. Biol. Chem.* **2019**, 294, 1279–1289. [CrossRef]

**Ismaili, R., Houbairi, S., Sanâa, L., Khadija, M., & Abdeslam, L. (2017).** Etude de l'activité antioxydante des huiles essentielles de plantes aromatiques et médicinales marocaines. *European Scientific Journal*, 13(12), 323.

### J

**Joël Pince .,mailabKarine.,Bonjean.,a Karine Cayeuxa.,Jean-Olivier De fraigne, (2002),**Mécanismes physiologiques de la défense antioxydantePhysiological action of antioxidant defences.

**Joël Pince .,maila bKarine.,Bonjean.,a Karine Cayeuxa.,Jean-Olivier De fraigne, (2002),**Mécanismes physiologiques de la défense antioxydantePhysiological action of antioxidant defences.

**J Biol Chem**, 1999 Aug 27;274(35):25078–84. alpha-mediated insulin resistance.

**John LibbeyEurotext; 2007.** 1396 p. Biologie et pathologie du coeur et des vaisseaux.

### K

**Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PIH, Newsholme P.** Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and  $\beta$ -Cell Dysfunction. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2015 [cited 2015 Oct 10];2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516838/>

**Kruidenier, L. and Verspaget, H.W. (2002).**Oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease -radicals or ridiculous?Aliment PharmacolTher.

**Korshunov SS, Skulachev VP, Starkov AA. (1997).** High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS letters*. 416: 15-18.

**Kharroubi AT, Darwish HM.** Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015 Jun 25;6(6):850–67.

## Références bibliographiques

**Khalil A. (2002).** [Molecular mechanisms of the protective effect of vitamin e against atherosclerosis] *Canada Journal of Physiology and Pharmacology*, vol 80(7), p.662-669.

**Kodydková J, Vávrová L, Kocík M, Žák A.** Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases. *Folia Biol (Praha)*. 2014;60(4):153–67.

**Kierszenbaum., L.2006.**Histologie et biologie cellulaire .1erédition .618 pages (150-153).BELGIQUE .

**Kwon, H.S.; Koh, S.-H.** Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: The roles of microglia and astrocytes. *Transl. Neurodegener.* **2020**, 9, 42. [CrossRef]

**Kawahara, M.; Tanaka, K.-I.; Kato-Negishi, M.** Zinc, carnosine, and neurodegenerative diseases. *Nutrients* **2018**, 10, 147. [CrossRef]

**Kuete, V.** Chapter 28—Thymus vulgaris. In *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*; Kuete, V., Ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2017; pp. 599–609. ISBN 978-0-12-809286-6.

**Khaoula, C., Samia, D., & Dounia, D. (2020).** *Etat des connaissances portant sur l'activité biologique de l'huile essentielle extraite de Cinnamomum cassia* (Doctoral dissertation, Université laarbi tebessi tebessa).

**Kaskatepe B.,kiymaci ME.,Simske D., Erol HB., Erdem SA.**Comparaison of the contents and antimicrobial activities of commercial and natural cinnamon oil.*Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*2016; 78(4): 541-546

**Khaled, K., Houari, A. D., Tiresamina Mustafa, T., & Miloud, S. (2015).** Effect of Cinnamomum cassia essential oil on antioxidative status in Nickel exposed rats during the development period. *J Chem Pharm Res*, 7, 627-635.

## L

**Lushchak VI.** Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *ChemBioInteract.* 2014 Oct 28;224C:164–75.

**Lytvyn Y, Perkins BA, Cherney DZI.** Uric Acid as a Biomarker and a Therapeutic Target in Diabetes. *Can J Diabetes.* 2015 Jun;39(3):239–46.

**Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E.** Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1994;233:346–57.

## Références bibliographiques

**LAHJOUJI,S. 2020.** Les urgences Transfusionnelles en période de paix et en situations d'exception. Diplôme de Spécialité Pharmaceutique Spécialité : Analyses Biologiques Médicales. Université Mohammed V.MAROC.

**Laure,C.(2015) .** Le stress oxydant au cours du diabète de type 2.Application à la détermination de l'excrétion urinaire de 8-isoprostane chez le patient diabétique,université de Rouen

**Li Y, Kong D, Wu H.** Analysis and evaluation of essential oil components of cinnamon barks using GC-MS and FTIR spectroscopy. Industrial Crops and Products2013;41:269-78

**Laurent, J. (2017).** Conseils et utilisations des huiles essentielles les plus courantes en officine. Mémoire de Doctorat, Université Paul Sabatier Toulouse , France.

## M

**Mabile, L., Meilhac, O., Escargueil-Blanc, I., Troly, M., Pieraggi, M.T., Salvayre, R., Nègre-Salvayre, A., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. (1997), 17, 1575-1582.11 Baudin, B (2006).** MT. Cardio., 2, 43-52.12 Costa, V., **Moradas-Ferreira, P., Mol (2001)** Aspects. Med. 22, 217-246. Chapitre I Radicaux libres, Athérosclérose et Antioxydants : thèse doctorat de l'université de toulousederivesphenoliques a activitesantiatherogenes,présentée par nadjibelkheiri, 2010

**Messemeche., K. AICHE .,A.2012.**INSITUT NATIONAL DE FORMATIONSUPERIEURE PARAMEDICALE DE BISKRA .MEMOIRE PROFESSIONNEL D'infirmier diplômé d'état.Bisekra .

**Mou, Y.; Wen, S.; Li, Y.-X.; Gao, X.-X.; Zhang, X.; Jiang, Z.-Y.** Recent progress in Keap1-Nrf2 protein-protein interaction inhibitors.Eur. J. Med. Chem. **2020**, 202, 112532. [CrossRef]

**Medagama A. 2015.** The glycaemic outcomes of Cinnamon. A review of the experimental evidence and clinical trials.Nutr J, 14, pp108.

**Medjani, C., & Maguemoun, K. (2017).** *Extraction, analyse et évaluation de l'activité antimicrobienne de l'huile essentielle essentielle de la cannelle de chine* (Doctoral dissertation, UMMTO).

**Morales R., 2002.**The history, botany and taxonomy of the genus Thymus. In : Thyme : the genus Thymus. Ed. Taylor & Francis, London. PP1-43.

## Références bibliographiques

**Micha, M. (2019).** Mécanismes d'acclimatation aux espèces réactives de l'oxygène chez les Symbiodiniaceae de coraux scléactiniaires.

**Mansouri, I., Benkoussas, R., & Mazouz, W. (2020).** Evaluation des activités biologique et l'effet cytotoxique des huiles essentielles du Thymus Vulgaris.

**MAIGA, H. A. (2022).** Extraction et application de l'huile essentielle de Myrte sauvage.

## N

**Nguyen, M. V. C., Lardy, B., Paclet, M. H., Rousset, F., Berthier, S., Baillet, A., ...& Morel, F. (2015).** Les NADPH oxydases, Nox-Une nouvelle famille d'isoenzymes. *médecine/sciences*, 31(1), 43-52.

**Nikitaki Z, Hellweg CE, Georgakilas AG, Ravanat J-L.** Stress-induced DNA damage biomarkers: applications and limitations. *Front Chem* [Internet]. 2015 Jun 2 [cited 2015 Oct 14];3.

**Nguyen., TH.2013.**RÔLE INFLAMMATOIRE DES PLAQUETTES SANGUINES:APPLICATION EN TRANSFUSION .Thèse. l'Université Jean Monnet de Saint-Étienne, Membre de l'Université de Lyon. France .

**NicolasGutierrez C. (2019).**Brève publié par Science and Avenir,le 14 Aout 2019.

**Nelly Grosjean. (2007)**-l'aromathérapie tout simplement. P52

**Nandi, A., Yan, L. J., Jana, C. K., & Das, N. (2019).** Role of catalase in oxidative stress- and age-associated degenerative diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.

**Nandi, A., Yan, L. J., Jana, C. K., & Das, N. (2019).** Role of catalase in oxidative stress- and age-associated degenerative diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.

**Nemati, Z., Barzegar, R., Khosravinezhad, M., Talebi, E., & Safaei, H. R. (2018).** Chemical composition and antioxidant activity of Shirazi Thymus vulgaris essential oil. *Future Natural Products*, 4(2), 26-32.

## O

**Odashima, M., Otaka, M., Jin, M., Wada, I., Horikawa, Y., Matsushashi, T., ... & Watanabe, S. (2006).** Zinc l-carnosine protects colonic mucosal injury through induction of heat shock protein 72 and suppression of NF-κB activation. *Life sciences*, 79(24), 2245-2250.

## Références bibliographiques

**Ojeda-Sana A M., van Baren C M., Elechosa AM., Juárez MA., Moreno S.** New insights into antibacterial and antioxidant activities of rosemary essential oils and their main components. *Food Control* 2013; 3:189-195.

**Olle M., Bender I.** The content of oils in Umbelliferous crops and its formation. *Agronomy Research* 2010; 8(3): 687-696

## P

**Poinso, Alex.** *Recherche d'inhibiteurs de la superoxyde dismutase à partir de substances naturelles.* Diss. Université Paul Sabatier-Toulouse III, 2016.

**Pattison, D.I.; Davies, M.J.** Evidence for rapid inter- and intramolecular chlorine transfer reactions of histamine and carnosine chloramines: Implications for the prevention of hypochlorous-acid-mediated damage. *Biochemistry* **2006**, 45, 8152–8162. [CrossRef]

**Pacchioni I.** *Aromatherapia tout sur les huiles essentielle, éditions aroma therapy,* 2011.146p.

**Pirbalouti A.G., Hashemi M., Ghahfarokhi F.T. (2013).** Essential oil and chemical compositions of wild and cultivated *Thymus daenensis* Celak and *Thymus vulgaris* L. *Industrial Crops and Products* 48, 43–48.

**Pattison, D.I.; Davies, M.J.** Evidence for rapid inter- and intramolecular chlorine transfer reactions of histamine and carnosine chloramines: Implications for the prevention of hypochlorous-acid-mediated damage. *Biochemistry* **2006**, 45, 8152–8162.

**Pierron C. (2014).** *Les huiles essentielles et leurs expérimentations dans les services hospitaliers de France : exemples d'applications en gériatrie-gérontologie et soins palliatifs.* Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Lorraine, 19-30.

## Q

Qiraouani H., 2015; Dosage de l'hémoglobine glyquée.

**Quan W, Jo E-K, Lee M-S.** Role of pancreatic  $\beta$ -cell death and inflammation in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Sep;15Suppl 3:141–51.

## Références bibliographiques

### R

**Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A.** Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet Lond Engl.* 2009 May23;373(9677):1789–97.

**Régis Bertry.(2011).**Thèse Pour Le Diplôme D'état De Docteur En Pharmacie De L'université De Limoges Les Mécanismes Toxiques Liés A L'hyperglycémie Chronique Chez Le Diabétique De Type 2.

**Riché MD.(2008)** Micronutrition, santé et performance: Comprendre ce qu'est vraiment la micronutrition. De BoeckSupérieur;386 p.

**Ramakrishna V, Jailkhani R.** Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. *Acta Diabetol.* 2008 Mar;45(1):41–6.

**Ronbi M, Dominique R. 2007.**120 plantes médicinales: Composition, Mode d'action et intérêt thérapeutique.Edition Alpen

**Reddy, P., Kandisa, R., Varsha, P., Satyam, S., 2014.** Review on Thymus vulgaristraditional uses and pharma-cological properties. *Med. Aromat. Plants* 3, 164.

**Rabiei, Z., Mokhtari, S., Asgharzade, S., Gholami, M., Rahnama, S., Rafieian-kopaei, M., 2015.** Inhibitory effect of Thymus vulgaris extract on memory impairment induced by scopolamine in rat. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 5 (10), 845–85.

**Reddy, V. P., Garrett, M. R., Perry, G., & Smith, M. A. (2005).** Carnosine: a versatile antioxidant and antiglycating agent. *Science of Aging Knowledge Environment*, 2005(18), pe12-pe12.

### S

**Senat, M. V., & Deruelle, P. (2016).** Le diabète gestationnel.*Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 44(4), 244-247.

**Sanz A, Stefanatos RKA.** The mitochondrial free radical theory of aging: a critical view. *Curr Aging Sci.* 2008 Mar;1(1):10–21.

**Stump CS, Henriksen EJ, Wei Y, Sowers JR.** The metabolic syndrome: role of skeletal muscle metabolism. *Ann Med.* 2006;38(6):389–402.

**Schrader M, Fahimi HD.** Peroxisomes and oxidative stress. *BiochimBiophysActa BBA - Mol Cell Res.* 2006 Dec;1763(12):1755–66.

## Références bibliographiques

**Salvayre, R., Auge, N., Nègre-Salvayre, A. (2003)**, Rôle de l'oxydation dans la genèse et la progression de l'athérosclérose. *L'athérosclérose : Physiopathologie, Diagnostics, Thérapeutiques.*, J.F., Toussaint, M.P., Jacob, L., Lagrost, J., Chapman, Eds. Masson : Paris, 14, 269-290.

**Sanz, F.J.; Solana-Manrique, C.; Torres, J.; Masiá, E.; Vicent, M.J.; Paricio, N.** A high-throughput chemical screen in DJ-1\_ mutant flies identifies Zaprinas as a potential Parkinson's disease treatment. *Neurotherapeutics* **2021**, 18, 2565–2578. [CrossRef] [PubMed]

**Son, D.O.; Satsu, H.; Kiso, Y.; Totsuka, M.; Shimizu, M.** Inhibitory effect of carnosine on interleukin-8 production in intestinalepithelial cells through translational regulation. *Cytokine* **2008**, 42, 265–276. [CrossRef]

**Senhaji O., Farid M., Elychioui M., Dehhaoui M. 2005.** Antifungal activity of different cinnamon extracts. *Journal of Mycologie Medical*, 15, pp 220-229.

**Sepulchre E., Lutteri L., Cavalier E., Guerci B., Radermecker R.P., 2014;** A propos de l'hémoglobine glyquée: les limites de son interprétation .

**Saibi, S., ADEM, K. I., & GUESSAB, F. Z. (2020).** *Evaluation de l'activité antioxydante et antimicrobienne de l'huile essentielle de la cannelle* (Doctoral dissertation, université ibn khaldoun-tiaret).

**Satyral P., Murray B.L.,McFeeters R.L., Setzer W.N. (2016).**Essential Oil Characterization of *Thymus vulgaris* from Various Geographical Locations. *Foods*, 5, 70.

## T

**Tenenbaum, M., Bonfond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018).** Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 26-32.

**Teuscher E., Anton R., Lobstein A. (2005).** *Plante aromatiques : épices, aromates,condiments et huiles essentielles.* Ed, Lavoisier.522p.

## V

**Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M. et Mazur, M. (2006).**Free radicals, metalsandantioxydants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*.160: 1.40.

**Vincent, A. M., Russell, J. W., Low, P., and Feldman, E. L. (2004).** "Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy." *Endocrine reviews*, 25(4), 612-628.

## Références bibliographiques

### W

**Wens, J., Sunaert, P., Feyen, L., (2007).** Crombruggen PV Diabète sucré de type 2 recommandations de bonne pratique. Société scientifique de médecine générale (ssmg).

**Wehr NB, Levine RL.** Quantitation of protein carbonylation by dot blot. *Anal Biochem.* 2012 Apr 15;423(2):241–5.

### Y

**Yilmaz, Z.; Kalaz, E.B.; Aydın, A.F.; Soluk-Tekkesin, M.; Doğru-Abbasoglu, S.; Uysal, M.; Koçak-Toker, N.** The effect of carnosine on methylglyoxal-induced oxidative stress in rats. *Arch. Physiol. Biochem.* **2017**, 123, 192–198. [CrossRef]

### Z

**Zhao, K.; Li, Y.; Wang, Z.; Han, N.; Wang, Y.** Carnosine protects mouse podocytes from high glucose induced apoptosis through PI3K/AKT and Nrf2 pathways. *BioMed Res. Int.* 2019, 2019, 4348973. [CrossRef]

**Zheng, Y., Ley, S. and Hu, F. (2017).** Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology* **14**:88–98.

**Zaoui Y., bouzaine T., Boussaid M.** Essential oils composition in two *Rosmarinus Officinalis* L. varieties and incidence for antimicrobial and antioxidant activities. *Food and chemical toxicology* 2010; 48: 3144-3152.

**Zeghad, N et Merghem, R. (2013).** Antioxidant and Antibacterial activities of *Thymus vulgaris* L. *J. Biol.-Plant*, 58:27-36.

**Zantar S., El Garrouj D., Pagan R., Chabi M., Laglaoui M., Hassani Z.M. (2015).** Effect of harvest time on yield, chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of *Thymus vulgaris* and *Mentha pulegium* essential oils. *Eur. J. Med. Plants*, 8(2): 69-77