

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Béjaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Spécialité : Biochimie Fondamentale



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Évaluation de l'effet anti-hyperlipidémiant des
extraits de *Fraxinus angustifolia* et de *Clematis
flammula* in vivo**

Présenté par :

Hachemi Imad-eddine & Hammam Kamilia

Soutenu le : **30 septembre 2021**

Devant le jury composé de :

Mr GUIDOUCHE ABDEREZAK	MCB	Président
Mme MOULAOUI Kenza	MCB	Encadreur
Mme YOUS Farah	MAB	Examinatrice

Année universitaire : 2020 / 2021

Remerciement

À l'issue de ce travail, on tient tout d'abord à exprimer notre entière reconnaissance à dieu tout puissant qui, sans lui, rien ne serait possible.

Patience, volonté et courage ont été nos armes afin d'aboutir à bon terme nos divers travaux au fil des années aboutissant à ce dernier, qui représente tant pour nous, récompense de nos efforts fournis mais aussi achèvement d'un long parcours marquant le début d'un second chapitre de notre vie.

La concrétisation de ce travail est tout d'abord le fruit de nos efforts et de notre dévouement à ce que la science peut fournir de meilleur mais c'est sans oublier l'encouragement et les conseils des personnes qui ont été au fil de ces années, nos guides et nos mentors afin de pouvoir servir l'intérêt de la science et celui de l'humain.

*Nos sincères remerciements sont adressés à notre encadreur **Mlle Moulaoui Kenza** pour la qualité de son encadrement exceptionnel pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

*Nos plus sincères et profonds remerciements vont également à **Mr ZAIDI ADLEN**, doctorant et Co-encadreur, qui nous a été d'une aide et d'un conseil précieux.*

*On remercie vivement le président du jury **DrGHIDOUCHE ABDEREZAK** de nous avoir fait l'honneur de présider le jury.*

*Nous tenons impérativement à remercier **MmeYOUS FARAH** d'avoir accepté d'examiner notre mémoire.*

*Enfin, nous tenons également à saluer **MrKATIDJAMEL** aux côtés du chef de département **Mme AYOUNI KARIMA** qui font un travail exceptionnel en faveur de l'évolution de l'étudiant, de veiller au bien-être de l'étudiant.*

Dédicaces

Je dédie ce travail :

À ceux qui m'ont tout donné sans jamais rien attendre en retour, à ceux qui m'ont encouragé et soutenu dans les moments difficiles et importants de ma vie, mes très chers parents qui, au fil des ans, ont toujours manifesté leur soutien et ont fait en sorte que je réussisse.

À chaque membre de ma famille sans exception.

À Mlle Moulaouikenza et à sa petite nièce sersoura ainsi que toute sa famille.

À Mr Zaidi adlen pour ses conseils et son amitié qui m'a valu d'agréables années à l'université.

À Mr Namiryoucef pour son soutien et conseils afin d'aboutir à terme ce travail de valeur.

À tous mes amis Anis, Amar, Ahmed, Massi, Rabah, Lounis, Fahem, Azouz, Kenza, Narimane, Fahima, Djamila, Saber et Rayane pour lesquels j'exprime une énorme gratitude.

À mon binôme Camélia ainsi qu'à toute sa famille.

À Hamamnessrine et Mouloudjkenza et mes collègues de notre promotion master II biochimie fondamentale.

À Mimene

Un grand Merci à vous tous

IMAD

Dédicaces

Au nom du DIEU tout puissant

En ce jour mémorable, je tiens à dédier ce travail :

A ma très chère mère

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles, ne sauraient capables d'exprimer l'amour et l'affection que j'éprouve pour toi. Tu as toujours été présente à mes côtés pour m'encourager et me consoler. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je ne pourrai jamais te remercier assez. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie.

A mon très cher père

Tout mon amour, ma reconnaissance, mon respect et ma profonde Gratitude, ta patience sans fin, ton soutien, ton encouragement durant toutes mes années d'études. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour te rendre fier et ne jamais te décevoir. Que le tout puissant t'accorde une bonne santé et une longue vie.

A mon très cher grand père

Aucune dédicace ne saurait exprimer ma profonde gratitude et mon amour grâce à toi j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité tu nous as toujours comblés avec ton amour. J'implore puisse DIEU tout puissant, te préserver et t'accorder santé et longue vie.

A la mémoire de ma chère grand-mère Maza « Yemma Louiza »

A mes frères et sœurs Juba, Célia, Lounes, Yamina et ma précieuse petite sœur Louiza

Que DIEU vous protège à jamais. Je vous aime beaucoup.

A mes très chères amies : Kenza, Narimane, Sarah, Lydia, Samou, Inès, Zahra, Rosa, Nacilia
En témoignage de l'amitié qui nous unit, des souvenirs et de tous les moments que nous avons passés ensemble. Que DIEU le tout puissant vous bénisse.

A mon biome : Aimetet a toute sa famille

A Nessrine et Kenza.M

Et a tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire, MERCI.

Kamilia

La liste des abréviations :

4-AP: 4- Aminophénazone

ADP: Adénosine-5- diphosphate

AG: Acide Gras

CETP: La protéine de transfert du cholestérol estérifié

CMC: Carboxymethyl cellulose

COX-2: Cyclo-oxygénase inductible

CT: Cholestérol totale

DAP: Dihydroxyacétone phosphate

G3P: Glycérol-3-phosphate

GPO: Glycérol phosphate déshydrogénase

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène

HDL: High Density Lipoprotein

HDL-c: High density lipoprotein cholesterol

IDL: Intermediate Density Lipoprotein

IL6: Interleukine 6

IMC: Indice de masse corporelle

iNOS: Oxyde nitrique synthase inductible

Acyl-CoA: Acetyl-CoA

IL1 β : Actif human IL-1 β protein

ONAB: Office Nationale Alimentation Bétail

LCAT: Lécithine-cholestérolacyltransférase

LDL: Low Density Lipoprotein

LDL-c: Low density lipoprotein cholesterol

LPL: Lipoprotein lipase

NADH: Hydrure de nicotinamide adéninedinucléotide

NFκB: Nuclear factor-kappa B

POD: Peroxydase

TNF-α: Tumor necrosis factor

VLDL: Very Low-Density Lipoprotein

Liste des figures

Figure 1 : Voie de biosynthèse du cholestérol.....	03
Figure 2 : Structure et composition d'une lipoprotéine	04
Figure 3 : Structure du noyau phénol.....	11
Figure 4 : Structures chimiques des principales familles des flavonoïdes	12
Figure 5 :Photo illustrant A. Les feuilles B. L'écorce. C. Les Fruits de <i>Fraxinus angustifolia</i>	15
Figure 6 : Photographie d'une forêt à <i>Fraxinus angustifolia</i>	15
Figure 7 : Feuilles et fleurs de <i>Clematis flammula</i>	18
Figure 8 : Photo d'un lapin néozélandais.....	19
Figure 9 : Distribution des lapins dans des cages	20
Figure 10 : Réactions enzymatiques de dosage du cholestérol total.....	22
Figure 11 : Réactions enzymatiques de dosage du triglycéride.....	23
Figure 12 : Dosage du cholestérol sanguins dans les lots <i>F. angustifolia</i> et de <i>C. flammula</i>	25
Figure 13 : Dosages des HDL-c sanguin des lots de <i>F. angustifolia</i> et de <i>C. flammula</i>	26
Figure 14 : Dosages des triglycérides sanguins des lots de <i>F. angustifolia</i> et de <i>C. flammula</i>	27
Figure 14 : Dosages des LDL-c sanguins des lots de <i>F. angustifolia</i> et de <i>C. flammula</i>	28

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction	1
I. Les lipides (métabolismes et classification)	2
I.1 Définition	2
I.2 Les acides gras	2
I.3 Les triglycérides	2
I.4 Le cholestérol	3
I.5 Transport des lipides	4
I.5.1 Les lipoprotéines.....	4
II.1 Le syndrome métabolique.....	5
II.2 La dyslipidémie.....	5
II.3 Les différents types de dyslipidémie.....	5
II.3.1 Les hypolipidémies	6
II.3.2 Les hyperlipidémies	6
II.3.3 L'hypercholestérolémie.....	6
II.3.4 L'hypertriglycéridémie.....	6
II.4 Le bilan lipidique	7
II.5 Dyslipidémie et obésité.....	7
II.6 Dyslipidémie et stress oxydant	7
II.7 Dyslipidémie et inflammation.....	8
III.1 Généralités	9
III.2 Définition de la phytothérapie	9
III.2.1 La phytothérapie traditionnelle	9
III.2.2 La phytothérapie clinique.....	10
III.3 Plante médicinale.....	10
III.4 Les principes actifs des plantes médicinales	10
III.5 Métabolites secondaires des plantes	10
III.6 Les polyphénols	16
III.6.1 Les phénols simple.....	16
III.6.2 Les flavonoïdes	16
III.6.3 Les tanins	17
III.7 Activités biologiques des polyphénols	17
III.7.1 Activités antioxydante	17

III.7.2 Activités anti-inflammatoire	13
III.7.3 Activités hypolipémiante	13
I. Matériel végétal	14
I.1 La description du matériel végétal	14
I.2 <i>Fraxinus angustifolia</i>	14
I.3 <i>Clematis flammula</i>	17
II. Matériel Animal.....	19
III. Méthodes expérimentales	20
III.1 Préparation des extraits.....	20
III.2 Extraction.....	21
III.3 Méthode d'étude de l'activité anti-hyperlipimiant	21
III.4 Analyse des paramètres biochimiques.....	22
IV. Dosage des paramètres lipidiques	22
IV.1 Méthode de dosage du cholestérol total	22
IV.2 Méthode de dosage du cholestérol-HDL.....	22
IV.3 Méthode de dosage des triglycérides.....	23
IV.4 Méthode de mesure de la concentration du cholestérol LDL.....	23
I. Résultats	24
I.1 Étude de l'effet des hypolipémiants sur la dyslipidémie induite par le TX-100.....	24
I.2 Dosage des paramètres lipidiques sanguins	24
I.2.1 Dosage de cholestérol total.....	24
I.2.2 Dosage de HDL-c	26
I.2.3 Dosage des triglycérides	27
I.2.4 Dosage du LDL	28
II. Discussion.....	30
Conclusion.....	32
References bibliographique.....	33

Annexe

Resumé

INTRODUCTION

Les lipides ont un rôle indispensable dans l'organisme. Dont (la synthèse des hormones stéroïdiennes, stockage de l'énergie). Les troubles du métabolisme qui aboutissent à une dérégulation du taux de lipides dans l'organisme sont appelés « dyslipidémies ». Les lipides de l'organisme sont essentiellement représentés par le cholestérol et les triglycérides, de ce fait, une dyslipidémie peut être le plus souvent une hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie (**Jain et al., 2007**).

La dyslipidémie est un trouble hétérogène impliquant plusieurs étiologies notamment un problème de santé publique et un sujet de préoccupation de santé professionnelle, elle est communément caractérisée par un flux accru d'acides gras libres et l'élévation de triglycérides, du cholestérol et des lipoprotéines de basse densité (LDL) (**Matos et al., 2005**).

La réduction du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) se déclenche à la suite d'effets métaboliques, ou des habitudes alimentaires et de style de vie inapproprié. Le traitement avec les hypolipémiants à prouver son efficacité dans la prévention des maladies cardiovasculaires, ces médicaments sont destinés à normaliser les taux des lipides sanguins, malencontreusement ils ont des effets indésirables qui se traduisent par des troubles digestifs, des maux de tête, des fatigues, des vertiges ou des crampes (**Micallef et al., 2009**).

L'usage des remèdes à base de plantes utilisés au sein des pharmacopées traditionnelles pour le traitement des maladies de l'homme est très ancien. De nos jours, les vertus thérapeutiques des plantes présentent un regain d'intérêt grâce à l'amélioration des techniques extractives et aux progrès des méthodes d'analyses structurales pour la découverte de nouveaux principes actifs (**Newman et al., 2007**).

L'Algérie comprend plus de 600 espèces de plantes médicinales et aromatiques. En effet, le médicament à base de plantes est un "complexe" de molécules, issu d'une ou de plusieurs espèces végétales. De nombreuses formes galéniques sont aujourd'hui proposées, certaines plus innovantes que d'autres, laissant l'infusion originelle plus ou moins désuète. Pourtant ces changements de forme peuvent parfois cacher des modifications, quant à l'action des principes actifs sur le métabolisme ou la biodisponibilité (**Wichtlet Anton, 2003**).

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude est basé sur l'effet antihyperlipémiant des extraits de deux plantes, *Fraxinus angustifolia* et *Clematis flammula* chez les lapins néozélandais, largement connues pour leurs utilisations en médecine traditionnelle locale, ainsi qu'à leurs riches compositions polyphénols.

Partie Bibliographique

Chapitre I
Généralités sur Les lipides

I. Les lipides (Métabolismes et classification)

I.1 Définition

Les lipides sont les principaux constituants des membranes de toutes les cellules, ainsi que des organites intracellulaires. Ils sont essentiellement représentés par le cholestérol, les triglycérides et les acides gras (AG) qui donnent leurs caractères hydrophiles ou hydrophobes aux phospholipides (composantes de structure). Ils sont transportés spécifiquement par des lipoprotéines, dont toute perturbation peut se traduire par une hyperlipidémie, que ce soit par un phénomène d'absorption, de synthèse des lipides ou de lipoprotéines, de la capture des récepteurs, de formation de la bile ou de transport du cholestérol (**Wang et al., 2013**).

L'absorption des lipides s'effectue au niveau de l'intestin grêle, cette absorption nécessite des sels biliaires et des micelles. Les sels biliaires sont à l'origine d'une synthèse hépatique et ils arrivent aux intestins grêles grâce à la bile (**Wang et al., 2013**).

I.2 Les acides gras

Les acides gras proviennent de la lipogenèse des huiles végétales ou des graisses animales (**Wang et al., 2013**), ils sont synthétisés majoritairement au niveau des hépatocytes, à partir de l'acetyl-CoA carboxylase, qui est stimulé par l'insuline et inhibé par le glucagon, l'adrénaline et l'acyl-CoA (**Moussard, 2006**). Les AG ont des rôles importants, ils constituent une source énergétique élevée immédiatement mobilisable ou stockée sous forme de tissu graisseux, par contre, une surconsommation de ces nutriments, participe au développement de certaines anomalies métaboliques, comme l'insulinorésistance ou l'athérosclérose (**Walrand et al., 2010**).

I.3 Les triglycérides

Les triglycérides sont des lipides composés de trois acides gras estérifiés et d'une molécule de glycérol. Les triglycérides sont stockés dans le tissu adipeux et représentent une réserve d'énergie. Le taux de triglycérides sanguins circulants dépend de la production endogène par le foie et de l'apport alimentaire (**Blavy, 2010**).

I.4 Le cholestérol

Le cholestérol est un élément indispensable à la vie, c'est un composant crucial de la membrane lipidique. Le cholestérol a une double origine : endogène et exogène (alimentaire). Sa biosynthèse (figure 01) a lieu dans plusieurs organes, principalement le foie, l'intestin et les glandes corticosurrénales (Thomas *et al.*, 2012; Gyamfi *et al.*, 2019).

Il joue un rôle très important dans l'organisation, la dynamique et le fonctionnement des membranes, il est le précurseur de la vitamine D, des hormones stéroïdiennes et gonadiques, il participe aussi à la production de la bile (zhang *et al.*, 2014).

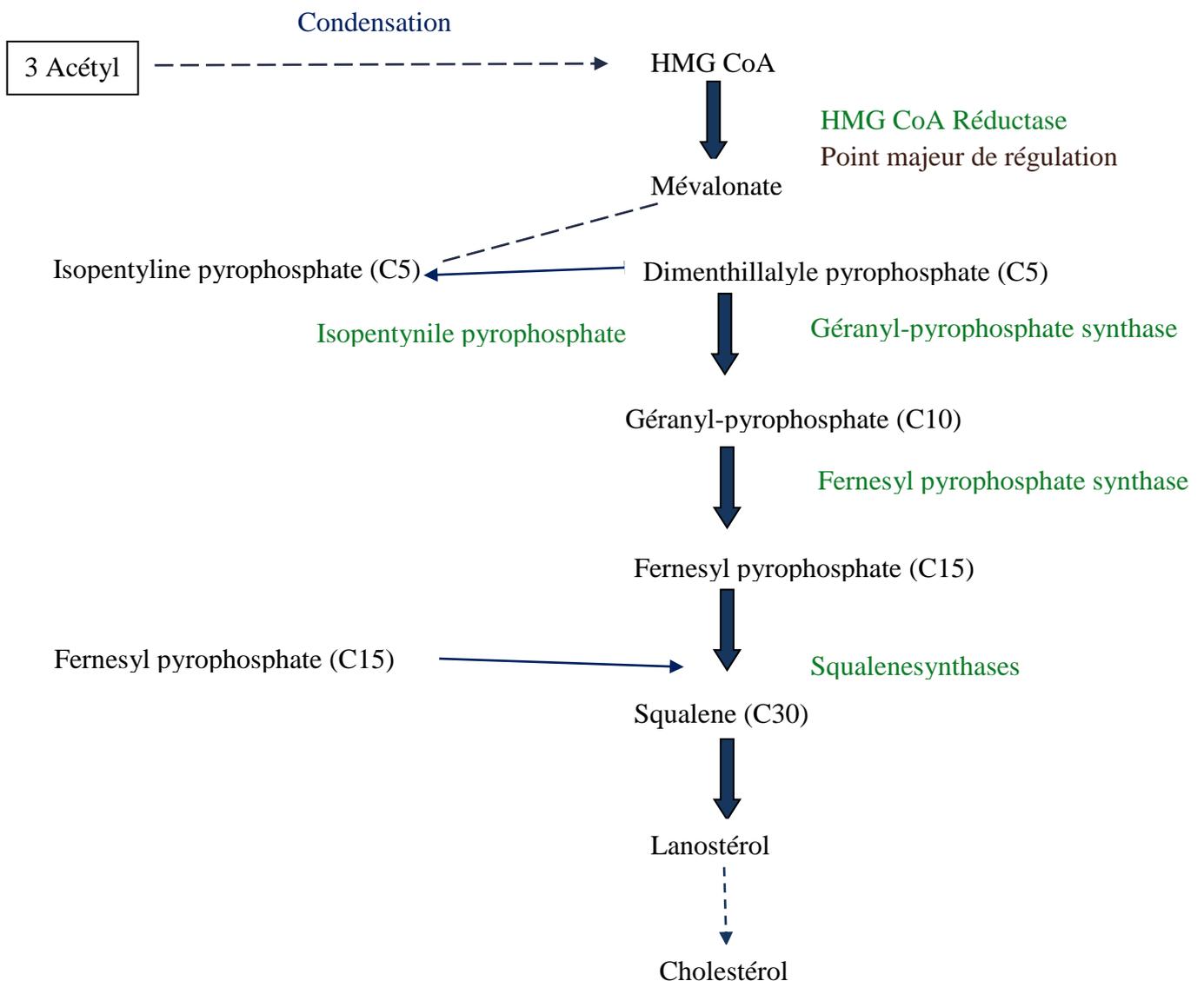


Figure 1 : Voie de biosynthèse du cholestérol (Gymfi *et al.*, 2019).

I.5 Transport des lipides

I.5.1 Les lipoprotéines

Les lipides étant insolubles dans l'eau, ils sont transportés dans le plasma par des lipoprotéines. Ces dernières sont de petites sphères comportant un cœur hydrophobe constitué de cholestérol estérifié, de triglycérides et des protéines exactement appelées apolipoprotéine (ApoA, ApoE, ApoC...) ; par contre la partie extérieure est hydrophile et en contact avec le milieu aqueux (Laurence, 2014). Les lipoprotéines (Figure 02) sont classées en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques (densité, taille, composition lipidique et protéique), profil d'apolipoprotéines en cinq classes (Lagrostet *al.*, 2004) :

- **Les chylomicrons**

Lipoprotéines d'origine digestive, transportent les triglycérides et le cholestérol alimentaire.

- **VLDL (Very Low Density Lipoprotein)**

Lipoprotéines d'origine hépatique, transportent les triglycérides.

- **IDL (Intermediate Density Lipoprotein)**

Lipoprotéines responsables du transport du cholestérol, libre ou estérifié et des triglycérides.

- **LDL (Low Density Lipoprotein)**

Transportent le cholestérol du foie vers les tissus périphériques.

- **HDL (High Density Lipoprotein)**

Riche en cholestérol, jouent un rôle essentiel dans le transport inverse (vers le foie).

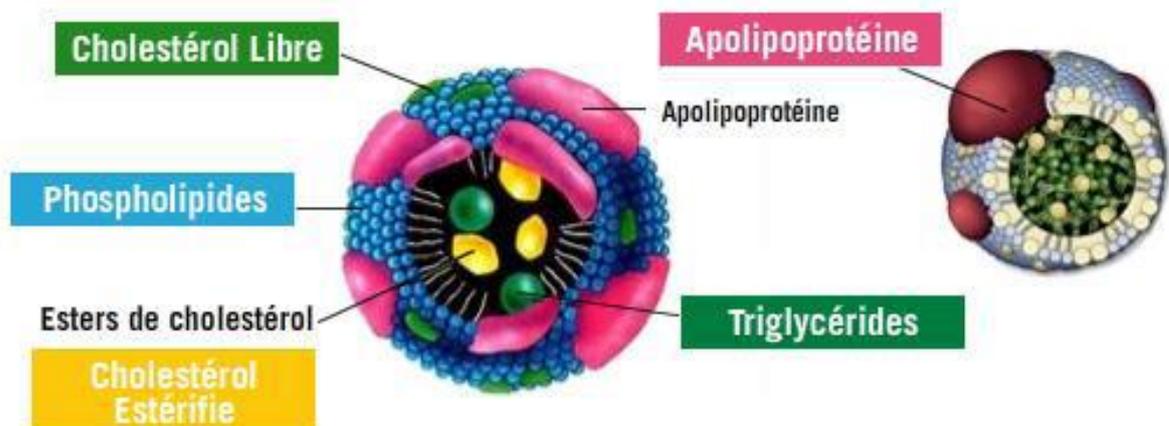


Figure 2 : Structure et composition d'une lipoprotéine (Palm W et *al.*, 2012).

Chapitre II
Syndrome métabolique et
dyslipidémie

II.1 Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique appelé aussi le syndrome X, est une constellation de facteurs de risques cardio-métaboliques (**Dekker et al., 2005**). Il inclut l'obésité abdominale, la dyslipidémie, la résistance à l'insuline, l'intolérance au glucose (L'hyperglycémie) et l'hypertension. L'association de ces facteurs de risque est liée à une augmentation du risque de développer un diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires. Il associe des anomalies morphologiques, physiologiques et biochimiques qui évoluent en fonction du temps, il désigne la coexistence de plusieurs troubles de santé d'origine lipidique, glucidique ou vasculaire lié à un excès de poids chez un même individu (**Torpy et al., 2006**).

II.2 La dyslipidémie

La dyslipidémie constitue un des facteurs de risques majeurs des maladies cardiovasculaires, qui constitue la première cause de mortalité dans le monde. Elle est responsable chaque année du décès de plus de 17 millions de personnes, soit 30 % de la mortalité dans le monde (**Park Y et al., 2015**).

Le terme « dyslipidémie » regroupe l'ensemble des troubles du métabolisme des lipides, cholestérol et triglycérides qui sont apportés par l'alimentation, mais il existe aussi une synthèse endogène hépatique.

Elle peut être due à un dysfonctionnement du système de régulation qui permet à la synthèse du cholestérol de diminuer, lorsque les apports alimentaires augmentent. Cette dérégulation peut être déclenchée par des facteurs environnementaux ou génétiques et avoir une répercussion aussi bien au niveau de lipoprotéines dans le sang que sur les concentrations de ses différents composants (**Souza et al., 2017**).

On peut individualiser en pratique clinique courante plusieurs types de dyslipidémies : l'hypolipidémie, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipidémie mixte avec augmentation conjointe de la cholestérolémie et de la triglycéridémie (**Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2005**).

II.3 Les différents types de dyslipidémie

Comme la dyslipidémie est une concentration anormalement élevée ou diminuée de lipides dans le sang, on distingue :

II.3.1 Les hypolipidémies

La baisse du taux de lipides sanguins est représentée par l'hypocholestérolémie et certaines hypolipidémies (baisse du taux global de lipides), dont la cause est soit une mauvaise absorption, une malnutrition ou certaines maladies génétiques (**Gupta et al., 2011**).

II.3.2 Les hyperlipidémies

L'hyperlipidémie est une maladie qui intègre divers troubles génétiques et des facteurs environnementaux. Cette maladie décrit des niveaux élevés de lipides dans le corps humain. L'augmentation des lipides comme les lipoprotéines de basse densité (LDL), le cholestérol (dérivés d'esters) et les triglycérides sont principalement responsables de cette affection (**Gupta et al., 2011**).

II.3.3 L'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie est un problème de santé publique de premier ordre ; elle serait responsable selon OMS, de la cause de décès de 4,4 millions d'individus chaque année dans le monde (OMS, 2011). L'hypercholestérolémie fait partie des troubles du métabolisme lipidique, il apparaît lorsqu'il existe une insuffisance d'épuration hépatique du cholestérol sanguin ou une hyperproduction hépatique de cholestérol, ces deux circonstances sont associées. En effet, moins le foie capte du cholestérol plus sa synthèse est accrue. La baisse de la captation hépatique du cholestérol est liée le plus souvent à une anomalie des récepteurs LDL (R-LDL) ou récepteur de l'apolipoprotéine (**Singh et Bittner, 2015**).

II.3.4 L'hypertriglycéridémie

L'hypertriglycéridémie est définie par une augmentation du taux plasmatique des triglycérides au-dessus de 5 g/l (5,7 mmol/l) à jeun. Les lipoprotéines riches en triglycérides contribueraient directement à la formation d'athérosclérose en favorisant le développement de cellules spumeuses à partir des macrophages dans la paroi artérielle. À côté de cette toxicité directe, il existe une athérogénicité due aux produits de la lipolyse des lipoprotéines. En effet, celle-ci donne naissance à des acides gras libres capables de s'oxyder. Ceux-ci favorisent l'inflammation, l'activation macrophagique et la thrombose (**Ah-Leung et thomas, 2015**).

II.4 Le bilan lipidique

Le bilan lipidique permet de mesurer les différents composants lipidiques présents dans le sang afin d'évaluer les risques athérogènes d'un patient pour prendre des mesures préventives

ou thérapeutiques adaptées. Ce bilan se fait sur une longue période à travers plusieurs mesures pour évaluer le risque cardiovasculaire. Le bilan lipidique permet l'étude du métabolisme des graisses et de dépister une dyslipidémie. Tout cela dans le but de prendre des mesures préventives (habitudes alimentaires, hygiène de vie) ou thérapeutiques adaptées à chaque patient (**Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2005**).

II.5 Dyslipidémie et obésité

L'obésité se définit par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² (**Poirier et al., 2006**). La dyslipidémie classiquement associée à l'obésité se caractérise par une triade métabolique athérogène incluant une élévation des triglycérides, une baisse du HDL-cholestérol et un excès de la fraction des LDL petites et denses. Toutes ces anomalies lipidiques contribuent à l'augmentation du risque cardio-métabolique engendré par un excès de tissu adipeux viscéral. Cet excès de tissu adipeux semble directement à l'origine de la dyslipidémie associée à l'obésité en induisant une augmentation du flux d'acides gras libres vers le foie et en participant à l'insulinorésistance (**Basdevant, 2006**).

II.6 Dyslipidémie et stress oxydant

Il est bien connu que la dyslipidémie conduit à une augmentation de la production des radicaux libres (**Kabamba et al., 2014**), ces modifications oxydatives jouent un rôle important dans le processus de l'athérosclérose (**Amon et al., 2008**) (**Nasar et al., 2009**) indiquent qu'un excès de cholestérol alimentaire est lié à une élévation précoce de la production des radicaux libres, au niveau des érythrocytes et du foie d'une part et à l'augmentation des marqueurs du stress oxydatif d'autre part, chez des sujets hypercholestérolémies.

II.7 Dyslipidémie et inflammation

La participation d'un processus inflammatoire apparait de plus en plus comme un facteur déterminant au cours du développement des maladies cardiovasculaire (**Wang et al., 2017**).

La dyslipidémie est associée à l'augmentation des taux circulants des médiateurs de l'inflammation, comme les cytokines pro-inflammatoire (TNF- α , l'IL1 β et l'IL6), qui sont produites et libérées par les macrophages et les lymphocytes, conduisant à l'altération des tissus et à la croissance de la plaque d'athérosclérose (**Donathe, 2013 ; Muga et Chao, 2014**). En effet, les études expérimentales les plus récentes réalisées chez l'Homme associées aux observations anatomo-pathologiques faites sur des plaques athéromateuses, permettant d'affirmer aujourd'hui que l'athérosclérose, soit une maladie inflammatoire chronique des grosses artères à localisation intinale, l'agent d'agression entraînant la réaction inflammatoire étant le Cholestérol-LDL sous une forme oxydée (**Hermida et Balligand, 2014**).

Chapitre III
La phytothérapie

III.1 Généralités

La phytothérapie remonte à l'aube de l'humanité. Aux temps préhistoriques, les chasseurs-cueilleurs ne se limitaient pas à consommer des plantes, ils s'en servaient aussi pour se soigner parce qu'elles contiennent des composants de valeur thérapeutique. Récemment, l'acceptation de la médecine traditionnelle comme forme alternative de santé et le développement de la résistance microbienne aux antibiotiques disponibles a mené des scientifiques à étudier l'activité des plantes médicinales, par prise de conscience, beaucoup d'eux cherchent les remèdes normaux sans effets secondaires et évidemment à un prix abordable (**Jortie, 2015**). Cependant, l'homme n'a découvert les vertus bénéfiques des plantes que par une approche progressive, facilitée par l'organisation des rapports sociaux, en particulier. L'observation liée à l'expérience et la transmission des informations glanées au cours du temps font qu'il devient capable de poser un diagnostic et de retrouver la plante qui peut guérir (**Hardy et al., 2012**).

III.2 Définition de la phytothérapie

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : *phuton* et *therapeia* qui signifient respectivement "plante" et "traitement". C'est la thérapie qui se base sur les vertus thérapeutiques des plantes et de leurs extraits pour le traitement et la prévention des maladies ou pour la promotion de la santé. Elle permet à la fois de traiter le terrain du malade et les symptômes de sa maladie. Le malade est pris en charge dans sa globalité afin de comprendre l'origine de ses symptômes et d'en prévenir leur apparition (**Gahbiche, 2009**). Il en existe deux types :

III.2.1 La phytothérapie traditionnelle

C'est une thérapie de substitution qui a pour but de traiter les symptômes d'une affection. Ses origines peuvent parfois être très anciennes et elle se base sur l'utilisation des plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Les indications qui s'y rapportent sont de première intention, propres au conseil pharmaceutique (**Jortie, 2015**).

III.2.2 La phytothérapie clinique

C'est une médecine de terrain, dans laquelle le malade passe avant la maladie. Une approche globale du patient et de son environnement est nécessaire pour déterminer le traitement, ainsi qu'un examen clinique complet. Son mode d'action est basé sur un traitement à long terme agissant sur le système neuro-végétatif. Elles viennent compléter ou renforcer l'efficacité d'un traitement (**Moreau, 2003**).

III.3 Plante médicinale

Les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la Pharmacopée européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Il est peu fréquent que la plante soit utilisée entière le plus souvent, il s'agit d'une ou de plusieurs parties qui peuvent avoir chacune des utilisations différentes.

La plante, un organisme vivant, marque son identité par des spécificités morphologiques, à l'origine de la classification botanique, mais aussi biochimique, liées à des voies de biosynthèses inédites, représentant l'intérêt de l'usage des plantes médicinales (**Bruneton, 1987**).

III.4 Les principes actifs des plantes médicinales

C'est une molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'Homme ou l'animal. Le principe actif est contenu dans une drogue végétale ou une préparation à base de drogue végétale, elle est issue de plantes fraîches ou séchées (**Chabrier, 2010**).

III.5 Métabolites secondaires des plantes

On désigne par « métabolite secondaire » toutes molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes, et qui ne participe pas directement aux processus de base de la cellule vivante. Chez les végétaux, ces métabolites regroupent plusieurs dizaines de milliers de différentes molécules, rassemblées en superfamilles chimiques telles que les composés aromatiques (polyphénols), les alcaloïdes, les terpènes et stérols, les hétérosides et les huiles essentielles (**Guignard et al., 1985; Bourgaud, 2013**).

III.6 Les polyphénols

Constituent le groupe de métabolites secondaire le plus large et le plus répandu du règne végétal, plus de 8000 structures phénoliques sont actuellement connues (Delille, 2013). L'élément structural fondamental qui caractérise les composés phénoliques, est la présence d'au moins un noyau benzénique auquel, il est directement lié au moins à un groupe hydroxyle (Figure 03), libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester, hétéroside (Bruneton, 2009). Les polyphénols sont présents dans toutes les parties des végétaux supérieurs : racines, tiges, feuilles, fleurs, fruits, parmi les composés aromatiques les plus importants, on distingue les acides phénoliques, les flavonoïdes et les tanins (Guignard et al., 1985 ; Bougandoura et Bendimerad, 2012).

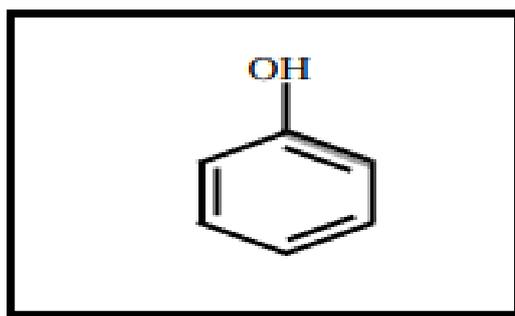


Figure 3 : Structure du noyau phénol (Macheix et al., 2006).

III.6.1 Les phénols simple

Les phénols sont de petites molécules constituées d'un noyau benzénique et au moins d'un groupe hydroxyle, ces phénols sont solubles dans les solvants polaires, leur biosynthèse dérive de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique (Wichtl et Anton, 2009).

III.6.2 Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des substances très répandues chez les végétaux ; ils proviennent de l'addition de trois groupements en C2 avec l'acide *p*hydroxycinnamique, conduisant à deux noyaux benzéniques. Selon le degré d'oxydation de cette chaîne, on distingue un grand nombre de variétés de flavonoïdes (figure 04) tels que les anthocyanes, les

proanthocyanidols, les flavonols, les rétinones et les rétinols (**Kunkele et Lobmeyer, 2007**).

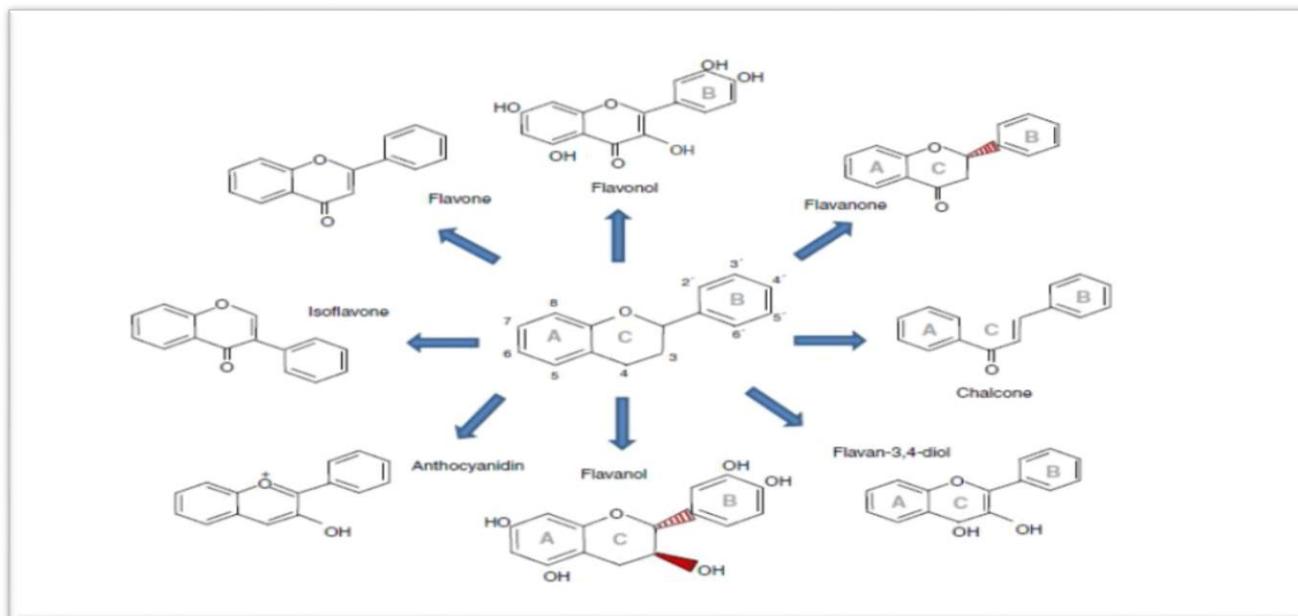


Figure 4 : Les structures chimiques des principales familles des flavonoïdes (**Fraga et Oteiza, 2011**).

III.6.3 Les tanins

C'est un terme qui provient d'une pratique ancienne qui utilisait des extraits de plantes pour tanner les peaux d'animaux (**Hopkins, 2003**). C'est une substance amorphe contenue dans de nombreux végétaux. Elle est employée dans la fabrication des cuirs car elle rend les peaux imputrescibles (**Delille, 2013**). On distingue deux types de tanins, les tanins hydrolysables ou tannoïdes (polymères d'acide gallique) et les tanins vrais, non hydrolysables (**Macheixet al., 2005 ; Dellile, 2010**).

III.7 Activités biologiques des polyphénols

Les polyphénols sont largement connus par leurs activités antivirales, antispasmodiques, antitumorales, anti agrégation plaquettaire, antiallergiques, hypocholestérolémiantes, anti-inflammatoires, anti-hypertensives, antioxydante et antimicrobiennes (**Daset al., 1994 ; Yochumet al., 1999 ; Kim et al., 2004 ; Cushine et Lamb, 2005**).

III.7.1 Activités antioxydante

Les Polyphénols possèdent des activités antioxydantes inhibant la production de l'anion superoxyde, l'hydroxyle, ainsi que la peroxydation lipidique au niveau des microsomes (**Bruneton, 1999**).

Plusieurs autres travaux ont montré que les composés phénoliques peuvent agir en tant qu'antioxydant par différents mécanismes d'action, tels que le piégeage des radicaux libres, la trempe de l'oxygène singulier, la chélation des métaux de transition et l'inhibition des enzymes oxydatives (**Chirinos et al., 2008**).

Les flavonoïdes sont capables d'inhiber une large gamme d'enzymes génératrices du O_2^{\bullet} comme la xanthine oxydase, la protéine kinase C, la monooxygénase microsomale et la glutathion S-Transférase. Les flavonoïdes ayant une moitié catéchol sur le cycle B inhibent la succinoxidase mitochondriale et la NADH oxydase (**Andjelkovic et al., 2006**).

III.7.2 Activités anti-inflammatoire

Les effets anti-inflammatoires des polyphénols, qui peuvent être exercés au niveau moléculaire, sont dépendants de la structure spécifique des composés polyphénoliques. Les fonctions des macrophages, y compris la production de cytokines, peut également être affectée par certains flavonoïdes, par la modulation de la cyclo-oxygénase inductible (COX-2) et l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS). Plusieurs études expérimentales ont rapporté les effets immuno-modulateurs des composés polyphénoliques sur l'immunité humorale et cellulaire (**Neyestani, 2008 ; Madhuri et al., 2008**).

Les composés phénoliques inhibent l'expression de la lipoxycgénase, réduisent le nombre des leucocytes qui migrent au foyer inflammatoire. L'acide caféique réduit le taux d'expression de TNF- α par inhibition du facteur NF κ B (**Agrawal, 2011**).

III.7.3 Activités hypolipidémiant

Les flavonoïdes favorisent la relaxation vasculaire et empêchent l'agglutinement des plaquettes sanguines. Par conséquent, ils réduisent la coagulation du sang et le rendent plus fluide. Ils limitent l'oxydation des lipides sanguins et contribuent à la lutte contre les plaques d'athérome. Ils protègent nos artères contre l'athérosclérose et réduit la thrombose (caillots dans les artères) (**Macheix et al., 2005**).

Davison et al. (1996), ont montré que les composés phénoliques entraînent une diminution des teneurs sériques et hépatiques en cholestérol chez les rats rendu hyperlipidémique. Ils permettent aussi une diminution du taux de LDL-cholestérol, une augmentation relative en HDL-cholestérol et ils s'opposent au développement de l'artériosclérose.

Matériel et méthodes

I. Matériel végétal

I.1 La description du matériel végétal

Notre présent travail est basé sur l'évaluation de l'activité hypolipidémiant des extraits éthanoliques de *Clematis flammula* et de *Fraxinus angustifolia*.

I.2 *Fraxinus angustifolia*

- **Description :**

C'est un arbre à feuilles (Figure 05) caduques et persistantes, pennées, opposés ou rarement verticillées aux sommets des branches, les pétioles et les pétiolules sont souvent épaissis à la base. Les inflorescences sont terminales ou axiales vers la fin des branches ou latéral sur les branches de l'année précédente. Paniculés bractées linéaires à lancéolées, caducées ou absent. Elles sont composées de forme ovale, mince, brillante, verte avec 3-8 cm de longueur et de 1-1,5cm de largeur (**Kostova et Iossifova, 2006**).

La couronne est dense en forme de dôme et irrégulière avec des pousses courtes (**Caudullo et Durrant, 2016**). La face externe de son écorce (Figure 05) est de couleur grise, la face interne est de couleur brune et lisse. L'écorce à une saveur amère et sans odeur (**Hinsinger et al., 2013**), Les fleurs sont pollinisées et se développent en automne sans pétales (**Caudullo et Durrant, 2016**), semi sexuées, bisexuelles ou polygames. Le calice est à 4 dents ou irrégulièrement lobé, parfois absent. La corolle est blanche à jaunâtre, 4-lobée, divisée en base ou absente. Les ovules sont deux dans chaque locule (**Kostova, Iossifova, 2006**). Le fruit est une samare de 3-4cm de longueur aplatie en état de maturation en fin de l'été (**Caudullo et Durrant, 2016**), *Fraxinus* montre une grande diversité dans la morphologie florale, avec des taxons (**Hinsinger et al., 2013**). *F. angustifolia* donne du bois blanc de haute qualité et est préféré dans le placage et l'industrie du meuble (**Cicek et al., 2006**).



(A)



(B)



(C)

Figure 5 : Photographie originale illustrant **A.** Les feuilles **B.** L'écorce. **C.** Les Fruits de *Fraxinus angustifolia*.



Figure 6 : Photographie originale d'une forêt à *Fraxinus angustifolia*.

- **Appellation de *Fraxinus angustifolia***

-Appellation vernaculaire berbère :Taslent, Aslén, Asseln, Islen, Tabouchicht.

-Appellation vernaculaire arabe : Sella, Rasleut, Dardar, Mesharouane, Lessane et acefour, Derdâr

-Appellation commune : Frêne à feuille étroites ; Frêne du Midi ; Frêne oxyphylle

-Appellation scientifique :*Fraxinus angustifolia*

- **Classification**(Gausсен et al.1982)

Règne : végétal

Embranchement :Spermaphytes

Sous embranchement :Angiospermes

Classe : Dicotylédones

Sous classe :Astéridae

Ordre : Oléale

Famille :Oléaceae

Genre :*Fraxinus*

Espèce : *Fraxinus angustifolia*

- **Habitat et Répartition géographique**

Sa répartition couvre l'Europe centrale, le méridionale et l'Afrique du Nord-Ouest,jusqu'au Caucase (Caudullo et Durrant, 2016), se trouve en Asie du Nord-Est, en Amérique du Nord, dans l'est et l'ouest de la France, en Chine, dans le nord du Pakistan, en Inde et en Afghanistan (Sarfraz et al., 2017).

- **Compositions chimiques**

Fraxinus angustifolia est riche en métabolites secondaires qui jouent un rôle majeur en médecine traditionnelle. Leur variété englobe des flavonoïdes (Rutine,Astragalin et Nicotiflorin), des coumarines (Esculetin, Esculin, Cichoriin, Scopoletin, Isoscopoletin) et des lignans (Pinoresinol, Pinoresinol-4-O-β-D-glucoopyranoside,8-Hydroxypinoresinol-4-O-βD

glucopyranoside, Fraxiresinol-8-O- β -Dglucopyranoside) et des phénols simples (**Kostova et Iossifova, 2007**).

- **Les vertus ethnobotaniques et pharmacologiques**

Quelques espèces trouvent l'application dans la médecine, les feuilles sont principalement recommandées contre la fièvre et les rhumatismes (**Kostova et Iossifova, 2007**), les métabolites de *Fraxinus angustifoliase* sont avérés à posséder des activités régénératrices de la peau, anti-inflammatoires, modulatrice immunitaire, antimicrobiennes, antioxydants, dans la prévention des dommages photodynamiques et activité antiallergique, aussi c'est un diurétique et il a un effet purgatif doux et laxatif (**Calis et al., 1993**). En Écosse, la tradition exigeait que l'on donne aux nouveau-nés une cuillerée à café de sève de frêne (**Paul, 2001**). Les fruits sont employés au Maroc comme condiment et remède tonique et aphrodisiaque. Sous forme infusée ou en poudre, une cuillère à café de cette poudre est absorbée le soir au coucher, mélangé au miel pour ces vertus réchauffantes (**Belakhda, 1997**).

I.3 *Clematis flammula*

- **Description**

Le genre *Clematis* est dérivé du nom grec plante grimpante. L'espèce *flammula*, signifie petite flamme, fait référence à la sensation piquante que procurent les feuilles lorsqu'on les goûte (**Chawla et al., 2012**).

Clematis flammula ou brulante (Figure 07), est une plante ligneuse volubile : ses tiges sarmenteuses, grêles, rampantes ou grimpantes s'allongent parfois jusqu'à 5 m, tandis que ses feuilles s'accrochent en s'enroulant autour du moindre support qu'elles frôlent. Les feuilles de la clématite flammette sont composées de 3 à 7 folioles étroites, portés par de longs pétioles (**Rameau et al., 2008 ; Rousset, 2014**).

Ses fleurs sont odorantes d'un blanc lumineux, avec de nombreuses étamines, possédant quatre ou cinq pétales brulants. Une liane dont les tiges grêles porte des feuilles caduques opposées, et les pétioles se tordent et s'enroulent sur le support, elles sont divisées en 3 à 7 folioles elles-mêmes découpées en segments linéaires lancéolés (**Yesilada et Kùpeli, 2007**).



Figure 7 : Les feuilles et les fleurs de *Clematis flammula* (Photographie originale).

Clematis flammula est appelée clématite flammette, clématite brûlante ou clématite odorante, Virgin's bower en anglais, ou encore Azenzou en kabyle et Nard barda et EL Yasmine EL bari en arabe.

- **Répartition géographique**

On la rencontre souvent dans les lieux incultes de la région méditerranéenne, dans les milieux chauds et caillouteux, du Portugal jusqu'en Perse. En Algérie, elle peuple les maquis du nord : au sahel littoral oranais, littoral algérois, hauts plateaux oranais et constantinois et notamment en Kabylie (Medjahdi et al., 2009).

- **Classification** (Tela botanica, 2011)

Règne : Végétal

Division : Angiospermes

Classe : Dicotylédones

Ordre : Ranunculales

Famille : Ranunculacées

Genre : *Clematis*

Espèce : *Clematis flammula*

- **Composition chimique**

Clematis Flammula contient des composants tels que les saponines les triterpènes, les flavonoïdes, les lignanes, les coumarines, les alcaloïdes, les acides organiques et parmi ceux-ci les saponines destriterpènes qui sont des constituants majoritaires (ShahidietNaczk, 2004).

- **Les vertus ethnobotaniques et pharmacologies**

Les feuilles de *Clematis flammula* sont largement utilisées dans la médecine traditionnelle par les populations rurales en Algérie (Atmani et al., 2009), elles sont employées pour soulager les douleurs (Yesilada et Kupeli, 2007).

Clematis est une source de saponines, ranunculins avec ses dérivés et les flavonoïdes glycosylés d'où les systèmes de santé utilisent presque vingt-six espèces de *Clematis* dans le traitement de maladies telles que les troubles nerveux, la syphilis, la goutte, le paludisme, la dysenterie, les rhumatismes, l'asthme, et comme analgésique, anti-inflammatoire, diurétique, anti-tumoral, antibactérien et anticancéreux (Newman et al., 2002).

Les feuilles de *Clematis* sont également utilisées comme insecticide, leur usage à des doses excessives et une longue durée provoque des brûlures d'où son nom « Clématite brûlante » (Kostova et Iossifova, 2007 ; Atmani et al., 2009).

II. Matériel Animal

Dans le but d'évaluer l'activité anti-hyperlipidémiant des extraits des deux plantes *Clematis flammula* et *Fraxinus angustifolia* in vivo, nous avons effectué une expérience sur 20 lapins mâles néozélandais (*Oryctolagus cuniculus*), d'un poids variant entre (1-2kg). Ces animaux proviennent d'un éleveur de la région de Tazmalt (Figure 08).



Figure 8 : Photographie originale d'un lapin néozélandais.

L'expérimentation a été réalisée au niveau de l'animalerie de l'Université Abderahmane Mira de Bejaia. Ils ont été mis sous des conditions : de températures ambiantes variant entre 24 et 26°C et d'humidité entre 60-70%, avec un accès libre à la nourriture (Granulés à base de maïs provenant de L'ONAB (Office Nationale Alimentation Bétail) et à l'eau du robinet et un cycle d'éclairage et d'obscurité de 12h /12 h (Figure 09).



Figure 9 : La distribution des cages au niveau de l'animalerie (**Photographie originale**).

III. Méthodes expérimentales

III.1 Préparation des extraits

Les feuilles de *Clematis flammula* et celles de *Fraxinus angustifolia* ont été cueillis en fin mai dans la forêt d'Azru n Bechar de la commune d'Amizour située à l'est de Bejaia. La plante a été identifiée dans le laboratoire de botanique de l'université de Bejaia.

A la fin de la récolte, les échantillons ont été séchés à l'ombre et à une température ambiante, puis ils ont été mis à l'étuve à 37°C pour enlever toute trace d'humidité. A l'aide d'un broyeur électrique, le matériel végétal a été broyé puis tamisé afin d'obtenir une poudre très fine (< 63µm) à partir de laquelle l'extraction a été réalisée.

III.2 Extraction

L'extraction des polyphénols à partir de poudre des feuilles de *Fraxinus angustifolia* et de *Clematis Flammula* ont été réalisées en utilisant l'éthanol comme solvant avec un rapport de 1:4 (P/V). Le tout a été macéré pendant 24h sous agitation à l'abri de la lumière puis transféré dans des éprouvettes et laissé décanter durant 24h à l'ombre. Le surnageant a été récupéré dans des cristalloirs et laissé sécher sous la hotte jusqu'à obtention d'un résidu sec de poids stable. Les deux extraits ont été conservés dans des flacons en verre hermétique à -4°C afin de préserver tous les principes actifs de ces extraits.

III.3 Méthode d'étude de l'activité anti-hyperlipimiant

L'hyperlipidémie des lapins a été induite par le Triton X-100 (TX-100), suivant le protocole de **Chakraborty et al. (2012)** avec quelques modifications.

Tous les lots de lapins ont reçu par voie orale à l'aide d'une seringue un volume de 10 ml/kg du TX-100 (400 mg/kg) avant les traitements.

Le premier lot a été traité seulement avec du CMC (Carboxymethyl cellulose), tandis que les 4 lots restants ont reçu par voie orale une dose du TX-100, suivie d'une dose des différents traitements ; la 2^{ème} et la 3^{ème} doses des traitements sont effectuées après 24h et 44h respectivement.

Les lots de lapins (quatre par lot) ont été constitués et traités comme suit :

- **Lot I** : Lapins sans traitement, n'ayant pas reçu TX-100, traités avec CMC (Témoins) ;
- **Lot II** : Lapins ont reçus du TX-100, traités avec CMC (Contrôle négatif) ;
- **Lots III** : Lapins ont reçus du TX-100 suivie d'une dose de 200 mg/kg de l'extrait éthanolique de *F. angustifolia* par voie orale ;
- **Lots IV** : Lapins ont reçus du TX-100 suivie d'une dose de 200 mg/kg de l'extrait éthanolique de *C.flammula* par voie orale ;
- **Lot V** : Lapins ont reçus du TX-100 suivie d'une dose de l'atorvastatine (médicament de référence).

Deux prélèvements sanguins ont été réalisés, avant et à la fin du traitement à partir de la veine saphène des lapins, qui présente un avantage d'être facilement réalisable, limite le stress de l'animal et permet de prélever jusqu'à 1 ml de sang. Ce dernier a été accompli à l'aide des cathéters bleu (court BD Insyte sans ailettes 22G 25mm) dans des tubes héparine. Le plasma obtenu après centrifugation a été conservé à une basse température en attendant les analyses biochimiques.

III.4 Analyse des paramètres biochimiques

Un bilan lipidique concernant les paramètres lipidiques (Cholestérol, HDL-c, Triglycérides) a été réalisé avec des kits spinreact.

IV. Dosage des paramètres lipidiques

IV.1 Méthode de dosage du cholestérol total

❖ Principe

Dans notre étude, le Cholestérol total a été déterminé suivant une méthode enzymatique en utilisant le Kit de réactif de cholestérol total. La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol-oxydase. L'indicateur est une quinoneimine formée à partir du peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone, sous l'action catalytique de la peroxydase (Figure 10).

La concentration en quinoneimine colorée est mesurée à 505 nm, elle est proportionnelle à la concentration en cholestérol total (**Annexe1**).

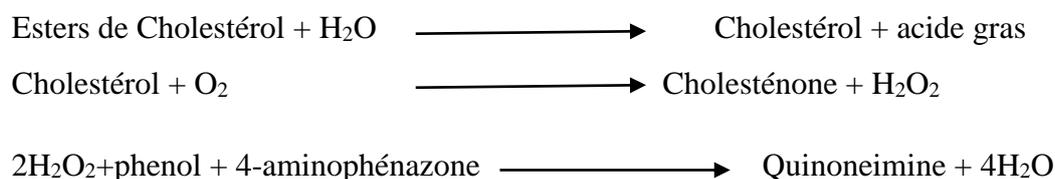


Figure 10 : les réactions enzymatiques de dosage du cholestérol total.

IV.2 Méthode de dosage du cholestérol-HDL

❖ Principe

Dans notre étude, le cholestérol-HDL a été déterminé suivant une méthode enzymatique en utilisant le Kit SPINREACT du réactif du cholestérol HDL. Les lipoprotéines de faible densité (LDL), les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et les chylomicrons du

spécimen sont précipités par l'acide phosphotungstique (PTA) et le chlorure de magnésium. Le cholestérol-HDL obtenu dans le surnageant après centrifugation est ensuite dosé par le réactif pour le dosage du cholestérol total (**Annexe2**).

IV.3 Méthode de dosage des triglycérides

❖ Principe :

Le dosage des triglycérides à été réalisé par la méthode enzymatique colorimétrique sur le sérum en utilisant leKit SPINREACT du réactif du triglycéride. Les triglycérides de l'échantillon, incubés avec la lipoprotéine lipase (LPL), libèrent le glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est converti en glycérol-3-phosphate (G3P) et adénosine-5- diphosphate (ADP) par le glycérol kinase et l'ATP. Le glycérol-3-phosphate (G3P) est convertit par le glycérol phosphate déshydrogénase (GPO) en déhydroxyacétone phosphate (DAP) et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Dans la dernière réaction le H₂O₂ réagit avec le 4-Aminophénazone (4-AP) et le p-chlorophénol en présence de la peroxydase (POD) (Figure11) pour donner une teinte rouge (**Annexe3**).

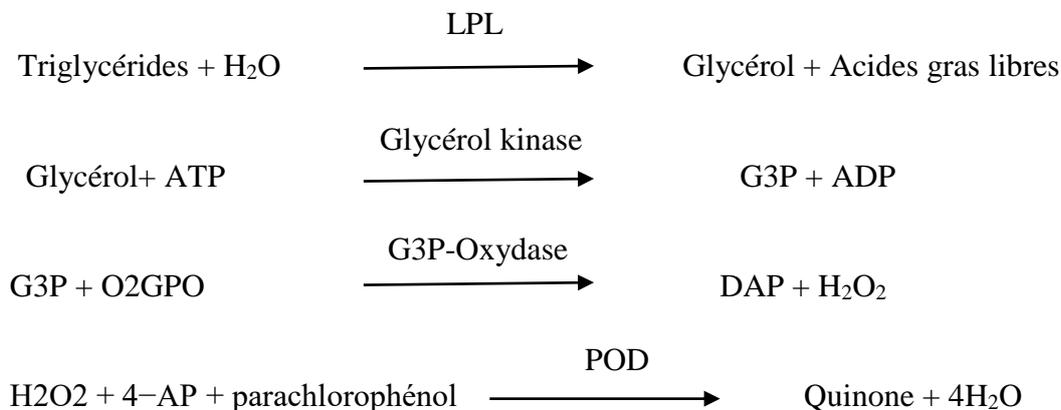


Figure 11 : Les réactions enzymatiques de dosage du triglycéride.

Le taux des triglycérides à été déterminé à une longueur d'ondes de 505 nm. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration des triglycérides dans l'échantillon.

IV.4 Méthode de mesure de la concentration du cholestérol LDL

Le dosage a été relatif a une méthode de calcul directe par la formule de **Friedwald et al. (1972)**.

$$\text{LDL-C (mg/dl)} = \text{Cholesterol total (mg/dl)} - [\text{HDL-C (mg/dl)} + \text{TG}/5] \text{ (mg/dl)}.$$

Résultats et discussion

I. Résultats

I.1 Étude de l'effet des hypolipémiants sur la dyslipidémie induite par le TX-100

Les dyslipidémies sont des désordres du métabolisme des lipoprotéines, elles se traduisent biologiquement par une élévation anormale des fractions lipidiques. Les hypolipémiants ont comme rôle la réduction des taux sanguins des lipides. La cible majoritaire de l'atorvastatine est l'HMG-CoA réductase, cette enzyme majoritairement hépatique, est responsable de la synthèse endogène du cholestérol à partir d'Acétyl-CoA (**Sanchez, 2017**).

Le but de cette étude était d'élucider le rôle des extraits de deux plantes *Fraxinus angustifolia* et *Clematis flammula* au cours de l'hyperlipidémie induite par Triton X-100 chez les lapins. Le Triton X-100 a été utilisé pour induire une hyperlipidémie aiguë. Il est bien connu comme détergent non ionique qui augmente le taux du cholestérol total et du triglycéride total dans le sang.

I.2 Dosage des paramètres lipidiques sanguins

Afin de mieux caractériser l'effet des extraits éthanoliques de feuilles de *F. angustifolia* et *C. flammula* sur l'hyperlipidémie et après l'obtention des différents bilans lipidiques des 5 lots, on a pu avoir comme résultats, les différents diagrammes qui représentent les variations des taux des paramètres lipidiques (CT, HDL-c, Triglycérides, LDL-c).

I.2.1 Dosage de cholestérol total

La détermination du cholestérol est l'un des outils les plus importants pour le diagnostic et la classification des hyperlipidémies (Figure 12).

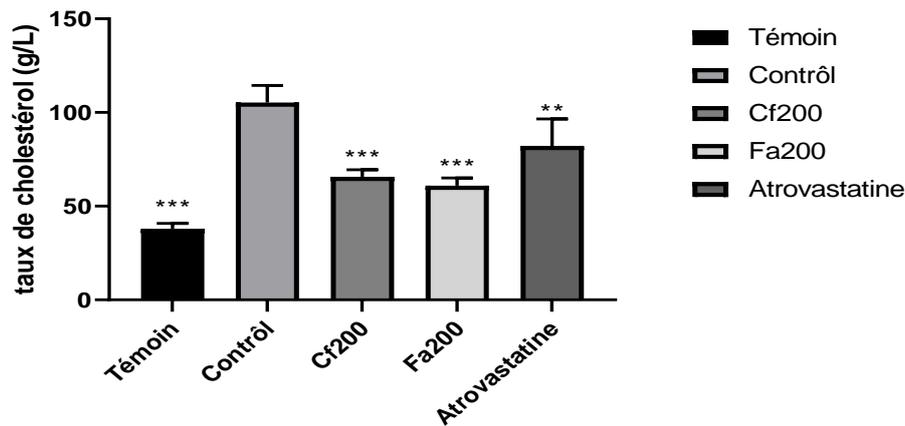


Figure 12 : Dosage du cholestérol sanguin dans les lots *F. angustifolia* et *C. flammula*. Les données ont été exprimées en moyen \pm SEM de (n=4) ; One-way ANOVA suivies par le test Tukey était utilisé pour l'analyse statistique. La différence statistique est considérée hautement significative (**), très hautement significative (***) ; P.value = < 0.0001.

On rapporte que le traitement avec TX-100 qui a une fonction d'un agent tensio-actif, inhibe l'action des lipases pour bloquer la prise des lipoprotéines de la circulation par le tissu extra-hépatique et produit une hyperlipidémie aiguë dans des modèles d'animaux avec une élévation significative de 36 % au niveau du cholestérol total du lot II (Contrôle) comparé au lot I (Témoin). Le lot III traité par l'extrait de *F. angustifolia* à une dose de 200 mg/kg, indique que l'extrait a réduit le cholestérol total de 58 %. De plus l'abaissement du taux de cholestérol a rétabli ce dernier avoisinant à sa valeur normale comme l'a démontré l'analyse statistique en comparant avec le lot I.

D'autre part, en ce qui concerne le lot IV traité avec *C.flammula* on a obtenu des résultats significativement proches par rapport au lot traité avec *F. angustifolia* d'où on a observé une baisse au niveau du taux de cholestérol en comparant avec le lot I. En effet la dose administré 200 mg/kg à montré une valeur normale qui a induit la baisse de taux de cholestérol à 62% qui est comparable à la valeur obtenue avec le traitement de l'atorvastatine.

I.2.2 Dosage de HDL-c

Le cholestérol HDL « le bon cholestérol » est composé de lipoprotéines résultant du catabolisme des chylomicrons à travers l'hydrolyse par la lipoprotéine lipase (LPL) des triglycérides par le foie, libérés sous forme de particules naissantes, pauvres en cholestérol (Gautier *et al.*, 2011).

Le cholestérol libre est estérifié par l'enzyme lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT), qui est présente dans les HDL naissantes et activée par son cofacteur, l'apo A-I. Cela augmente la densité des particules HDL, qui sont ainsi converties d'HDL3 en HDL2 (William et Stephen, 2005).

Après l'administration du TX -100 à une dose de 400 mg/kg les résultats obtenus pour HDL-c des différents lots sont illustrés dans la (Figure 06). Le triton X-100 a diminué le taux de HDL-c chez les lapins du le lotII contrôlé en comparaison avec le lot I, les résultats sont similaires avec les résultats de l'étude dans la quelle la méthode a été tiré (Chakraborty *et al.*, 2012). Le traitement avec l'extrait de *F. angustifolia* a eu pour conséquence, une augmentation significative de 82% du HDL-c chez le lot IV (200 mg/kg) en comparant avec le lot II.

Concernant *C. flammula*, le diagramme indique aussi une augmentation significative 81% de taux de HDL-c, qui a été détectée chez le lot III comparés au lot II (Figure 13).

L'atorvastatine (lot V) a causé une augmentation des HDL-c, les mêmes résultats ont été enregistrés par Nicholls *et al.* (2007). Etant un inhibiteur de la HMG-CoA réductase, ce médicament entraîne une augmentation des récepteurs à LDL hépatiques, ceci à leurs tour entraînent également une augmentation des HDL (Zareiet *et al.*, 2011).

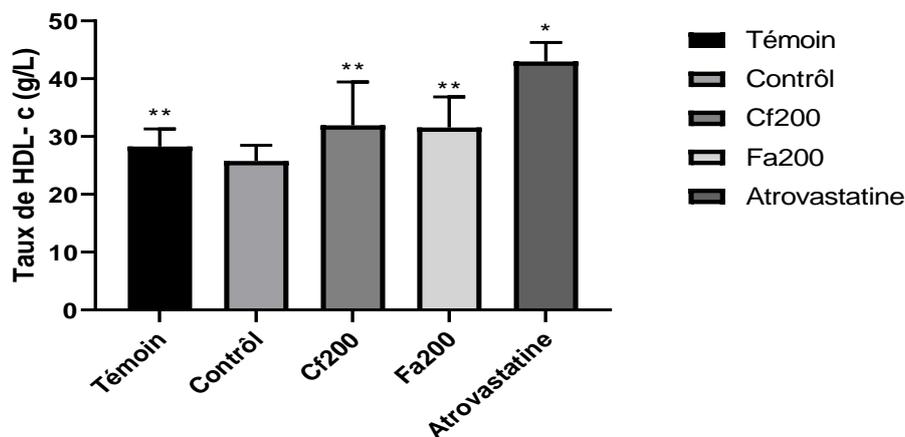


Figure 13 : Dosages de HDL-c sanguin des lots de *F. angustifolia* et *C. flammula*. Les données ont été exprimées en moyen \pm SEM de (n=4) ; One-Way ANOVA suivie par le test Tukey était utilisé pour l'analyse statistique. La différence statistique est considérée hautement significative (**), très hautement significative (***)

I.2.3 Dosage des triglycérides

Les triglycérides sont des graisses qui fournissent à la cellule son énergie. Tout comme le cholestérol, ils sont transportés vers les cellules de l'organisme par les lipoprotéines du sang riches en triglycérides ; les VLDL et les chylomicrons.

Le traitement du Lot II avec TX-100 a induit une hyperlipidémie qui a provoqué une augmentation significative de 26% du taux de triglycérides chez les lapins comparé au lot I.

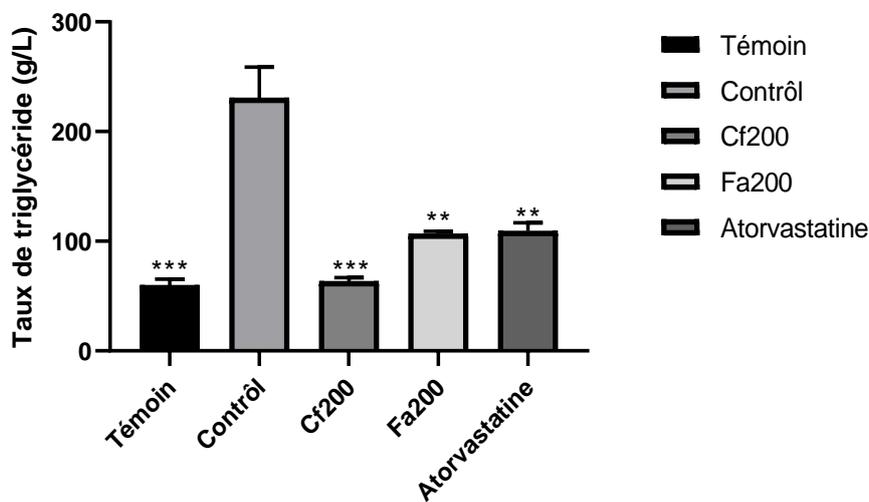


Figure 14 : Dosages de triglycéride sanguin des lots de *F. angustifolia* et *C. flammula*. Les données ont été exprimées en moyen \pm SEM de (n=4) ; One-Way ANOVA suivie par le test Tukey était utilisé pour l'analyse statistique. La différence statistique est considérée hautement significative (**), très hautement significative (***); P.value = < 0.0001.

D'autre part, la valeur de triglycéride de lot III traité avec l'extrait de *F. angustifolia* à une dose de 200 mg/kg a été réduite de 46%. De même, l'extrait de *C. flammula* à une dose de 200 mg/ kg a provoqué une baisse de taux de triglycérides de 28% qui est moins significative par rapport à celle de lot III.

Ces teneurs significatives du taux de triglycérides peuvent être due à l'augmentation de l'activité de la lipase (Figure 14) (El-Newary, 2016).

I.2.4 Dosage du LDL

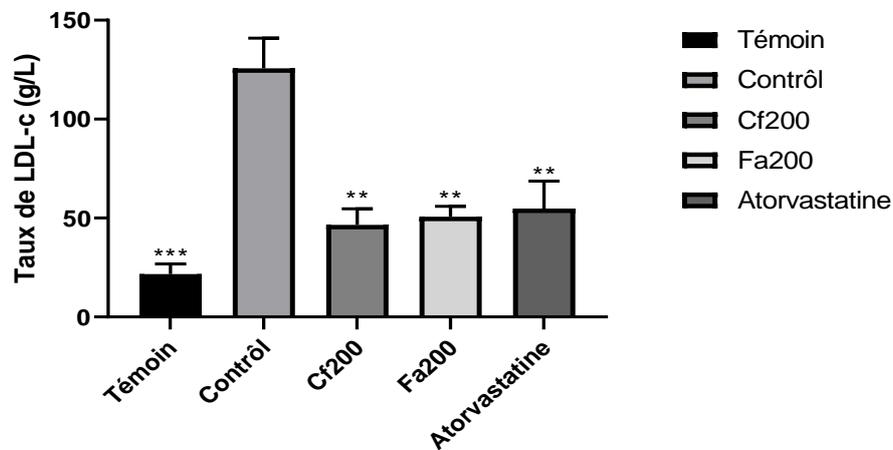


Figure 15 : Dosages de LDL-c sanguin des lots de *F. angustifolia* et *C. flammula*. Les données ont été exprimées en moyen \pm SEM de (n=4) ; One-Way ANOVA suivie par le test Tukey était utilisé pour l'analyse statistique. La différence statistique est considérée hautement significative (**), très hautement significative (***); P.value = < 0.0001.

L'induction de l'hyperlipidémie par le TX-100 a provoqué une augmentation significative de 17 % au niveau des LDL-c du lot II comparé au lot I. Les taux des LDL-c dans les lots traités avec *F. angustifolia* à des doses de 200 mg/kg ont été réduits de 40 % (Figure 15).

D'autre part, les taux de LDL-C chez les lapins hyperlipidémique traités avec l'extrait de *C. flammula* à une dose de 200 mg/ kg ont été réduites de 37%. Cette réduction a contribué à la restauration des triglycérides à leurs niveaux normaux (Lot I).

Ce modèle a été utilisé comme méthode de criblage pour les agents hyperlipidémique et également pour élucider le métabolisme des lipides. De plus, cela pourrait être associé à une régulation négative des récepteurs LDL par le cholestérol et les acides gras saturés dans l'alimentation, ce qui pourrait également expliquer l'élévation des LDL-c soit en modifiant l'activité hépatique du LDL-R (LDL-récepteur), le taux de production des LDL, les deux ou bien l'inhibition de l'activité de la Lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT).

L'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), une enzyme clé dans le transport inverse du cholestérol et le métabolisme des HDL, augmente dans les régimes riches en graisses et intervient dans le transfert des esters de cholestérol des HDL-c aux particules riches en triglycérides en échange de triglycérides. Cela conduit à une augmentation

significative ($P < 0,0001$) des concentrations plasmatiques de triglycérides et à une diminution significative aussi ($P < 0,0001$) des concentrations des HDL-c. Le profil lipidique des lapins témoins hyperlipidémique dans notre étude a révélé des taux plus élevés de triglycérides, de cholestérol, de LDL-c accompagné d'une diminution de HDL-c par rapport aux témoins.

Le traitement des lapins hyperlipidémique avec l'atorvastatine et les deux extraits des plantes (400 mg/kg) a montré une diminution significative des triglycérides, du cholestérol, des LDL-c et une augmentation significative des taux des HDL-c par rapport à l'hyperlipidémie contrôlée. Le potentiel d'effet protecteur est peut-être dû aux richesses en polyphénols présents comme constituants chimiques principaux.

Les extraits de *Fraxinus angustifolia* et de *Clematis flammula* ont diminué le taux des triglycérides, cette diminution est peut-être due à la présence des flavonoïdes, car les flavonoïdes diminuent, à la fois, la synthèse des acides gras et des triglycérides, suivie d'une réduction consécutive de la formation des VLDL-Triglycéride par l'inhibition de l'acétyl-CoA carboxylase (**Gnoni et al., 2009**).

En effet, les flavonoïdes et les acides phénoliques exercent une variété d'actions pharmacologiques comprenant l'effet des hypolipémiants et antiathérogène. Nous pouvons donc fortement suggérer que les polyphénols constituent les principaux composés responsables de l'effet des hypolipémiants de deux plantes augmentant l'activité de lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) au niveau du foie. Ce résultat a été confirmé par **Skulas-ray et al. (2008)**. En effet, les deux plantes ont amélioré le taux de cholestérol HDL bien que l'augmentation ne soit pas significative.

Par ailleurs, la présence des polyphénols dans les extraits éthanoliques, confirme les résultats rapportés par **Chakraborty et al. (2012)**; démontrant que les composés phénoliques représentent la principale activité antihyperlipémiante. Ces résultats sont donc en faveur de l'hypothèse suggérant que les composés phénoliques peuvent constituer les principaux agents actifs de *Fraxinus angustifolia* et *Clematis flammula*.

II. Discussion

Le but de cette étude était d'élucider le rôle des extraits de deux plantes *Fraxinus angustifolia* et *Clematis flammula* au cours de l'hyperlipidémie induite par Triton X 100 chez les lapins. Le triton X 100 a été utilisé pour induire une hyperlipidémie aiguë. Il est bien connu comme détergent non ionique qui augmente le cholestérol total et le triglycéride totales dans le sang en modifiant le métabolisme des lipides hépatiques.

Ce modèle a été utilisé comme méthode de criblage pour les agents d'hyperlipidémie et également pour élucider le métabolisme des lipides. De plus, cela pourrait être associé à une régulation négative des récepteurs LDL par le cholestérol et les acides gras saturés dans l'alimentation, ce qui pourrait également expliquer l'élévation des LDL-c soit en modifiant l'activité hépatique des LDL-r (LDL-récepteur), le taux de production des LDL ou les deux ou bien l'inhibition de l'activité de Lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT).

L'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), une enzyme clé dans le transport inverse du cholestérol et le métabolisme des HDL, augmente dans les régimes riches en graisses et intervient dans le transfert des esters de cholestérol des HDL-c aux particules riches en triglycérides en échange de triglycérides. Cela conduit à une augmentation significative ($P < 0,0001$) des concentrations plasmatiques de triglycéride et à une diminution significative aussi ($P < 0,0001$) des concentrations de HDL-c. Le profil lipidique des lapins témoins hyperlipidémique dans notre étude a révélé des taux plus élevés de triglycérides, de cholestérol, des LDL-c accompagné d'une diminution des HDL-C par rapport aux témoins.

Le traitement des lapins hyperlipidémique avec l'atorvastatine et les deux extraits des plantes (400 mg/kg) a montré une diminution significative des triglycérides, du cholestérol, des LDL-c et une augmentation significative des taux de HDL-c par rapport à l'hyperlipidémie contrôlée. Le potentiel d'effet protecteur peut être dû aux richesses des polyphénols présents comme constituant chimique principal.

Dans ce travail, il s'est avéré que l'effet hypolipémiants de ces deux extraits est similaire à celui d'atorvastatine. Ce médicament induit aussi une réduction du cholestérol total et des LDL-c à teneurs comparables à ceux de *Fraxinus angustifolia* et de *Clematis flammula*. Nos résultats montrent clairement que les substances bioactives de deux extraits sont en accord avec les travaux antérieurs de **(Skulas-ray et al., 2008)**, qui prouve que les extraits riches en polyphénols des plantes possèdent la capacité de diminuer le cholestérol plasmatique.

En effet, les flavonoïdes et les acides phénoliques exercent une variété d'actions pharmacologiques comprenant l'effet hypolipémiants et antiathérogène. Nous pouvons donc fortement suggérer que les polyphénols constituent les principaux composés responsables de l'effet hypolipémiants de deux plantes en augmentent l'activité de lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) au niveau du foie qui a été confirmé par **(Skulas-ray et al., 2008)**. Les deux plantes ont amélioré le taux de cholestérol HDL (Bon cholestérol) bien que l'augmentation ne soit pas significative.

Par ailleurs, la quantification des polyphénols dans les différentes fractions confirme les résultats rapportés par **(Chakraborty et al., 2012)**, démontrant que les composés phénoliques représentent la principale activité anti-hyperlipidémiant. Ces résultats sont donc en faveur de l'hypothèse suggérant que les composés phénoliques peuvent constituer les principaux agents actifs du *Fraxinus angustifolia* et de *Clematis flammula*.

Conclusion

Au cours de ces dernières années, l'utilisation de la médecine traditionnelle a gagné beaucoup de reconnaissance dans le monde entier, bien qu'elle soit plus ancrée dans certaines cultures que dans d'autres. Cette forme de médecine repose sur l'utilisation de certaines plantes médicinales et d'autres remèdes pour des effets biologiques bénéfiques car elles possèdent des principes actifs qui réagissent directement sur l'organisme.

L'étude de l'activité anti-hyperlipidémiant a concerné deux plantes très utilisées en médecine traditionnelles, *Fraxinus angustifolia* et *Clematis flammula* qui possèdent une capacité antioxydante et anti-inflammatoire et qui sont utilisées localement comme remède contre de nombreuses pathologies. Elles présentent un intérêt pharmacologique qui est due à la présence de nombreuses substances et qui jouent un rôle clé dans la prévention et le traitement de nombreuses maladies.

L'administration de 200 mg/kg des extraits éthanoliques de feuilles de *Fraxinus angustifolia* et de *Clematis flammula* sur des lapins néozélandais qui ont subi une hyperlipidémie induite par le Triton X-100 à prouver que ces deux extraits diminuent de façon significative, le taux du cholestérol total, de triglycéride, de LDL-c et l'augmentation de taux de HDL-c.

On conclue que les feuilles de ces deux plantes possèdent une activité anti-hyperlipidémiant dû à leurs compositions en substances bioactives.

En perspective, d'autres études doivent être entreprise dans l'avenir, afin de mieux comprendre les divers mécanismes ayant engendrée cette activité anti-hyperlipidémique et il serait intéressant d'approfondir les investigations phytochimiques, toxicologiques et biologiques de *Fraxinus angustifolia* et de *Clematis flammula* et afin de s'assurer de leur innocuité, de mettre en évidence d'autres activités bénéfiques pour la santé et de caractériser leurs principes actifs.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

- ❖ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (2005). Prise en charge du patient dyslipidémique. Saint Denis La Reine. AFSSaPS. 12(3) : 45-55.
- ❖ Agrawal, A.D. (2011). Pharmacological activities of flavonoids. International journal of pharmaceutical sciences and nanotechnology. 4(2): 1394-1397
- ❖ Ali-Dellile, (2013). Les plantes médicinales d'Algérie. Berti Edition Alger. 20(2) 6-11.
- ❖ Andjelković, M., Van Camp, J., De Meulenaer, B., Depaemelaere, G., Socaciu, C., Verloo, M., Verhe, R. (2006). Iron-chelation properties of phenolic acids bearing catechol and galloyl groups. Food chemistry, 98(1): 23-31.
- ❖ Atmani, D., Chaher, N., Berboucha, M., Ayouni, K., Lounis, H., Boudaoud, H., Atmani, D. (2009). Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. Food Chemistry. 112(2): 303-309.
- ❖ Babaka, K., Sarr, S.A., Kane, A.D., Mbaye, A., Ngaide, A.A., FobangDjiogap, D.H., Bodian, M., Ndiaye, M.B., Ndour-Mbaye, M., Diao, M., Diack, B., Kane, M., Diagnesow, D., Kane, A. (2016). Prévalence des porteurs de plaques d'athérome carotidiennes dans la population semi-rurale de Guéoul au Sénégal: enquête sur 1411 sujets. *Journal des maladies vasculaires*. 416: 110-176.
- ❖ Bellakhdar, J. (1997). Contribution à l'étude de la pharmacopée traditionnelle au Maroc: la situation actuelle, les produits, les sources du savoir (enquête ethnopharmacologique de terrain réalisée de 1969 à 1992) (Doctoral dissertation, Université Paul Verlaine-Metz). 502(4): 307-320.
- ❖ Berrougui, H., Isabelle, M., Cherki, M., Khalil, A. (2006). Marrubium vulgare extract inhibits human-LDL oxidation and enhances HDL-mediated cholesterol efflux in THP-1 macrophage. *Life sciences*, 80(2): 105-112.
- ❖ Blavy, P. (2010). Identification des éléments clefs du métabolisme des lipides et de leurs régulateurs. Thèse doctoral dissertation, AGROCAMPUS OUEST; Université de Bretagne Occidentale). 125(1): 213-290
- ❖ Bougandoura, N., Bendimerad, N. (2012). Antifungal activity of aqueous and methanol extracts of *Satureja calamintha* sp. (Nepeta) briq. *Revue des bios ressources*. 2 (1) : 7-7
- ❖ Bourgault, M., Grimbert, P., Verret, C., Pourrat, J., Herody, M., Halimi, J. M., Audard, V. (2013). Acute renal infarction: a case series. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 8(3) : 392-398
- ❖ Bruneton, J., & Barton, D. H. R. (1987). Eléments de Phytochimie et de Pharmacognosie. Technique et documentation.
- ❖ Bruneton, J. (1999). Toxic plants dangerous to humans and animals. Intercept Limited. 230(3): 150-250.
- ❖ Bruneton, J. (2009). Pharmacognosie: Phytochimie, Plantes médicinales. 4ème édition. Edition Lavoisier Tec & Doc. Médicales Internationales, Paris, 212(5): 230-256.

- ❖ **Çalış, I., Hosny, M., Khalifa, T., et Nishibe, S. (1993).** Secoiridoids from *Fraxinus Angustifolia*. *Phytochemistry*. 33 (6): 1453-1456.
- ❖ **Chabrier, J. Y. (2010).** Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Thèse de Doctoral, UHP-Université Henri Poincaré. 95(2): 31-42.
- ❖ **Chakraborty, M. A., Mathew, N., Masani, Y., Kamath, J. V.(2012).** Effects of *Vitisvinifera* against Triton-X 100 induced hyperlipidemia in rats. *International Research Journal of Pharmacy*. 3(12): 101-3.
- ❖ **Chawla, R., Kumar, S., Sharma, A. (2012).** The genus *Clematis* (Ranunculaceae): Chemical and pharmacological perspectives. *Journal of ethnopharmacology*, 143(1), 116-150.
- ❖ **Chirinos, R., Campos, D., Warnier, M., Pedreschi, R., Rees, J-F., Larondelle, Y. (2008).** Antioxidant contribution. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.34(9): 1791-1794.
- ❖ **Cushine, T. P.,Lamb, A. J. (2005).** Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 26: 343-356.
- ❖ **Das, H .C., Wang, J. H.,Lien, E. (1994).** Carcinogenicity and cancer preventing activities of flavonoids: a structure system-activity relationship analysis. *Journal of Food Engineering*.69, 133-136.
- ❖ **Davidson, M.R, Dugan L.D., Burns, R.N.(1996).** A Psyllium-enriched cereal for the treatment of hypercholesterolemia in children: a controlled, double-blind, crossover study. *The American Journal of Clinical Nutrition.*, 63: 96-102
- ❖ **Dekker, J. M., Girman, C., Rhodes, T., Nijpels, G., Stehouwer, C. D., Bouter, L. M., &Heine, R. J. (2005).** Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*.112(5) : 666-673.
- ❖ **Dellile, L.A. (2010).** Les plantes médicinales d'Algérie. 2eme Edition : 106-114-200.
- ❖ **Durrant, T. H., De Rigo, D.,Caudullo, G. (2016).**Pinus sylvestris in Europe: distribution, habitat, usage and threats. *European atlas of forest tree species*. 132-133
- ❖ **El-Newary, S. A. (2016).**Thehypolipidemic effect of *Portulacaoleracea* L. stem on hyperlipidemic Wister Albino rats. *Annals of Agricultural Sciences*.61 (1) : 111-124.
- ❖ **Fraga, C. G., Oteiza, P. I. (2011).**Dietary flavonoids: role of epicatechin and related procyanidins in cell signaling. *Free Radical Biology and Medicine*. 51(4) : 813-823
- ❖ **Gaussen, H., Leroy, J.F., Ozenda, P. (1982).** Précis de botanique, végétaux supérieurs. Tome II.2éme éd. Masson. Paris. 620(6) 579-586.
- ❖ **Gautier, T., Masson, D., Lagrost, L. (2011).** Métabolisme des lipoprotéines de haute densité (HDL). *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 3(4) :267-272.
- ❖ **Gnoni, G. V., Paglialonga, G., &Siculella, L. (2009).** Quercetin inhibits fatty acid and triacylglycerol synthesis in rat-liver cells. *European journal of clinical investigation*. 39 (9): 761-768.
- ❖ **Gupta, S., Abu-Ghannam, N. (2011).** Recent developments in the application of seaweeds or seaweed extracts as a means for enhancing the safety and quality attributes of foods. *Innovative Food Science &Emerging Technologies*.12(4) :600-609.
- ❖ **Gyamfi, I., Awuah, EO., Owusu, S. (2019).** Lipid Metabolism: An Overview. *Mol Nutr Fats*. 2: 17-32.

- ❖ **Hardy, K., Buckley, S., Collins, M. J., Estalrrich, A., Brothwell, D., Copeland, L., Rosas, A. (2012).** Neanderthal medics? Evidence for food, cooking, and medicinal plants entrapped in dental calculus. *Naturwissenschaften*.99(8) : 617-626.
- ❖ **Hinsinger, D. D., Basak, J., Gaudeul, M., Cruaud, C., Bertolino, P., Frascaria-Lacoste, N. Bousquet, J. (2013).** The phylogeny and biogeographic history of ashes (*Fraxinus*, *Oleaceae*) highlight the roles of migration and vicariance in the diversification of temperate trees. *PloS one*, 8(11): 80-431.
- ❖ **Hopkind, W. G., 2003.** *Physiologie végétale*. 2ème édition américaine, de Boeck et Lancier S A, Paris: 514-520
- ❖ **Kim, H. P., Son, K. H., Chang, H. W.,kong, S. S. (2004).** Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanism. *J PharmacoSci*.96: 229-254.
- ❖ **Kostova, I., Iossifova, T. (2007).** Chemical components of *Fraxinus* species. *Fitoterapia*. 78(2) : 85-106.
- ❖ **Kunkele, U., Lobmeyer, T. R. (2007).**Plantes médicinales: Identification, récolte, propriétés et emplois. Edition Parragon. 390(2) 319-346.
- ❖ **Lagrost, L., Masson, D., Chapman, J. (2004).** Lipoprotéines et métabolisme lipidique. ; athérosclérose : Physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques, 59-77.
- ❖ **Laurence, M. R. S. (2016).** Les dyslipidémies, leurs prises en charge, et l'éducation thérapeutique du patient à enquête sur 1411 sujets. *journal des maladies vasculaires* 41(6): 176-181.
- ❖ **Macheix, J. J., Fleuriet, A., Jay- Allemand, C.H. (2005).**Les composés phénoliques des végétaux. Presses Polytechniques et Universitaires Romandes. 26(1) 192-201.
- ❖ **Macheix, J. J., Fleuriet, A., Jay-Allemand, C. (2006).** Les composés phénoliques des végétaux. *Sciences des aliments*. 26(2) : 189-190.
- ❖ **Madhuri V., Darshan S.K., Kent L.E. (2008).**Health effects of foods rich in polyphenols. In: Wild-type food in health promotion and disease prevention. *HumanaPress Inc., Totowa*. p: 393-412
- ❖ **Martin, S., Andriantsitohaina, R. (2002).** Mécanismes de la protection cardiaque etvasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de Cardiologie*. 51, 304 – 315.
- ❖ **Medjahdi, B., Ibn Tattou, M., Barkat, D., Benabedli, K. (2009).** La flore vasculaire des monts des Trara (nord ouest algérien). 112(2): 101-110
- ❖ **Mezrag, M. R., Bentouil, K., Gherraf, N. (2020).**Etude comparative dès l'activité antioxydante et antibactérienne des espèces médicinale locale. 95(1): 55-59
- ❖ **Moreau, B. (2003).**maître de conférences de pharmacognosie à la faculté de Pharmacie de Nancy. Travaux dirigés et travaux pratiques de pharmacognosie de 3ème année de doctorat de pharmacie. 230(2): 200-210
- ❖ **Moussard, C. (2002).** Biochimie structural et métabolique. 2eme édition. Editions De Boeck, Bruxelles, 510(6) : 448-450
- ❖ **Moyse, A. (1976).** Les types métaboliques des plantes: C4 et CAM. Comparaison avec les plantes C3. 400 (2): 364-368

- ❖ **Newman, D.J, Gragg, G.M., Holbeck, S, Sausville, E.A. (2002).** Natural products as leads to cell cycle pathway targets in cancer chemotherapy. *Cur. Cancer Drug Targets.* 360 (2): 279-308.
- ❖ **Neyestani, T.R. (2008).** Polyphenols and immunity. In: *Wild-type food in health promotion and disease prevention.* Humana Press Inc., Totowa. 413-434.
- ❖ **Nicholls, S. J., Tuzcu, E. M., Sipahi, I., Grasso, A. W., Schoenhagen, P., Hu, T., Nissen, S. E. (2007).** Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *Journal of the American Medical Association.* 297(5): 499-508.
- ❖ **OMS. 2011.** Organisation Mondiale de la Santé. Rapport sur la situation mondiale des maladies non transmissibles. Genève. p.20
- ❖ **Palm, W ., Sampaio, J.L ., Brankatschk, M ., Carvalho, M ., Mahmoud, A ., Shevchenko, A .et Eaton, S. (2012).** Lipoproteins in *Drosophila melanogaster*--assembly, function, and influence on tissue lipid composition. *PLoS Genet.* 860 (5) : 820-828.
- ❖ **Park, Y.-M.M ., Sui, X., Liu, J ., Zhou, H ., Kokkinos, P.F ., Lavie, C.J ., Hardin, J.W .et Blair, S.N . (2015).** The Impact of Cardiorespiratory Fitness on Age-Related Lipids and Lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 65, 2091–2100.
- ❖ **Paul, M. J., Foyer, C. H. (2001).** Sink regulation of photosynthesis. *Journal of experimental botany.* 52(360):1383-1400.
- ❖ **Rameau, J. C., Mansion, D., Dumé, G. (2008).** Flore forestière française: guide écologique illustré. Région méditerranéenne (Vol. 3). Forêt privée française. 30(2) :21-25.
- ❖ **Rousset, P., Rousset-Jablonski, C., Alifano, M., Mansuet-Lupo, A., Buy, J. N., Revel, M. P. (2014).** Thoracic endometriosis syndrome: CT and MRI features. *Clinic calradiology.* 69(3) : 323-330.
- ❖ **Jortie, S. (2015).** La phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel, thèse, université Bordeaux. 21-22.
- ❖ **Gahbiche, S. (2009).** les phytothérapies, école supérieure des sciences et techniques de la sante de sousse. 58-62.
- ❖ **C.Sanchez. (2017).** Athérosclérose: pathologies associées, prévention et traitements. *Sciences Pharmaceutiques.*8 :21-30.
- ❖ **Sarfraz, I., Rasul, A., Jabeen, F., Younis, T., Zahoor, M. K., Arshad, M., Ali, M. (2017).** Fraxinus: A plant with versatile pharmacological and biological activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* (15): 8-16.
- ❖ **Singh, S., & Bittner, V. (2015).** Familial hypercholesterolemia—epidemiology, diagnosis, and screening. *Current atherosclerosis reports.* 17(2), 3.
- ❖ **Skulas-Ray, A. C., West, S. G., Davidson, M. H., Kris-Etherton, P. M. (2008).** Omega-3 fatty acid concentrates in the treatment of moderate hypertriglyceridemia. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 9(7) :1237-1248.
- ❖ **Souza, E., Carvalho, O., Ferreira, M., Cunha, E., Barros, A., Taglialegna, T., Carvalho, C. (2017).** Effect of the treatment with *Euterpe oleracea* Mart. oil in rats with Triton-induced dyslipidemia. *Biomedicine et Pharmacotherapy.* 90: 542-547
- ❖ **Sparling, R., Islam, R., Cicek, N., Carere, C., Chow, H., Levin, D. B. (2006).** Formate synthesis by *Clostridium thermocellum* during anaerobic fermentation. *Canadian journal of microbiology.*52(7): 681-688.

- ❖ **Thomas, J., Shentu, T.P., Singh,D.K.(2012).**Cholesterol: Biosynthesis, Functional Diversity, Homeostasis and properties of mashua (*Tropaeolum tuberosum*) phenolic extracts against oxidative damage using biological in vitro assays. *Food Chemistry*. 111(1): 98-105.
- ❖ **Torpy, J. M., Burke, A. E., & Glass, R. M. (2009).** Coronary heart disease risk factors. *Journal of the American Medical Association*. 302(21), 2388-2388.
- ❖ **Walrand, S., Fisch, F., Bourre, J. M. (2010).**Tous les acides gras saturés ont-ils le même effet métabolique? *Nutrition clinique et métabolisme*, 24(2) : 63-75.
- ❖ **Wang, T.Y., Liu, M., Portincasa, P., Wang, D.Q.-H. (2013).**New insights into the molecular mechanism of intestinal fatty acid absorption. *European Journal of Clinical Investigation*. 43: 1203–1223.

- ❖ **Wichtl M., Anton R.** Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique, 2ème édition, *Ed. Technique & Documentation*, 2003. 120(1): 103-110.

- ❖ **William J.M., Stephen K.B.** Biochimie Médicale, physiopathologie et diagnostic ; Masson. 20 juin 2005.
- ❖ **Yesilada, E., Küpeli, E. (2007).** Clematis vitalba L. aerial part exhibits potent anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 110 (3): 504-515.
- ❖ **Yochum, L., Kusli, L., Meyer, K., Folsom, A. (1999).**Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Journal Epiderma*.149(2) 943-949.
- ❖ **Zarei, A., Ashtiyani, S., Mohamadi, A., Gabari, A. (2011).** The effects of PhysalisAlkekengi extract on lipids concentrations in rats. *Journal Arak Medical*. 14(2): 36-42.
- ❖ **Zhang, H., Temel, RE., Martel, C. (2014).** Cholesterol and lipoprotein metabolism: Early Career Committee contribution.*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 34(9): 1791-1794.

Annex : Fiches techniques de la composition des réactifs de dosage des paramètres lipidique sanguins et le mode de leur

➤ Annex 01 : Fiche technique N°1

Réactif pour le dosage du cholestérol total

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (ml)	1,0	1,0	1,0
Etalon (µl)	--	10	
Echantillon (µl)	--	--	10

Mode opératoire : 1 ml du réactif (RT (constitué de R1 + R2 (annexe)) a été mélangé avec 10 µl du sérum, après 10 min d'incubation à une température ambiante, l'absorbance a été mesuré à 505 nm. La lecture a été réalisée contre un standard en remplaçant le sérum par R3 (contenant du cholestérol à 200mg/dl) réalisé sous les mêmes conditions.

Le taux du cholestérol total est calculé selon la formule suivante :

$$\frac{\text{(A) Échantillon}}{\text{(A) Standard}} \times 200 \text{ (concentration du standard)} = \text{mg/dl de cholestérol dans l'échantillon}$$

➤ Annex 02 : Fiche technique N°2

Réactif pour le dosage du HDL-C

	Echantillon
R (µl)	10
Echantillon (µl)	100

Mode opératoire : Le mode est illustré dans le tableau ci-dessus. Après l'ajout du réactif (annexe), le tout est bien homogénéiser et incubé pendant 10 min à température ambiante. En suite le mélange est centrifugé à 4000 tours/min pendant 20min ou pendant 2 min à 12 000 tours par min. Le surnagent contenant le HDL-c est récupérées et utilisé pour doser le taux du HDL par la même méthode cité précédemment concernant le cholestérol totale.

➤ **Annex 02 : Fiche technique N°3**

Réactif pour le dosage du triglycéride

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (ml)	1,0	1,0	1,0
Etalon (µl)	--	10	
Echantillon (µl)	--	--	10

Echantillon (A)

_____ X 200 (concentration du standard) = mg/dl de cholestérol dans l'échantillon

Standard (A)

Résumé :

Les plantes médicinales représentent aujourd'hui, une source incontournable pour la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques. Dans ce contexte nous nous sommes focalisés sur l'étude de l'évaluation des extraits de feuilles de deux plantes médicinales locales, *Fraxinus angustifolia* et *Clematis flammula*, à une dose de 200 mg/kg sur des lapins néozélandais, notre expérience a duré 3 jours. Ces deux plantes sont largement utilisées dans la médecine traditionnelle pour le traitement des maladies à caractère inflammatoire. L'hyperlipidémie a été induite par l'administration par voie orale de 400mg/kg du Triton X-100, les paramètres biochimiques (cholestérol total, HDL et triglycérides) ont été déterminés par dosage lipidiques sanguins. Les résultats ont montré des effets hypolipidémiques considérables pour les extraits des deux plantes, remettant tous les paramètres biochimiques à leur niveau normal et comparable à ceux du médicament, l'atorvastatine. Cette activité hypolipidémisante est peut-être due à leurs richesses en composés phénoliques. Les mécanismes d'action des deux plantes doivent donc être examinés.

Mots clés : *Fraxinus angustifolia*, *Clematis flammula*, hyperlipidémie, triglycérides, LDL

Abstract:

Nowadays Medicinal plants represent an important source for the discovery of new therapeutic molecules. In this context we focused on the study of the evaluation of the leaf extracts of two local medicinal plants, *Fraxinus angustifolia* and *Clematis flammula*, at a dose of 200 mg / kg on New Zealand rabbits, our experience lasted for 3 days. These two plants are widely used in traditional medicine for the treatment of inflammatory diseases. Hyperlipidemia was induced by oral administration of 400mg / kg of Triton X-100, the biochemical parameters (total cholesterol, HDL and triglycerides) were determined by blood lipid assay. The results showed considerable effects hypolipidemic for the extracts of the two plants, giving all the parameters biochemical's at their normal level and which has nearly same effect to the drug, atorvastatin. This activity Lipid-lowering may be due to their phenol compounds. The Mechanisms activity of both plants must be examined and explored.

Key words: *Fraxinus angustifolia*, *Clematis flammula*, Hyperlipidaemia, Triglycerides, LDL

ملخص

تمثل النباتات الطبية اليوم مصدرًا أساسيًا لاكتشاف جزيئات علاجية جديدة. في هذا السياق ركزنا على دراسة تقييمية لمستخلصات من أوراق نباتين طبيين محليين ، بجرعة 200 مجم / كجم على أرانب نيوزيلندا استمرت تجربتنا 3 أيام. يستخدم هذان النباتان على نطاق Triton X-100 واسع في الطب التقليدي لعلاج الأمراض الالتهابية. تم تحفيز فرط شحميات الدم عن طريق تناول 400 ملجم / كجم من والدهون الثلاثية) عن طريق فحص نسبة الدهون في الدم. HDL ، تم تحديد المعلمات الكيميائية الحيوية (الكوليسترول الكلي ، أظهرت النتائج تأثيرات نقص شحميات الدم في مستخلصات النباتين، حيث أعادت جميع المتغيرات الكيميائية الحيوية إلى مستواها الطبيعي وقابلة للمقارنة مع عقار أتورفاستاتين. قد يكون هذا النشاط الخافض للدهون بسبب ثرائها في المركبات الفينولية. لذلك يجب فحص آليات عمل النباتين

الكلمات الدالة :
ياسمين فلامولا ، فرط شحميات الدم ، الدهون الثلاثية