جامعة سيدي محمد بن عبد الله بفاس
ⵜⴰⵙⴷⴰⵡⵉⵜ ⵙⵉⴷⵉ ⵎⵓⵃⵎⵎⴰⴷ ⴱⵏ ⵄⴱⴷⵍⵍⴰⵀ ⵏ ⴼⴰⵙ
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

كلية العلوم ظهر المهراز فاس
ⵜⴰⵖⵉⵡⴰⵍⵜ ⵏ ⵜⵎⵙⵙⵓⵏⵜ ⴹⵀⴰⵔ ⵍⵎⵀⵔⴰⵣ ⴼⴰⵙ
FACULTE DES SCIENCES DHAR EL MAHRAZ FES

Formation Doctorale : Molécules Bioactives, Santé et Biotechnologies
Discipline : Biologie

N° d'ordre : 90/2024

Spécialité : Physiologie, Pharmacologie et Toxicologie

Laboratoire : Substances Naturelles, Pharmacologie, Environnement, Modélisation, Santé, et Qualité de Vie (SNAMOPEQ)

THESE DE DOCTORAT

Présentée par :

Mohammed BOUSLAMTI

Exploration et Valorisation de *Solanum elaeagnifolium* Cav. : Caractérisation Phytochimique et Evaluation des Propriétés Pharmacologiques

Soutenue le 28/ 12 / 2024 devant le jury :

Nom et Prénom	Etablissement	Grade	Qualité
Pr. BENYAHYA Mohammed	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, USMBA, Fès	PES	Président
Pr. EL OUTASSI Noureddine	CRMEF, Fès-Meknès	PES	Rapporteur & Examinateur
Pr. ZAHIR Ilham	Faculté Polydisciplinaire, USMS, Béni Mellal	MCH	Rapporteur & Examinateur
Pr. EL ARABI Ilham	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, USMBA, Fès	PES	Rapporteur & Examinateur
Pr. El MESKAOUI Abdelmalek	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, USMBA, Fès	PES	Examinateur
Pr. LYOUSSI Badiaa	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, USMBA, Fès	PES	Invité
Pr.BENJELLOUN Ahmed Samir	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, USMBA, Fès	PES	Directeur de Thèse

Année universitaire : 2024-2025

Remerciements

C’est avec un grand plaisir que j’ai entamé cette thèse, j’éprouve aujourd’hui une certaine émotion en écrivant ces remerciements, qui constituent la conclusion finale de toutes ces années de travail.

Avant toute chose, je tiens à remercier ALLAH, le Tout-Puissant, qui m'a donné la force et le courage pour accomplir ce travail.

Cette thèse n’aurait été possible sans l’intervention de nombreuses personnes. Qu’elles trouvent ici l’expression de mes plus sincères remerciements pour leur appui, leurs encouragements et leurs conseils.

Je tiens à remercier sincèrement le Professeur **BENJELLOUN Ahmed Samir** pour son encadrement attentif, ses conseils précieux, et ses orientations éclairées qui ont grandement contribué à l'avancement de ce travail. Sa confiance en mes capacités m'a permis de progresser et de donner le meilleur de moi-même.

Je voudrais adresser mes sincères remerciements et ma gratitude au Professeur émérite **LYOUSSI Badiaa**, qui n'a jamais manqué de me conseiller tout au long de la réalisation de mes recherches de doctorat, ainsi que pour l’honneur qu’elle me fait par sa présence aujourd'hui pour évaluer ce modeste travail.

Je tiens à remercier profondément les membres du jury d’avoir accepté la lourde tâche de juger ce travail de thèse. Ainsi, que l’intérêt qu’ils ont porté à mon étude. Qu’ils trouvent ici l’expression de mes sincères remerciements.

J’adresse mes sincères remerciements et ma gratitude à Monsieur le professeur **BENYAHYA Mohammed**, chef du département de Biologie à la FSDM FES, d’avoir accepté la présidence du jury de cette thèse.

- J’adresse mes sincères remerciements et ma gratitude à Monsieur le Professeur **EL OUTASSI Noureddine** du Centre régional des Métiers de l'Education et de la Formation, Fès-Meknès, qui me fait l’honneur d’accepter de juger mon travail de thèse en tant que rapporteur.

- J’adresse mes sincères remerciements et ma gratitude à Madame le Professeur **ZAHIR Ilham** de la Faculté Polydisciplinaire de Béni Mellal, qui me fait l’honneur d’accepter de juger mon travail de thèse en tant que rapporteur.

J’adresse mes sincères remerciements et ma gratitude à Madame le professeur **EL ARABI Ilham**, de la FSDM FES, qui me fait l’honneur d’accepter de juger mon travail de thèse en tant que rapporteur.

- J’adresse mes sincères remerciements et ma gratitude à Monsieur le Professeur **EL MESKAOUI Abdelmalek**, de la FSDM FES, qui me fait l’honneur d’examiner ce travail.

Je n'oublie pas de mentionner tous ceux et celles qui ont partagé leurs connaissances, compétences et expériences, indispensables à la réalisation de ce projet.

Un merci particulier va également aux membres du laboratoire SNAMOPEQ, dont le savoir-faire et le dévouement ont été d'une valeur inestimable.

Enfin, je tiens à exprimer toute ma gratitude et mon affection à mes parents, ainsi qu'à mes frères et sœurs, pour leur soutien indéfectible tout au long de cette aventure académique.

Dédicaces

Au Bon Dieu le tout puissant et le tout miséricordieux, toute sa paix et sa bénédiction sur son Prophète, pour m'avoir donné force et courage pour accomplir ce travail

Je dédie ce travail à mes chers Parents : Monsieur BOUSLAMTI HAMID et Madame EMMENJEM FATIMA qu'ils trouvent ici toute ma gratitude ;

À ma chère épouse SEDKI HOUDA pour son soutien et son amour ;

À ma chère fille et lumière de ma vie NOUR ;

À mes très chères Sœurs RANIA, NIMA et ARIJ ;

À mon Frère SAAD ;

À mes Amis et mes collègues ;

À ceux qui ont toujours eu une pensée pour moi, à mes tantes et oncles, à mes cousins et cousines que j'aime ;

Sans oublier ma chère grande mère pour ses prières, son amour, et ses encouragements ;

A ceux qui m'ont tant donné sans rien demander en retour.

Résumé

Solanum elaeagnifolium, est une plante herbacée vivace de la famille des Solanacées. Nous avons effectué des analyses phytochimiques et pharmacologiques *in vitro* et *in vivo*. Cette étude a procédé à la préparation d'extraits hydro-éthanoliques, suivi par un criblage des métabolites secondaires, un dosage des polyphénols et des flavonoïdes, une analyse de la composition minéralogique et une analyse de la composition phytochimique par HPLC-DAD. L'étude *in vitro* a été effectuée pour évaluer l'activité antioxydante, antimicrobienne, antidiabétique, antilipase et antilipoxygénase. L'objectif principal de l'étude biologique *in vivo* consiste à évaluer la toxicité aiguë des extraits des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium* sur un modèle de souris Swiss Albinos selon le protocole décrit par l'OCDE (OCDE, 2001). Par la suite, nous avons évalué leur capacité anti-amylase et anti-glucosidase, en plus de leur tolérance au glucose ainsi que leur activité anti-inflammatoire et diurétique.

L'étude phytochimique a révélé la présence de la 3-O-β-D-glucoside, de la rutine et de la quercétine. Des minéraux essentiels tels que le magnésium, le zinc et le potassium ont été identifiés dans les extraits. Les extraits de SEFR et SEFE ont montré une bonne activité antioxydante, avec des valeurs IC_{50} de 35,15 ± 6,09 µg/ml et 132,46 ± 11,73 µg/ml, respectivement. L'EC_{50} de SEFE et SEFR était de 83,46 ± 7,69 µg/ml et 462,36 ± 10,43 µg/ml, respectivement. SEFR et SEFE ont également montré une bonne capacité antioxydante totale de 939,66 ± 5,01 µg AAE/g et 890,1 ± 7,76 µg AAE/g. Les extraits de *S. elaeagnifolium* ont montré une activité antibactérienne très importante contre *P. mirabilis* avec une CMI de 1.25 ± 0.00 mg/ml ainsi qu'une activité antifongique contre *Candida albicans*. SEFE et SEFR ont montré une activité significative contre l'α-amylase, avec des valeurs IC50 de 39.16 ± 2.35µg/ml et 40.31 ± 2.04 µg/ml, respectivement. Les résultats ont également montré que SEFR, SEFE ont une activité puissante contre l'α-glucosidase, avec des valeurs IC50 de 20,53 ± 0,37 µg/ml et 20,05 ± 0,12 µg/ml, respectivement. SEFR a inhibé la lipase pancréatique de manière plus efficace que SEFE, avec une IC50 de 0,106 ± 0,00 mg/ml. Les deux extraits ont montré un effet inhibiteur contre la lipoxygénase avec des valeurs CI50=201.69±0,56 µg/ml et 146±1,17 µg/ml, respectivement.

L'étude de la toxicité aiguë des extraits de *S. elaeagnifolium* a montré des signes de toxicité à une dose de 2000 mg/kg. Les extraits de *S. elaeagnifolium* ont montré des effets significatifs sur l'inhibition de l'enzyme α-amylase, de l'enzyme α-glucosidase entraînant une diminution rapide de la glycémie, ainsi que des effets anti-inflammatoires notables (86%). Une dose de 500 mg/kg de l'extrait des feuilles a également démontré un effet diurétique significatif.

En résumé, la composition chimique de *S. elaeagnifolium* riche en molécules bioactives, lui confère différentes activités biologiques in vitro et in vivo. Il est impératif de mener des recherches supplémentaires afin d'évaluer d'autres activités pharmacologiques potentielles.

Mots clés : *S. elaeagnifolium* ; HPLC ; Activité antioxydante ; anti-inflammatoire ; antidiabétique ; diurétique ; fruits ; feuilles ; histologie ; toxicité ; minérale ; lipoxygénase.

Abstract

Solanum elaeagnifolium cav, is a perennial herb from the Solanaceae family. We conducted phytochemical and pharmacological analyses both in vitro and in vivo. This study involved the preparation of hydro-ethanolic extracts, followed by secondary metabolite screening, polyphenol and flavonoid quantification, mineral composition analysis, and phytochemical profiling via HPLC-DAD. The in vitro study aimed to assess antioxidant, antimicrobial, antidiabetic, antilipase, and antilipoxygenase activities. The main objective of the in vivo biological study was to evaluate the acute toxicity of *S. elaeagnifolium* leaf and fruit extracts on a Swiss Albino mouse model, following the OECD protocol (OECD, 2001). Subsequently, we evaluated their anti-amylase and anti-glucosidase activities, along with their glucose tolerance, anti-inflammatory, and diuretic effects.

The phytochemical analysis revealed the presence of 3-O-β-D-glucoside, rutin, and quercetin. Essential minerals such as magnesium, zinc, and potassium were identified in the extracts. Both leaf and fruit extracts (SEFR and SEFE) exhibited good antioxidant activity, with IC50 values of 35.15 ± 6.09 µg/ml and 132.46 ± 11.73 µg/ml, respectively. The EC50 values for SEFE and SEFR were 83,46 ± 7,69 µg/ml et 462,36 ± 10,43 µg/ml, respectively. SEFR and SEFE also showed significant total antioxidant capacities of 939.66 ± 5.01 µg AAE/g and 890.1 ± 7.76 µg AAE/g. The extracts of *S. elaeagnifolium* demonstrated strong antibacterial activity against *Proteus mirabilis* with a minimum inhibitory concentration (MIC) of 1.25 ± 0.00 mg/ml, and antifungal activity against *Candida albicans*. SEFE and SEFR exhibited significant activity against α-amylase, with IC50 values of 39.16 ± 2.35 µg/ml and 40.31 ± 2.04 µg/ml, respectively. The results also showed that SEFR and SEFE both displayed potent inhibition of α-glucosidase, with IC50 values of 20.53 ± 0.37 µg/ml and 20.05 ± 0.12 µg/ml, respectively. SEFR inhibited pancreatic lipase more effectively, with an IC50 of 0.106 ± 0.00 mg/ml. Both extracts also showed inhibition against lipoxygenase, with IC50 values of 201.69 ± 0.56 µg/ml and 146 ± 1.17 µg/ml, respectively. The acute toxicity study of *S. elaeagnifolium* extracts showed signs of toxicity at a dose of 2000 mg/kg. The extracts of *S. elaeagnifolium* demonstrated significant effects in inhibiting α-amylase and α-glucosidase enzymes, leading to a rapid reduction in blood glucose levels, along with notable anti-inflammatory effects (86%). A dose of 500 mg/kg of the leaf extract also showed significant diuretic effects.

In conclusion, the chemical composition of *S. elaeagnifolium*, rich in bioactive molecules, confers various *in vitro* and *in vivo* biological activities. Further research is essential to evaluate other potential pharmacological activities.

Keywords: *S. elaeagnifolium*; HPLC; Antioxidant activity; Anti-inflammatory; Antidiabetic; Diuretic; Fruits; Leaves; Histology; Toxicity; Mineral; Lipoxygenase.

ملخص

نبات الـ *Solanum elaeagnifolium* هو نبات عشبي معمر ينتمي إلى عائلة Solanaceae. تم إجراء تحاليل فيتوكيميائية وفارماكولوجية في المختبر وعلى الجسم الحي. بدأت الدراسة بتحضير مستخلصات مائية-كحولية، تلاها الكشف عن المستقلبات الثانوية، وتحديد كمية البوليفينولات والفلافونويدات، وتحليل التركيب المعدني، وتحليل التركيب الكيميائي النباتي باستخدام تقنية HPLC-DAD .

تم إجراء الدراسة المختبرية لتقييم الأنشطة المضادة للأكسدة، والمضادة للميكروبات، والمضادة للسكري، والمضادة للدهون، والمضادة لإنزيم lipoxygenase. كان الهدف الرئيسي من الدراسة البيولوجية في الجسم الحي هو تقييم السمية الحادة لمستخلصات الأوراق والثمار لنبات *S. elaeagnifolium* باستخدام نموذج الفأر السويسري Swiss Albino وفقًا للبروتوكول الذي وصفته منظمة التعاون والتنمية الاقتصادية (OECD, 2001). بعد ذلك، تم تقييم قدراتها المضادة لإنزيمات α-amylase وα-glucosidase، بالإضافة إلى دراسة تحمل الجلوكوز والنشاط المضاد للالتهابات. أخيرًا، تمت دراسة تأثير هذه المواد على الإدرار البولي.

أظهرت الدراسة الفيتوكيميائية وجود مركبات مثل 3 -O-β-D-glucoside و rutine و quercetine.وتم التعرف على معادن أساسية مثل المغنيسيوم والزنك والبوتاسيوم في المستخلصات. أظهرت مستخلصات SEFR و SEFE نشاطًا مضادًا للأكسدة جيدًا، حيث بلغت قيم IC50 لكل منهما 35,15 ± 6,09 µg/ml و 132,46 ± 11,73 µg/ml على التوالي. كانت قيم EC50 لـ SEFE و SEFR هي 83,46 ± 7,69 µg/ml و 462,36 ± 10,43 µg/ml على التوالي. كما أظهرت SEFR و SEFE قدرة جيدة على مضادات الأكسدة الكلية بلغت 939,66 ± 5,01 µg AAE/g و 890,1 ± 7,76 µg AAE/g. أظهرت مستخلصات *S. elaeagnifoliu*m نشاطًا مضادًا للبكتيريا مهمًا جدًا ضد *P. mirabilis* مع CMI بقيمة 1,25 ± 0,00 mg/ml، وكذلك نشاطًا مضادًا للفطريات ضد *Candida albicans*. أظهرت SEFE و SEFR نشاطًا كبيرًا ضد إنزيم α-amylase، مع قيم IC50 بلغت 39,16 ± 2,35 µg/ml و 40,31 ± 2,04 µg/ml على التوالي. كما أظهرت النتائج أن SEFR و SEFE أظهرتا نشاطًا قويًا ضد إنزيم α-glucosidase، مع قيم IC50 بلغت 20,53 ± 0,37 µg/ml و 20,05 ± 0,12 µg/ml على التوالي. قامت SEFR بتثبيط إنزيم الليباز البنكرياسي بشكل أكثر فعالية مع IC50 بقيمة 0,106 ± 0,00 mg/ml. أظهرت كلا المستخلصين تأثيرًا مثبطًا ضد إنزيم lipoxygénase مع قيم CI50 بلغت 201,69 ± 0,56 µg/ml و 146 ± 1,17 µg/ml على التوالي. أظهرت دراسة السمية الحادة لمستخلصات *S. elaeagnifolium*وجود علامات سمية بجرعة 2000 ملغ/كغ. وأظهرت المستخلصات تأثيرات مهمة كمثبطات لإنزيم-α amylaseو α-glucosidase مما يؤدي إلى انخفاض سريع في مستويات الجلوكوز في الدم، بالإضافة إلى كونها عوامل مضادة للالتهابات. كما أظهرت جرعة 500 ملغ/كغ من مستخلص الأوراق تأثيرًا مدرًا للبول بشكل ملحوظ.

باختصار، يُظهر التركيب الكيميائي لنبات *S. elaeagnifolium* ، الغني بالجزيئات النشطة بيولوجيًا، العديد من الأنشطة البيولوجية في المختبر وفي الجسم الحي. ومن الضروري إجراء المزيد من الأبحاث لتقييم الأنشطة الفارماكولوجية المحتملة الأخرى.

الكلمات المفتاحية: *S. elaeagnifolium*؛ HPLC؛ مضاد للأكسدة؛ مضاد للالتهابات؛ مضاد للسكري؛ مدر للبول؛ الفاكهة؛ الأوراق؛ علم الأنسجة؛ السمية؛ المعادن؛ ليبوكسيجينيز.

Liste des publications

1. **Mohammed Bouslamti**, Azeddine El Barnossi, Mohammed Kara, Badriyah S. Alotaibi, Omkulthom Al Kamaly, Amine Assouguem, Badiaa Lyoussi and Ahmed Samir Benjelloun. **Total Polyphenols Content, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Leaves of *Solanum Elaeagnifolium* Cav. from Morocco**. Molecules 2022, 27, 4322, doi:10.3390/molecules27134322.
2. **Mohammed Bouslamti**, Amira Metouekel,Tarik Chelouati, Abdelfattah El Moussaoui, Azeddin El Barnossi,Mohamed Chebaibi, Hiba-Allah Nafidi, Ahmad Mohammad Salamatullah, Abdulhakeem Alzahrani, Mourad A. M. Aboul-Soud, Mohammed Bourhia, Badiaa Lyoussi and Ahmed Samir Benjelloun. ***Solanum Elaeagnifolium* Var. *Obtusifolium (Dunal) Dunal*: Antioxidant, Antibacterial, and Antifungal Activities of Polyphenol-Rich Extracts Chemically Characterized by Use of in Vitro and In Silico Approaches**. Molecules 2022, doi:10.3390/molecules 27248688.
3. **Mohammed Bouslamti**, El Hassania Loukili, Amal Elrherabi, Abdelfattah El Moussaoui, Mohamed Chebaibi, Noureddine Bencheikh, Hiba-Allah Nafidi, Yousef A. Bin Jardan, Mohammed Bourhia, Mohamed Bnouham, Badiaa Lyoussi and Ahmed Samir Benjelloun. **Phenolic Profile, Inhibition of α-Amylase and α-Glucosidase Enzymes, and Antioxidant Properties of *Solanum Elaeagnifolium* Cav. (Solanaceae): in Vitro and In Silico Investigations**. Processes 2023, 11, 1384, doi:10.3390/pr11051384.
4. **Mohammed Bouslamti**, Amal Elrherabi, El Hassania Loukili, Omar M. Noman, Ramzi A. Mothana, Mansour N. Ibrahim,Meryem Slighoua, Rhizlan Abdnim, Mohamed Bouhrim, Mohamed Bnouham, Badiaa Lyoussi and Ahmed Samir Benjelloun. **Phytochemical Profile, Antilipase, Hemoglobin Antiglycation, Antihyperglycemic, and Anti-Inflammatory Activities of *Solanum Elaeagnifolium* Cav**. J. Appl. Sci. 2023, 13, doi:10.3390/app132011519.
5. **Mohammed Bouslamti**, Ghizlane Nouioura, Fahd Kandsi, Naoufal El Hachlafi, Amal Elrherabi, Badiaa Lyoussi and Ahmed Samir Benjelloun. **Phytochemical Analysis and Acute Toxicity of *Solanum Elaeagnifolium* Extract in Swiss Albino Mice**. Sci. Afr. 2024, doi: 10.1016/j. sciaf. 2024. e02212.
6. Tarik Chelouati, Soufyane Lafraxo, **Mohammed Bouslamti**, Azeddin El Barnossi, Mohamed Chebaibi, Mohamed Akhazzane, Ahmad Mohammad Salamatullah, Hiba-Allah Nafidi, Mohammed Bourhia, Badiaa Lyoussi, Ahmed Samir Benjelloun. **Study on Antioxidant and Antimicrobial Potential of Chemically Profiled Essential**

OilsExtracted from *Juniperus Phoenicea* (L.) by Use of *in vitro* and in Silico Approaches. Open Chem. 2023, 21, doi:10.1515/chem-2022-0333.

7. Ghada Beniaich, Otmane Zouirech, Aimad Allali**, Mohammed Bouslamti**, Imane Maliki, Abdelfattah El Moussaoui, Mohamed Chebaibi , Hiba-Allah Nafidi, Yousef A. Bin Jardan, Mohammed Bourhia and Mustapha Taleb. **Chemical Characterization, Antioxidant, Insecticidal and Anti-Cholinesterase Activity of Essential Oils Extracted from *Cinnamomum Verum*** L. Separations 2023, 10, doi:10.3390/separations10060348.
8. Fatima El Kamari, Otmane Zouirech, Amira Metouekel, **Mohammed Bouslamti**, Imane Maliki, Abdelfattah El Moussaoui, Mohamed Chebaibi, Mohamed Taibi, Abdulaziz Abdullah Alsahli, Hiba-Allah Nafidi, Mohammed Bourhia, Musaab Dauelbait and Abdelfattah Abdellaoui. **Chemical Profiling and Antioxidant, Antimicrobial, and Hemolytic Properties of *Euphorbia calyptrata* (l.) Essential oils: *in vitro* and *in Silico* Analysis**. Open Chemistry 2024, 13, doi:10.1002/open.202300243.
9. Loukili El Hassania, **Bouslamti Mohammed**, Salma Kadda, Asmae Hbika, Amine Elbouzidi,Taibi Mohamed, Ahmad Mohammad Salamatullah, Mohammed Bourhia, Musaab Dauelbait, Ramdani Mohammed, and Marie-Laure Fauconnier . **Physicochemical and Phytochemical Characterization of *Opuntia Dillenii*: A Promising Source of Bioactive Compounds**. Int. J. Food Prop. 2024, 27, 1079–1094, doi:10.1080/10942912.2024.2385960.
10. Allali Aimad, Ibrahim Mssillou, Farhan Siddique, **Bouslamti Mohammed**, Agour Abdelkrim,Mohammed Kara, Ahmad Mohammad Salamatullah, Abdelfattah El Moussaoui,Mohammed Bourhia, Musaab Dauelbait, Farid Khallouki, and Fadli Mohamed. **Phytochemical analysis and pharmacological activities of essential oils extracted from *Zingiber officinale* (Roscoe) used in mediterranean diet: *in vitro* and in silico studies**. Int. J. Food Prop. 27 (2024) 1180–1199. https://doi.org/10.1080/10942912.2024.2387937.

Liste des communications

Communications orales :

1. **Bouslamti Mohammed**, Lyoussi Badiaa et Benjelloun Ahmed Samir.
   Profil Phytochimique, Activités Antihyperglycémiantes et Anti-inflammatoires de *Solanum elaeagnifolium* Cav. **Troisième symposium international :**
   Api-phytothérapie. Faculté des Sciences Dhar El Mahraz : 28-30 Juin 2024.

2. **Mohammed Bouslamti**, El Hassania Loukili, Amal Elrherabi, Aimad Allali, Badiaa Lyoussi et Ahmed Samir Benjelloun.
   Profil phénolique, inhibition des enzymes α-amylase et α-glucosidase, et propriétés antioxydantes de *Solanum elaeagnifolium* Cav.: Investigations *in vitro*.**4ème Edition des Journées Scientifiques de l'ISPITS de Fès (JSISPITSF) : L'offre de la formation et de la recherche en sciences infirmières et techniques de santé dans le cadre de la refonte du système de santé. ISPITS FES :** 15-16 Décembre 2023

Communications affichées :

1. **Bouslamti Mohammed**, Lyoussi Badiaa et Benjelloun Ahmed Samir.
   Etude Phytochimique et Évaluation de l'Activité Diurétique de l'Extrait Aqueux des Feuilles de *Solanum elaeagnifolium* (Cav.)**. Troisième symposium international : Api-phytothérapie. Faculté des Sciences Dhar El Mahraz :** 28-30 Juin 2024.

2. **Mohammed Bouslamti**, Azeddine El Barnossi, Mohammed Kara, Aimad Allali, Badiaa Lyoussi et Ahmed Samir Benjelloun.
   Criblage phytochimique, activités antioxydantes et antimicrobiennes des extraits feuilles de *Solanum elaeagnifolium* Cav. du Maroc. **4ème Edition des Journées Scientifiques de l'ISPITS de Fès (JSISPITSF) : L'offre de la formation et de la recherche en sciences infirmières et techniques de santé dans le cadre de la refonte du système de santé. ISPITS FES.** 15-16 Décembre 2023

Liste des figures

Figure 1. Photos représentatives de la diversité morphologique des espèces de *Solanum* au sein du sous-genre Solanum. (a) Fleurs, (b) Fruits et (c) Feuilles (modifiée par Mohammed Bouslamti) (Fawzi et Habeeb, 2016)..... 12

Figure 2. Photographie originale de (a) la partie aérienne (b) grains et Fruits de *S. elaeagnifolium* (prise par Mohammed Bouslamti)..... 14

Figure 3. Classification des polyphénols..... 20

Figure 4. Les bienfaits des polyphénols des Feuilles (Modifiée par Mohammed Bouslamti) (Bolat et al., 2024)..... 23

Figure 5. Quelques alcaloïdes physiologiquement actifs (Afshari Babazad and Zandavar, 2023) 25

Figure 6. Quelques Terpènes physiologiquement actifs (Afshari Babazad and Zandavar, 2023) 26

Figure 7. Mécanismes d'action des antioxydants (Kalam et al., 2011) 31

Figure 8. Mécanismes moléculaires des bactéries résistantes aux antibiotiques 33

Figure 9. Lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques 35

Figure 10. Mécanismes de l'inflammation..... 38

Figure 11. Régulation de la glycémie (modifiée par Mohammed Bouslamti)..... 40

Figure 12. Schéma de la coupe longitudinale du rein (Bignon, 2017)..... 43

Figure 13. Structure du néphron (Lautrou, 2022) 45

Figure 14. Sites d'actions des diurétiques (Modifiée par Mohammed Bouslamti)..... 48

Figure 15. Photographies de *S. elaeagnifolium* ; fruits de *S. elaeagnifolium* (a) et parties aériennes de *S. elaeagnifolium* (b) Feuilles (Prise par Mohammed Bouslamti) 53

Figure 16.Chromatogramme HPLC-DAD de l'extrait des fruits de *S. elaeagnifolium* à 254 nm (SEFR)) 64

Figure 17. Chromatogramme HPLC-DAD de l'extrait des feuilles de *S. elaeagnifolium* à 254 nm (SEFE)) 64

Figure 18. La capacité antioxydante totale des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium* 72

Figure 19. Capacité antioxydante évaluée par la méthode DPPH..... 73

Figure 20. La concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) 73

Figure 21. Pouvoir antioxydant évalué par la méthode FRAP 74

Figure 22. La concentration inhibitrice effectrice (CE_{50}) 74

Figure 23. Photographies de l'activité antimicrobienne des extraits des feuilles et des fruits de 76

Figure 24. Effet des SEFR et SEFE de *S. elaeagnifolium* sur l'inhibition de l'enzyme 78

Figure 25. Effet des SEFR et SEFE de *S. elaeagnifolium* sur l'inhibition de l'enzyme 79

Figure 26. Effet anti-lipase du SEFR, du SEFE et de l'Orlistat 82

Figure 27. Activités anti-inflammatoires *in vitro* des extraits de S. *elaeagnifolium*..... 82

Figure 28. Chronologie du test de tolérance orale au glucose chez les souris normales 89

Figure 29. Principe du test de tolérance orale à l'amidon 90

Figure 30. Principe du test de tolérance orale au saccharose 91

Figure 31. Effets de l'administration aiguë d'un extrait aqueux des feuilles de *S. elaeagnifolium* sur le poids corporel des souris 95

Figure 32. Effets de l'administration aiguë d'un extrait aqueux des fruits de *S. elaeagnifolium* sur le poids corporel des souris 95

Figure 33. Poids du foie, des reins et de la rate après 14 jours de traitement avec l'extrait aqueux des feuilles de *S. elaeagnifolium*. Les données exprimées en M ± S.E.M. 96

Figure 34. Poids du foie, des reins et de la rate après 14 jours de traitement avec l'extrait aqueux des fruits de *S. elaeagnifolium*. Les données exprimées en M ± S.E.M. 97

Figure 35. Étude histopathologique des coupes de foie, des reins et de la rate des souris Swiss albinos traités avec des doses croissantes de l'extrait aqueux des fruits de *S. elaeagnifolium* 102

Figure 36. Étude histopathologique des coupes de foie, des reins et de la rate des souris Swiss albinos traités avec des doses croissantes de l'extrait aqueux des feuilles de *S. elaeagnifolium* 104

Figure 37. Effet du SEFE sur les rats gavés oralement de glucose. 106

Figure 38. Effet du SEFR sur les rats gavés oralement de glucose. 107

Figure 39. Glycémie postprandiale chez des rats normaux après administration de l'extrait des feuilles de *S. elaeagnifolium* et de l'acarbose. ***p < 0,001 par rapport au groupe témoin . 109

Figure 40. Glycémie postprandiale chez des rats normaux après administration de l'extrait des fruits de *S. elaeagnifolium* et de l'acarbose. ***p < 0,001 par rapport au groupe témoin 109

Figure 41. Réponse glycémique postprandiale chez des rats normaux à l'extrait des feuilles de *S. elaeagnifolium* et à l'acarbose. ***p < 0,001 par rapport au groupe témoin 111

Figure 42. Réponse glycémique postprandiale chez des rats normaux à l'extrait des fruits de *S. elaeagnifolium* et à l'acarbose. ***p < 0,001 par rapport au groupe témoin 112

Figure 43. Effets de SEFE et du Furosémide sur le Na+ (A), le K+ (B), la créatinine (C) et) l'urée (D urinaire au 15ème jour. Chaque statistique symbolise la M ± S.E.M. *p <0.05, **p< 0.01, ***p<0.001 a par rapport au groupe témoin, b par rapport au groupe furosémide et aux autres groupes..... 116

Figure 44. Effets de SEFE et du Furosémide sur le Na+ (A), le K+ (B), la créatinine (C) et) l'urée (D sérique au 15ème jour. Chaque statistique symbolise la moyenne S.E.M. *p <0.05, **p< 0.01, ***p<0.001 a par rapport au groupe témoin, b par rapport au groupe Furosémide et aux autres groupes..... 118

Liste des tableaux

Tableau 1. Composition phytochimique de *S. elaeagnifolium*..... 17

Tableau 2. Composés antimicrobiens d'origine végétale et leurs mécanismes d'action 36

Tableau 3. Les métabolites secondaires identifiés dans les extraits examinés..... 58

Tableau 4. Teneur des polyphénols et des flavonoïdes dans les extraits de *S. elaeagnifolium* 59

Tableau 5. Composition minérale des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium*..... 61

Tableau 6. Substances chimiques présentes dans les extraits des fruits et des feuilles de *S. elaeagnifolium* révélées par HPLC 63

Tableau 7. Propriétés antimicrobiennes des extraits des feuilles et des fruits de..... 77

Tableau 8. CMI de l'activité antimicrobienne des extraits des feuilles et des fruits de 77

Tableau 9. Inhibition de l'α-amylase pancréatique et de l'α-glucosidase intestinale par les extraits de *S. elaeagnifolium* et l'acarbose..... 80

Tableau 10. Activité anti-inflammatoire *in vitro* des extraits 83

Tableau 11. Étude de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux de *S. elaeagnifolium* administré par voie orale chez la souris 94

Tableau 12. Effet de l'administration orale aiguë de l'extrait aqueux de *S. elaeagnifolium* sur certains paramètres biochimiques chez la souris..... 99

Tableau 13. Effet de l'administration orale aiguë de l'extrait aqueux de *S. elaeagnifolium* sur certains paramètres hématologiques chez la souris..... 101

Tableau 14. Effet inhibiteur des extraits de *S. elaeagnifolium* et de l'indométhacine sur l'œdème de la carraghénane..... 114

La performance de l’extrait aqueux des feuilles (SEFE à 500 mg/kg), qui a montré le plus grand effet diurétique avec une augmentation remarquable et significative ($p < 0,001$) du volume urinaire particulièrement visible au jour 15 (16,67 ± 9,86 ml/24h). (Tableau 15)..... 115

Tableau 15. Volume urinaire après l'administration quotidienne de SEFE et du furosémide 115

Liste des abréviations

ADN	: Acide Désoxyribo Nucléique
AG	: Acide Gallique
ALP	: Phosphatase Alcaline
ALT	: Alanine Aminotransférase
AST	: Aspartate Aminotransférase
BHT	: Hydroxytoluène butylé
CAT	: Capacité Antioxydante Totale.
CI_{50}	: Inhibitory concentration 50%.
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
DPPH	: 1,1-Diphényl-2-picrylhydrazyl
FRAP	: Ferric reducing power activity
Gpx	: Glutathion peroxydase
H2O	: Eau
H2O2	: peroxyde d'hydrogène
HCT	: Hématocrite
HGB	: Hémoglobine
LOX	: Cyclolipoxygénase
MCHC	: Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
MCV	: Volume Globulaire Moyen
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
ORMVA	: Offices régionaux de mise en valeur agricole du ministère de l'Agriculture
PAM	: Plantes aromatiques médicinales
PLT	: Plaquettes
RBC	: Globules Rouges
RNS	Reactive Nitrogen Species (Espèces Réactives de l'Azote)
ROS	Reactive Oxygen Species (Espèces Réactives de l'Oxygène)
S. elaeagnifolium	: *Solanum elaeagnifolium*
SEFE	: Extrait hydro-ethanolique des feuilles de *S. elaeagnifolium*
SEFR	: Extrait hydro-ethanolique des fruits de *S. elaeagnifolium*
SOD	: Superoxydedismutase
TTC	: Chlorure de 2,3, 5 triphényltétrazolium
WHO	: World health organisation

Table des matières

Introduction générale **1**

Partie I : Revue bibliographique **4**

Chapitre 1 : Présentation de La plante étudiée **5**

I. Plantes aromatiques et médicinales (PAM) au Maroc **6**

1. Importance économique et industrielle 6

2. Importance écologique 7

3. Importance culturelle 7

II. Phytothérapie **9**

1. Définition de la phytothérapie 9

2. Bénéfices de la phytothérapie 9

3. Utilisation de la phytothérapie en thérapie naturelle 9

4. Prévention et sécurité en phytothérapie 10

III. Solanacées **11**

1. Description des solanacées **11**

2. Genre de *Solanum* 11

IV. *Solanum elaeagnifolium* **13**

1. Description botanique 13

2. Position systématique 15

3. Propriétés et utilisations de *S. elaeagnifolium* 15

4. Répartition climatique et géologique de Solanum elaeagnifolium 16

5. Composition chimique 17

Chapitre 2 : Métabolites secondaires **18**

I. Généralité **19**

I. Phénols **19**

1. Flavonoïdes 20
2. Tanins 21
3. Stilbènes 21
4. Saponines 21
5. Polyphénols dans les plantes : Localisation et intérêt 22
II. Intérêts thérapeutiques des polyphénols 22
1. Polyphénols et cancer 23
2. Polyphénols et maladies cardiovasculaires 24
3. Polyphénols et inflammation 24
4. Polyphénols et maladies neuro-dégénératives 24
III. Alcaloïdes 25
IV. Terpènes 25
Chapitre 3 : Activités biologiques étudiées 27
I. Stress oxydatif et antioxydants 28
1. Stress oxydatif 28
2. Radicaux libres 29
3. Antioxydants 29
3.1. Antioxydants endogènes (enzymatiques) 29
3.2. Antioxydants exogènes (non enzymatiques) 30
4. Mécanismes d'action des antioxydants 30
II. Activité antimicrobienne 31
1. Antibiotiques 31
2. Cibles des antibiotiques 32
3. Résistance des bactéries aux antibiotiques 32
3.1. Résistance naturelle 32
3.2. Résistance acquise 33
4. Mécanismes de la résistance bactérienne 33

4.1. Modification de l’antibiotique 34
4.2. Modification de la cible 34
4.3. Accessibilité réduite de la cible 34
4.4. Réduction des concentrations intracellulaires d’antibiotique 34
5. Lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques 35
III. Activité anti-inflammatoire 37
1. Compréhension des mécanismes inflammatoires 37
2. Traitements anti-inflammatoires 38
2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens 38
2.2. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens 39
2.3. Activité anti-inflammatoire des plantes médicinales 39
IV. Diabète et les antidiabétiques 40
1. Définition et diagnostic du diabète sucré 40
2. Traitement du diabète sucré 41
3. Mécanismes d'action des antidiabétiques 41
3.1. Biguanides 41
3.2. Sulfamides hypoglycémiants (Sulfonylurées) 41
3.3. Insulinosécréteurs non sulfamidés (Glinides) 42
3.4. Agonistes des récepteurs du GLP-1 42
3.5. Inhibiteurs de DPP-4 (Gliptines) 42
3.6. Inhibiteurs des α-glucosidases 42
V. Physiologie rénale et effet diurétique 43
1. Structure des reins 43
2. Néphron 44
2.1. Structure du néphron 44
2.2. Fonction du néphron 45
3. Diurétiques 46

3.1. Diurèse 46
3.2. Classification des diurétiques 46
Partie II : Étude expérimentale 49
Chapitre 1 : Extraction, caractérisation minérale et phytochimique 50
I. Introduction 51
II. Matériel végétal 52
1. Récolte de la plante 52
2. Préparation de la poudre 52
3. Préparation des extraits hydro-éthanoliques 53
4. Criblage phytochimique 54
4.1. Polyphénols 54
4.2. Flavonoïdes 54
4.3. Tanins 54
4.4. Alcaloïdes 54
4.5. Saponines 55
4.6. Stérols 55
5. Dosages des métabolites secondaires 55
5.1. Dosage des polyphénols totaux 55
5.2. Dosage des flavonoïdes 55
6. Analyse de la composition minérale 56
7. Analyse de la composition chimique par HPLC-DAD 56
8. Analyse statistique 57
III. Résultats et discussion 57
1. Rendement de l'extraction 57
2. Criblage phytochimique 57
3. Dosage des polyphénols et flavonoïdes 58
4. Composition minérale 59

5. Analyse de la composition chimique par HPLC-DAD 61

IV. Conclusion 65

Chapitre 2 : Propriétés pharmacologiques *in vitro* 66

I. Introduction 67

II. Matériel et méthodes 68

1. Activité antioxydante 68

1.1. Capacité antioxydante totale (TAC) 68

1.2. Test de piégeage de radical libre DPPH 68

1.3. Pouvoir réducteur FRAP 68

2. Propriétés antimicrobiennes des extraits des feuilles et des fruits 69

2.1. Souches testées 69

2.2. Examen de l'activité antimicrobienne 69

2.3. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) 69

3. Activité antidiabétique 70

3.1. Effet inhibiteur de l'alpha-amylase *in vitro* 70

3.2. Effet inhibiteur de l'alpha-glucosidase *in vitro* 70

3.3. Effet antilipase *in vitro* 71

4. Activité anti-inflammatoire *in vitro* 71

5. Analyse statistique 71

III. Résultats et discussion 72

1. Activité antioxydante 72

1.1. Capacité Antioxydante Totale 72

1.2. Piégeage de radical libre DPPH 72

1.3. Pouvoir réducteur FRAP 74

2. Activité antimicrobienne 75

3. Effet anti-α-amylase et anti-α-glucosidase *in vitro* 78

4. Effet anti-lipase *in vitro* 81

5. Activité anti-inflammatoire 82

IV. Conclusion 84

Chapitre 3 : Etude des propriétés toxicologiques et pharmacologiques *in vivo* 85

I. Introduction 86

II. Matériel et méthodes 87

1. Les animaux 87

2. Toxicité aiguë 87

2.1. Plan de l'expérience 87

2.2. Observation 87

2.3. Analyses biochimiques et hématologiques 88

2.4. Etude histologique 88

3. Effet Antidiabétique 89

3.1. Test de tolérance au glucose 89

3.2. Effet inhibiteur de l'alpha amylase *in vivo* 89

3.3. Effet inhibiteur de l'alpha-glucosidase *in vivo* 90

4. Effet Anti-inflammatoire 91

5. Activité diurétique 92

5.1. Conception Expérimentale 92

5.2. Collecte et examen des urines et du sang 92

6. Analyse statistique 92

III. Résultats et discussion 93

1. Toxicité aiguë 93

1.1. Toxicité aiguë des extraits de *S. elaeagnifolium* 93

1.2 Poids absolu des organes des souris 96

1.3. Paramètres biochimiques 97

1.4. Paramètres hématologiques 99

1.5. Etude histologique 101

2. Activité antidiabétique 105
2.1. Test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT) 105
2.2. Activité anti-α-amylase *in vivo* des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium* 107
2.3. Activité anti-α-glucosidase *in vivo* des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium* .. 110
3. Activité anti-inflammatoire 112
4. Activité diurétique 114
4.1. Effet de SEFE sur le volume urinaire 114
4.2. Impact de SEFE sur les électrolytes urinaires, l'urée et la créatinine 115
4.3. Impact de SEFE sur les électrolytes sériques, l'urée et la créatinine 118
IV. Conclusion 120
Conclusion générale et perspectives 121
Références bibliographiques 124
Annexe 1 154
Annexe 2 155
Publications scientifiques 157

Introduction générale

Depuis des siècles, les plantes ont été reconnues pour leurs propriétés médicinales et leur capacité à fournir des remèdes naturels pour traiter divers maux et maladies. Les médicaments à base de plantes sont généralement considérés comme étant moins nocifs pour l'organisme et agissant de manière plus douce que les médicaments conventionnels fabriqués par l'industrie pharmaceutique. Cette perception a conduit à un intérêt croissant de la part des entreprises pharmaceutiques pour la recherche ethnobotanique sur les plantes, dans le but de découvrir de nouveaux composés actifs et de développer des traitements plus naturels et mieux tolérés par les patients (Ahirwar, 2023; Inoue et al., 2019; Izah et al., 2023).

Les plantes médicinales sont riches en divers composés actifs qui jouent un rôle important dans leur efficacité thérapeutique. Ces composés sont principalement issus du métabolisme secondaire des plantes, qui est responsable de la production de substances chimiques spécifiques aux propriétés médicinales. Il convient de souligner que les plantes jouent un rôle crucial dans la production de médicaments, étant responsables de 70% de cette production. Grâce aux plantes , environ 170 000 molécules bioactives ont pu être identifiées, provenant d'une grande variété de plantes aux propriétés médicinales (Afshari Babazad and Zandavar, 2023; Zhao et al., 2023).

Les métabolites secondaires des plantes sont l'objet de recherches intenses. Ainsi, les polyphénols constituent une catégorie de molécules extrêmement variées, dont plusieurs sont largement utilisées dans le domaine thérapeutique pour leurs propriétés antioxydantes. Ces composés sont essentiels pour lutter contre les effets néfastes de l'oxygène, à l'origine de nombreuses maladies (Afshari Babazad and Zandavar, 2023; Dai and Mumper, 2010a; Egamberdieva et al., 2017; Gupta et al., 2022; Zhou et al., 2023).

L'évaluation des propriétés phytothérapeutiques, telles que l'activité antibactérienne, antioxydante, antidiabétique et anti-inflammatoire, revêt une importance capitale, surtout pour les plantes qui sont couramment utilisées dans la médecine traditionnelle. Cette évaluation permet de mieux comprendre les mécanismes d'action des plantes médicinales et de valoriser leur potentiel thérapeutique (Alavi and Sharif, 2018; Belyagoubi-Benhammou et al., 2007; Cai et al., 2004; Celikel and Kavas, 2008; Citarella et al., 2023; Loukili et al., 2024; Ndebia et al., 2006; Satyanarayana et al., 2022b; Umamageswari et al., 2017; Yang et al., 2007).

Le Maroc est un pays connu pour la variété et l'abondance de ses ressources naturelles. En effet, sa flore est caractérisée par une grande diversité, comprenant une multitude d'espèces végétales qui contribuent à la richesse écologique du pays. Dans le pays, on peut dénombrer environ 45000 espèces de plantes. Parmi celles-ci, environ 22 % sont considérées comme endémiques, ce qui signifie qu'elles sont exclusivement présentes dans cette région spécifique. De plus, ces plantes endémiques appartiennent à diverses familles botaniques, ce qui témoigne de la richesse et de la diversité de la flore locale (Serbouti et al., 2023).

Au sein de la diversité végétale de cette région, il est à noter que la famille des Solanacées se distingue particulièrement par son importance et sa présence significative. Cette famille est largement reconnue pour les multiples vertus médicinales qu'elle possède. En effet, ses propriétés désinfectantes permettent de lutter efficacement contre les infections, tandis que ses propriétés antiseptiques contribuent à prévenir la prolifération des bactéries. De plus, ses propriétés astringentes sont bénéfiques pour resserrer les tissus et réduire les inflammations. En raison de leurs propriétés bénéfiques, ces plantes sont particulièrement utiles pour soulager un large éventail de troubles de santé. Elles peuvent notamment être efficaces dans le traitement de la diarrhée, des infections des voies urinaires et respiratoires, ainsi que de la dysenterie. Par ailleurs, il convient de noter que les plantes appartenant à cette famille sont réputées pour leur capacité à abaisser la glycémie, ce qui les rend précieuses dans le cadre du traitement du diabète et des troubles associés au métabolisme du sucre (Chidambaram et al., 2022; Contreras et al., 2020; Olmstead, 2013; Yadav et Koshi, 2022). La famille des Solanacées, qui regroupe des plantes telles que la belladone, la jusquiame et la pomme de terre, occupe une place primordiale dans la médecine traditionnelle au Maroc. En effet, les Solanacées sont utilisées depuis des temps immémoriaux pour traiter une grande variété de maux et de pathologies, témoignant ainsi de l'importance de leur utilisation dans la pharmacopée locale (Kumar, 2021).

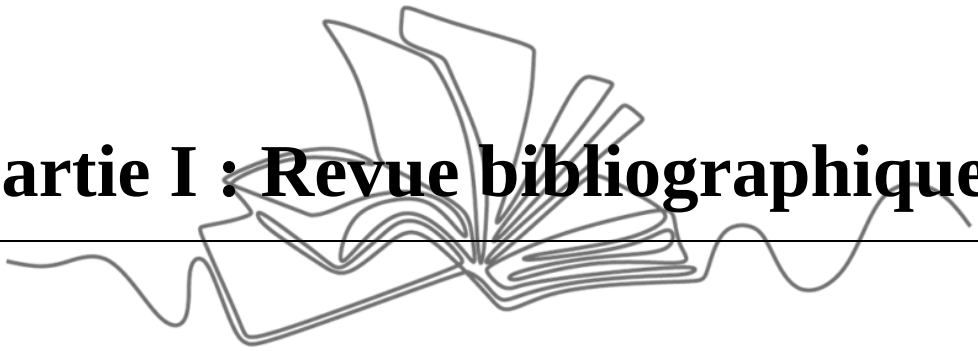
Le genre *Solanum* L. est le genre type de la famille des Solanacées et comprend environ 1500 espèces, constituant le genre le plus grand et le plus complexe de cette famille. Il est réparti dans les régions tempérées et tropicales du monde. Le genre *Solanum* est représenté par neuf espèces sauvages, à savoir : *S. coagulans, S. forskalii, S. incanum, S. nigrum, S. schimperianum, S. sinaicum, S. villosum* et *S. virginianum* , tandis que *S. elaeagnifolium* Cav. qui est considérée comme une plante invasive du Maroc (Fawzi et Habeeb, 2016).

Dans ce contexte, l'objectif global de ce travail est d'étudier *in vitro*, et *in vivo* les activités biologiques et les propriétés des extraits des feuilles (SEFE) et des fruits (SEFR) de la plante *S. elaeagnifolium* cav. Cette étude est composé de deux parties essentielles :

La première partie consiste en une recherche bibliographique présentée en trois chapitres ; le premier chapitre est un contexte général sur les plantes médicinales au Maroc et leurs utilisations thérapeutiques ainsi qu'une description de la plante *S. elaeagnifolium* cav., suivi par un rappel sur les métabolites secondaires comme les polyphénols et leurs intérêts thérapeutiques, tandis que le troisième chapitre est une étude détaillée sur les activités biologiques testées dans ce travail.

La deuxième partie est consacrée à une étude expérimentale présentée en trois chapitres ; le premier chapitre est réservé pour la caractérisation phytochimique et minérale des extraits de *S. elaeagnifolium* cav., le deuxième chapitre décrit l'évaluation *in vitro* de quelques activités biologiques de *S. elaeagnifolium* cav., tandis que le troisième chapitre est réservé à l'évaluation *in vivo* des propriétés toxicologiques et pharmacologiques.

Partie I : Revue bibliographique



Chapitre 1 : Présentation de La plante étudiée

I. Plantes aromatiques et médicinales (PAM) au Maroc

Les plantes dispensent une substantielle quantité de médicaments. Au fil des siècles, les traditions humaines ont réussi à intensifier la compréhension et l'utilisation des plantes médicinales dans le but de les traiter. Les plantes médicinales possèdent des propriétés thérapeutiques grâce à la présence de composés naturels bioactifs qui sont les principes actifs. Ces composés, tels que les polyphénols, les huiles essentielles et les alcaloïdes, suscitent un intérêt grandissant pour l'étude des plantes médicinales et leur utilisation traditionnelle dans diverses régions du monde.

Depuis de nombreuses années, la recherche sur les substances naturelles est un sujet très intéressant. Les laboratoires de recherche tels que le laboratoire de génie des matériaux et environnement sont toujours prêts à explorer de nouvelles possibilités des plantes, à créer, identifier et caractériser de nouveaux composés actifs, ainsi qu'à développer des produits à base de substances naturelles. Ils s'inspirent de leurs structures moléculaires pour concevoir de nouveaux médicaments (Alami Merrouni et al., 2021; Barkaoui et al., 2017; Maache et al., 2024; Sekkat et al., 2023)

1. Importance économique et industrielle

Le Maroc bénéficie d'une magnifique diversité climatique qui permet le développement d'une grande variété de PAM, qu'elles soient sauvages ou cultivées. L'identification précise des plantes spontanées est encore très difficile, car elles sont constituées d'espèces de cueillette exploitées parfois par la population (Serbouti et al., 2023; Zrira, 2017). Les PAM sont installées sur des terres appartenant habituellement au Haut-Commissariat aux Eaux et Forêts et à la Lutte contre la Désertification (HCE). Ils sont commercialisés par les Offices régionaux de mise en valeur agricole du ministère de l'Agriculture (ORMVA). Étant donné la croissance rapide de la population, la demande en produits aromatiques d'origine végétale a connu une augmentation significative, avec des importations s'élevant à 500 millions de dirhams. Au Maroc, l'industrie des plantes aromatiques et médicinales s'intéresse de nouveau au poivre, au cumin, à la cannelle et aux produits importés. Cela se reflète dans le chiffre d'affaires des exportations en 2009, qui a atteint 900 millions de DH contre 500 millions en 2005. Les importations de PAM ont, quant à elles, atteint 500 millions de DH, contre 300 millions en 2005 (Govindasamy et al., 2009).

À l'heure actuelle, le Maroc occupe la 12ème place en tant qu'exportateur mondial des Produits Agricoles et de la Pêche (PAM). Les exportations marocaines vers l'Accord de libre-échange euro-méditerranéen (ALE) se concentrent principalement sur le marché de l'Union européenne.

Cependant, la diversification vers d'autres marchés tels que le Japon, le Canada, la Suisse, l'Espagne et l'Allemagne a entraîné une augmentation des quantités exportées (Selon le Département des Eaux et Forêts). Les revenus générés par les exportations s'élèvent à environ 615 millions de dirhams. Il convient de noter que le romarin est le produit le plus sollicité, représentant 63% des PAM exportées, suivi du thym avec 24% (Selon le Département des Eaux et Forêts, 2018). Les deux graphiques ci-dessous présentent les variations des exportations globales des produits agricoles manufacturés (PAM) et des huiles essentielles (HE) sur la période 2002-2014.

2. Importance écologique

Le Maroc se distingue par sa diversité écologique et géographique, ce qui le place parmi les pays les plus variés en matière de climat et de végétation dans la région méditerranéenne. Cette variété est attribuable à sa situation géographique singulière, s'étendant des littoraux atlantique et méditerranéen jusqu'au Sahara, et à la présence de quatre importantes chaînes de montagnes : le Haut Atlas, le Moyen Atlas, l'Anti-Atlas et les montagnes du Rif. La combinaison de ces éléments se manifeste par une diversité importante de zones bioclimatiques allant d'un climat méditerranéen modéré à un climat de montagne frais, en incluant un climat désertique sec.

Cette diversité climatique contribue à la création d'un écosystème végétal varié et luxuriant, comprenant plus de 4 500 espèces et sous-espèces de végétaux répertoriées à ce jour, représentant environ 920 genres et 130 familles. Ces espèces comprennent des plantes endémiques, exclusives au Maroc, ce qui souligne le rôle prépondérant du Royaume en tant que l'une des régions les plus diversifiées du monde sur le plan botanique. Le territoire marocain héberge une diversité de végétaux, comprenant des espèces adaptées aux conditions arides des déserts, des plantes endémiques des montagnes de l'Atlas s'épanouissant dans des milieux plus frais, ainsi que des formations forestières denses présentes dans les régions du Rif et du nord du pays (Ajebli and Eddouks, 2023).

Du point de vue écologique, la diversité des plantes joue un rôle crucial dans la préservation de l'équilibre naturel et représente une source significative de diversité génétique. De plus, elle contribue à la préservation de la biodiversité en offrant des espaces de vie à diverses espèces animales et végétales qui sont tributaires de ces écosystèmes (Msanda et al., 2021).

3. Importance culturelle

Les plantes médicinales occupent une place centrale dans la culture Marocaine, reflétant une tradition ancienne de savoir-faire et de pratiques thérapeutiques transmises de génération en

génération. En effet, les plantes médicinales sont profondément ancrées dans le patrimoine culturel du Maroc, où la diversité biologique du pays offre une richesse inestimable en termes de flore thérapeutique. Utilisées depuis des siècles par les guérisseurs traditionnels et dans les foyers, ces plantes jouent un rôle crucial dans les soins de santé primaire, notamment dans les zones rurales où l'accès aux services médicaux modernes est limité. La connaissance des propriétés curatives des plantes, telles que le thym, la lavande, et l'argan, est souvent partagée à travers des pratiques communautaires, préservant ainsi un savoir ancestral précieux (Maache et al., 2024; Sekkat et al., 2023).

Sur le plan économique, les plantes médicinales représentent également une ressource vitale. Le marché des herbes médicinales et des produits dérivés, comme les huiles essentielles et les cosmétiques naturels, contribue significativement à l'économie locale. Les souks Marocains, célèbres pour leur abondance d'épices et d'herbes, sont des lieux où la culture des plantes médicinales s'exprime pleinement. Les touristes affluent pour découvrir et acheter ces produits, attirés par leur renommée et leurs bénéfices supposés pour la santé. En outre, des initiatives de développement durable ont vu le jour pour encourager la culture et la récolte responsables de ces plantes, assurant ainsi la préservation de l'environnement tout en soutenant les moyens de subsistance des communautés locales (Boulfia et al., 2021a).

D'un point de vue social, l'usage des plantes médicinales est souvent intégré dans les rituels et les pratiques religieuses. Les Marocains utilisent les plantes pour purifier les maisons, lors de cérémonies de mariage, ou encore pour célébrer des fêtes religieuses, reflétant ainsi leur importance dans la vie quotidienne. Par ailleurs, les pratiques de guérison traditionnelles, qui font appel aux plantes médicinales, sont souvent un lien entre les générations, avec les aînés partageant leurs connaissances avec les plus jeunes, renforçant ainsi les liens communautaires et familiaux.

Enfin, les plantes médicinales Marocaines ont gagné une reconnaissance internationale grâce aux études scientifiques qui valident leurs propriétés thérapeutiques. Cette reconnaissance a permis de renforcer l'image du Maroc comme un pays riche en ressources naturelles et en savoir-faire traditionnel. La valorisation de ce patrimoine naturel et culturel joue un rôle clé dans la promotion d'une identité nationale fière de ses racines et de ses traditions (Alami Merrouni et al., 2021; Barkaoui et al., 2017; Bencheikh et al., 2022; Bencheikh and Elbouzidi, 2023; Benkhnigue et al., 2010; Maache et al., 2024).

II. Phytothérapie

1. Définition de la phytothérapie

La phytothérapie est une discipline médicale qui se sert des plantes ou de leurs extraits afin de soigner les affections et de renforcer la santé. Les traitements phytothérapeutiques incluent des infusions, des décoctions, des extraits liquides, des teintures, des huiles essentielles et des compléments alimentaires à base de plantes. À la différence de la médecine traditionnelle, qui emploie généralement des substances chimiques isolées, la phytothérapie utilise des plantes entières ou des extraits, exploitant ainsi la synergie entre les différents composés actifs présents dans une même plante (Ferreira et al., 2014; Kluj et al., 2023).

2. Bénéfices de la phytothérapie

Plusieurs raisons peuvent expliquer l'intérêt grandissant pour la phytothérapie, parmi ces raisons on site (Gavali et al., 2020; Santos et al., 2024):

- Méthode naturelle : De nombreuses personnes ont une préférence pour les remèdes naturels par rapport aux traitements synthétiques, car ils sont considérés comme plus doux et présentent moins d'effets indésirables.

- Composition phytochimique : Les composés actifs des plantes médicinales, tels que les flavonoïdes, les alcaloïdes, les terpènes et les saponines, ont des effets thérapeutiques variés. À titre d'exemple, la camomille renferme une grande quantité d'apigénine, un flavonoïde réputé pour ses effets anti-inflammatoires et antispasmodiques.

- Soutien préventif et curatif : La phytothérapie peut servir à la fois à prévenir les maladies et à traiter les affections aiguës ou chroniques. Par exemple, l'échinacée est fréquemment employée afin de renforcer le système immunitaire et de prévenir les infections respiratoires.

- Accessibilité : Les plantes médicinales sont souvent accessibles et peuvent être cultivées chez soi, ce qui en fait une alternative de soins de santé abordable, notamment dans les régions où l'accès aux médicaments traditionnels est restreint.

3. Utilisation de la phytothérapie en thérapie naturelle

La phytothérapie peut être employée de diverses façons, selon les besoins spécifiques et les maladies traitées. Voici certaines applications fréquentes (Costa et al., 2023; Ferreira et al., 2014; Kluj et al., 2023):

- Infusions et décoction : L'utilisation d'infusions (tisanes) et de décoctions est une méthode simple mais efficace pour extraire les composés actifs des plantes. Par exemple, on utilise le thé à la menthe poivrée afin de favoriser la digestion et soulager les douleurs stomacales.
- Les colorants et les extraits liquides : Les teintures sont des molécules concentrées obtenues par macération de plantes dans de l'alcool. Ces méthodes facilitent l'extraction des principes actifs liposolubles et hydrosolubles.

- Les huiles essentielles : Dans le domaine de la phytothérapie, l'aromathérapie utilise les huiles essentielles extraites des plantes en raison de leurs propriétés efficaces. À titre d'exemple, l'huile essentielle de lavande est connue pour ses propriétés apaisantes et est fréquemment employée afin de favoriser le sommeil.

- Compléments à base de végétaux : Plusieurs plantes médicinales sont commercialisées sous forme de compléments alimentaires, tels que les gélules de curcuma ou de boswellia, qui sont reconnues pour leurs propriétés antiparasitaires.

- Utilisation sur le terrain : Les pommades, les crèmes et les cataplasmes à base de plantes sont employés afin de soigner les problèmes de peau. À titre d'exemple, le gel d'aloe Vera est utilisé afin de soulager les brûlures et les irritations de la peau.

4. Prévention et sécurité en phytothérapie

Malgré que les plantes médicinales présentent des remèdes naturels accessibles, il existe également certains dangers, tels que :

- Interaction entre médicaments : Certaines plantes peuvent être en contact avec les médicaments classiques, ce qui peut altérer leur efficacité ou accroître le risque d'effets secondaires (Brantley et al., 2014).

- Complications : Malgré leur apparence comme des alternatives naturelles et sécurisantes, les plantes peuvent tout de même entraîner des effets secondaires. À titre d'exemple, l'emploi prolongé de la racine de réglisse peut provoquer une hypertension artérielle et une diminution du taux de potassium (Isbrucker and Burdock, 2006).

- Risque de toxicité : Certaines plantes médicinales renferment des substances toxiques à des concentrations élevées. Par exemple, l'arnica, employée en externe en raison de ses propriétés anti-inflammatoires, peut être nocive lorsqu'elle est consommée en aval (Brima, 2017; Smith et al., 2021).

- Allergies et hypersensibilité : Il est possible d'avoir des réactions allergiques aux plantes médicinales, notamment chez les individus qui sont sensibles au pollen ou à des composés spécifiques. À titre d'exemple, les allergiques aux plantes de la famille des Astéracées (camomille par exemple) doivent éviter les produits issus de ces plantes (Lundh et al., 2006; Rahim et al., 2021).

III. Solanacées

1. Description des solanacées

Les Solanacées, également connues sous le nom de Solanaceae, constituent une famille de plantes faisant partie de l'ordre des Solanales. Elles se présentent sous diverses formes telles que des plantes herbacées, des arbres, des arbustes ou des lianes, et sont largement répandues dans les régions tropicales des deux hémisphères, avec une forte présence en Amérique du Sud et dans les zones tropicales, bien qu'elles soient moins nombreuses dans les régions tempérées. Cette famille englobe environ 147 genres et près de 2930 espèces (Olmstead, 2013).La plupart étant réputées pour leur toxicité en raison de la présence d'alcaloïdes de type tropanique et stéroïdique. Malgré leur potentiel toxique, de nombreuses plantes de cette famille sont largement utilisées en pharmacie, et certaines espèces sont même utilisées comme puissants stupéfiants, notamment dans les genres Nicotiana (tabac), Atropa (belladone) et Datura (pomme épineuse) (Zhang et al., 2023).

Solanacées, aiguilles, sont des plantes herbacées annuelles et présentent des fleurs régulières, corolle avec 5 pétales fusionnés, 5 étamines et ovaires avec 2 carpelles. Les feuilles sont alternes et simples, et les inflorescences sont généralement cimes bipolaires. Les Solanacées présentent une grande diversité d'espèces, origines géographiques, méthodes de production, organes utiles et modes de consommation (Romero et al., 2021; Sakah and Zhang, 2019).

2. Genre de *Solanum*

Dans la famille des Solanacées, le genre *Solanum* est l'un des plus importants et des plus vastes, comptant environ 1500 espèces, dont bon nombre contiennent plusieurs cultures économiquement importantes, notamment les pommes de terre (*S. tuberosum* L.), les aubergines (*S. melongena* L.) et le lulo ou naranjilla (*S. quitoense* Lam.) ; les plantes utilisées en horticulture comprennent les cerises d'hiver (*S. pseudocapsicum* L.) et la morelle faux jasmin (*S. jasminoides* Paxt.) ; les espèces cultivées à des fins médicinales comprennent *S. dulcamara* L. et *S. viarum* Dun., toutes deux utilisées comme sources de corticostéroïdes. D’une manière

générale, les espèces sont réparties dans le monde entier. On les trouve principalement dans les régions tropicales et tempérées chaudes, du niveau de la mer jusqu'à des altitudes dépassant 3500 mètres, principalement dans les centres de diversité de l'hémisphère sud, en particulier en Amérique du Sud. D'autres centres de spéciation se trouvent en Australie et en Afrique, avec relativement peu d'espèces et moins de diversification en Europe et en Asie. Le nom générique *Solanum* est généralement considéré comme dérivé du latin Solamen et fait référence aux effets calmants ou sédatifs associés à de nombreuses espèces (Gebhardt, 2016; Gürbüz Çolak et al., 2018; Yarmohammadi et al., 2021).

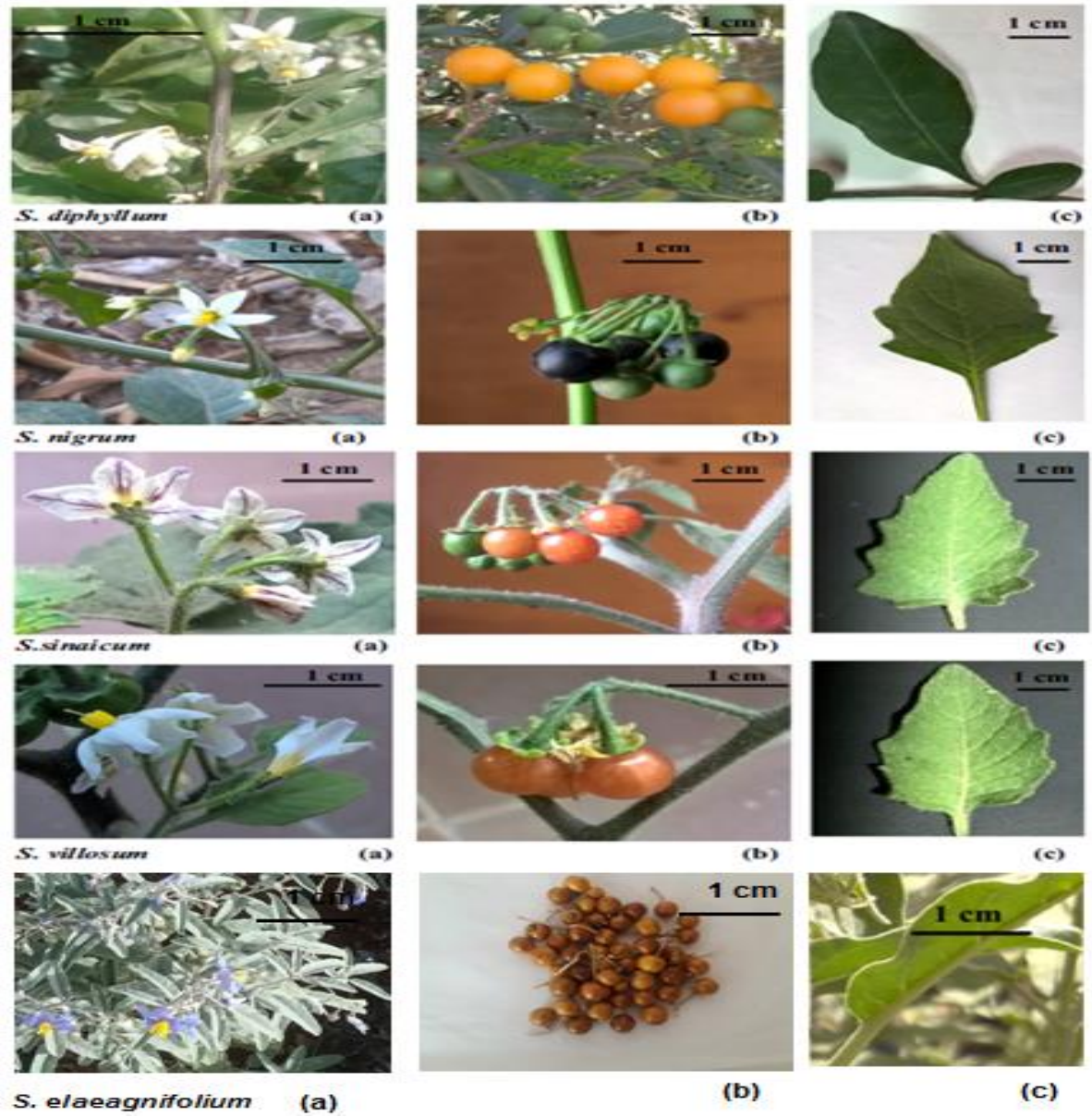


Figure 1. Photos représentatives de la diversité morphologique des espèces de *Solanum* au sein du sous-genre Solanum. (a) Fleurs, (b) Fruits et (c) Feuilles (modifiée par Mohammed Bouslamti) (Fawzi et Habeeb, 2016).

IV. *Solanum elaeagnifolium*

1. Description botanique

Solanum elaeagnifolium, est une plante vivace de la famille des Solanaceae qui peut être dangereuse pour les cultures. Cette plante herbacée peut mesurer plus de 60 cm de long en fonction des biotopes. Elles se distinguent par une grande diversité morphologique : Les racines peuvent atteindre une profondeur de 5 mètres et une longueur de 2 mètres, avec des bourgeons qui produisent des rhizomes (Uludag et al., 2016). Les tiges se dressent et se ramifient vers le haut, se transformant en lignes à la base. De temps en temps, on observe des épines fines de couleur brun-rougeâtre ou jaunâtre, mesurant entre 2 et 5 mm de long, qui se trouvent principalement en haut des tiges ou sur la nervure principale des feuilles (Taleb et al., 2007).

Les feuilles présentent une teinte argentée grâce à une couverture dense de poils, plus denses sur la partie inférieure, qui confèrent à la plante une teinte grisâtre. Les feuilles inférieures ont une longueur maximale de 15 cm, tandis que les feuilles supérieures sont plus petites, mesurant environ 6 à 10 cm de long et 1 à 2 cm de large. Les feuilles ont une forme lancéolée, alterne et ondulée, avec des marges arrondies ou tronquées à la base. Les feuilles sont transportées par un pétiole d'une longueur de 0,5 à 2 cm (Ben-Ghabrit et al., 2019).

La cime terminale de l'inflorescence contient de 1 à 5 fleurs. Les fleurs sont habituellement violettes, bleues ou rarement blanches, et mesurent environ 3,5 cm de large. Calice avec cinq sépales partiellement assemblés, Corolle avec cinq pétales assemblés. Les anthères jaunes de l'androcée sont isostémones. Les fleurs possèdent des deux sexes. Le pédoncule a une longueur de 0.5 à 1 cm ; le rachis floral a une longueur de 2-3 cm (El-Shaboury et al., 2021).

Les fruits : Les baies sont des fruits lisses et globuleux, d'un diamètre d'environ 1,5 cm. Elles sont vertes lorsqu'elles sont immatures, puis deviennent jaunes, orange et brillantes à maturité. Les Graines : d'un diamètre de 2,5 à 4 mètres, ronde, plate et lisse, d'une teinte brune claire à foncée et entourées de matériau mucilagineux (Ben-Ghabrit et al., 2019)**.**



(a)



(b)

Figure 2. Photographie originale de (a) la partie aérienne (b) grains et Fruits de *S. elaeagnifolium* (prise par Mohammed Bouslamti)

2. Position systématique

Selon Knapp (2007), l'espèce *S. elaeagnifolium* a été décrite en 1795 par le botaniste espagnol Antonio José Cavanilles. Cela signifie que Cavanilles a officiellement reconnu et nommé cette espèce pour la première fois dans la littérature botanique en 1795.*S. elaeagnifolium* Cav., communément appelée Morelle jaune, est également connue sous les noms anglais de Silverleaf Nightshade, ainsi que les noms vernaculaires Marocains de Chouka safra ou Chouika.

Range	Plantae
Sous Règne	Trachiobiontae
Embranchement	Spermatophytea
Sous embranchement	Angiospermes
Classe	Magnoliopsida (Dicotylédones)
Ordre	Solanales
Famille	Solanaceae
Genre	*Solanum*
Espèce	*Solanum elaeagnifolium* (Cavanilles, 1795)

3. Propriétés et utilisations de *S. elaeagnifolium*

Autrefois, *S. elaeagnifolium* était utilisé comme antiseptique pour les maux de dents, les problèmes gastro-intestinaux et les maux de gorge. Il a été utilisé pour traiter les morsures de serpent, les inflammations de l'oreille, les maux d'estomac et l'angine de poitrine (Chidambaram et al., 2022). *S. elaeagnifolium* offre une variété de bienfaits potentiels pour la santé humaine et peut être explorée dans divers contextes médicaux, agricoles et environnementaux pour ses multiples propriétés biologiques. Tout d'abord, elle présente des propriétés analgésiques, capables de soulager la douleur associée à diverses affections. De plus, ses propriétés anti-inflammatoires contribuent à réduire l'inflammation dans le corps, offrant ainsi un soulagement des symptômes des maladies inflammatoires. Grâce à ses puissantes propriétés antioxydantes, cette plante peut aider à protéger les cellules contre les dommages oxydatifs, prévenant ainsi diverses maladies (Bouslamti et al., 2022b, 2023b; Houda et al., 2014).

En outre, *S. elaeagnifolium* contient des composés insecticides et molluscicides, ce qui en fait un allié précieux dans la lutte contre les ravageurs agricoles tels que les insectes et les mollusques nuisibles. Elle agit également comme agent larvicide, contribuant ainsi au contrôle des vecteurs de maladies transmises par les insectes (Chebbac et al., 2023; Njeh et al., 2015).Sur le plan médical, cette plante possède des propriétés antimicrobiennes, inhibant la croissance des micro-organismes pathogènes tels que les bactéries, les champignons et les virus, ce qui en fait un potentiel traitement pour les infections (Bouslamti et al., 2022b, 2022a). Sur le plan thérapeutique, cette plante possède des propriétés antidiabétiques et anti-hyperlipidémies (Bouslamti et al., 2023b, 2023a).

Enfin, *S. elaeagnifolium* présente des propriétés chimio-préventives et anti-tumorales, offrant un potentiel dans la prévention du développement de certains types de cancer et dans le traitement des tumeurs existantes (Badawy et al., 2013; Hawas et al., 2013; Radwan et al., 2014).

4. Répartition climatique et géologique de Solanum elaeagnifolium

Solanum elaeagnifolium, ou morelle argentée, est une espèce originaire des régions subtropicales et tempérées chaudes des Amériques, s’étendant du sud-ouest des États-Unis au Mexique. Elle s'adapte à divers environnements climatiques, notamment les climats arides, semi-arides, méditerranéens et tropicaux secs, et tolère des températures élevées (> 40 °C) ainsi que des précipitations faibles (200-500 mm/an). Sur le plan géologique, cette plante préfère les sols légers, bien drainés, souvent sablonneux ou limoneux, et s'épanouit dans des terrains pauvres en nutriments, alcalins ou salins. On la retrouve fréquemment dans les plaines, les zones côtières, les terres agricoles abandonnées et les bords de routes, particulièrement dans les zones perturbées ou marginales. Introduite dans plusieurs régions du monde, notamment en Europe, en Afrique du Nord (dont le Maroc), en Australie et en Asie du Sud, elle est souvent considérée comme une espèce invasive (Balah et al., 2022; Ben-Ghabrit et al., 2019; Brunel, 2011).

5. Composition chimique

S. elaeagnifolium a montré plusieurs activités biologiques, leurs activités biologiques sont dues à leur composition phytochimique, le tableau 1 montre la composition phytochimique de cette plante :

Tableau 1. Composition phytochimique de *S. elaeagnifolium*

Catégories	Composés phytochimiques
Phytostérols	γ-sitostérol (5,36%), Campestérol (3,720%) et Stigmasta-5,24(28)-dién-3-ol (2,25%) (Badawy et al., 2013).
	β-sitostérol, β-sitostérol-3-O-β-D-glucoside, campestérol, stigmastérol, Δ-5-avénastérol, petites quantités de cholestérol, Δ-7-stigmasténol, et clérostérol, Δ-5-24 stigmastadiénol (Feki et al., 2014).
Hydrocarbures	heptacosane (7,96%), n-octacosane (2,90%) et nonadécane (1,02%), et le squalène (1,59%) (Feki et al., 2014).
Acides gras	Acide linoléique (6,27%), acide oléique (5,66%), et acide palmitique (5,16%) (Badawy et al., 2013).
Flavonoïdes et xanthones	Acide chlorogénique, kaempférol βD-(6”-O-cis-cinnamoyl glucoside), coumaroyl glucoside, mangiférine, kaempférol, acide coumaroyl-quince, acides dicaffeoylquiniques, Quercétine, rutine, 2-(2-hydroxyphénoxy)-368-trihydroxy-4H-chromén-4-one,et mangiférine (Al-hamaideh et al., 2020; Bouslamti et al., 2023b; Hawas et al., 2013).
Alcaloïdes	Solasodine, solasonine (Al-Sinani et al., 2015; Njeh et al., 2015).

Chapitre 2 : Métabolites secondaires

I. Généralité

Les plantes sont essentielles à la recherche pharmacologique et au développement de médicaments, non seulement lorsque des substances bioactives sont utilisées directement comme agents thérapeutiques, mais aussi comme matières premières pour la production de médicaments ou comme modèles de molécules pharmacologiques actives. Les métabolites secondaires diffèrent selon l'espèce végétale. Les métabolites primaires sont des molécules organiques produites par les plantes qui jouent un rôle primordial dans la croissance, la photosynthèse et la reproduction.

Le terme «métabolite secondaire», qui a probablement été introduit par *Albrecht Kossel* en 1891, est utilisé pour décrire une vaste gamme de composés chimiques dans les plantes, qui sont responsables des fonctions périphériques indirectement essentielles à la vie des plantes. Telles que la communication intercellulaire, la défense, la régulation des cycles catalytiques. Les plantes se sont adaptées à leur environnement en développant tout un arsenal de molécules ayant des propriétés physico-chimiques intéressantes. Si ces molécules actives sont très utiles aux plantes, elles sont souvent utilisées par l'homme pour des applications dans les domaines de la pharmaceutique, la cosmétique, de l'agrochimie. Les métabolites secondaires sont impliqués dans le processus de survie de l'espèce végétale. On estime à plusieurs centaines de milliers les métabolites secondaires, de structure et de fonction très diverse. Plusieurs critères ont été pris en compte pour classer les métabolites secondaires, notamment la structure chimique, la composition, la solubilité et la voie de biosynthèse.

I. Phénols

Toutes les plantes produisent des polyphénols qui sont des métabolites secondaires. Ils se trouvent dans les vacuoles tissulaires. Ils jouent un rôle dans les réactions de défense contre différents stress biologiques ou abiotiques (comme les pathogènes, les rayons UV, etc.) et jouent un rôle dans la qualité gustative des aliments végétaux (couleur, astringence, arôme, amertume). Ils se répartissent de manière qualitative et quantitative dans la plante en fonction des espèces, des organes, des tissus ou des différents stades de construction. La structure de ces produits est marquée par la présence de groupes phénoliques (une ou plusieurs fonctions hydroxyle sur un cycle benzénique).

Les composés phénoliques présents dans les plantes consommées par l'homme sont répartis en plus de 8000 familles en fonction de la nature de leur structure carbonée (Dai and Mumper, 2010a; Pandey and Rizvi, 2009a).

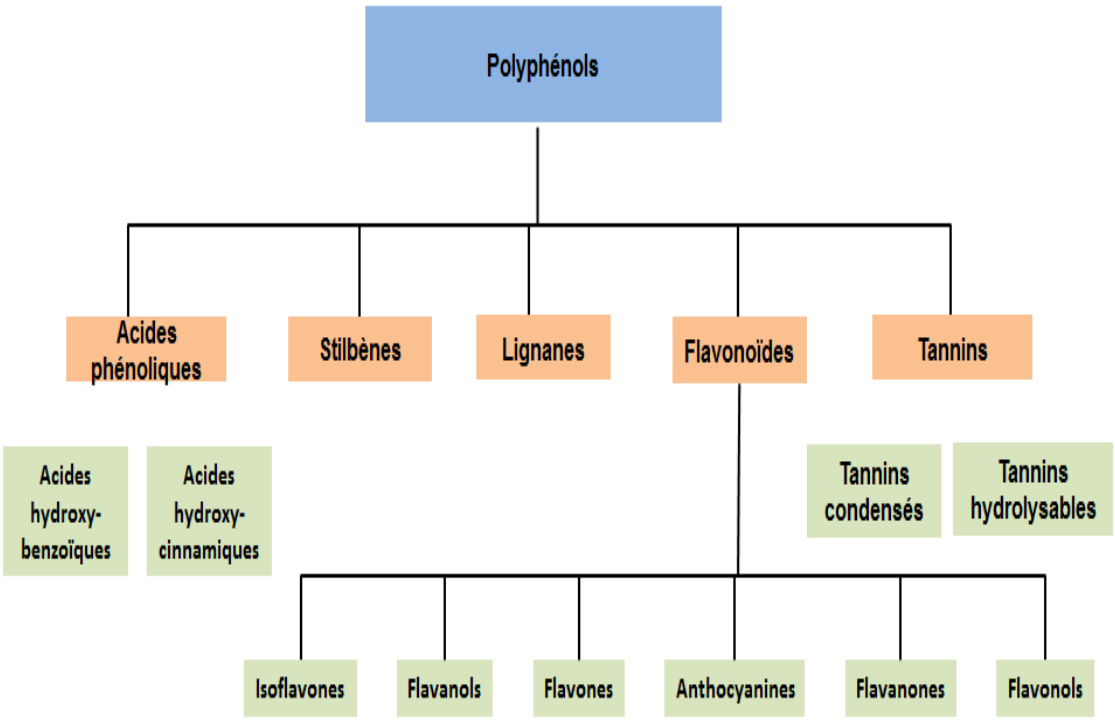


Figure 3. Classification des polyphénols

1. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont perçus comme des pigments quasiment universels présents dans les plantes. Ils contribuent à la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. Les polyphénols présents dans notre alimentation sont les plus nombreux et plus de 4000 composés ont été découverts. Ils se trouvent surtout dans l'épiderme des feuilles et dans la peau des fruits. Ils partagent la structure C6-C3-C6. Un hétérocycle oxygéné (C) est constitué d'une chaîne de 3 carbones qui relie deux cycles aromatiques (A et B). La structure de l'hétérocycle C subdivise les flavonoïdes en sous-classes. Les composés les plus courants sont les 4-oxoflavonoïdes (flavones, isoflavones, flavonols et flavanones, flavanols) et les proanthocyanidines (tannins condensés), les anthocyanidines et des composés plus rares, les chalcones et les dihydrochalcones. De nombreux composés sont présents dans chaque sous-classe en fonction des substitutions des cycles aromatiques. La majorité des flavonoïdes sont glycosylés, ce qui

accroît leur capacité à se dissoudre dans l'eau (Mutha et al., 2021; Perez-Vizcaino and Fraga, 2018).

2. Tanins

Les tanins sont des phénols solubles en eau avec un poids moléculaire de 500 à 3000 daltons et qui, en plus des propriétés habituelles des phénols, ont la capacité de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et les protéines. Chez les plantes supérieures, on distingue généralement deux groupes en fonction de différences structurales : les tanins hydrolysables et les tanins non hydrolysables.Ils sont formés d'un glucide sur lequel est estérifié l'acide gallique ou l'un de ses dérivés (acide ellagique, acide m-digallique). C'est pourquoi ils sont parfois appelés pyrogalliques et ellagitanins. On peut facilement les hydrolyser en utilisant des méthodes chimiques ou enzymatiques. La présence des gallotanins et des ellagitannins est typique des angiospermes dicotylédones.

La polymérisation de molécules de flavanes élémentaires (flavanes ol-3, flavane ol-4, flavanediol -3,4) donne naissance aux tanins condensés ou proanthocyanidols. On les désigne aussi sous le nom de tanins « catéchiques ». On a isolé ou découvert les proanthocyanidols dans tous les groupes de plantes, y compris les gymnospermes et les fougères(Enwa, 2013; Hossain et al., 2020; Smeriglio et al., 2016).

3. Stilbènes

Les stilbènes sont une classe de phénylpropanoïdes à squelette en 1,2 diphényléthylène. La majorité des stilbènes végétaux sont constitués de transresvératrol. Les stilbènes sont des agents naturels antifongiques, antiviraux, antibactériens, antifongiques et antiviraux. Ils ont été prouvés pour avoir des effets anti-inflammatoires, des propriétés agonistes des récepteurs d'œstrogènes et des effets sur la prolifération cellulaire, les voies de signalisation cellulaire et l'apoptose.

4. Saponines

Les saponines, glycosides couramment présents dans les plantes, constituent un ensemble diversifié de molécules incluant un aglycone triterpénoïde ou stéroïdien comportant une ou plusieurs chaînes sucriques. Les propriétés chimiopréventives et chimiothérapeutiques des saponines ont permis la production de médicaments contre le cancer à diverses étapes d'évolution. Les maladies cérébrovasculaires et cardiovasculaires comme l'hypertension et les maladies coronariennes, la prophylaxie et la démence, ainsi que les dommages liés aux

rayonnements UV comme la cataracte, l'ulcère gastrique, la gastrite et l'ulcère duodénal ont toutes tous reçu un traitement par des médicaments contenant des saponines ou des extraits de végétaux (Romero et al., 2021; Timilsena et al., 2023; Tomimatsu and Horie, 2005).

5. Polyphénols dans les plantes : Localisation et intérêt

Les phénoliques sont principalement présents dans les cellules et les parois, les polyphénols étant principalement liés aux sucres ou aux acides organiques afin d'améliorer leur solubilité et de diminuer leur toxicité. Ils sont aussi synthétisés dans le cytosol et certaines enzymes participent à la production de phénylpropanols. Les polyphénols sont localisés dans la plante en fonction de leur fonction et peuvent être propres à la plante. La coloration de la peau et l'organoleptique sont influencées par eux, et ils peuvent également avoir un impact sur le métabolisme des plantes et leurs interactions avec leur environnement biologique et physique (Pandey and Rizvi, 2009b; Zagoskina et al., 2023).

II. Intérêts thérapeutiques des polyphénols

Les composés phénoliques sont principalement présents dans les cellules et les parois. Les polyphénols sont des composés naturels présents dans de nombreux aliments tels que les fruits et les légumes. Ces substances agissent comme des antioxydants puissants en capturant les radicaux libres, qui sont des molécules instables pouvant endommager les cellules. De plus, les polyphénols stimulent la production d'autres antioxydants dans l'organisme, contribuant ainsi à renforcer le système de défense contre le stress oxydatif. Les radicaux sanguins, également connus sous le nom de mauvais radicaux, sont des molécules instables qui peuvent causer des dommages aux cellules saines de l'organisme. Ces radicaux sont contrôlés par divers mécanismes physiologiques pour favoriser une circulation sanguine optimale, coordonner l'activité du système immunitaire avec le cerveau et réguler la communication cellulaire. Ils ont également un impact sur les transporteurs de lipides présents dans la circulation sanguine, ce qui a pour conséquence d'entraver la formation de LDL oxydatifs. Les polyphénols, qui sont des composés naturels présents dans de nombreux aliments tels que les fruits, les légumes et le thé, sont reconnus pour leurs multiples bienfaits sur la santé. En effet, ces substances ont démontré leur efficacité dans la lutte contre l'inflammation, en aidant à réduire les processus inflammatoires dans le corps. De plus, les polyphénols contribuent à renforcer les cheveux en diminuant leur fragilité, ce qui peut notamment prévenir la chute des cheveux. Leur action bénéfique s'étend également à la régulation de la glycémie, ce qui en fait des alliés précieux dans la prévention et la gestion du diabète. Enfin, les polyphénols sont réputés pour protéger la

peau contre les effets néfastes des rayons UV, agissant comme un bouclier naturel pour prévenir les dommages causés par l'exposition au soleil (Pandey and Rizvi, 2009b; Zagoskina et al., 2023).

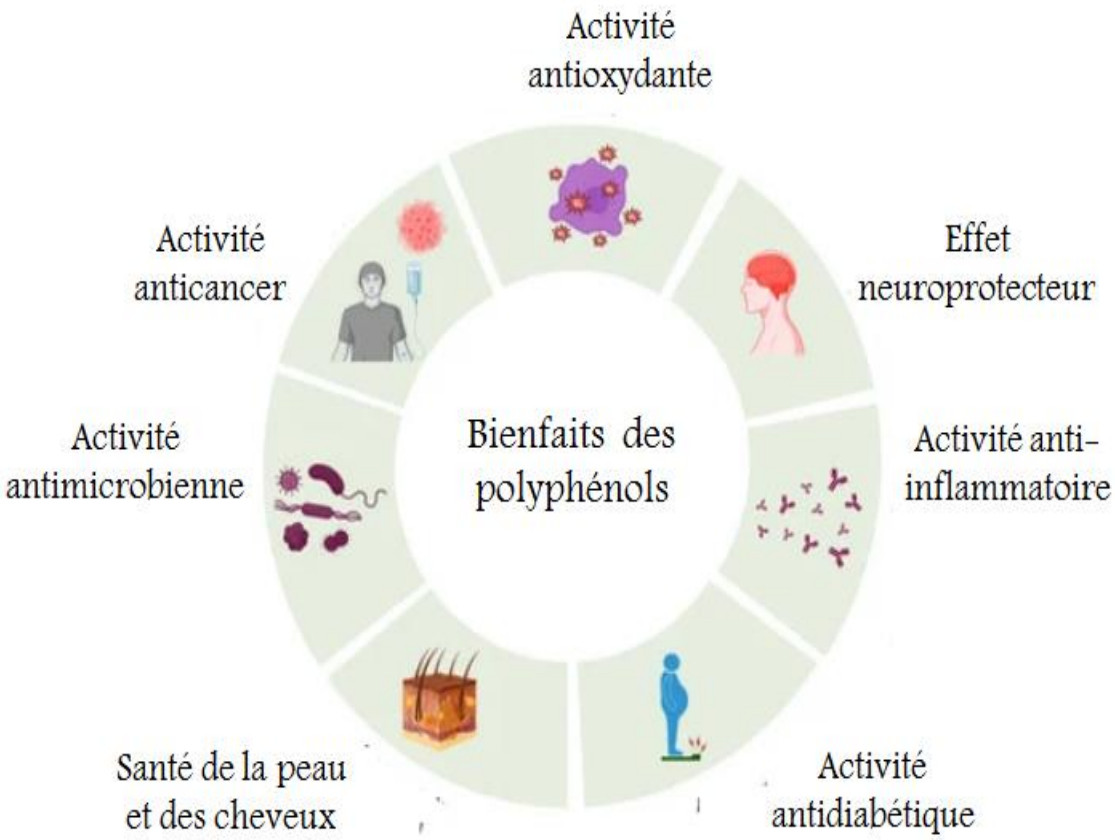


Figure 4. Les bienfaits des polyphénols des Feuilles (Modifiée par Mohammed Bouslamti) (Bolat et al., 2024)

1. Polyphénols et cancer

On a découvert que les polyphénols, ont le potentiel de prévenir le cancer. Des études ont montré que les polyphénols peuvent être utilisés comme agents de prévention du cancer. En effet, des recherches récentes ont montré que les polyphénols ont un impact significatif sur trois types de cancer. Des études récentes ont également exploré les propriétés anticancéreuses du curcuma, du resvératrol et de l'EGCG, ainsi que les propriétés inhibitrices du thé vert et du thé noir (Bhosale et al., 2020; Yemmen et al., 2017).

2. Polyphénols et maladies cardiovasculaires

La recherche montre une relation inverse entre la consommation de polyphénols et le risque de maladie cardiovasculaire. Les polyphénols empêchent la libération de lipoprotéines de faible densité (LDL) dans le sang, ce qui favorise l'athérosclérose et l'occlusion des plaques. La consommation de flavonoïdes présents dans les fruits et légumes réduit également le risque de maladie cardiovasculaire. Certains polyphénols purifiés, comme le resvératrol, la berbérine et la naringène, ont des effets positifs sur la dyslipidémie chez l'homme et l'animal (Hedayati et al., 2023; Khurana et al., 2013).

3. Polyphénols et inflammation

L'inflammation est principalement causée par une agression et est régulée avec précision pour réduire les dommages potentiels aux structures de l'organisme. Cependant, une régulation incorrecte peut conduire à une inflammation chronique, qui est liée à la plupart des maladies chroniques telles que l'obésité, le diabète de type II, les maladies cardiovasculaires et le cancer. On a constaté que les polyphénols diminuent les signaux d'inflammation et affectent de multiples cibles moléculaires. Ils modulent également les voies de signalisation de l'inflammation. Les flavonoïdes, en particulier les flavonols, peuvent prévenir les douleurs musculaires en accélérant la réparation des tissus au niveau moléculaire (Krawczyk et al., 2023; Zhang et al., 2018).

4. Polyphénols et maladies neuro-dégénératives

Les maladies neuro-dégénératives telles que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer affectent de plus en plus la santé du cerveau en raison de l'augmentation de leur prévalence liée à l'âge. Des facteurs tels que la neuro-inflammation, l'augmentation du stress oxydatif et la libération d'antioxydants endogènes contribuent à ces maladies. La consommation de flavonoïdes dans les aliments et les boissons a été associée à une réduction de 50 % du risque de démence, du déclin cognitif avec l'âge, de l'apparition retardée de la maladie d'Alzheimer et du développement de la maladie de Parkinson. Les flavonoïdes peuvent préserver les neurones, améliorer leur fonctionnement ou favoriser leur régénération. Cependant, les flavonoïdes contenus dans ces aliments ne sont pas suffisamment antioxydants pour expliquer leurs effets bénéfiques sur le cerveau (Arias-Sánchez et al., 2023; García-Aguilar et al., 2021; Grabska-Kobyłecka et al., 2023; Mutha et al., 2021; Pandey and Rizvi, 2009b; Uttara et al., 2009).

III. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont un ensemble de composés chimiques naturels constitués par des bactéries, des champignons, des plantes et des animaux et extraits bruts de ces organismes. Les alcaloïdes présents chez les plantes présentent différentes structures et un goût légèrement amer. Jusqu'à présent, environ 12 000 alcaloïdes ont été identifiés dans 14 à 20 % des plantes. Les alcaloïdes sont donc relativement nombreux dans l'environnement. Ces groupes sont structurellement classés en trois catégories : alcaloïdes, pseudoalcaloïdes et protoalcaloïdes. Les caractéristiques biologiques de chaque groupe d'alcaloïdes sont représentatives ; donc, la complexité du squelette a un impact sur leurs bioactivités (Heinrich et al., 2021; Kumar, 2021; Sakah and Zhang, 2019)

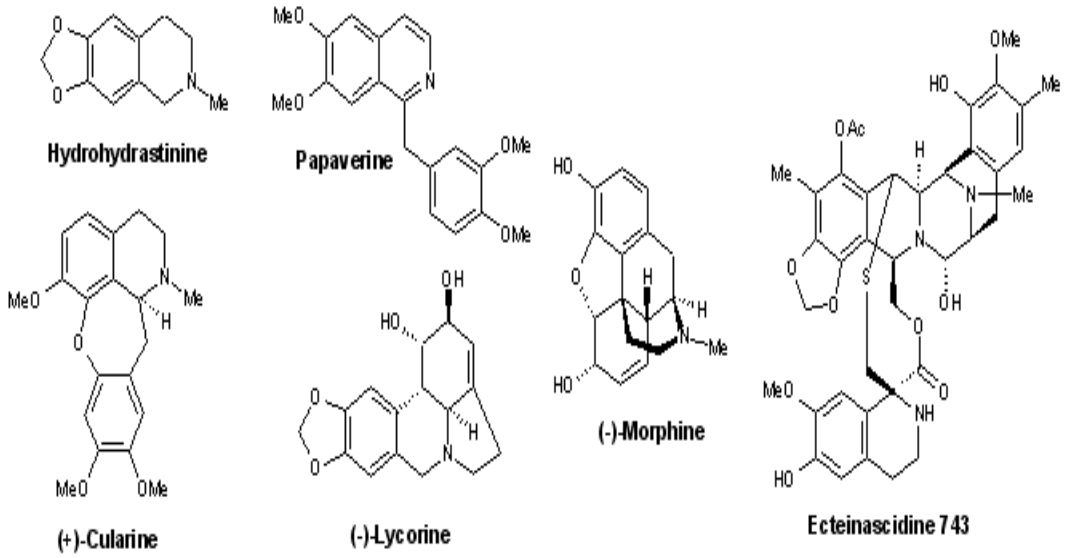


Figure 5. Quelques alcaloïdes physiologiquement actifs (Afshari Babazad and Zandavar, 2023)

IV. Terpènes

Dans les plantes, les terpènes forment un ensemble varié de métabolites secondaires, comprenant plus de 40 000 composés différents. On classe les terpènes en fonction du nombre d'unités isoprènes qu'ils renferment. Les terpènes sont des ensembles de molécules volatiles odorantes présentes dans les fleurs et les fruits de diverses plantes, telles que la menthe, le citron, le gingembre, l'eucalyptus et le grand basilic. Ils exercent différents rôles biologiques et participent au métabolisme des végétaux. Les terpènes sont des pigments utilisés pour la photosynthèse, des transporteurs d'électrons et des régulateurs de croissance des plantes. Ils sont présents dans les membranes cellulaires et jouent un rôle dans la glycosylation des

protéines dans le métabolisme central (Dasgupta, 2023; Guimarães et al., 2019; Hadjimbei et al., 2014; Ku and Lin, 2013; Mukhtar et al., 2020).

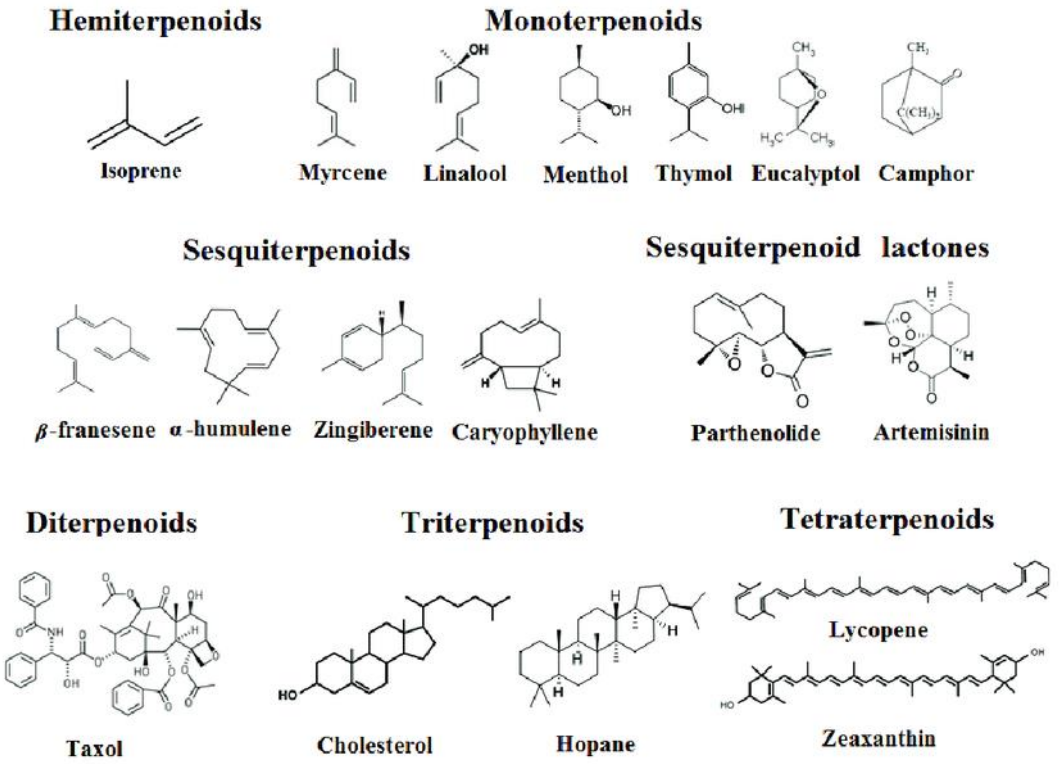


Figure 6. Quelques Terpènes physiologiquement actifs (Afshari Babazad and Zandavar, 2023)

Chapitre 3 : Activités biologiques étudiées

I. Stress oxydatif et antioxydants

1. Stress oxydatif

Lorsque l'équilibre métabolique cellulaire est altéré, le stress oxydatif se manifeste par une surcharge du système de défense antioxydant. Une augmentation de la production d'oxydants, une diminution des défenses antioxydantes ou les deux peuvent être à l'origine de cette perturbation. Ce déséquilibre peut être causé par différentes raisons, telles qu'une surproduction endogène d'agents pro-oxydants liée à l'inflammation, des carences nutritionnelles en antioxydants ou une exposition à des facteurs pro-oxydants dans l'environnement (Uttara et al., 2009; Vona et al., 2021). La présence d'espèces réactives de l'oxygène provoque des dommages cellulaires et tissulaires souvent irréversibles, principalement sur les protéines, les lipides et l'ADN. L'équilibre dynamique entre la production d'oxydants et leur neutralisation par les systèmes de protection est perturbé dans les systèmes biologiques, ce qui entraîne un état de stress oxydant. De nombreuses espèces réactives de l'oxygène ont été reconnues comme ayant un impact important sur le développement et/ou la progression de différentes maladies telles que l'athérosclérose, l'inflammation, le cancer et les maladies cardiovasculaires (Juan et al., 2021; Sharma et al., 2012).

Les réactions d'oxydation et de réduction dans les organismes, appelées réactions redox, sont à l'origine de nombreux processus biochimiques. Un agent réducteur, également appelé pro-oxydant, est un composé qui peut accueillir des électrons. Les oxydants produits par des processus physiologiques comme la respiration mitochondriale et par des conditions pathologiques comme l'inflammation, le métabolisme de composés étrangers et les radiations sont toujours présents dans les cellules. Le stress oxydatif a un impact important sur la progression de différents problèmes de santé. Dans des adipocytes isolés, des études ont montré que le peroxyde d'hydrogène pouvait reproduire les effets de l'insuline, comme l'inhibition de la lipolyse, l'activation du transport du glucose et de son oxydation. On peut observer ces effets grâce à la voie de signalisation de l'insuline, qui entraîne l'activation de la phosphorylation. En outre, il y a une corrélation entre le stress oxydatif et l'obésité, ces dernières étant perçues comme un état inflammatoire marqué par une augmentation du stress oxydatif systémique (Poljsak, 2011; Tretter et al., 2021).

2. Radicaux libres

Les espèces radicalaires qui peuvent se former dans les cellules sont limitées à un groupe restreint de composés radicalaires qui ont un rôle physiologique particulier, appelés radicaux primaires. On appelle les autres radicaux libres des radicaux secondaires (Lobo et al., 2010).

On peut définir un radical libre comme une molécule qui contient un ou plusieurs électrons isolés. Cette molécule présente une grande instabilité et réagit rapidement avec d'autres éléments, cherchant à contenir l'électron requis pour obtenir sa stabilité. Au début d'une réaction en chaîne, un radical libre attaque la molécule stable la plus proche et lui arrache son électron. Le radical libre se transforme alors en une molécule attaquée (Martemucci et al., 2022).

3. Antioxydants

Les antioxydants sont des composés qui réagissent à l'existence d'oxydes et d'autres substances, qui, en agissant avec des donneurs d'hydrogène en présence d'un radical hydroperoxyls, interrompent le processus de formation des peroxydes. Dans l'industrie alimentaire, les antioxydants sont principalement produits à partir de composés synthétiques tels que l'hydroquinone, le pyrogallol, les acides galliques et le gallate, qui sont ajoutés aux huiles. Ils sont aussi présents naturellement dans les huiles végétales, telles que la vitamine E, les polyphénols d'olive et de chêne, les flavonoïdes et certaines huiles essentielles. Cependant, les antioxydants peuvent être définis comme toutes les substances qui peuvent entraver la production, empêcher l'expansion ou neutraliser les espèces réactives de l'oxygène. Il est possible de rendre les produits finis non radicaux, de stopper la réaction en chaîne de peroxydation, de réagir rapidement avec un acide gras non radicalaire avant qu'il ne puisse réagir avec un autre acide gras ou d'absorber l'énergie excessive de l'oxygène singulet ajouté. Transformer cela en une charge thermique (Alavi and Sharif, 2018; Lourenço et al., 2019).

3.1. Antioxydants endogènes (enzymatiques)

Les enzymes antioxydantes de l'organisme humain sont principalement composées de trois enzymes : la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase (GPX). Ces enzymes, aussi connues sous le nom de protéines antioxydantes, sont fabriquées par notre corps en utilisant certains minéraux. Elles sont toujours présentes dans le corps, mais leur concentration peut fluctuer avec l'âge (Lei and Vatamaniuk, 2011).

3.2. Antioxydants exogènes (non enzymatiques)

Les antioxydants exogènes sont couramment employés dans l'alimentation en tant qu'additifs, car ils permettent de prévenir le rancissement. Toutefois, leur sécurité fait l'objet de débats importants, car ils engendrent un besoin de recherche en tant que substituts issus de sources naturelles pour les antioxydants nutritifs. De nombreuses substances ont été suggérées comme ayant un effet antioxydant *in vivo*. Il s'agit notamment de la vitamine E, de l'acide ascorbique, du carotène, des flavonoïdes et des composés phénoliques qui les composent. Ces éléments ont la capacité de stabiliser les membranes en réduisant leur perméabilité et de fixer les acides gras libres (Traber, 2007; World Health Organization, 2004).

4. Mécanismes d'action des antioxydants

En principe, l'action des antioxydants repose sur un mécanisme de réaction d'oxydoréduction. On observe fréquemment des réactions d'oxydoréduction dans notre vie quotidienne. Dans notre corps, lors de l'émergence de différentes réactions physiologiques, des radicaux libres sont également produites en tant que sous-produits inévitables susceptibles de nuire à nos cellules. De nombreuses voies produisent des radicaux libres qui passent de l'initiation à la fin de la chaîne grâce à l'action des antioxydants. Les dommages oxydatifs sont limités par la neutralisation des radicaux libres, des ROS ou des RNS, qui peuvent se faire de différentes façons, telles que le piégeage direct des radicaux libres, l'activation des enzymes antioxydantes, la chélation des catalyseurs métalliques et l'inhibition des oxydases. Au plan moléculaire, les opérations sont réalisées à l'aide de cinq mécanismes antioxydants connus qui peuvent servir de fondement à différentes théories de transfert électron-proton qui utilisent des opérateurs thermodynamiques pour décrire les réactions antioxydantes (Alavi and Sharif, 2018; Sundaram Sanjay and Shukla, 2021).

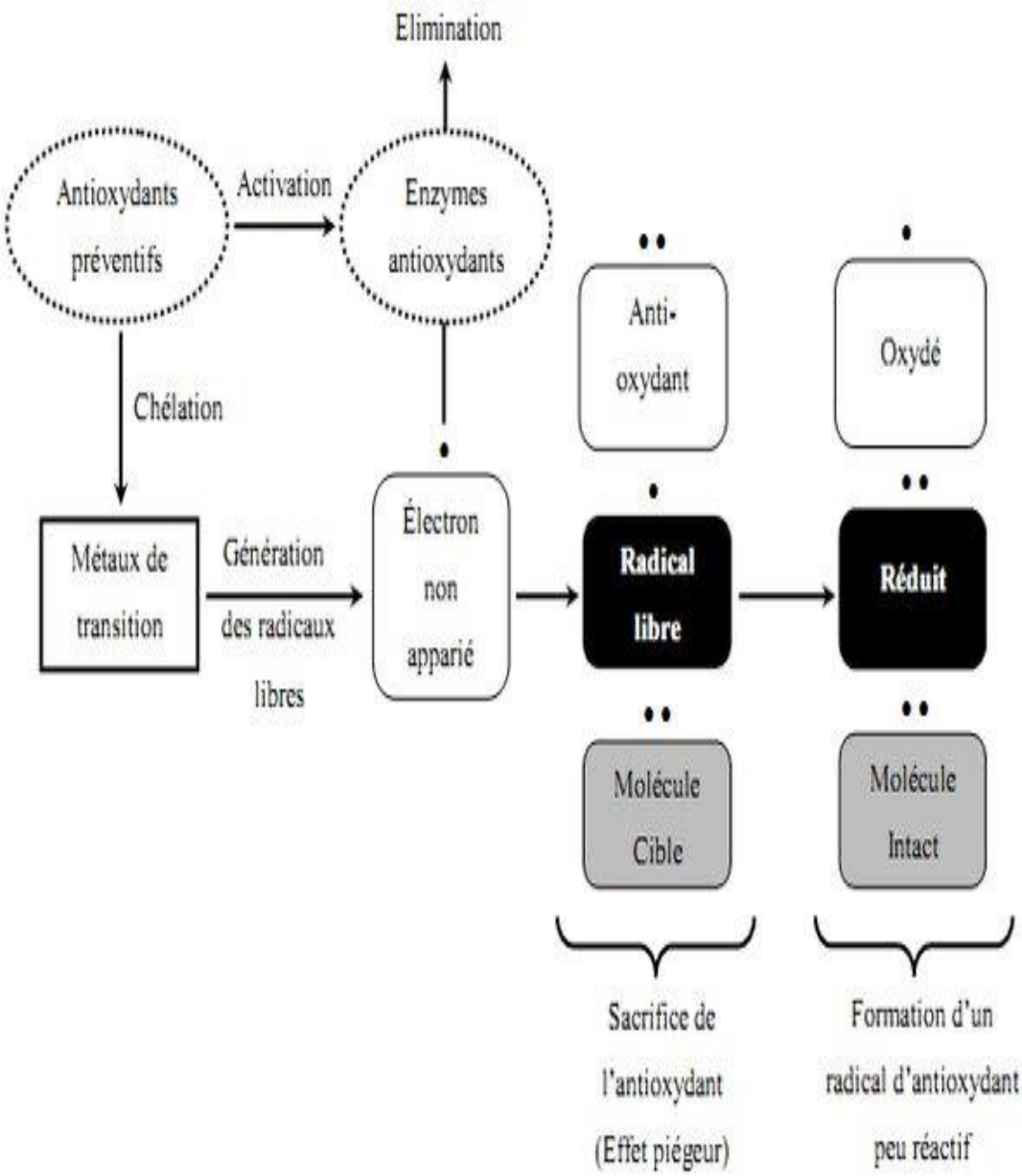


Figure 7. Mécanismes d'action des antioxydants (Kalam et al., 2011)

II. Activité antimicrobienne

1. Antibiotiques

Un antibiotique est un produit biologique qui a la capacité de tuer les bactéries sensibles (antibiotique bactéricide) ou de les empêcher de se développer (antibiotique bactériostatique). Un antibiotique a un spectre d'action qui varie en fonction de son efficacité contre différents micro-organismes : plus il en cible, plus son champ d'action est étendu. Malgré la production fréquente d'antibiotiques par des micro-organismes, certains sont fabriqués de manière

synthétique. En outre, les antibiotiques naturels peuvent subir des modifications chimiques afin de devenir semi-synthétiques (Choramo, 2022; El-Sayed et al., 2019).

2. Cibles des antibiotiques

Les antibiotiques ont pour objectif de cibler des éléments essentiels des fonctions physiologiques ou métaboliques des bactéries. Les antibiotiques ont la capacité d'attaquer la paroi des bactéries ou d'inhiber la production de protéines, ce qui retarde progressivement la croissance des bactéries jusqu'à la mort cellulaire. Ils peuvent aussi entraver la production de matériel génétique (ADN et ARN) et perturber les processus de synthèse de l'ADN. Les antibiotiques ont une structure complexe et une diversité de groupements fonctionnels qui leur permettent d'interagir de manière spécifique avec leurs cibles bactériennes. En partie, cette particularité est responsable de l'ajustement des bactéries et de la sélection de celles qui résistent aux antibiotiques (Brüssow, 2024; Liu and Breukink, 2016).

3. Résistance des bactéries aux antibiotiques

Aujourd'hui, la résistance bactérienne affecte toutes les familles d'antibiotiques. Cette résistance est acquise par les bactéries en intégrant un facteur de résistance dans leurs gènes, ce qui leur permet de se protéger contre l'exposition aux antibiotiques. Cette résistance est facilement transmissible à d'autres espèces bactériennes par des fragments de chromosome. Cela se traduit par une amélioration de la vitesse d'absorption ou d'évacuation de l'antibiotique par la cellule, ce qui réduit la concentration et la durée de la présence de l'antibiotique dans la cellule, ou par la production d'enzymes qui neutralisent l'antibiotique (Nair et al., 2024; Ombašić, 2024).

3.1. Résistance naturelle

La résistance naturelle désigne la capacité de tous les organismes d'une espèce à résister à une famille d'antibiotiques. On peut expliquer cette résistance par des éléments structurels de la paroi cellulaire, qui empêchent les antibiotiques de pénétrer dans leur cible, ou l'absence de cible réelle. La résistance naturelle aux antibiotiques hydrophobes est présente chez les bacilles Gram négatifs, par exemple, car ils rencontrent des difficultés à traverser la membrane externe de leur paroi. De plus, la résistance naturelle des mycoplasmes (bactéries Gram positifs) aux β-lactames est due à leur inhibition de la production de peptidoglycane (Alekshun and Levy, 2007).

3.2. Résistance acquise

Lorsqu'une espèce bactérienne, généralement sensible à un antibiotique, développe des souches résistantes, on parle de résistance acquise. Il est possible que cette résistance soit due à l'acquisition de gènes provenant d'une autre bactérie ou par mutation (Alekshun and Levy, 2007). Les gènes de résistance peuvent être transférés au sein de la même espèce bactérienne ou entre différentes espèces, comme les souches de *Staphylococcus aureus* qui sont résistantes à la vancomycine. Cette résistance a été acquise grâce à un transfert plasmidique de l'opéron vanA, qui a été transmis par conjugaison avec *Enterococcus faecalis* (Noble et al., 1992).

4. Mécanismes de la résistance bactérienne

Différents mécanismes ont été développés par les bactéries afin de se protéger contre l'action des antibiotiques, que ce soit par la production d'enzymes qui neutralisent les antibiotiques, la modification des cibles de ces derniers ou encore la diminution de leurs concentrations intracellulaire.

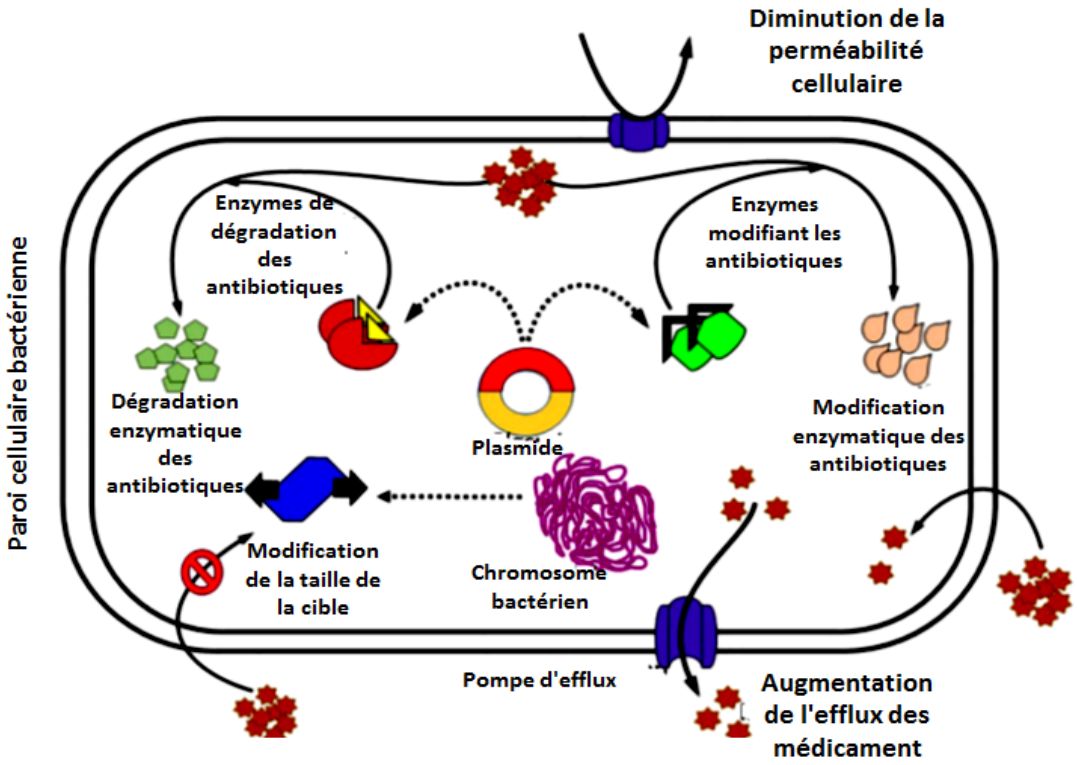


Figure 8. Mécanismes moléculaires des bactéries résistantes aux antibiotiques (Modifiée par Mohammed Bouslamti) (Khameneh et al., 2021)

4.1. Modification de l’antibiotique

Des enzymes, telles que les chloramphénicols acétyle-transférases, les enzymes modifiant les aminoglycosides et les bêta-lactamases, ont la capacité d'influencer les antibiotiques. D'une manière générale, ces enzymes développent une grande résistance aux antibiotiques contre lesquels elles agissent (Kaur et al., 2024). Par exemple, *Escherichia coli* résiste à l’ampicilline grâce à l'expression de la β-lactamase TEM-1, augmentant la concentration minimale inhibitrice (CMI) de cet antibiotique (Sahni et al., 2019).

4.2. Modification de la cible

La modification de la cible réduit ou élimine l'affinité de l’antibiotique pour sa cible en générant de nouvelles molécules cibles structurellement distinctes de celles ayant une affinité pour l'antibiotique (Ombašić, 2024). À titre d'exemple, les bactéries Gram positif peuvent développer une résistance aux β-lactames en modifiant les PBPs (protéines de liaison à la pénicilline), ce qui réduit leur affinité pour ces antibiotiques. D'autres exemples sont la résistance aux glycopeptides par altération des précurseurs de la paroi cellulaire, la résistance aux fluoroquinolones par mutation de la topoisomérase IV et de l'ADN, et la résistance à la rifampicine par mutations de l'ARN polymérase(Collins et al., 2024).

4.3. Accessibilité réduite de la cible

Afin de s'avérer efficace, un antibiotique doit être efficace sur sa cible. Les obstacles qui ne permettent pas l'accès à la cible sont un moyen de résistance. L'antibiotique doit traverser une membrane externe des bactéries Gram négatif, par exemple, avant d'atteindre la membrane cytoplasmique. En diminuant les porines, on peut développer une résistance à certains antibiotiques. Cette protection est souvent liée à la synthèse d'une β-lactamase afin d'obtenir une forte résistance aux β-lactames (Bouyahya et al., 2017). De plus, il est possible que des obstacles d'entrée se trouvent également au niveau de la membrane cytoplasmique. À titre d'exemple, le passage des aminoglycosides à travers la membrane cytoplasmique est un processus qui nécessite de l'oxygène, ce qui laisse ces antibiotiques inactifs dans un environnement anaérobie (Sahni et al., 2019).

4.4. Réduction des concentrations intracellulaires d’antibiotique

Ce processus est le résultat d'une imperméabilité membranaire et/ou d'une exportation active par des transporteurs membranaires connus sous le nom de pompes d'efflux. Ces pompes peuvent être spécifiques à une famille d'antibiotiques ou favoriser une résistance bactérienne

globale. Elles opèrent grâce à l'énergie générée par l'hydrolyse de l'ATP ou par la dissipation d'un gradient de protons ou d'ions sodium (Sreekantan et al., 2022).

5. Lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques

Les bactéries deviennent de plus en plus résistantes aux antibiotiques et les effets secondaires liés à ces agents antibactériens incitent les chercheurs à élaborer de nouveaux composés antibactériens novateurs. Les plantes médicinales et aromatiques, en particulier les huiles essentielles, constituent une source prometteuse de produits qui peuvent atténuer les mécanismes de résistance aux antibiotiques. Divers mécanismes sont utilisés pour agir sur ces composés végétaux (Bouyahya et al., 2017). Ces mécanismes sont présentés dans la figure 5.

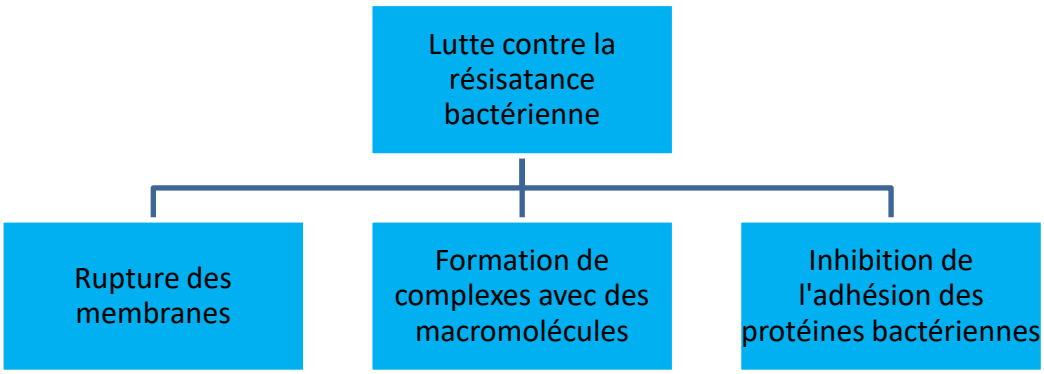


Figure 9. Lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques

En outre, les plantes médicinales fournissent des composés qui, sans avoir un effet direct sur les bactéries, peuvent augmenter ou restaurer l'efficacité des antibiotiques en inhibant les mécanismes de résistance. Le tableau 2 illustre certains composés phytochimiques et leurs mécanismes de lutte contre la résistance bactérienne.

Tableau 2. Composés antimicrobiens d'origine végétale et leurs mécanismes d'action

Classe	Sous-classe	Exemple	Mécanisme	Références
Phénoliques	Phénols simples	Catéchol, épicatéchine, eugénol	Privation de substrat, disruption de la membrane	(Khameneh et al., 2021)
	Acides phénoliques	Acide cinnamique, acide p-coumarique, acide férulique, acide caféique, acide vanillique	Inhibition enzymatique, disruption de la membrane, liaison aux protéines de la paroi cellulaire	(Almasaudi, 2020)
	Flavones	Apigénine, chrysin, rutine, catéchine, épicatéchine	Complexation avec la paroi cellulaire, liaison aux adhésines	(Yuan et al., 2021)
	Flavanones	Abyssinone, naringénine, fisétine	Inactivation des enzymes,	(Donadio et al., 2021)
	Tannins	Ellagitanin, tannins condensés	Liaison à la paroi cellulaire des bactéries et inhibition de leur croissance, liaison aux protéines, liaison aux adhésines, inhibition des enzymes, etc.	(Kaczmarek, 2020)
	Coumarines	Ammoresinol, warfarine, ostruthine, anthogénol, agasylline	Disruption de la membrane	(Tataringa et al., 2019)
Alcaloïdes		Berbérine, pipérine	Intercalation dans la paroi cellulaire et/ou l'ADN	(Mickymaray, 2019)
Terpénoïdes, huiles essentielles		Caroténoïdes, terpinène, isopentényl, pyrophosphate, thymol, géraniol, linalol	Destruction de la membrane externe et interne, fuite induite, perte de l'intégrité de la membrane, changements dans le cytoplasme	(Guimarães et al., 2019)

III. Activité anti-inflammatoire

1. Compréhension des mécanismes inflammatoires

L'inflammation représente un mécanisme de défense intrinsèque chez les organismes supérieurs, visant à contrer diverses agressions externes telles que les infections bactériennes, les traumatismes, les brûlures ou les réponses immunitaires. Son rôle principal est d'éliminer les agents pathogènes et de favoriser la réparation des tissus endommagés. Les manifestations de l'inflammation se caractérisent par quatre signes principaux : rougeur, œdème, chaleur et douleur, résultant de l'augmentation du flux sanguin et de la perméabilité capillaire. Cela permet aux composants tels que les compléments, les anticorps et les cytokines de franchir la barrière endothéliale et de favoriser la migration des leucocytes vers les zones lésées pour entamer la réparation. Les cellules immigrées, comprenant les polynucléaires, les monocytes et les lymphocytes, libèrent divers médiateurs tels que l'histamine, la sérotonine, les prostaglandines, les leucotriènes, les enzymes, les lysosomes et les radicaux libres réactifs (M. and Jadhav, 2023).

La réponse inflammatoire implique un ensemble d'enzymes, parmi lesquelles les lipoxygénases et les cyclo-oxygénases (COX 1 et COX 2), qui sont responsables de la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires tels que les leucotriènes et les prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. La cascade de production de cytokines, les phénomènes d'inhibition ou de rétro-inhibition et les activités en synergie sont autant de facteurs qui caractérisent la participation de ces médiateurs dans les mécanismes inflammatoires (Korbecki et al., 2023; Seta and Bachschmid, 2012).

De nombreuses cytokines sont présentes dans les foyers inflammatoires. Deux d'entre elles, l'interleukine-1 (IL-1) et le facteur de nécrose tumorale (TNF), jouent un rôle crucial dans la coordination des processus inflammatoires. Sous leur influence, de multiples cellules produisent des médiateurs lipidiques, des enzymes protéolytiques et des radicaux libres, tous étant des facteurs contribuant aux effets néfastes observés. Suite à cet événement initial, des modifications tardives surviennent dans les matrices extracellulaires, souvent accompagnées d'une prolifération des cellules fibroblastiques et du développement d'une fibrose (rahmanian-devin et al., 2021).

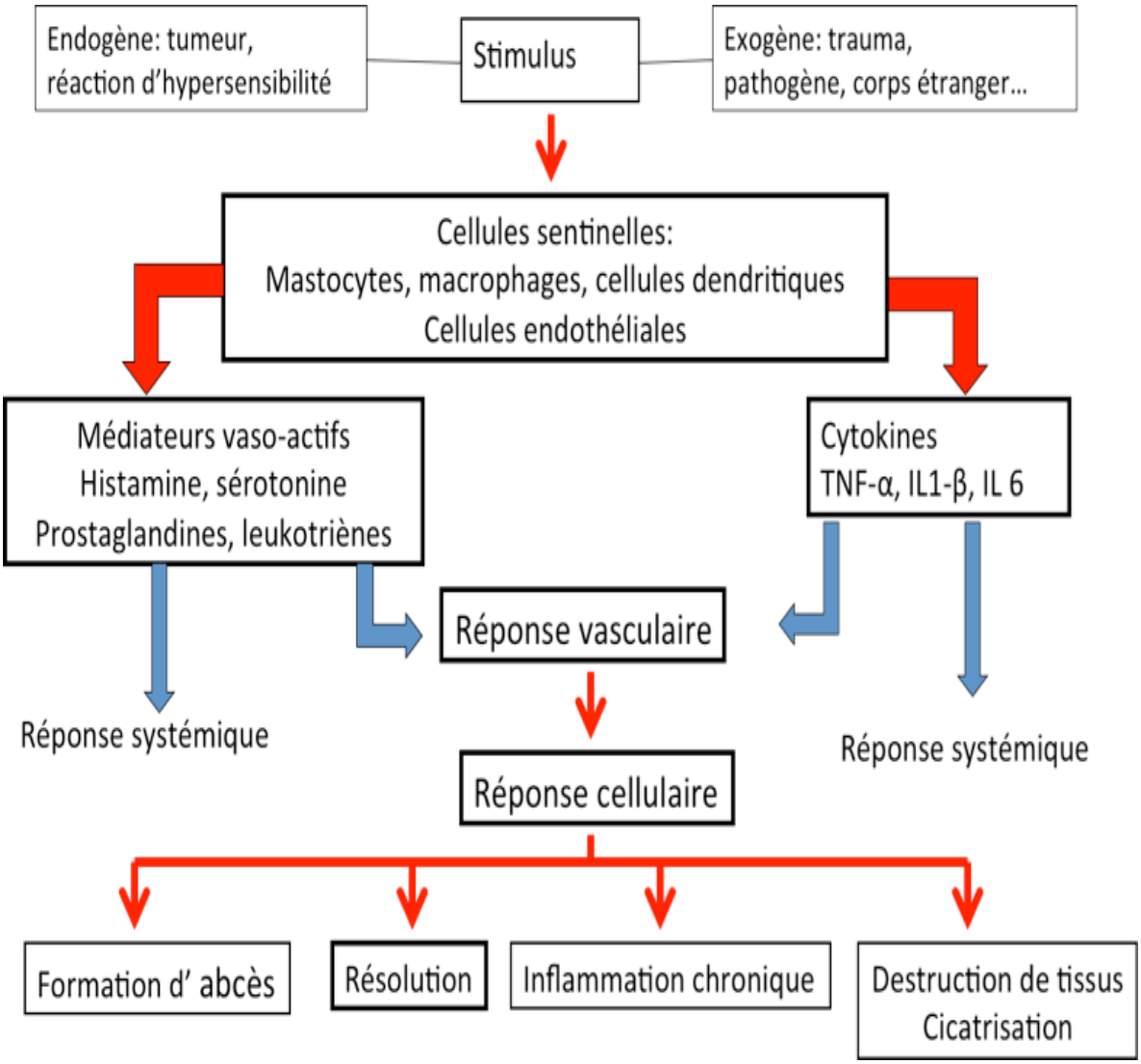


Figure 10. Mécanismes de l'inflammation

2. Traitements anti-inflammatoires

Les inflammations aiguës peuvent régresser spontanément ou nécessiter un traitement, notamment l'utilisation d'anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens, bien que ces molécules efficaces soient souvent associées à des effets secondaires indésirables tels que des dommages digestifs (ulcères gastroduodénaux, sténose, perforation) et des toxicités rénales (insuffisance rénale aiguë, rétention hydrosodée).

2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens, également connus sous le nom de corticoïdes, sont dérivés des hormones corticostéroïdes naturelles produites par les glandes surrénales. Ils sont très puissants et sont utilisés pour contrôler les inflammations sévères ou celles survenant de manière inexplicable, comme dans le cas de maladies inflammatoires. Ces corticoïdes

synthétiques possèdent des propriétés anti-inflammatoires puissantes ainsi que des capacités immunomodulatrices et antiallergiques, en faisant le traitement le plus efficace pour les maladies inflammatoires chroniques telles que l'arthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes.

2.2. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Les propriétés anti-inflammatoires des composés non stéroïdiens ont été reconnues depuis l'introduction de l'indométacine en 1963. Les études sur la relation entre structure et activité ont principalement favorisé les molécules capables d'adopter une configuration planaire contenant un noyau aromatique et possédant une fonction acide. La famille principale d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est celle des carboxyliques, comprenant plusieurs sous-classes et englobant la plupart des AINS utilisés. Une autre famille est celle des dérivés énoliques, autrefois dominée par la classe des pyrazolones jusqu'à l'introduction des oxicams en 1971 aux États-Unis, aboutissant à la commercialisation du premier oxicam, le piroxicam, en 1982. Une troisième famille comprend les composés non acides, représentés principalement par le bufexamac et la nabumétone (non commercialisée). Enfin, une nouvelle famille, toujours acide mais sans acide carboxylique, comprend un radical sulfoanilide. Les AINS sont généralement administrés par voie orale, ce qui signifie qu'ils sont absorbés par le système digestif, pénètrent dans la circulation sanguine et sont métabolisés par le foie ou les reins. Ils agissent en inhibant la cyclooxygénase (COX), bloquant ainsi la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique, bien que certaines voies de la cascade de l'acide arachidonique puissent continuer via la voie de la lipo-oxygénase (Bae, 2003; Citarella et al., 2023; M. and Jadhav, 2023).

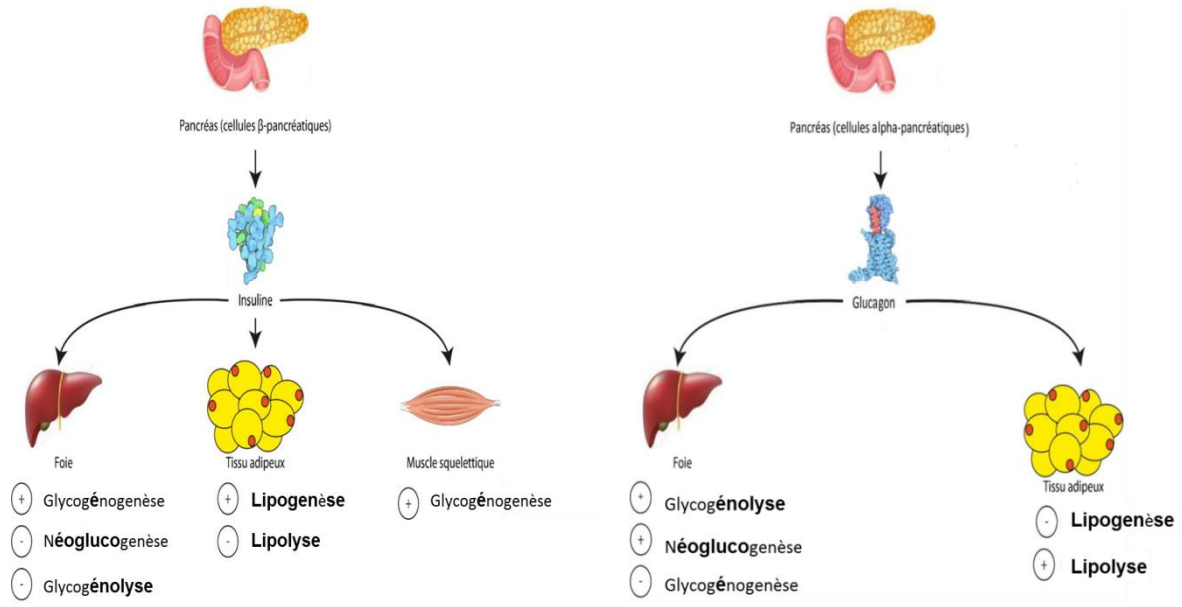
2.3. Activité anti-inflammatoire des plantes médicinales

Actuellement, de nombreuses plantes issues de la médecine traditionnelle sont employées pour traiter diverses affections, notamment les infections, les troubles immunitaires et le cancer. Des recherches menées *in vitro* et *in vivo* ont démontré l'efficacité anti-inflammatoire et antioxydante de nombreuses plantes utilisées en médecine traditionnelle, ainsi que le mécanisme d'action de plusieurs substances naturelles extraites de ces végétaux. Ces composés actifs peuvent intervenir à différents niveaux de la réaction inflammatoire, en inhibant par exemple l'activation des cellules inflammatoires ou la synthèse des cytokines pro inflammatoires (Amrati et al., 2021; Chahdoura et al., 2017; da Costa et al., 2015a, 2015b; El Hachlafi et al., 2023; Kulmatycki and Jamali, 2006; Mendes et al., 2010; Rahman et al., 2019).

IV. Diabète et les antidiabétiques

1. Définition et diagnostic du diabète sucré

Le diabète sucré est un trouble métabolique progressif et complexe caractérisé principalement par une élévation anormale du taux de glucose dans le sang, appelée hyperglycémie. Dans le monde, environ 90% des patients atteints sont non insulino-dépendants, ce qui correspond au diabète de type 2 (Asmat et al., 2016; Banday et al., 2020; “Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus,” 2009). L'enzyme α-D-glucosidase, également connue sous le nom d'α-D-glucoside hydrolase, est responsable de l'hydrolyse du maltose, du saccharose et d'autres oligosaccharides dans l'intestin. L'inhibition de l'activité de l'α-D-glucosidase peut ralentir la production et l'absorption de glucose. Des recherches ont montré que les inhibiteurs de l'α-D-glucosidase peuvent avoir un effet préventif sur le diabète et l'obésité (Kashtoh and Baek, 2022; Ojah et al., 2020; Sun and MIAO, 2019).



Cas d’hyperglycémie Cas d’hypoglycémie

Figure 11. Régulation de la glycémie (modifiée par Mohammed Bouslamti)

Le diabète de type 2 résulte de dysfonctionnements à la fois dans la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas et dans la résistance des tissus périphériques à l'action de l'insuline, entraînant une augmentation de la glycémie (Dludla et al., 2023). En tant que facteur de risque cardiovasculaire majeur, le diabète accroît la probabilité de développer une insuffisance coronaire, une ischémie myocardique et des accidents vasculaires cérébraux. Maintenir un équilibre glycémique stable s'avère crucial pour prévenir ou retarder l'apparition de complications vasculaires. Pour atteindre cet objectif thérapeutique, différentes approches sont utilisées, telles que la stimulation de la sécrétion d'insuline, la promotion de l'utilisation périphérique du glucose, la réduction de sa production par le foie ou la diminution de son absorption intestinale (CHETOUI et al., 2018; Leon and Maddox, 2015).

2. Traitement du diabète sucré

Trois groupes de médicaments antidiabétiques sont les Biguanides, les Insulinosécréteurs et les Inhibiteurs des α-glucosidases. Il n'y a qu'un seul représentant dans la classe des Biguanides, la Metformine. L'Acarbose et le Miglitol sont actuellement deux inhibiteurs des α-glucosidases. Enfin, différentes catégories de médicaments augmentent la production d'insuline : les Sulfamides hypoglycémiants (sulfonylurées), les Insulinosécréteurs non sulfamidés (glinides), les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs de DPP-4(Gupta et al., 2005; Jones et al., 2022; Lorenzati et al., 2010)**.**

3. Mécanismes d'action des antidiabétiques

3.1. Biguanides

La metformine, la seule représentante des biguanides, agit comme anti-hyperglycémiante en stimulant l'AMPK (protéine kinase dépendante de l'AMP), une enzyme essentielle dans la régulation du métabolisme de l'énergie. En activant l'AMPK, la production hépatique de glucose diminue en inhibant la néoglucogenèse et est augmentée par la capture et l'utilisation périphérique du glucose par les muscles squelettiques. La metformine, à la différence d'autres médicaments, ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie(Zhou et al., 2001).

3.2. Sulfamides hypoglycémiants (Sulfonylurées)

Les hypoglycémiants sulfamides sont des médicaments qui stimulent la production d'insuline par les cellules β du pancréas, ce qui les rend plus sensibles à l'action du glucose. Ils se fixent sur la protéine SUR (récepteur des sulfonylurées) des canaux potassiques ATP-dépendants et

provoquent leur rupture. Grâce à cette fermeture, les cellules β sont dépolarisées, ce qui entraîne une production d'insuline (Mitchell et al., 2020).

3.3. Insulinosécréteurs non sulfamidés (Glinides)

Le Répaglinide, unique produit commercialisé de cette classe, agit aussi en se fixant à la protéine SUR, mais sur un site différent de celui des sulfamides. Son action entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules β, ce qui entraîne leur dépolarisation et la production d'insuline (Guardado-Mendoza et al., 2013).

3.4. Agonistes des récepteurs du GLP-1

L'Exénatide et le Liraglutide, deux médicaments, sont des peptides synthétiques dont la séquence en acides aminés est proche de celle du GLP-1 (glucagon-like peptide 1). La sécrétion d'insuline est stimulée par l'activation des récepteurs GLP-1 des cellules β pancréatiques, qui sont dépendants de la glycémie. En outre, ils sont plus stables et résistants à l'action des DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) (Zhao et al., 2021).

3.5. Inhibiteurs de DPP-4 (Gliptines)

Les gliptines sont des antagonistes de la DPP-4, une enzyme qui inhibe le GLP-1 (glucagon-like peptide 1), une enzyme très répandue dans le corps. La sitagliptine est un inhibiteur compétitif, la vildagliptine et la saxagliptine sont des inhibiteurs covalents. Ces médicaments, en inhibant la DPP-4, permettent au GLP-1 de rester plus longtemps dans le sang, ce qui entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline et une diminution de l'hyperglycémie postprandiale (Saini et al., 2023).

3.6. Inhibiteurs des α-glucosidases

L'Acarbose et le Miglitol jouent un rôle concurrentiel dans l'inhibition des α-glucosidases intestinales. En inhibant de manière sélective ces enzymes intestinales, ils contribuent à réduire l'hyperglycémie postprandiale sans stimuler la production d'insuline. Ainsi, ils n'entraînent pas d'hypoglycémie. En raison de leur mécanisme d'action, ces médicaments sont pris au début des repas (Xie and Hao, 2023).

V. Physiologie rénale et effet diurétique

1. Structure des reins

L'analyse anatomique du rein révèle une composition complexe d'organites spécialisés jouant un rôle crucial dans le fonctionnement optimal de cet organe vital du corps humain. Le rein, élément fondamental du système urinaire, se présente comme une structure sophistiquée constituée d'environ un million de néphrons. Chaque néphron est constitué d'un glomérule, où a lieu l'ultrafiltration du plasma sanguin pour produire l'urine primitive, et d'un tube urinaire qui assure la conversion de cette urine primitive en urine définitive. Les reins, intégrés au système urinaire, constituent des organes essentiels en forme de haricots localisés dans la région lombaire de l'abdomen. Ils ont pour rôle principal d'éliminer les déchets et l'excès de liquide présents dans le sang afin de préserver l'équilibre hydrique et électrolytique de l'organisme. Outre leur fonction de filtration du sang, les reins interviennent également dans la régulation de la pression artérielle, la synthèse d'hormones et la formation de l'urine. Il est question de la fonction exocrine des reins, laquelle implique la filtration du sang pour la production d'urine et l'élimination des déchets corporels. En sus de leur rôle principal, il est à souligner qu'ils ont également la charge de produire des hormones dans l'organisme (Goulding, 2010).

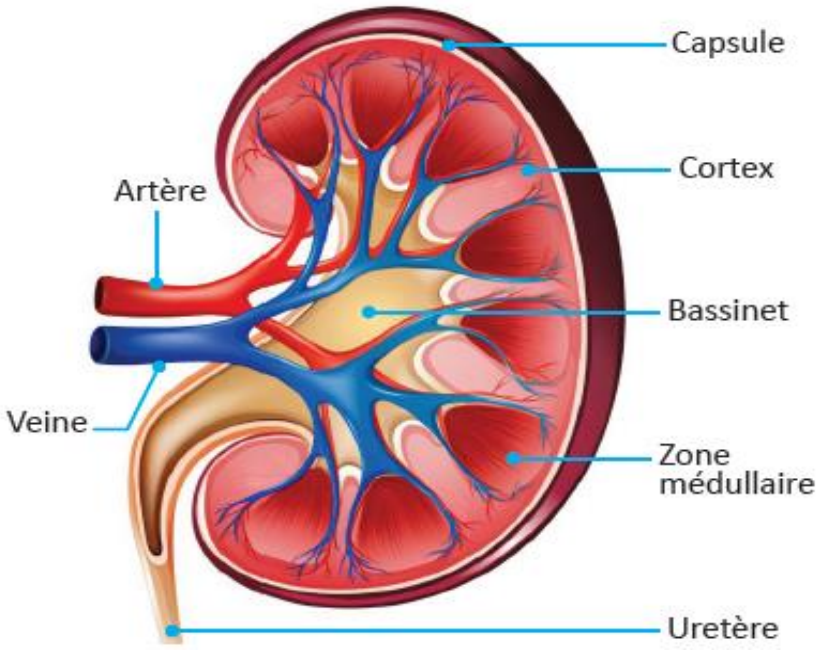


Figure 12. Schéma de la coupe longitudinale du rein (Bignon, 2017)

2. Néphron

2.1. Structure du néphron

L'urine est le produit de l'activité du néphron, qui est l'unité de base du rein responsable de la filtration du sang, de la réabsorption des substances utiles et de l'excrétion des déchets sous forme d'urine. Le rein est un organe complexe composé de différentes structures qui travaillent ensemble pour assurer le bon fonctionnement du système urinaire. On distingue principalement deux parties essentielles : le corpuscule rénal, qui est responsable de la filtration du plasma sanguin pour former l'urine primitive, et le tube rénal, où le liquide filtré subit divers processus de réabsorption et de sécrétion pour finalement donner lieu à l'urine définitive. Ces deux parties jouent un rôle crucial dans le processus de formation de l'urine et dans le maintien de l'équilibre hydrique et électrolytique de l'organisme. Il convient de noter que cet objet est constitué de différentes parties distinctes, chacune ayant un rôle spécifique à jouer dans son fonctionnement global.

Le tubule contourné proximal, qui fait partie du système urinaire, se situe dans la région corticale du rein. Il constitue une extension en forme de boucle à partir de la capsule glomérulaire et présente une structure sinueuse qui lui permet d'accomplir ses fonctions de réabsorption et de sécrétion des substances filtrées.

L'anse de Henlé, également appelée anse de Henlé en forme d'U, est une structure anatomique du rein qui présente une courbure caractéristique. Cette anse plonge profondément dans la médulla rénale, où elle se divise en deux segments distincts : un segment descendant et un segment ascendant. Le segment descendant descend profondément dans la médulla avant de remonter vers le cortex rénal, formant ainsi une boucle caractéristique.

Le tubule distal contourné est une structure anatomique complexe du rein où plusieurs néphrons se rejoignent pour former un tube de recueil commun. Lorsque les tubes collecteurs se rejoignent et fusionnent, cela donne naissance à un conduit papillaire qui permettra l'évacuation de l'urine vers la vessie (Lautrou, 2022).

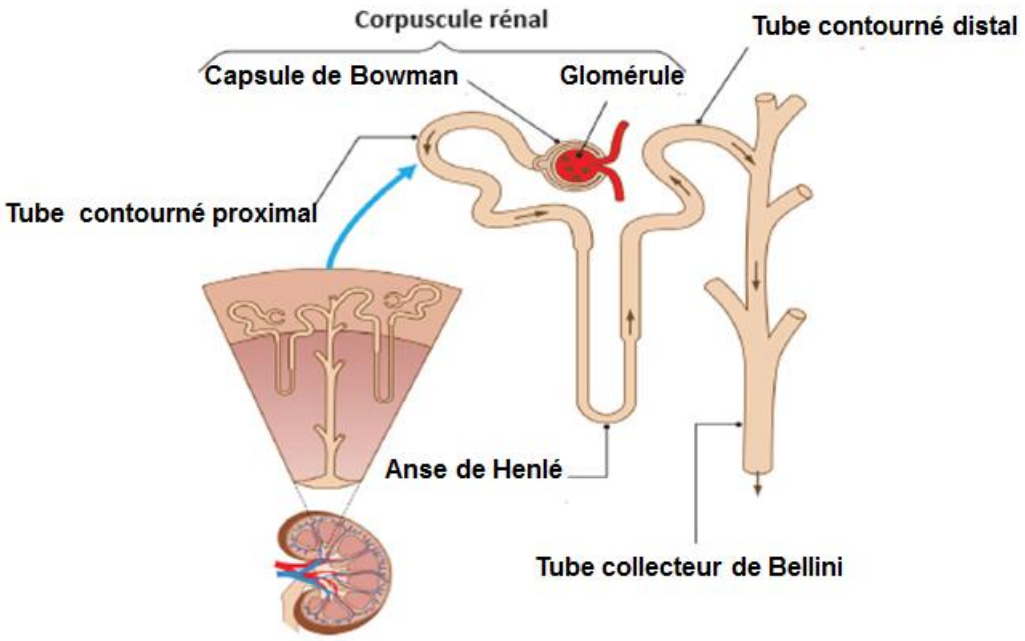


Figure 13. Structure du néphron (Lautrou, 2022)

2.2. Fonction du néphron

Le néphron, unité fonctionnelle du rein, remplit trois fonctions essentielles : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire.

- **Filtration glomérulaire**

La filtration glomérulaire est un processus physiologique essentiel qui se déroule au niveau des glomérules rénaux. Il s'agit de la première étape de la formation de l'urine, au cours de laquelle le plasma sanguin est filtré à travers les parois des capillaires glomérulaires pour donner naissance à l'urine primitive. La membrane de filtration du glomérule, située dans l'appareil urinaire, joue un rôle essentiel en permettant le passage libre du plasma sanguin vers la chambre glomérulaire. C'est à ce niveau que le filtrat glomérulaire, composé des substances filtrées, est recueilli avant de suivre le chemin à travers le tubule contourné proximal pour subir d'autres processus de filtration et de réabsorption. (Leatherby et al., 2021).

- **Réabsorption**

La réabsorption déplace le matériau de la lumière tubulaire vers l'espace interstitiel, puis vers les capillaires péritubulaires. Ce processus implique l'utilisation de substances bénéfiques pour l'organisme telles que le sodium, l'eau, le glucose et les acides aminés.

Sur les 180 litres de filtrat produits, environ 178 litres sont réabsorbés et le reste est éliminé sous forme d'eau. La réabsorption du sodium commence dès que le filtrat pénètre dans le tubule contourné proximal, où jusqu'à 70 % du sodium peut être réabsorbé, entraînant une réabsorption passive. Dans la partie ascendante étendue de la boucle de Henle, le sodium est réabsorbé par le symport Na+/2Cl-/K+, et jusqu'à 25 % est réabsorbé. La réabsorption du sodium se produit dans le tubule distal par co-transport Na+/Cl-, et dans le canal collecteur se produit indépendamment via les canaux Na+, qui sont activés par l'hormone antidiurétique et l'aldostérone (Xie and Hao, 2023).

- **Sécrétion tubulaire**

La sécrétion tubulaire, le processus inverse de la réabsorption, est la libération de substances des cellules tubulaires dans la lumière tubulaire ou des capillaires dans l'espace interstitiel. Les principales substances éliminées par ce processus sont les ions hydrogène (H+), le potassium (K+), la créatinine, l'urée et l'acide urique. Certaines perfusions jouent un rôle important dans l'élimination d'un produit chimique ou d'une toxine non présente dans le filtre initial, ainsi que dans la régulation du pH sanguin (Vakayil, 2023).

3. Diurétiques

Les diurétiques sont des substances qui augmentent l'excrétion urinaire de sodium (Na+) par réabsorption, augmentant ainsi la charge de sodium filtrée, ou une combinaison des deux effets. Ils peuvent également affecter l'excrétion d'autres électrolytes tels que le calcium, le potassium, les chlorures, le magnésium et les protons. Une augmentation du sodium est toujours associée à une augmentation de l'eau(Nakano et al., 2020).

3.1. Diurèse

La diurèse est le processus physiologique par lequel l'eau et le sel sont excrétés, permettant l'élimination des produits finaux du métabolisme et des substances étrangères, tout en maintenant la composition chimique interne constante, assurant ainsi l'homéostasie (Agunu et al., 2005; Ahmed et al., 2016; Yakubu et al., 2019).

3.2. Classification des diurétiques

Les diurétiques sont classés selon leur structure chimique, leur potentiel diurétique et leurs sites d'action dans le néphron.

- **Diurétiques osmotiques**

Les diurétiques osmotiques n'agissent pas directement sur les mécanismes de transport, mais comme des substances osmotiques dans les tubules. Une fois administrés, ils sont filtrés mais peu réabsorbés, entraînant une rétention d'eau dans les tubules et réduisant la réabsorption de Na+ et Cl-. Le mannitol et le sorbitol sont des exemples de cette classe(Alonso-Castro et al., 2019).

- **Diurétiques de l'anse**

Ces diurétiques agissent sur la partie ascendante de l'anse de Henlé, inhibant la réabsorption de l'eau et des ions Na+, Cl- et K+. Ils sont connus pour leur efficacité élevée et leur action rapide. Le furosémide est le diurétique le plus connu de cette classe (Chakraverty et al., 2023).

- **Diurétiques thiazidiques**

Ces diurétiques agissent principalement sur le segment initial du tubule contourné distal en inhibant le cotransport Na+/Cl-, entraînant une rétention d'eau dans l'urine. Ils peuvent provoquer une hypokaliémie, stimuler la réabsorption de Ca2+ et augmenter l'excrétion de K+ (Ernst and Fravel, 2022).

- **Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique**

Ces diurétiques agissent sur le tubule contourné proximal, réduisant la production d'acide carbonique et donc la production de protons, ce qui diminue les échanges Na+/H+ et augmente l'excrétion de bicarbonates. L'acétazolamide est un exemple de cette classe(Zahedi et al., 2013).

- **Diurétiques épargneurs de potassium**

Ces diurétiques agissent sur la membrane du tubule contourné distal et du tube collecteur, préservant le potassium en bloquant les échanges sodium-potassium et augmentant l'élimination du sodium et, dans une moindre mesure, du chlorure et de l'acide carbonique. Ils se divisent en deux groupes : les antagonistes de l'aldostérone (comme l'amiloride et la spironolactone) et les non-antagonistes de l'aldostérone (Nguyen et al., 2019).

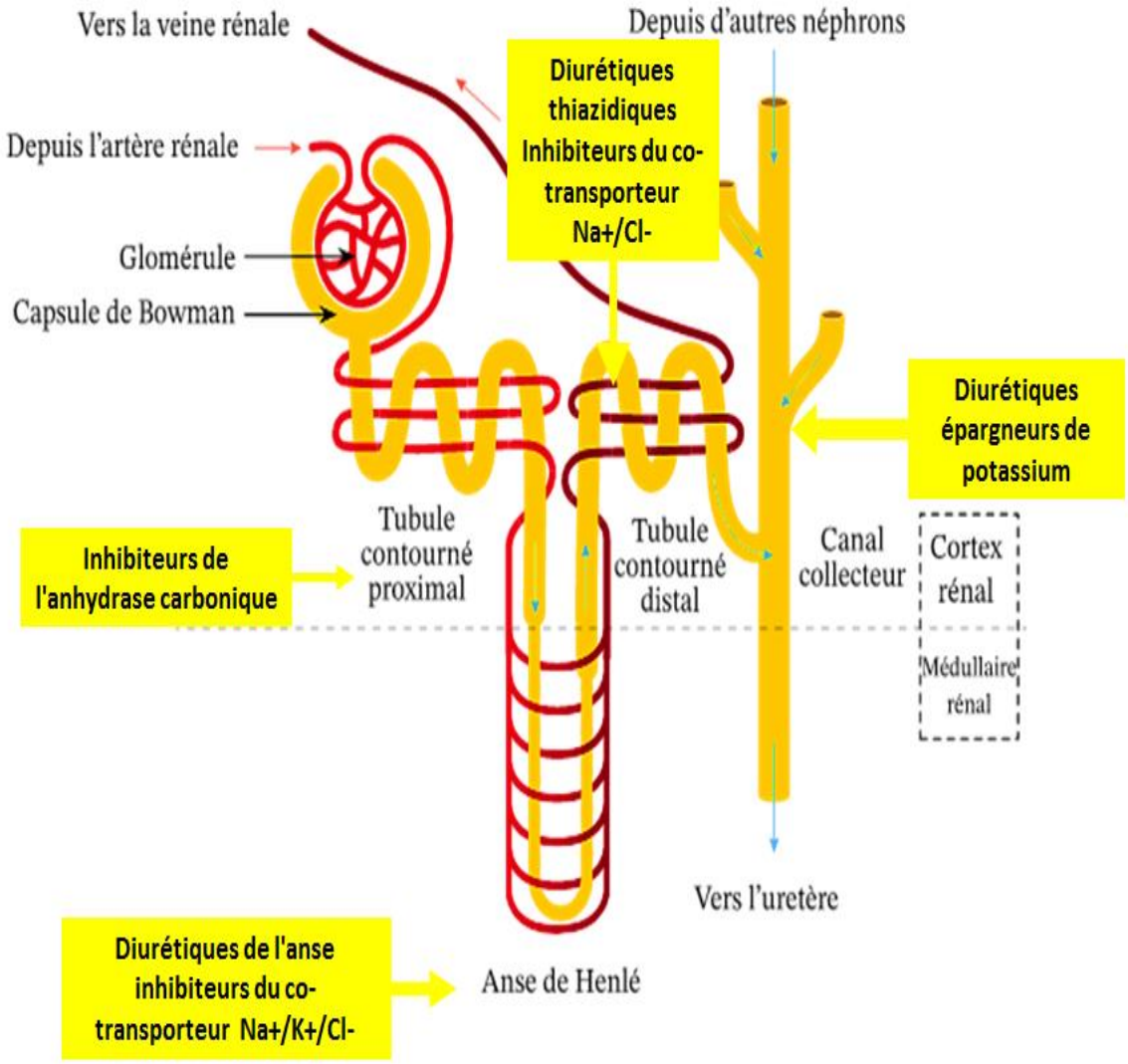


Figure 14. Sites d'actions des diurétiques (Modifiée par Mohammed Bouslamti)

Partie II : Étude expérimentale

Chapitre 1 : Extraction, caractérisation minérale et phytochimique

I. Introduction

Les substances bioactives présentes dans les plantes sont des composés naturels qui ont démontré leur efficacité dans le domaine de la médecine traditionnelle depuis des siècles. Ces composés sont extrêmement diversifiés et comprennent une gamme de molécules telles que les phénols, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les terpènes, les saponines, entre autres. Ils sont responsables des actions bénéfiques des plantes sur le corps humain, et leur exploration constitue un domaine de recherche en plein essor.

Les propriétés thérapeutiques des substances bioactives sont variées et incluent des activités antioxydantes, anti-inflammatoires, anti-infectieuses, analgésiques, anti-tumorales, et bien d'autres encore. Ces propriétés sont souvent attribuées à la capacité des composés à interagir avec les processus biologiques de l'organisme, régulant ainsi diverses voies métaboliques et physiologiques(Dasgupta, 2023; Narain et al., 2019).

L'analyse phytochimique est une méthode essentielle dans l'étude des plantes médicinales. Elle permet d'identifier et de quantifier les différents composés présents dans les extraits végétaux. Cette analyse comprend généralement plusieurs techniques telles que la chromatographie, la spectrométrie de masse, la spectroscopie RMN, et d'autres méthodes analytiques avancées. Grâce à ces techniques, les chercheurs peuvent caractériser la composition chimique des plantes et déterminer les principaux composés bioactifs responsables de leurs effets thérapeutiques.

Dans ce contexte, les phénols et les flavonoïdes sont particulièrement étudiés en raison de leur abondance dans les plantes et de leurs puissantes propriétés antioxydantes. Ces composés ont la capacité de neutraliser les radicaux libres, de protéger les cellules contre les dommages oxydatifs, et de réduire l'inflammation, ce qui en fait des candidats prometteurs pour la prévention et le traitement de nombreuses maladies chroniques(Gupta et al., 2022; Hossain et al., 2020; Jucá et al., 2020; Panche et al., 2016).

Parmi les plantes étudiées, *S. elaeagnifolium* présente un intérêt particulier en raison de son utilisation traditionnelle dans différentes cultures pour traiter diverses affections. L'identification de sa composition phytochimique et minérale permettrait de mieux comprendre les mécanismes d'action de cette plante et de valider scientifiquement ses propriétés thérapeutiques traditionnelles.

En résumé, l'analyse phytochimique constitue un outil essentiel dans la recherche sur les plantes médicinales, offrant des informations précieuses sur leur composition chimique et leur potentiel thérapeutique. Cette approche contribue à élargir nos connaissances sur les plantes médicinales

et à ouvrir de nouvelles perspectives dans le domaine de la médecine traditionnelle et de la pharmacologie.

L'objectif principal de cette étude est donc d'identifier la composition phytochimique des extraits hydro-éthanoliques et la composition minérale de *S. elaeagnifolium*.

II. Matériel végétal

1. Récolte de la plante

S. elaeagnifolium est une espèce envahissante qui appartient à la famille des Solanaceae et au genre *Solanum*. Les spécimens de plantes ont été collectés dans la ville de Fès au Maroc (34°04′04.2 N, 5°01′26.4 W), la récolte des feuilles ayant eu lieu en Novembre 2021 et celle des fruits matures en avril 2022. Le professeur Bari Amina du département des sciences de la vie de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah a procédé à l'identification de l'espèce (numéro de Voucher : E17/14054).

2. Préparation de la poudre

Les feuilles ont été soigneusement séchées à l'abri de la lumière, à une température constante de 25°C, pendant une période totale de 7 jours. De même, les fruits ont subi un processus de séchage similaire, à la même température, mais sur une durée plus longue de 30 jours. Une fois ce processus achevé, les feuilles et les fruits ont été réduits en poudre par broyage, puis cette poudre a été méticuleusement conservée dans des boîtes en plastique hermétiques pour assurer sa qualité et sa durabilité.





(a) **(b)**

Figure 15. Photographies de *S. elaeagnifolium* ; fruits de *S. elaeagnifolium* (a) et parties aériennes de *S. elaeagnifolium* (b) Feuilles (Prise par Mohammed Bouslamti)

3. Préparation des extraits hydro-éthanoliques

3.1. Extraits hydro-éthanoliques

L'extrait hydro-ethanolique des feuilles et des fruits de la plante *S. elaeagnifolium* ont été préparés par macération. 50 g du matériel végétal broyé est mis à macérer dans 500 ml d'un mélange éthanol/eau (70/30 : V/V) ou 500 ml d'eau distillée sous agitation magnétique et à une température ambiante pendant 72 heures. La relation suivante est utilisée pour calculer le rendement d'extraction, qui est la quantité de résidus obtenue par chaque modalité d'extraction :

$$\textbf{Rendement}\ (\%) = \frac{\textbf{ME}}{\textbf{MP}}\ \textbf{X 100}$$

ME : Masse de l'extrait ; **MP :** Masse de la poudre

3.2. Extraits aqueux

Un extrait aqueux de la plante a été préparé en faisant bouillir la poudre des fruits et des feuilles de *S. elaeagnifolium* (50 g) dans 500 ml d'eau distillée à reflux pendant 20 minutes. La décoction obtenue a été centrifugée, filtrée et concentrée sous vide pour donner environ 21 % (p/p) du résidu, qui a été stocké à 20 ◦C jusqu'à son utilisation.

4. Criblage phytochimique

Nous avons mené des réactions qualitatives sur les deux extraits obtenus à partir des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium* dans le cadre de notre investigation phytochimique afin d'identifier diverses familles de substances chimiques. Les métabolites secondaires tels que les tanins, les stéroïdes, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les saponines et les polyphénols ont été spécifiquement ciblés lors du dépistage. Les alcaloïdes ont été identifiés à l'aide des réactifs de Wagner, Dragendorff et Mayer. La réaction au chlorure ferrique ($FeCl_3$) a été utilisée pour identifier les polyphénols. Les flavonoïdes ont été reconnus en utilisant la réaction à la cyanidine. Les tanins ont été analysés avec le réactif de Stiasny. Les saponosides ont été évalués à l'aide du test de mousse, et les stérols par le test de Salkowski (Bruneton and Poupon, 2016).

4.1. Polyphénols

Les polyphénols ont été identifiés grâce à la réaction au chlorure ferrique ($FeC1_3$). Quelques gouttes de $FeCl_3$ à 2 % sont ajoutées à 2 ml de chaque extrait aqueux dans un tube à essai. La présence de polyphénols est indiquée par l'apparition d'une coloration bleu noirâtre ou verte plus ou moins foncée.

4.2. Flavonoïdes

Les flavonoïdes ont été testés grâce à la réaction de la cyanidine. Dans un tube à essai, à 10 mg de chaque extrait, 5 ml d'alcool chlorhydrique dilué deux fois sont ajoutés 2 à 3 copeaux de Mg et quelques gouttes d'alcool isoamylique. La présence de flavonoïdes est signalée par une teinte rose-orange intense ou violacée.

4.3. Tanins

15 ml de réactif de Stiasny (Formol 30%, HCl concentré : 1/0,5) sont ajoutés aux extraits aqueux dans un tube à essai. Le mélange a été conservé au bain-marie pendant 30 minutes à 80 degrés Celsius. Un précipité beige indique la présence de tanins catéchiques.

4.4. Alcaloïdes

Les alcaloïdes ont été caractérisés à l'aide des réactifs de Buchard (réactif iodo-ioduré) et de Dragendorff (réactif iodo-bismuthate de potassium). 0.1 g de chaque extrait est repris dans 6 ml d'éthanol à 60 %, puis remis dans 2 tubes à essai. Le premier tube contient deux gouttes du réactif Dragendorff. L'apparition d'un précipité orangé est une indication de test positif. Le deuxième tube contient deux gouttes du réactif de Burchard. Un précipité brun-rougeâtre indique une réaction positive.

4.5. Saponines

La présence de saponines a été déterminée en mesurant la hauteur de la mousse. Pour cela, 10 ml de chaque extrait ont été placés dans un tube à essai. Le tube a été vigoureusement agité dans le sens de la longueur pendant 15 secondes. Si une mousse stable d'une hauteur supérieure à 1 cm se forme et persiste pendant plus de 15 minutes, cela indique la présence de saponines.

4.6. Stérols

La réaction de Liebermann a mis en évidence les stérols dans les extraits aqueux. 1 milligramme de chacun des deux extraits aqueux est dissous à chaud dans une capsule avec 1 millilitre d'anhydride acétique, puis transféré dans un tube à essai dans lequel nous avons ajouté 0,5 millilitres d'acide sulfurique concentré. L'apparition d'une coloration violette qui vire au bleu puis au vert indique une réaction positive.

5. Dosages des métabolites secondaires

5.1. Dosage des polyphénols totaux

Le réactif de Folin-Ciocâlteu (FCR) a été utilisé pour déterminer le contenu phénolique total de l'extrait. Dans un tube à essai, 0,5 ml de l'extrait a été combiné à 2,5 ml de réactif de Folin-Ciocâlteu (dilution 10 fois). Après agitation, 4 ml de Na_2CO_3 (7,5%) ont été versés dans le mélange avant d'être incubés pendant 30 min à 45 °C. Un spectrophotomètre UV-visible a été utilisé pour lire l'absorbance à 765 nm contre un blanc. Une courbe d'étalonnage a été tracée en utilisant l'acide gallique comme étalon de référence. Les résultats sont exprimés en milligrammes d'équivalents d'acide gallique par gramme d'extrait (mg AGE/g Ex)(Hmamou et al., 2022).

5.2. Dosage des flavonoïdes

Le test colorimétrique au trichlorure d'aluminium a été utilisé pour déterminer la teneur en flavonoïdes de l'extrait. Brièvement, 1 ml de chaque extrait a été ajouté à 5 ml d'eau distillée avant d'être mélangé à 0,3 ml de NaNO2 à 5 %. Ensuite, après avoir été mélangé avec 0,3 ml d'$AlCl_3$ 10%, le mélange a été laissé reposer pendant 5 min à température ambiante. Ensuite, 2 ml de NaOH 1 M ont été ajoutés au milieu réactionnel avant que le volume total ne soit complété à 10 ml avec de l'eau distillée. Le mélange entier a ensuite été incubé à l'ombre à température ambiante pendant 30 minutes. Ensuite, l'absorbance a été mesurée à une longueur d'onde fixée à 510 nm par rapport au contrôle à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible. La teneur en

flavonoïdes a été exprimée en milligrammes d'équivalente quercitrine par 1 g d'extrait (mg EQ/g d'extrait) (Hmamou et al., 2022).

6. Analyse de la composition minérale

La spectroscopie d'émission atomique par plasma couplé inductivement (ICP-AES) utilisant HORIBA JOBIN YVON a été employée pour analyser la composition minérale de *S. elaeagnifolium*, y compris le potassium (K), le calcium (Ca), le magnésium (Mg), le sodium (Na), le phosphore (P), le cuivre (Cu), le fer (Fe), le sélénium (Se), le strontium (Sr) et le zinc (Zn) dans les fruits et les feuilles. Les échantillons des feuilles et des fruits collectés ont été lavés à l'eau déminéralisée puis étalés sur une feuille de papier pour sécher à l'air. De plus, 0,5 mg de poudre des fruits et des feuilles de *S. elaeagnifolium* ont été digérés avec de l'acide nitrique et de l'acide perchlorique (25 % à 75 %), incinérés à 110°C et séchés dans un bain de sable jusqu'à ce que la minéralisation soit décolorée. Le résidu a été dissous dans 10 ml de HCl à 5 % et le contenu filtré à travers des filtres de taille de pores de 0,45 µm jusqu'à l'obtention d'une solution claire. La solution d'échantillon a été complétée pour obtenir un volume final de 25 ml avec de l'eau distillée et analysée par spectrophotométrie d'absorption atomique. Les concentrations d'éléments métalliques ont été mesurées au Centre de Recherche et d'Innovation de l'Université Sidi Mohammed Ben Abdellah à Fès en utilisant la méthode ICP-AES (spectrométrie d'émission atomique par plasma couplé inductivement). La concentration des minéraux mesurée par ICP-AES en mg/l a été convertie en mg/100g de poids d'échantillon sec en utilisant l'équation suivante (Chedadi et al., 2023):

$$\mathbf{C}\left(\frac{\mathbf{mg}}{\mathbf{100g}}\right) = \mathbf{Co}\,(\,\mathbf{mg/ml}\,) \times \mathbf{V(ml)} \Big/ \mathbf{P(100g)}$$

C : est la concentration finale en mg/100g **C_0** : est la concentration mesurée en mg/ml

V : est le volume final en ml **P** : est le poids sec de l'échantillon analysé en g

7. Analyse de la composition chimique par HPLC-DAD

Les extraits des feuilles et des fruits ont été préparés à une concentration de 50 mg/ml et passés à travers des micro-filtres d'une taille de pores de 0,45 µm. Les composants phénoliques ont été analysés par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) couplée à un détecteur UV fonctionnant dans la gamme de 210-400 nm. La séparation a été réalisée par une colonne Alliance ew2695 C18 (250x4mm, 5 µm) en phase normale, en utilisant un système de solvants en gradient A (eau/acide acétique 0,5%) et B (méthanol) et avec un débit de 1 ml/min. Le

détecteur utilisé est un détecteur à diode UV-visible (PDA Waters 2996). La longueur d'onde choisie dépend de la nature de l'extrait et des substances ciblées. La lecture se fait à 254, 280, 320 et 340 nm et l'identification des composés se fait à 280 nm. Les teneurs en composés phénoliques sont déterminées à partir des courbes d'étalonnage de chaque composé (1 mg/ml). Toutes les courbes d'étalonnage ont montré une grande linéarité (r2 > 0,99). L'identification et la quantification des composés sont effectuées par comparaison de leurs temps de rétention relatifs avec ceux des étalons. Les résultats sont présentés en mg/100 g par extrait.

8. Analyse statistique

Le test de Tukey a été utilisé pour identifier les différences significatives entre les traitements et les contrôles, et les résultats ont été soumis à une analyse de variance (ANOVA). Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne ± SEM.

III. Résultats et discussion

1. Rendement de l'extraction

L'extraction des deux parties de la plante *S. elaeagnifolium* a montré une différence de rendement. Notamment, le rendement des fruits était de 17,5 %, tandis que le rendement de l'extrait des feuilles était de 11,6 %. Il est important de noter que de nombreux facteurs peuvent influencer le rendement de l'extraction, notamment le temps de macération, le temps de récolte, le temps de séchage, le solvant d'extraction et la partie de la plante utilisée (El Moussaoui et al., 2020; Rezouki et al., 2021). Le rendement d'extraction de la feuille était comparable à la valeur découverte par Bouslamti et al., qui ont rapporté un rendement de 10,2 % pour l'extrait hydroéthanolique des feuilles (Bouslamti et al., 2022b). Feki et al. ont rapporté que le rendement de l'extrait éthanolique des graines de *S. elaeagnifolium* était de 7,7 % (Feki et al., 2014).

2. Criblage phytochimique

L'identification des différents métabolites secondaires a été réalisée sur la poudre de la plante de *S. elaeagnifolium*. Le tableau 3 résume la composition phytochimique de chaque extrait. Les résultats ont montré que les fruits et les feuilles sont riches en métabolites secondaires tels que les tanins, les flavonoïdes, les polyphénols, les saponines et stéroïdes, ces molécules révélées sont considérées comme des ressources bioactives qui possèdent des activités biologiques très importants. Les tanins, ou composés polyphénoliques, ont des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antimicrobiennes qui contribuent à la défense des plantes

(Huang et al., 2018). Les flavonoïdes contribuent à la pigmentation des plantes tout en offrant des avantages antioxydants, anti-inflammatoires et anticancéreux qui améliorent la santé cardiovasculaire et l'immunité (Jucá et al., 2020; Panche et al., 2016). Les alcaloïdes sont des composés azotés ayant des activités pharmacologiques telles que des effets analgésiques et psychoactifs qui ont été historiquement utilisés en médecine (Heinrich et al., 2021). Les saponines, ou glycosides présents dans les plantes, ont un large éventail d'activités biologiques, notamment la réduction du cholestérol et des effets anticancéreux, et sont des agents tensioactifs utiles (Timilsena et al., 2023). Les stéroïdes, ou composés lipidiques, agissent comme des hormones et des molécules de signalisation et possèdent des propriétés anti-inflammatoires et hormonales utiles en médecine (Vasconcelos et al., 2016).

Tableau 3. Les métabolites secondaires identifiés dans les extraits examinés

Composés	**Extraits**	
	Feuilles	**Fruits**
Tannins	+	+
Flavonoïdes	+	+
Alcaloïdes	-	+
Polyphénols	+	+
Saponines	+	+
Stéroïdes	+	+

(+) Present; (-) Absent.

3. Dosage des polyphénols et flavonoïdes

Le tableau 4 présente les résultats des évaluations des polyphénols et des flavonoïdes. L'analyse des polyphénols est réalisée en utilisant le réactif de Folin Ciocalteu en se servant de l'acide gallique comme référence. La quantité de polyphénols présente dans nos différents extraits est déterminée en se basant sur l'équation de régression obtenue à partir de la courbe d'étalonnage, qui est donnée par l'expression y = 3.7142x - 0.0913. Les résultats sont ensuite exprimés en milligrammes d'acide gallique par gramme de l'extrait (mg EAG/g Ex). La teneur en

polyphénols de l'extrait des feuilles était de 0,153 ± 0,001 mg EAG/g, tandis que celle de l'extrait des fruits était de 0,11 ± 0,01 mg EAG/g.

L'analyse des flavonoïdes a été effectuée en utilisant la méthode du trichlorure d'aluminium en se basant sur une courbe d'étalonnage établie avec la quercétine comme référence. Pour quantifier les flavonoïdes, nous avons utilisé l'équation de régression y = 11.786x + 0.0990, et les résultats sont exprimés en milligrammes d'équivalent de quercitrine par gramme d'extrait (mg EQ/g Ex). La teneur en flavonoïdes de l'extrait de fruit était de 0,015 ± 0,001 mg EQ/g, tandis que celle de l'extrait de feuille était de 0,0040 ± 0,0002 mg EQ/g. Ces résultats sont comparables à ceux de Bouslamti et al qui ont découvert que la teneur en polyphénols du genre *Solanum* était de 1,580 ± 0,030 mg EAG/g pour l'extrait hydroacétonique et de 2,540 ± 0,400 mg EAG/g pour l'extrait hydroéthanolique (Bouslamti et al., 2022b). Des chercheurs tunisiens ont découvert différentes concentrations de polyphénols et de flavonoïdes en fonction du solvant d'extraction et des stades de maturation des fruits (Houda et al., 2014).

Tableau 4. Teneur des polyphénols et des flavonoïdes dans les extraits de *S. elaeagnifolium*

	SEFE	**SEFR**
Polyphénols (mg EAG/g Ext)	0,153 ± 0,001	0,11 ± 0,01
Flavonoïdes (mg EQ/g Ext)	0,015 ± 0,001	0,004 ± 0,0002

4. Composition minérale

La teneur moyenne en éléments K, Mg, Ca, P, Na, Se, Fe, Zn, Cu, Mn, Pb, Cr et Cd, déterminée par la méthode d'absorption atomique ICP, est indiquée dans le tableau 5. Les résultats montrent que les deux parties de la plante sont extrêmement riches en ces minéraux. Les éléments les plus abondants dans les deux parties de la plante sont le potassium et le calcium. Les métaux lourds tels que le plomb (Pb), le cadmium (Cd) et le chrome (Cr) n'ont pas été trouvés. Comme l'indique le tableau 1, la teneur en calcium est particulièrement élevée, avec 1815,45 mg/g pour les feuilles et 137,65 mg/g pour les fruits. Le calcium est indispensable au corps humain, jouant un rôle crucial dans la formation du squelette pendant la croissance, le maintien de la densité osseuse, la coagulation du sang, les activités musculaires et cardiaques, ainsi que les contractions musculaires (Akpanyung et al., 1995; Beckham et al., 2023; Boulfia et al., 2021b). Par conséquent, une quantité substantielle de potassium est également présente (1624,63 mg/g pour les feuilles et 635,75 mg/g pour les fruits), remplissant diverses fonctions dans le corps

humain. Le potassium aide à réguler le mouvement de l'eau, réduisant ainsi la probabilité de douleurs et de crampes, en particulier chez les athlètes. En outre, la capacité du potassium à abaisser la tension artérielle contribue à réduire le risque de maladies cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux. Le magnésium, autre minéral essentiel, joue un rôle crucial dans les fonctions corporelles. Son principal attribut réside dans ses effets calmants, qui permettent de soulager le stress. En outre, le magnésium a un effet relaxant sur les muscles et stimule le système immunitaire (Karak and THAPA, 2023). La plupart des aliments contiennent du calcium, en particulier les produits laitiers comme le cheddar et le lait, ainsi que les petits poissons et certains légumes. Le calcium est important pour l'activité électrique et la fonction de pompage du cœur (Beckham et al., 2023).Bien que les métaux lourds tels que le plomb (Pb), le cadmium (Cd) et le chrome (Cr) n'aient pas été trouvés dans les feuilles ou les fruits de la plante, ils peuvent être toxiques à des concentrations élevées. Les métaux lourds tels que le plomb, le mercure et le cadmium peuvent s'accumuler dans le corps et causer des dommages aux organes et au système nerveux (Balali-Mood et al., 2021; Jaishankar et al., 2014). Même les minéraux essentiels peuvent être toxiques à fortes doses. Par exemple, une consommation excessive de fer peut entraîner des problèmes digestifs et hépatiques (Piskin et al., 2022).

Tableau 5. Composition minérale des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium*

Minéraux	Composition minérale (mg/100g poudre)	
	Feuilles	Fruits
	Minéraux essentiels	
Ca (Calcium)	1815,45±0,01	137,65±0,02
K (Potassium)	1624,63±0,02	635,75±0,01
Mg (Magnésium)	631,88±0,03	65,37±0,04
Na (Sodium)	97,08±0,02	53,46±0,12
P (Phosphores)	252,63±0,04	76,79±0,10
	Oligo-minéreaux	
Fe (Iron.)	15,81±0,02	1,89±0,10
B (Boiron)	3,05±0,20	<0,01
Mn (Manganèse)	1,70±0,07	<0,01
Ni (Nickel)	0,52±0,01	<0,01
Se (Sélénium)	<0,01	<0,01
Zn (Zinc)	3,68±0,13	1,29±0,13
	Métaux lourds	
Cd (Cadmium)	<0,01	<0,01
Cr (Chromeur)	<0,01	<0,01

5. Analyse de la composition chimique par HPLC-DAD

L'analyse des extraits de *S. elaeagnifolium* a révélé qu'ils sont riches en molécules bioactives telles que les flavonoïdes, les polyphénols et les acides phénoliques ; le tableau 6et les figures

16 et 17 montrent les résultats de l'identification des composés dans les deux extraits étudiés. L'extrait des fruits (SEFR) a révélé la présence de Catéchine, de vanilline, de Quercétine 3-O-β-D-glucoside, de Rutine, de Quercétine et de Kaempférol. L'extrait des feuilles (SEFE) a montré une abondance de Naringine, de Quercétine 3-O-β-D-glucoside, de Rutine, d'acide cinnamique, d'acide p-coumarique, de Quercétine, d'acide Trans-3-hydroxycinnamique et de Flavone. L'analyse des chromatogrammes révèle une différence dans la composition chimique de chacun des extraits, avec les mêmes molécules présentes à des concentrations différentes en fonction de la partie de la plante. Des recherches antérieures ont révélé la présence de composés similaires à ceux découverts dans notre étude (Al-hamaideh et al., 2020). L'analyse des résultats a révélé la présence de quercétine dans les deux extraits de plantes à une concentration très élevée de 429,02±0,97 mg/100g pour SEFR et de 114,15±0,34 mg/100g pour SEFE. La quercétine est une molécule bioactive aux nombreuses activités pharmacologiques. En raison de la présence d'un groupe hydroxyle phénolique, elle est considérée comme un antioxydante très puissant, et cette molécule possède des propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes, anti-tumorales et cardio-protectrices (Hanasaki et al., 1994; Wang et al., 2022).

Parmi les molécules bioactives détectées dans les extraits de *S. elaeagnifolium* on trouve la catéchine qui est considérée comme un puissant antioxydant qui neutralise les radicaux libres dans le corps, protégeant ainsi les cellules contre les dommages oxydatifs. Cela peut aider à prévenir les maladies cardiovasculaires, le vieillissement prématuré et certains types de cancer, ainsi des études suggèrent que la catéchine peut aider à réduire le risque de maladies cardiovasculaires en améliorant la santé des vaisseaux sanguins et en réduisant le taux de cholestérol. La catéchine peut également avoir des effets anti-inflammatoires en inhibant les enzymes inflammatoires et en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires.

La vanilline est parmi les molécules identifiées dans les extraits *S. elaeagnifolium.* Cette molécule possède des propriétés antioxydantes qui protègent les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres, réduisant ainsi le risque de maladies liées au stress oxydatif. Des recherches suggèrent que la vanilline pourrait avoir des effets neuro-protecteurs en protégeant les cellules nerveuses contre les dommages causés par divers stress, ce qui pourrait être bénéfique dans le traitement des maladies neuro-dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Ainsi certaines études indiquent que la vanilline pourrait avoir des propriétés analgésiques, aidant à atténuer la douleur. L'acide trans-3-hydroxycinnamique a des effets anti-inflammatoires en réduisant la production de médiateurs inflammatoires et en modulant la réponse immunitaire. Ce composé agit également comme un antioxydant, protégeant les

cellules contre les dommages oxydatifs et contribuant ainsi à la santé globale(Al-hamaideh et al., 2020; Bouslamti et al., 2023b, 2022a; Hanasaki et al., 1994; Wang et al., 2019).

Tableau 6. Substances chimiques présentes dans les extraits des fruits et des feuilles de *S. elaeagnifolium* révélées par HPLC

Pics	Composés	SEFR (mg/100g)	SEFE (mg/100g)
1	**Catechine**	0,49±0,21	Nd
2	**Vanilline**	46,72±0,69	Nd
3	**Naringine**	Nd	12,00±0,01
4	**Quercétine 3-O-β-D-glucoside**	16,72±0,55	1,84±0,05
5	**Rutine**	98,17±0,65	3,83±0,23
6	**Acide Cinnamique**	Nd	2,17±0,44
7	**Acide p-coumarique**	Nd	75,85±0,13
8	**Quercétine**	429,02±0,97	114,15±0,34
9	**Acide Trans-3-hydroxycinnamique**	Nd	243,51±0,46
10	**Kaempferole**	12,09±0,08	Nd
11	**Apigénine**	Nd	9,28±0,25

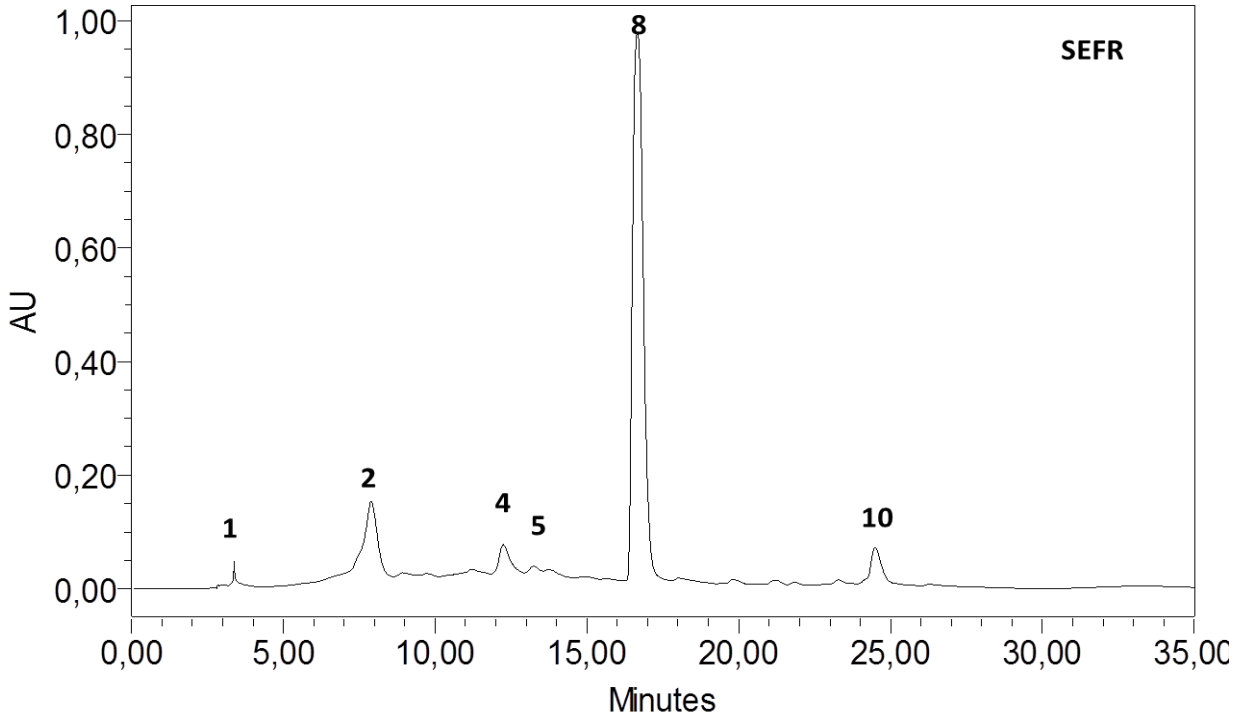


Figure 16. Chromatogramme HPLC-DAD de l'extrait des fruits de *S. elaeagnifolium* à 254 nm (SEFR))

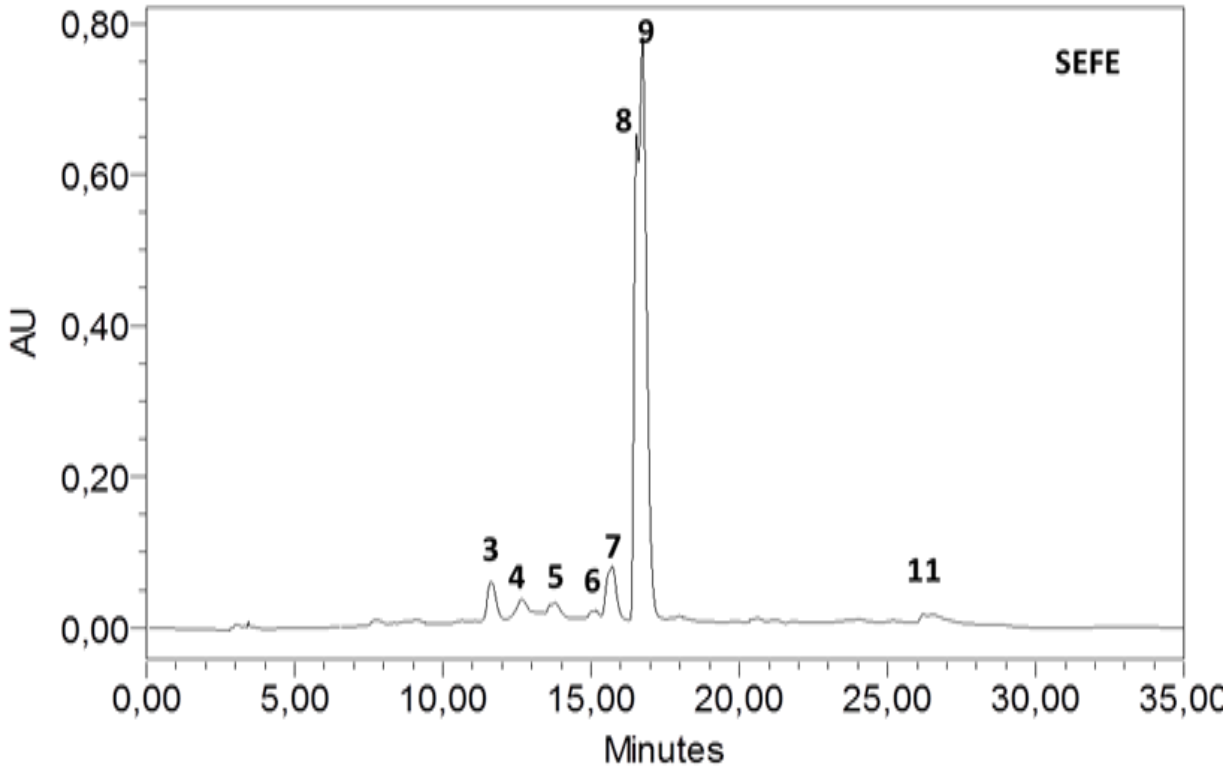


Figure 17. Chromatogramme HPLC-DAD de l'extrait des feuilles de *S. elaeagnifolium* à 254 nm (SEFE))

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, l'analyse *de S. elaeagnifolium* a révélé la présence de différentes substances bioactives telles que la catéchine, la vanilline, la naringine, la quercétine 3-O-β-D-glucoside, la rutine, l'acide cinnamique, l'acide p-coumarique, la quercétine, l'acide trans-3-hydroxycinnamique et le kaempférol. Ces composés possèdent des propriétés pharmacologiques variées et jouent un rôle crucial dans la protection de la plante contre les dommages environnementaux et biologiques. *S. elaeagnifolium* représente ainsi une source importante d'activités pharmacologiques potentielles et constitue une ressource naturelle précieuse pour le développement de traitements thérapeutiques.

En outre, les deux parties de la plante ont montré une teneur significative en minéraux essentiels pour la santé humaine et animale, notamment le calcium, le potassium et le magnésium. Ces minéraux sont vitaux pour le bon fonctionnement du corps et sont nécessaires pour maintenir la santé osseuse, la fonction musculaire et nerveuse, ainsi que l'équilibre électrolytique.

Dans le chapitre suivant, nous présenterons et discuterons en détail les résultats des activités pharmacologiques *in vitro* des extraits étudiés. Ces activités incluent des tests, d'activité antioxydante, d'activité anti-inflammatoire, et d'autres tests pertinents pour évaluer le potentiel thérapeutique des extraits de *S. elaeagnifolium*. Les résultats de ces études fourniront des informations précieuses sur les applications médicinales potentielles de la plante et ouvriront la voie à de futures recherches sur son utilisation thérapeutique.

Chapitre 2 : Propriétés pharmacologiques *in vitro*

I. Introduction

Les plantes médicinales servent de réservoirs naturels de substances chimiques biologiquement actives. Tout au long de l'histoire, les gens les ont découvertes et utilisées à des fins thérapeutiques ou médicinales. Selon la littérature, près de 30 % des plantes sont utilisées à des fins thérapeutiques (Kumar et al., 2021). Les plantes médicinales contiennent diverses molécules bioactives, telles que des flavonoïdes, des acides phénoliques, des tanins, des caroténoïdes, des stérols et des terpénoïdes. Ces composés phytochimiques ont montré des activités microbiostatiques et antimicrobiennes prometteuses contre divers microorganismes pathogènes (Enwa, 2013; Khan et al., 2022). Les plantes produisent ces composés en réponse aux menaces pathogènes ou aux conditions de stress. Les terpénoïdes, les alcaloïdes et les polyphénols sont impliqués dans des effets biologiques, notamment les propriétés antioxydantes, antibactériennes, anticancéreuses et antidiabétiques(Ben Khadher et al., 2022). En raison de leurs composés bioactifs, avantageux pour la santé humaine contre diverses pathologies, ainsi que de leurs applications industrielles et agroalimentaires, l'utilisation des plantes médicinales a augmenté ces dernières années (Asmara, 2018; Leal et al., 2020).

La famille des Solanacées est une grande famille d'angiospermes comprenant 96 genres et environ 2300 espèces (Manoko et al., 2012). Le genre Solanum est largement utilisé comme source de médicaments. Ce genre est rapporté comme contenant des stéroïdes, des saponines, des alcaloïdes, des terpènes, des flavonoïdes, des lignanes, des stérols, des composés phénoliques et des coumarines. Les espèces de Solanum présentent une large gamme d'activités pharmacologiques, notamment la cytotoxicité contre diverses tumeurs, telles que les cancers colorectaux, de la prostate et du sein. L'espèce *S. elaeagnifolium* possède une activité anti-inflammatoire, analgésique, antioxydante et insecticide, ainsi qu'une activité hépatoprotectrice et anticancéreuse. Certaines de ces activités biologiques peuvent être dues à sa richesse en quercétine et kaempférol B-C-d-galactoside (Al-hamaideh et al., 2020; Badawy et al., 2013; Balavivekananthan et al., 2021; Bouslamti et al., 2022b; Feki et al., 2014; Hawas et al., 2013; Karmezi et al., 2023; Njeh et al., 2015).

Dans ce chapitre, nous avons évalué les propriétés antioxydantes, antibactériennes, antidiabétiques, et anti-inflammatoires des extraits hydro-éthanoliques des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium in vitro*.

II. Matériel et méthodes

1. Activité antioxydante

Dans ce travail, nous avons utilisé trois tests *in vitro* pour évaluer l'activité antioxydante des extraits des feuilles et des fruits : la capacité antioxydante totale, l'activité anti-radicalaire du DPPH et test FRAP.

1.1. Capacité antioxydante totale (TAC)

A pH acide, le molybdate (VI) est réduit en molybdate (V), suivi par la production d'un complexe vert de phosphate de Mo (V). Nous avons ajouté 2 ml de solution réactive (0,6 mol/l d'acide sulfurique, 28 mmol/l de phosphate de sodium et 4 mmol/l de molybdate d'ammonium) à 200 µl d'une concentration connue. Après avoir été incubés à 95 °C pendant 90 minutes, les mélanges ont été refroidis à température ambiante (25±1°C). L'absorbance a été déterminée à 695 nm. L'activité antioxydante globale a été évaluée comme la quantité d'acide ascorbique équivalent par gramme d'extrait (mg EAA/g extrait) (Alam et al., 2012).

1.2. Test de piégeage de radical libre DPPH

L'activité antioxydante des deux extraits de *S. elaeagnifolium* étudiés a été estimée en termes de donneur d'hydrogène ou de radicaux libres, en utilisant le radical stable 2,2'-diphényl-1 picrylhydrazyl (DPPH) comme réactif à une concentration de 4 mg/100 ml. Lorsque ce radical rencontre un donneur de protons, tel qu'un antioxydant, il change de couleur, passant du violet au jaune, avec une diminution de l'absorbance. En bref, 50 µl de différentes concentrations des échantillons produits ont été ajoutées à 850 µl de solution de DPPH dans dix tubes à essai. Les mesures d'absorbance ont été effectuées à 517 nm après 20 minutes dans l'obscurité à température ambiante (25±1°C). La quercétine et BHT ont été utilisés comme solutions standards (Agour et al., 2022; Beniaich et al., 2022; Chebbac et al., 2022). Le pourcentage d'inhibition du radical DPPH a été calculé en en utilisant la formule :

$$\textbf{Inhibition } (\%) = \frac{\textbf{AC} - \textbf{AE}}{\textbf{AC}} \times \textbf{100}$$

AC : Absorption du contrôle négatif **AE :** Absorption de l'extrait.

1.3. Pouvoir réducteur FRAP

La capacité de réduction des deux extraits de *S. elaeagnifolium* étudiés a été évaluée selon la procédure décrite par Zovko Konci et al (Zovko Koncić et al., 2010). Nous avons mélangé 200 µL de l'extrait de concentration connue avec 500 µL de tampon phosphate (0,2 M, pH 6,6) et

500 µL de ferricyanure de potassium $K_3[Fe(CN)_6]$ à 1 %. La solution finale a été agitée pendant 20 minutes à 50 °C, et la combinaison a été acidifiée avec 500 µl d'acide trichloracétique (TCA) à 10 %. Nous avons combiné 0,5 ml de surnageant avec 100 µl de FeCl3 (0,1%) et 500 µl d'eau distillée. L'absorbance a été mesurée à 700 nm (Lafraxo et al., 2022b; Mssillou et al., 2021).

2. Propriétés antimicrobiennes des extraits des feuilles et des fruits

2.1. Souches testées

Les SEFR et SEFE de la plante étudiée ont été évaluées pour leur activité antimicrobienne contre une souche fongique (*Candida albicans* ATCC 10231) et quatre souches bactériennes (*Staphylococcus aureus* ATCC 6633, *Escherichia coli* K12, *Bacillus subtilis* DSM 6333, et *Proteus mirabilis* ATCC 29906), qui ont été fournies par le Laboratoire de biotechnologie, environnement, agroalimentaire et santé, Faculté des sciences Dhar El Mahraz, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, Maroc.

2.2. Examen de l'activité antimicrobienne

Les extraits des feuilles (SEFE) et des fruits (SEFR) de *S. elaeagnifolium* ont été testés pour leur activité antibactérienne à l'aide du test de diffusion sur disque. En bref, les bactéries et *C. albicans* ont été ensemencées dans des boîtes de Pétri avec des milieux Mueller-Hinton (MH) et maltose (ME), respectivement. Ensuite, des dilutions décimales dans du sérum physiologique stérile ont été réalisées à partir de cultures fraîches précédemment cultivées dans des milieux MH et ME. L'inoculum final a été ajusté à être de 10^6 à 10^8 UFC/ml. Ensuite, les boîtes de Pétri ont été ensemencées avec des bactéries, et les champignons ont été traités avec 15 µL de SEFR et SEFE à 100 mg/ml à l'aide de disques de six millimètres de diamètre. Pour comparer l'efficacité de SEFR et SEFE, des antibiotiques conventionnels tels que l'ampicilline pour les souches bactériennes et l'antifongique fluconazole pour *C. albicans* ont été utilisés comme contrôles positifs et négatifs, respectivement. Ensuite, les bactéries et *C. albicans* ont été cultivés dans des boîtes de Pétri et incubés à 37 °C. Après 1 jour post-inoculation pour les bactéries et 2 jours post-inoculation pour *C. albicans*, les diamètres d'inhibition ont été déterminés (Bouslamti et al., 2022b; Hmamou et al., 2022).

2.3. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

Les Concentrations Minimales Inhibitrices de SEFR et SEFE contre quatre bactéries et *Candida albicans* ont été déterminées comme décrit précédemment. En résumé, la microplaque a été

préparée dans des conditions aseptiques ; un volume de 100 µl de SEFR et SEFE avec une concentration de 30 mg/ml, une dilution de 1/2 (V/V) a été pipeté dans la première colonne de la plaque, avant l'ajout de 50 µl de MH ou de ME. Ensuite, des dilutions sérielles ont été réalisées en utilisant une dilution deux fois plus faible. Après 1 jour post-inoculation pour les bactéries et 2 jours post-inoculation pour *Candida albicans*, les CMI ont été déterminées en utilisant la méthode colorimétrique (TTC 0,2% (p/v)) (Agour et al., 2022; Chebbac et al., 2022; Lafraxo et al., 2022a, 2022b).

3. Activité antidiabétique

3.1. Effet inhibiteur de l'alpha-amylase *in vitro*

L'activité inhibitrice de l'α-amylase a été évaluée en suivant la méthode décrite par Daoudi et *al*. En résumé, un mélange composé de 250 µl d'extrait (à diverses concentrations) et de 250 µl de tampon phosphate de sodium (0,02 M, pH = 6,9), contenant l'enzyme α-amylase (à une concentration de 0,5 mg/ml), a été incubé à 37 °C pendant 10 minutes. Par la suite, 250 µl d'une solution d'amidon à 1% préparée dans du tampon phosphate de sodium (0,02 M, pH = 6,9) ont été ajoutés au mélange réactionnel. Ensuite, le mélange réactionnel a été maintenu à 37 °C pendant 30 minutes. Après cette période d'incubation, 250 µl d'acide dinitrosalicylique (DNS) ont été incorporés dans le mélange réactionnel. Le mélange a ensuite été chauffé à 100 °C pendant 5 minutes, puis refroidi et dilué avec 2 ml d'eau distillée. L'absorbance a été mesurée à une longueur d'onde de 540 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (Benayad et al., 2021; Benrahou et al., 2022; Boulfia et al., 2021b).

$$\textbf{Inhibition}\ (\%) = \frac{\textbf{Abc} - \textbf{Abs}}{\textbf{Abc}} \times \textbf{100}$$

Abc : Absorption du contrôle négatif **Abs :** Absorption de l'extrait

3.2. Effet inhibiteur de l'alpha-glucosidase *in vitro*

L'activité inhibitrice de l'α-glucosidase a été évaluée en utilisant la méthode basée sur le substrat pNPG (4-Nitrophenyl α-D-glucopyranoside), conformément à la procédure décrite par Elghrebi et *al*. en 2013. En résumé, un mélange a été préparé en combinant 150 µl d'extrait à différentes concentrations (1,5, 10, 15, 20, 25, 50, et 100 µg/ml) avec 100 ml de tampon phosphate de sodium (0,1 M, pH = 6,7) contenant l'enzyme α-glucosidase (à une concentration de 0,5 U/ml). Ce mélange a été incubé à 37 °C pendant 10 minutes. Après cette incubation, 200 µl de la solution de pNPG (à une concentration de 5 mM), préparée dans du tampon phosphate de sodium (0,1 M, pH = 6,7), ont été ajoutés au mélange réactionnel. Le tout a été incubé à 37 °C

pendant 30 minutes. À la suite de cette incubation, 1 ml de solution de Na_2CO_3 (0,1 M) a été introduit, et l'absorbance a été mesurée à une longueur d'onde de 405 nm (Benayad et al., 2021; Boulfia et al., 2021b; Lachkar et al., 2021a).

$$\textbf{Inhibition}\ (\%) = \frac{\textbf{Abc— Abs}}{\textbf{Abc}} \times \textbf{100}$$

Abc : Absorption du contrôle négatif **Abs :** Absorption de l'extrait

3.3. Effet antilipase *in vitro*

L'activité inhibitrice de la lipase a été mesurée à l'aide d'une méthode modifiée de Hu et al. Dans un bref, 150 µl d'orlistat ou d'extrait ont été combinés avec 500 µl d'enzyme lipase (2 U) dissous dans un tampon Tris-HCl (1 mM, pH8). Après 30 minutes à 37°C, 450 µl de substrat 4-nitrophényl butyrate 1 mM ont été ajoutés, suivis de 30 autres minutes à 37°C (Daoudi et al., 2020). La valeur de l'absorbance a été déterminée à 405 nm. Le pourcentage d'inhibition de la lipase a été calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\textbf{Inhibition}\ (\%) = \frac{(\textbf{A0} - \textbf{A})}{\textbf{A0}}\textbf{x100}$$

A0 : Absorption du contrôle négatif **A :** Absorption de l'extrait

4. Activité anti-inflammatoire *in vitro*

L'activité anti-inflammatoire *in vitro* des extraits des feuilles (SEFE) et des fruits (SEFR) ont été déterminée par la technique d'inhibition de la Lipoxygénase (5-LOX), suivant l'oxydation de l'acide linoléique à 234 nm comme décrit ailleurs. En bref, 20 µL de l'échantillon (dissous dans de l'éthanol) et 20 µL de 5-LOX de glycine max (100 U/ml) ont d'abord été mélangés avec 0,2 ml de tampon phosphate (0,1 M, pH 9), puis la solution a été incubée à 25 °C pendant 6 minutes. Ensuite, 20 µL d'acide linoléique (4,18 mM dans de l'éthanol) ont été ajoutés au mélange et suivis pendant 3 minutes à 234 nm. Les données ont été exprimées en C_{I50} ± SEM de trois mesures indépendantes. La quercétine a été utilisée comme composé de référence (El Hachlafi et al., 2023; Elbouzidi et al., 2024).

5. Analyse statistique

Le test de Tukey a été utilisé pour identifier les différences significatives entre les traitements et les contrôles, et les résultats ont été soumis à une analyse de variance (ANOVA). Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne ± SEM.

III. Résultats et discussion

1. Activité antioxydante

1.1. Capacité Antioxydante Totale

La figure 18 montre les résultats de l'activité antioxydante totale. Les résultats ont montré que l'extrait des fruits avait l'activité antioxydante la plus élevée au total, avec 939,66 ± 5,01 µg AAE/mg. L'extrait des feuilles était de 890,10 ± 7,76 µg AAE/mg. Il a été démontré que les extraits des fruits et des feuilles ont un potentiel antioxydant supérieur à celui de la quercétine. De nombreuses études ont confirmé que le genre Solanum possède une forte activité antioxydante par rapport à d'autres plantes. Une étude menée par Bouslamti et al. sur les feuilles de cette plante envahissante a révélé une capacité antioxydante de 2,54 ± 0,40 mg EAG/g pour l'extrait hydroéthanolique (Bouslamti et al., 2022b).

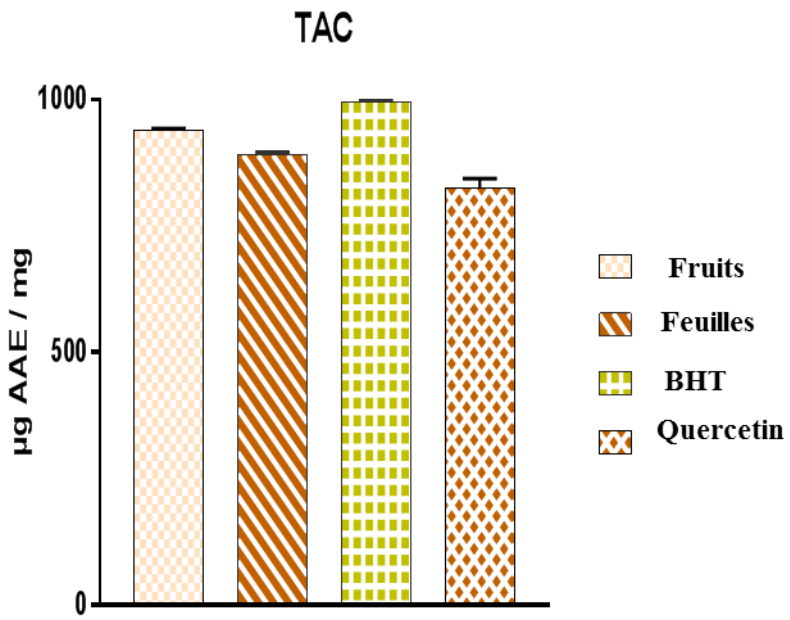


Figure 18. La capacité antioxydante totale des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium*

1.2. Piégeage de radical libre DPPH

La méthode DPPH a été utilisée pour déterminer l'activité de capture des radicaux libres des extraits de *S. elaeagnifolium*, en se basant sur la mesure de la capacité de capture des radicaux libres DPPH des extraits. La Figure 19 montre l'absorbance en fonction des diverses concentrations de SEFE et de SEFR, tandis que la Figure 20 représente la concentration inhibitrice médiane (CI_{50}). La CI_{50} des extraits des fruits et des feuilles était de 35,15 ± 6,09 µg/ml et de 132,46 ± 11,73 µg/ml, respectivement. Cette activité est due à la présence de

polyphénols et de flavonoïdes dans les extraits des fruits et des feuilles de *S. elaeagnifolium*. Ces résultats sont cohérents avec d'autres études qui ont démontré que ces composés sont des agents antioxydants efficaces. Ces composés sont capables de neutraliser les radicaux libres en leur donnant un électron, réduisant ainsi leur potentiel oxydant et protégeant les cellules contre les dommages oxydatifs (Dai and Mumper, 2010b).

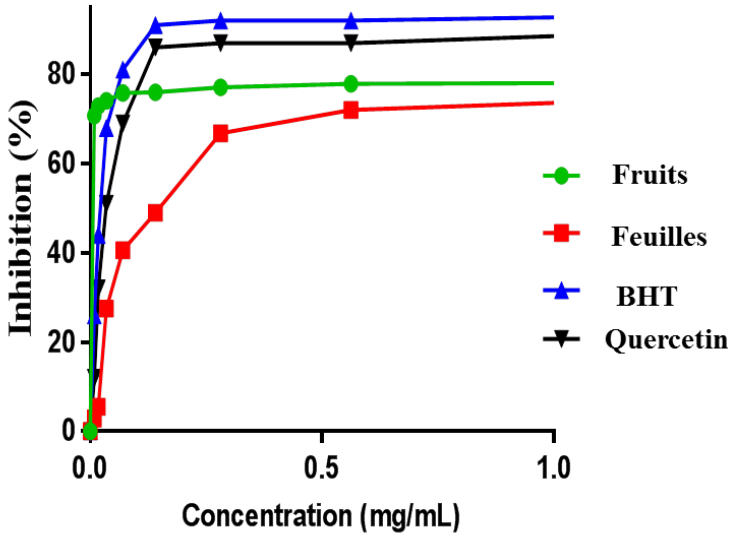


Figure 19. Capacité antioxydante évaluée par la méthode DPPH.

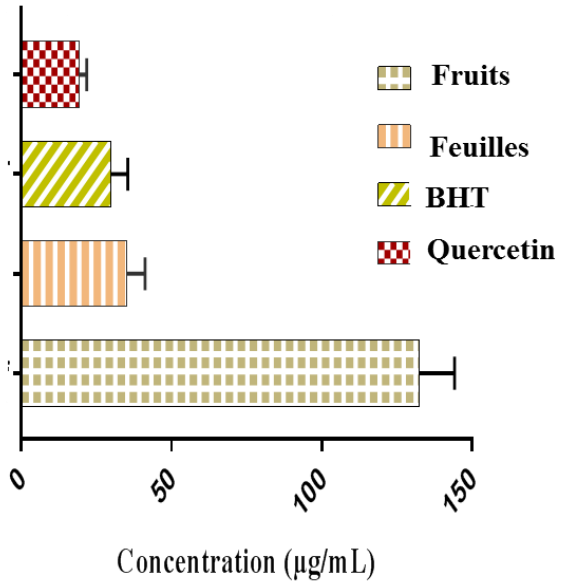


Figure 20. La concentration inhibitrice médiane (CI_{50})

1.3. Pouvoir réducteur FRAP

Les résultats du test FRAP ont montré que les deux extraits de *S. elaeagnifolium* avaient une activité réductrice considérable en fonction de la partie de la plante utilisée ; notamment, SEFE et SEFR avaient des valeurs EC50 de 83,46 ± 7,69 µg/ml et 462,36 ± 10,43 µg/ml, respectivement (Figures 21 et 22). Les résultats de la CLHP ont montré l'existence de composés phénoliques avec un groupe hydroxyle ayant la capacité de réduire le fer, tels que le kaempférol et la quercétine (Pinheiro et al., 2021; Tian et al., 2021) .

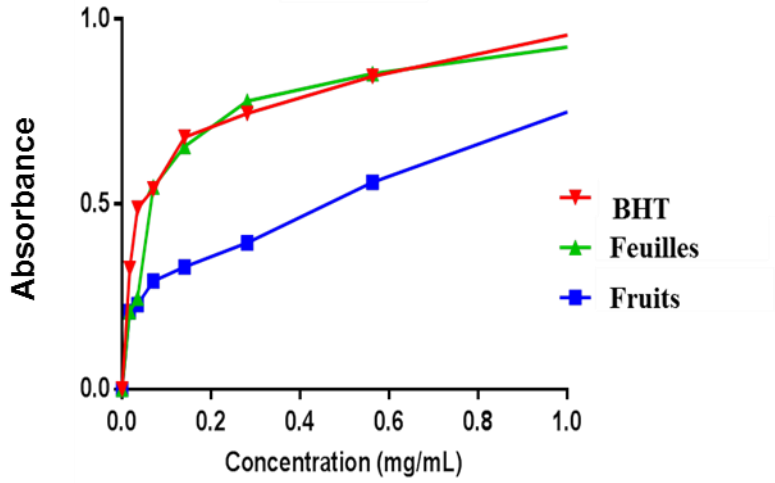


Figure 21. Pouvoir antioxydant évalué par la méthode FRAP

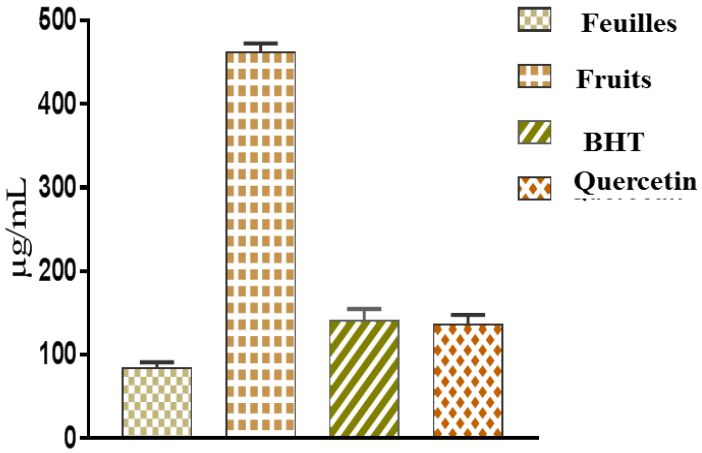
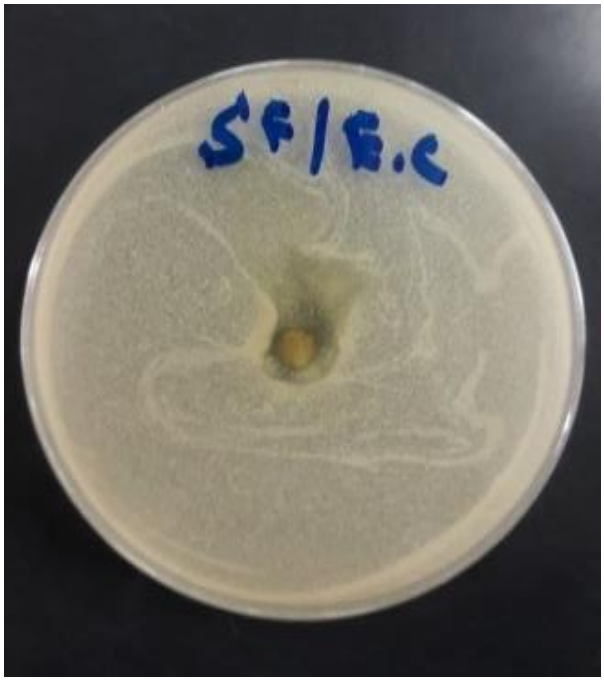


Figure 22. La concentration inhibitrice effectrice (CE_{50})

2. Activité antimicrobienne

Les diamètres des zones inhibitrices et les CMIs de SEFR et SEFE contre les souches bactériennes testées et *C. albicans* sont présentés dans la Figure 23 et les Tableaux 7 et 8. En comparaison avec l'antibiotique ampicilline, SEFR et SEFE ont montré une activité antibactérienne intrigante ; notamment, SEFR a montré le plus fort effet inhibiteur contre B. subtilis, avec un diamètre d'inhibition de 10,67 ± 0,57 mm et une CMI de 2,5 mg/ml, tandis que SEFE a montré une forte activité contre *E. coli* K12, avec un diamètre d'inhibition de 12,33 ± 0,57 mm et une CMI de 2,5 mg/ml. De manière importante, SEFR a montré un effet antibactérien puissant contre les bactéries Gram (+), tandis que SF a montré une bonne activité antibactérienne contre les bactéries Gram (-). Les résultats ont montré que l'extrait de SEFR de *S. elaeagnifolium* possédait une activité antifongique contre *C. albicans*, avec un diamètre d'inhibition de 9 ± 0,5 mm et une CMI de 0,31 mg/ml. Nos résultats démontrent une activité antibactérienne des extraits hydroéthanoliques contre des bactéries, notamment *E. coli* K12, *S. aureus* ATCC 6633, *B. subtilis* DSM 6333 et *Proteus mirabilis* ATCC 29,906. Les deux extraits ont montré une activité antimicrobienne très important contre *Proteus mirabilis.* Les extraits du genre Solanum ont démontré de bons effets antibactériens contre certaines bactéries pathogènes cliniquement importantes, notamment *Staphylococcus lentus* et *Staphylococcus haemolyticus*. La composition chimique des extraits des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium* est riche en métabolites secondaires tels que la quercétine, l'acide chlorogénique et l'apigénine, qui contribuent à son activité antimicrobienne. Ces molécules sont reconnues pour leur bioactivité, car elles possèdent des groupes hydroxyle ou des cycles phénoliques. Notamment, les composés phénoliques ont la capacité de se lier aux protéines et à la membrane bactérienne pour former des complexes (Balavivekananthan et al., 2021; Nitiema et al., 2012).



Escherichia coli/SEFE



Bacillus subtilis/SEFR



Candida albicans/SEFR

Figure 23. Photographies de l'activité antimicrobienne des extraits des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium*

Tableau 7. Propriétés antimicrobiennes des extraits des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium*

	Diamètre d'inhibition (mm)				
	S. aureus	***E. coli***	***B. subtilis***	***P. mirabilis***	***C. albicans***
SEFE	0,00 ± 0,00 a	12,33 ± 0,57 a	0,00 ± 0,00 a	11,33 ± 0,57 a	0,00 ± 0,00 a
SEFR	8,66 ± 0,57 b	0,00 ± 0,00 b	10,67 ± 0,57 b	9,67 ± 0,57 b	9,00 ± 0,50 b
Ampicilline	8,00 ± 0,00 b	10 ± 0,00 c	Rs	Rs	-
Fluconazole	-	-	-	-	Rs

SEFR = extrait de fruit ; SEFE = extrait de feuille. Les valeurs moyennes (± écart-type ; n = 3) avec des lettres différentes dans la même colonne diffèrent significativement (ANOVA à deux voies ; test de Tukey, $p < 0,05$).

Les espèces du genre Solanum possèdent une activité antimicrobienne, par exemple *Solanum surattense* a montré une activité antibactérienne contre des souches pathogènes, en particulier *Salmonella typhi* et *Shigella dysenteriae* (Gębarowska et al., 2022; Kumar, 2021). L'activité antibactérienne observée chez les Solanacées est généralement liée à des substances chimiques telles que les terpénoïdes, les alcaloïdes et les tanins qui peuvent traverser la paroi bactérienne ou la membrane plasmique et exercer des effets bactéricides ou bactériostatiques (Gębarowska et al., 2022; Lu et al., 2017).

Tableau 8. CMI de l'activité antimicrobienne des extraits des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium*

	CMI (mg/ml)				
	S. aureus	***E. coli***	***B. subtilis***	***P. mirabilis***	***C. albicans***
SEFE	-	2,5 ± 0,00 a	-	1,25 ± 0,00 a	-
SEFR	2,5 ± 0,00 a	-	2,5 ± 0,00 a	1,25 ± 0,00 a	0,31 ± 0,00 a
Ampicilline	5,00 ± 0,00 b	5,00 ± 0,00 b	-	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	-

SEFR = extrait de fruit ; SEFE = extrait de feuille. Les valeurs moyennes (± écart-type ; n = 3) avec des lettres différentes dans la même colonne diffèrent significativement (ANOVA à deux voies ; test de Tukey, $p < 0,05$).

3. Effet anti-α-amylase et anti-α-glucosidase *in vitro*

Les résultats ont démontré que toutes les fractions de *S. elaeagnifolium* (SEFR et SEFE) ont un effet anti-α-amylase très fort (Figure 24 et Tableau 9). Notablement, SEFR a été trouvé à avoir une activité inhibitrice plus grand (CI_{50} = 40.31 ± 2.04 µg/ml) que le contrôle positif (acarbose) (CI_{50} = 44,6 ± 0,01 µg/ml), tandis que bien que SEFE a été trouvé à avoir une activité inhibitrice plus élevée (CI_{50} = 39.16 ± 2.35 µg/ml) que le contrôle positif et les différentes parties de la plante.

Les extraits de *S. elaeagnifolium* (SEFR et SEFE) ont montré une activité significative contre l'α-glucosidase (Figure 25 et Tableau 9), tandis que SEFE (20,05 ± 0,12 µg/ml) a inhibé l'enzyme α-glucosidase plus que SEFR (20,53 ± 0,37 µg/ml). Notablement, les deux extraits ont montré une activité α-glucosidase plus élevée que le contrôle positif (52,56 ± 2,67 µg/ml). Les feuilles de *S. elaeagnifolium* ont montré une activité inhibitrice de l'α-glucosidase plus élevée que les fruits, cette inhibition étant due à la différence de composition chimique des différentes parties de la plante et au nombre de molécules identifiées dans chaque échantillon (Tableau 9). Cette activité peut être due à l'effet synergique des différents composants chimiques de la plante. Le solvant utilisé pour l'extraction peut également avoir un effet sur l'activité anti-α-glucosidase (Boulfia et al., 2021b; Lachkar et al., 2021a, 2021b).

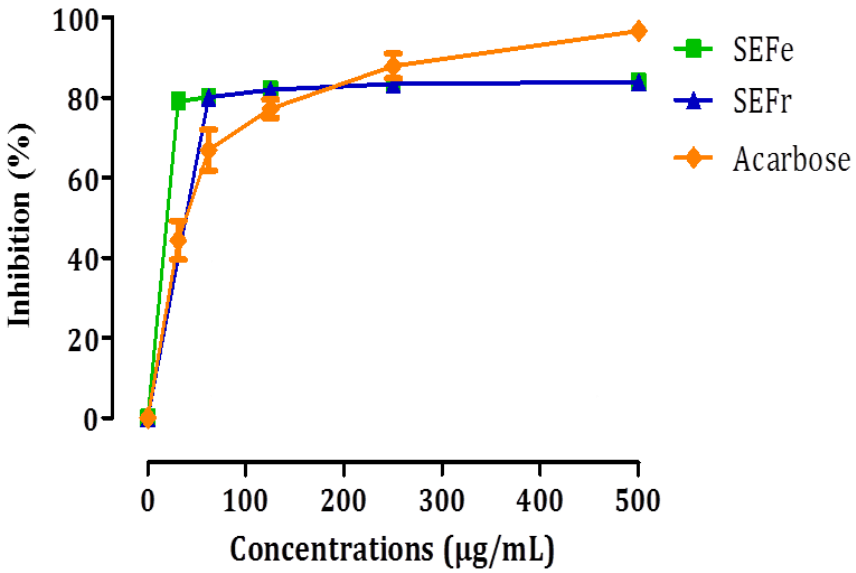


Figure 24. Effet des SEFR et SEFE de *S. elaeagnifolium* sur l'inhibition de l'enzyme α-amylase *in vitro* en comparaison avec le contrôle

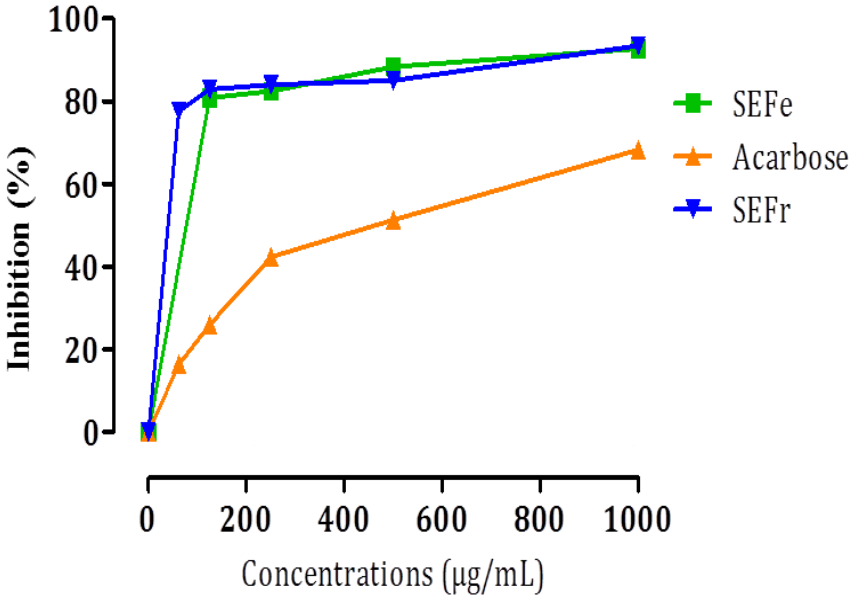


Figure 25. Effet des SEFR et SEFE de *S. elaeagnifolium* sur l'inhibition de l'enzyme α -glucosidase *in vitro* en comparaison avec le contrôle

En raison de l'augmentation du nombre de diabétiques dans le monde, il existe actuellement une forte demande d'antidiabétiques sans effets indésirables sur la santé humaine, ce qui nécessite la recherche d'agents antidiabétiques dérivés de plantes médicinales. Une grande variété de plantes, y compris celles du genre Solanum, ont été étudiées pour leurs propriétés antidiabétiques. Selvi et Yoganath ont étudié l'activité antidiabétique des tiges et des feuilles de *S. nigrum* et ont découvert que le pourcentage d'inhibition de l'α-amylase augmente avec l'augmentation des concentrations. Les extraits de plantes sont largement utilisés pour gérer le diabète, en particulier *S. trilobatum*, qui a été traité avec de l'eau après formulation et a révélé une activité antidiabétique. Dans ce sens, les extraits aqueux et éthanoliques de *S. virginianum* ont inhibé l'α-amylase, comme en témoigne la littérature. L'extrait des feuilles de *S. surattense* a montré des propriétés antidiabétiques. Dans le présent travail, l'activité antidiabétique pourrait être due à l'abondance de composants bioactifs identifiés par HPLC dans les extraits de la plante (Satyanarayana et al., 2022a; Saraswathi et al., 2021; Malviya et al., 2009; Nagarajan, 2016).

Dans la présente étude, l'activité antidiabétique peut être attribuée à la concentration élevée de plusieurs composés chimiques de la plante, notamment la naringine, la rutine et la Quercetin-3-O-beta-glucoside. Parmi ces composés, la naringine présente une activité antidiabétique la plus puissante grâce à son activité inhibitrice sur les enzymes digestives. De plus, l'effet antidiabétique de la naringine chez les rats diabétiques de type 2 a été étudié. La

supplémentation en naringine a montré un potentiel pour améliorer les niveaux élevés de glucose et d'hémoglobine glyquée, ainsi que le niveau d'insuline sérique inférieur et la teneur en glucides hépatiques et musculaires de l'effet hypoglycémique résistant à l'insuline. Cette molécule réduit les niveaux de glucose sanguin et régénère le poids corporel tout en essayant de normaliser le contenu lipidique sérique et les biomarqueurs de stress oxydatif dans le pancréas et le foie, indiquant son potentiel pour le développement futur de médicaments en tant que composé antidiabétique. La rutine a été démontrée pour réduire l'absorption des glucides par l'intestin grêle, améliorer le métabolisme du glucose tissulaire, supprimer la glucogenèse tissulaire, activer la sécrétion d'insuline par les cellules et protéger les îlots des changements dégénératifs. De nombreuses études expérimentales ont été réalisées pour évaluer les impacts hypolipidémiques et antihyperglycémiques de la rutine. Le quercétine, un flavonoïde naturel majeur, est abondant dans les fruits de plantes médicinales. Plusieurs bienfaits pour la santé, y compris un effet antidiabétique, ont été démontrés. La quercétine a des effets antidiabétiques via plusieurs mécanismes, notamment l'activation de la sécrétion d'insuline, la réduction de la résistance à l'insuline, le maintien neurohumoral, la réduction de l'inflammation et du stress oxydatif (Kumar, 2021; Sridevi et al., 2011).

Tableau 9. Inhibition de l'α-amylase pancréatique et de l'α-glucosidase intestinale par les extraits de *S. elaeagnifolium* et l'acarbose

Echantillons	**CI_{50} (µg/ml)**	
	α -Amylase	**α-Glucosidase**
Acarbose	44,65 ± 0,01	52,56 ± 2,67
SEFE	39,16 ± 2,35	20,05 ± 1,20
SEFR	40,31 ± 2,04	20,53 ± 0,37

4. Effet anti-lipase *in vitro*

L'activité anti-lipase des extraits de *S. elaeagnifolium* sont présentées la figure 26. L'activité inhibitrice de l'enzyme lipase des extraits a été évaluée à diverses concentrations. Le composé de référence, l'Orlistat (avec un CI_{50} de 0,128 ± 0,003 mg/ml), a démontré une activité inhibitrice plus forte par rapport à SEFE (avec un CI_{50} de 0,167 ± 0,006 mg/ml). En revanche, SEFR a présenté un impact inhibiteur plus élevé contre l'enzyme lipase pancréatique par rapport à SEFE et à l'Orlistat, avec un CI_{50} de 0,106 ± 0,008 mg/ml ($p<0,01$). Ces résultats sont cohérents avec ceux d'Al-Hamaideh et al. qui ont testé l'activité anti-lipase des baies de *S. elaeagnifolium* à deux stades de maturation, et ont trouvé que l'activité anti-lipase des baies mûres est de 0,164 ± 0,023 mg/ml (Al-hamaideh et al., 2020).Les inhibiteurs de la lipase, tels que l'Orlistat, jouent un rôle crucial dans le traitement de l'obésité, une condition médicale de plus en plus préoccupante à l'échelle mondiale. L'Orlistat agit en bloquant l'activité de la lipase pancréatique, une enzyme essentielle à la digestion des graisses alimentaires dans le tube digestif. En empêchant cette digestion des graisses, l'Orlistat réduit l'absorption des graisses par l'organisme, ce qui se traduit par une diminution de l'apport calorique total.

Cette capacité à réduire l'absorption des graisses alimentaires fait de l'Orlistat un outil efficace pour favoriser la perte de poids chez les personnes obèses ou en surpoids. Il est généralement utilisé en combinaison avec un régime hypocalorique et un programme d'exercice pour obtenir des résultats optimaux. La perte de poids induite par l'Orlistat peut non seulement améliorer la santé physique en réduisant les risques de maladies cardiovasculaires et de problèmes articulaires, mais aussi améliorer la santé métabolique en réduisant la résistance à l'insuline et en améliorant la sensibilité à l'insuline (Aabideen et al., 2022).

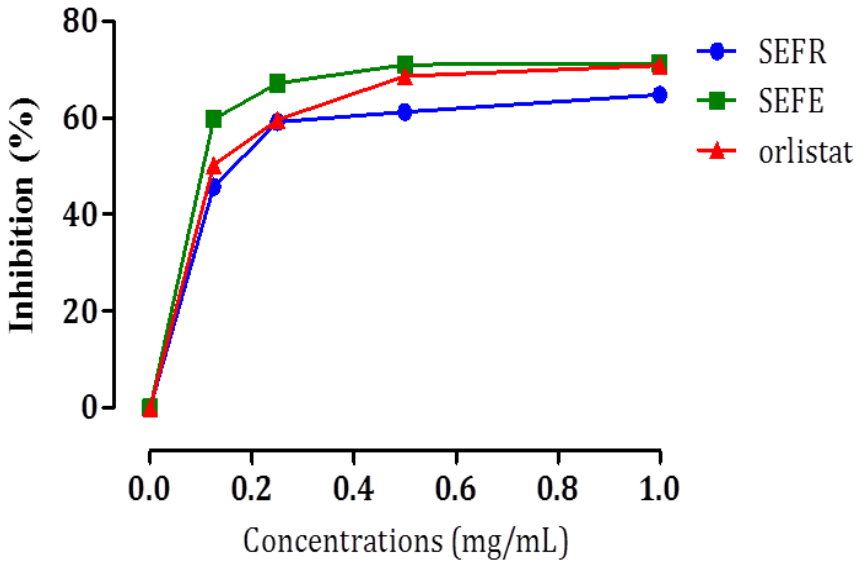


Figure 26. Effet anti-lipase du SEFR, du SEFE et de l'Orlistat

5. Activité anti-inflammatoire

La figure 27 représente un graphique illustrant le pourcentage d'inhibition de l'activité de la lipoxygénase (LOX) en fonction de la concentration de trois substances : SEFR, SEFE et la quercétine. Les axes du graphique montrent, respectivement, la concentration des substances en mg/ml et le pourcentage d'inhibition de l'activité de la LOX.

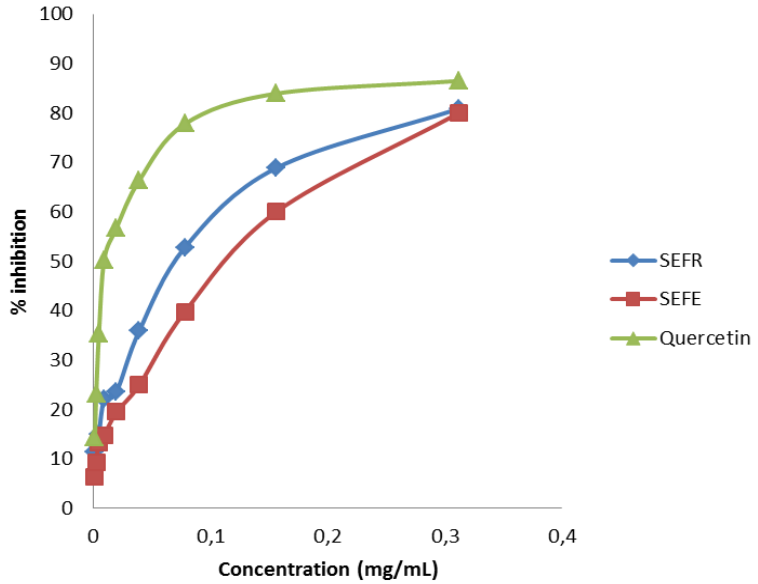


Figure 27. Activités anti-inflammatoires *in vitro* des extraits de S. *elaeagnifolium*

Les courbes indiquent que les trois substances montrent une augmentation progressive du pourcentage d'inhibition avec l'augmentation de leur concentration. La quercétine se distingue comme la plus efficace, atteignant près de 90 % d'inhibition à une concentration de 0,3 mg/ml. En comparaison, SEFR et SEFE atteignent environ 85 % et 80 % d'inhibition, respectivement, à la même concentration (Feki et al., 2014; Hou et al., 2013).

Tableau 10. Activité anti-inflammatoire *in vitro* des extraits

	SEFR	**SEFE**	**Quercétine**
CI_{50} (µg/ml)	201,69 ± 0,56	146 ± 1,17	27,14 ± 0,02

Ces résultats montrent une relation dose-dépendante claire : plus la concentration des substances augmente, plus le pourcentage d'inhibition de la LOX est élevé. La quercétine, en particulier, se révèle la plus efficace pour inhiber l'activité de la LOX, surpassant les deux extraits SEFR et SEFE à toutes les concentrations testées. Ceci pourrait être attribué à la structure chimique de la quercétine, qui pourrait permettre une meilleure interaction avec la LOX, la bloquant plus efficacement.

La génération extrême de médiateurs inflammatoires peut conduire à de nombreuses maladies, telles que le cancer, les problèmes cardiovasculaires, les AVC et les troubles neurodégénératifs. Les lipoxygénases (LOXs) sont des protéines monomériques qui engendrent l'oxydation des acides gras polyinsaturés, notamment l'acide linoléique et l'acide arachidonique, pour générer des hydroperoxydes. Les produits de la LOX peuvent être transformés en autres dérivés, jouant un rôle clé dans l'inflammation. Par conséquent, la régression de l'activité de la LOX peut modérer le processus inflammatoire(El Hachlafi et al., 2023; Ma and Hu, 2017).

IV. Conclusion

Les extraits des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium* ont démontré des propriétés antioxydantes ainsi que des activités antibactériennes contre les souches bactériennes résistantes aux médicaments dans cette étude. De plus, ces extraits ont montré des activités antidiabétiques, antilipases, ainsi que des propriétés anti-inflammatoires *in vitro*.

Ces activités biologiques *in vitro* sont attribuées à la richesse en composés chimiques présents dans les extraits de *S. elaeagnifolium*, notamment la naringine, la quercétine 3-O-β-D-glucoside, la rutine, l'acide cinnamique, l'acide p-coumarique, et l'acide trans-3-hydroxycinnamique. Ces composés sont connus pour leurs effets bénéfiques sur la santé, tels que leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, et leur capacité à réguler le métabolisme du glucose et des lipides, ce qui les rend prometteurs pour le développement de traitements médicaux.

Ces résultats soulignent le potentiel thérapeutique de *S. elaeagnifolium* et justifient davantage de recherches pour explorer ses applications médicinales potentielles. Ils suggèrent également que cette plante pourrait servir de source naturelle de composés actifs pour le développement de nouveaux médicaments et de traitements alternatifs pour divers problèmes de santé.

Chapitre 3 : Etude des propriétés toxicologiques et pharmacologiques *in vivo*

I. Introduction

Le diabète est une maladie chronique qui provoque une perturbation du métabolisme du glucose, résultant en des taux de sucre sanguin élevés de manière persistante, connus sous le nom d'hyperglycémie. Cette maladie est classée en deux types : le diabète de type 1 résulte de la détérioration des cellules bêta du pancréas, responsables de la production d'insuline, et le diabète de type 2, dans lequel les cellules deviennent résistantes à l'insuline (Xiong et al., 2013). La régulation glycémique est un processus complexe impliquant plusieurs organes et hormones. L'insuline, sécrétée par le pancréas, est essentielle pour faciliter l'absorption du glucose par les cellules pour une utilisation énergétique ou un stockage sous forme de glycogène. Parallèlement, le glucagon, également produit par le pancréas, élève les taux de sucre dans le sang en encourageant le foie à libérer du glucose dans la circulation sanguine (El Ghouizi et al., 2023; Hbika et al., 2022). L'hyperglycémie chronique associée au diabète peut entraîner une production excessive de radicaux libres dans les cellules, conduisant à un stress oxydatif. Cela peut déclencher une réponse inflammatoire, car les cellules endommagées libèrent des médiateurs inflammatoires. L'inflammation est une réponse biologique critique et complexe déclenchée par le système immunitaire du corps afin de se protéger contre des stimuli potentiellement nocifs tels que les agents pathogènes, les blessures ou les cellules endommagées (Medzhitov, 2008). La procédure implique une série d'événements coordonnés visant à éliminer la source de la blessure ou de l'infection et à initier la réparation tissulaire. La sécrétion de molécules de signalisation inflammatoires telles que les cytokines, les chimiokines et les prostaglandines, qui favorisent la vasodilatation et augmentent la perméabilité vasculaire, est caractéristique des mécanismes de l'inflammation (Medzhitov, 2010).

Cette étude vise à étudier *in vivo* les effets antidiabétiques et anti-inflammatoires des extraits hydro-éthanoliques des fruits et des feuilles de *S. elaeagnifolium*. En conséquence, la première partie de ce chapitre a été consacrée à l'évaluation *in vivo* de la toxicité aigüe des extraits aqueux des feuilles et des fruits selon les instructions de la ligne directrice OCDE 423 de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE). La deuxième partie a été consacrée à l'étude de l'activité inhibitrice *in vivo* des enzymes responsables de la digestion des hydrates de carbone : l'alpha amylase, l'alpha glucosidase et la béta galactosidase, ainsi qu'à l'étude de la tolérance au glucose des extraits étudiés. Nous avons aussi étudié l'activité anti-inflammatoire des extraits de *S. elaeagnifolium* en induisant l'inflammation par la carragénine. Enfin, Nous avons étudié l'effet diurétique des feuilles de cette plante.

II. Matériel et méthodes

1. Les animaux

Les animaux utilisés sont des souris Swiss Albinos mâles de 30 g environ et des rats males de 250 g environ. Ces animaux proviennent de l'animalerie de la Faculté des sciences de l'Université Sidi Mohammed ben Abdallah de FES au Maroc. Tous les animaux ont été logés dans des cages à température ambiante (25 °C) et ont été éclairés sur un cycle de 12 heures de lumière sur 12 heures d'obscurité, avec accès permanent à l'eau et à la nourriture. Toutes les directives internationales, nationales et/ou institutionnelles applicables en matière de soins et d'utilisation des animaux ont été respectées.

Cette approbation est enregistrée sous le numéro de référence L.20. USMBA-SNAMOPEQ 2023-03.

2. Toxicité aiguë

2.1. Plan de l'expérience

Pour évaluer la toxicité aiguë des extraits des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium*, nous avons suivi le protocole décrit dans la ligne directrice 423 de l'OCDE (OCDE, 2001). Les souris utilisées dans l'expérience ont été réparties en 7 groupes expérimentaux, comprenant un groupe témoin et 6 groupes d'essais. Chaque groupe constitué de 6 souris. Les animaux ont été soumis à un jeûne la veille de l'expérimentation, tout en ayant un accès illimité à l'eau. Les différents extraits ont été préalablement dissous dans de l'eau distillée. Chaque groupe a ensuite été administré par gavage une dose unique de l'extrait ou de l'eau distillée, conformément au protocole suivant :

- Groupe témoin : Reçoit par gavage de l'eau distillée.
- Groupes 1, 2 et 3 : Reçoivent par gavage l'extrait des feuilles (SEFE) aux doses de 500, 1000 et 2000 mg/kg.
- Groupes 4, 5 et 6 : Reçoivent par gavage l'extrait des fruits (SEFR) aux doses de 500, 1000 et 2000 mg/kg.

2.2. Observation

Après avoir administré les doses respectives, chaque animal a été soumis à une surveillance individuelle, avec au moins une observation dans les 30 premières minutes, des contrôles réguliers au cours des premières 24 heures suivant le traitement, et une attention particulière

pendant les 4 premières heures. Par la suite, une surveillance quotidienne a été maintenue sur une période de 14 jours après l'administration des doses des deux extraits. Cette surveillance visait à évaluer l'état de santé général des animaux, à enregistrer tout taux de mortalité, à repérer les signes de toxicité, ainsi qu'à détecter d'autres symptômes tels que des modifications morphologiques, physiologiques et comportementales.

2.3. Analyses biochimiques et hématologiques

Nous avons utilisé la méthode améliorée de la ponction rétro-orbitale, afin d'obtenir des échantillons sanguins d'un volume et d'une qualité appropriés. Cette technique consiste à délicatement relever la paupière et à étirer la paupière supérieure pour exposer l'œil, permettant ainsi une collecte minutieuse de sang à l'aide d'une pipette Pasteur, tout en minimisant l'irritation veineuse. Après la collecte, les échantillons sanguins sont divisés en deux parties. Une moitié est placée dans un tube d'aliquote d'EDTA pour des analyses hématologiques, tandis que l'autre subit une centrifugation. Les échantillons centrifugés sont ensuite traités pour isoler le sérum destiné à des analyses biochimiques ultérieures.

Pour les analyses biochimiques, des échantillons de sérum ont été prélevés et analysés pour les enzymes hépatiques tels que l'aspartate amino-transférase (AST) et l'alanine amino-transférase (ALT). De plus, les paramètres rénaux sériques, y compris l'urée et la créatinine. Et pour les analyses hématologiques des échantillons de sang ont été prélevés et analysés pour le nombre total de globules rouges (GR), le taux d'hémoglobine (HGB), la concentration moyenne d'hémoglobine dans les GR (MCHC), l'hématocrite (HCT), le nombre de globules blancs (GB), le nombre de plaquettes (PLT) et la numération différentielle des GB.

2.4. Etude histologique

Suite à une laparotomie de routine, le foie, la rate et les reins ont été soigneusement prélevés dans des conditions stériles afin de faciliter l'inspection macroscopique et la détermination de leurs poids relatifs. Ensuite, ces organes ont été immédiatement placés dans une solution de formol tamponnée à 10% (pH 7,4) pour la préservation. Une fois fixés, les échantillons de tissus ont été déshydratés progressivement dans de l'éthanol (70-100%) et clarifiés à l'aide de toluène. Ensuite, ils ont été inclus dans de la paraffine en vue de futures coupes à l'aide d'un microtome, ce qui a donné des sections fines de 5 micromètres. Ces sections ont ensuite été soumises à une coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (HE) pour permettre une analyse microscopique ultérieure.

3. Effet Antidiabétique

3.1. Test de tolérance au glucose

Afin d'évaluer l'effet anti-hyperglycémiant, c'est-à-dire la réduction de la glycémie après un repas, des extraits des feuilles et des fruits de cette plante ont été testés *in vivo* en utilisant le test de tolérance orale au glucose. Des rats normaux ont été répartis en 6 groupes de cinq rats pour chaque groupe :

- Groupe 1 (témoin négatif) : Reçoit par gavage de l'eau distillée
- Groupes 2 et 3 : Reçoivent par gavage l'extrait SEFE en deux doses 150 et 300 mg/kg
- Groupes 4 et 5 : Reçoivent par gavage l'extrait SEFR en deux doses 150 et 300 mg/kg
- Groupe 6 (Contrôle positif) : Reçoit par gavage de la glibenclamide (2 mg/kg).

Les taux de glucose sanguin ont été mesurés à t0, juste avant l'administration des produits de test (eau distillée, extrait, ou glibenclamide). Après 30 minutes, une autre mesure du taux de glucose sanguin a été effectuée, suite à quoi les rats ont reçu une surcharge de D-glucose (2 g/kg). Ensuite, les taux de glucose sanguin ont été mesurés toutes les demi-heures jusqu'à 120 minutes (Benayad et al., 2021; Hbika et al., 2022).

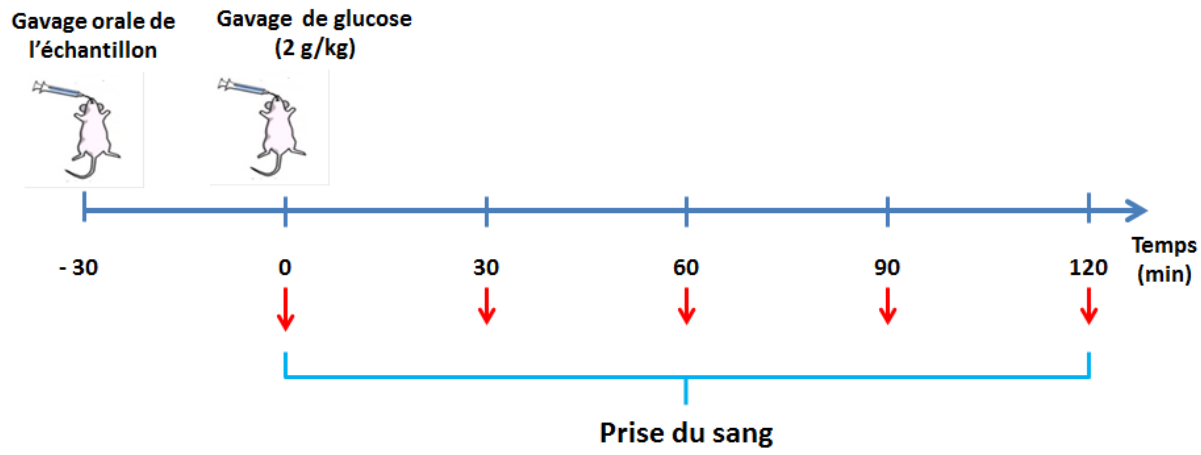


Figure 28. Chronologie du test de tolérance orale au glucose chez les souris normales

3.2. Effet inhibiteur de l'alpha amylase *in vivo*

L'objectif de cette étude est de vérifier, en utilisant des rats non diabétiques, l'effet inhibiteur *in vivo* des extraits des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium*, en tenant compte de l'impact de la lumière intestinale sur l'efficacité inhibitrice de *S. elaeagnifolium*. Les rats ont été répartis en six groupes (n = 5 chacun) :

- Groupe 1 (témoin négatif) : Reçoit par gavage de l'eau distillée
- Groupes 2 et 3 : Reçoivent par gavage l'extrait SEFE en deux doses 150 et 300 mg/kg
- Groupes 4 et 5 : Reçoivent par gavage l'extrait SEFR en deux doses 150 et 300 mg/kg
- Groupe 6 (Contrôle positif) : Reçoit par gavage de l'acarbose (2 mg/kg).

Après l'administration des solutions, les rats des différents groupes ont été chargés par voie orale avec de l'amidon (2 g/kg), et leurs taux de glucose sanguin ont été mesurés à 0, 30, 60 et 120 minutes à l'aide de la méthode de l'oxydase de glucose (Benayad et al., 2021).

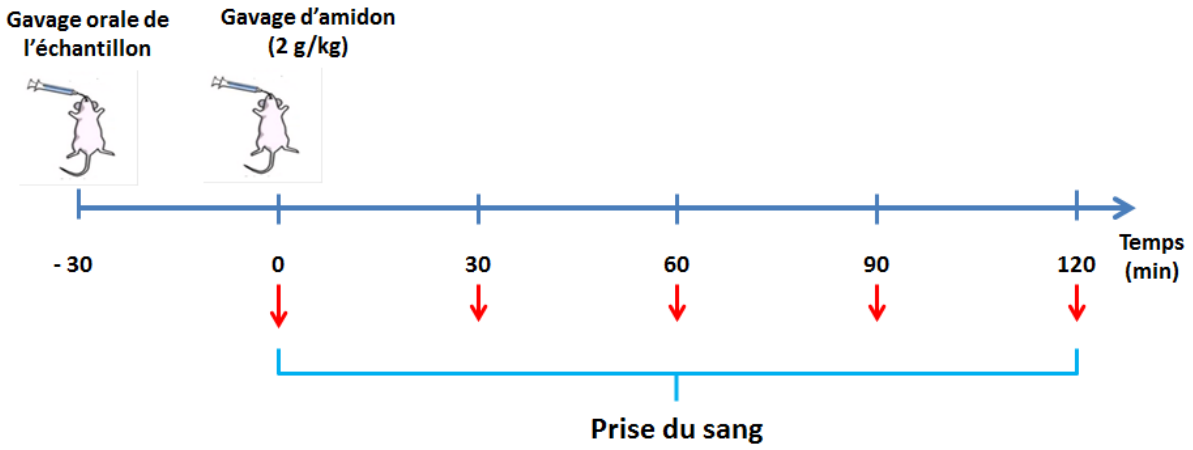


Figure 29. Principe du test de tolérance orale à l'amidon

3.3. Effet inhibiteur de l'alpha-glucosidase *in vivo*

L'objectif de cette étude est de vérifier, en utilisant des rats non diabétiques, l'effet inhibiteur *in vivo* des extraits des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium*, en tenant compte de l'impact de la lumière intestinale sur l'efficacité inhibitrice de *S. elaeagnifolium*. Les rats ont été répartis en six groupes (n = 5 chacun) :

- Groupe 1 (témoin négatif) : Reçoit par gavage de l'eau distillée
- Groupes 2 et 3 : Reçoivent par gavage l'extrait SEFE en deux doses 150 et 300 mg/kg
- Groupes 4 et 5 : Reçoivent par gavage l'extrait SEFR en deux doses 150 et 300 mg/kg
- Groupe 6 (Contrôle positif) : Reçoit par gavage de l'acarbose (2 mg/kg).

Après l'administration des solutions, les rats des différents groupes ont été gavés par voie orale avec du saccharose (2 g/kg), et leurs taux de glucose sanguin ont été mesurés à 0, 30, 60 et 120 minutes à l'aide de la méthode de l'oxydase de glucose (Hbika et al., 2022).

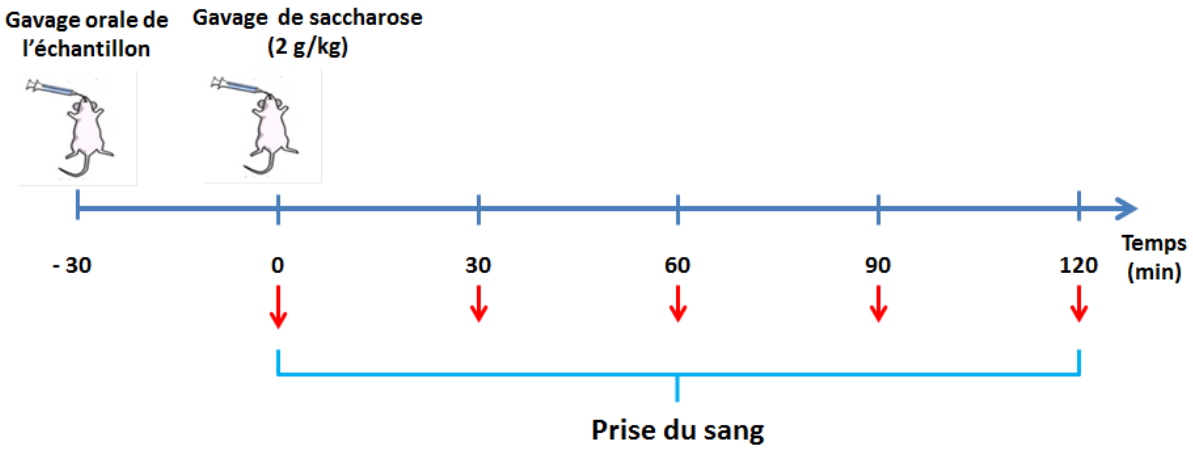


Figure 30. Principe du test de tolérance orale au saccharose

4. Effet Anti-inflammatoire

Le potentiel anti-inflammatoire de chaque extrait a été étudié en utilisant la carraghénane à 1% comme agent inducteur d'œdème. Six groupes de cinq rats chacun ont été formés de manière aléatoire. Le premier groupe a reçu de l'eau physiologique (NaCl à 0,9%) en tant que témoin négatif. SEFE a été administré aux groupes 2 et 3 à des doses de 200 mg/kg et 400 mg/kg, respectivement. SEFR a été administré aux groupes 4 et 5 à des doses de 200 mg/kg et 400 mg/kg, respectivement. Le groupe 6 a reçu de l'indométhacine (10 mg/kg) par voie orale en tant que témoin. Une heure après le traitement, l'inflammation a été induite par la carraghénane. Les circonférences des coussinets plantaires ont été mesurées en millimètres (mm) à l'aide d'un clapier avant et après 3 heures, 4 heures, 5 heures et 6 heures après l'injection de carraghénane (Sigma Aldrich, Réf. 3B-C1804, Barcelone, Espagne). L'activité inhibitrice de chaque traitement a été déterminée comme suit :

$$\textbf{Inhibition}\ (\%) = [1 - \frac{(\textbf{Dc} - \textbf{Do})\textbf{Extrait}}{(\textbf{Dc} - \textbf{Do})\textbf{controle}}]\textbf{x100}$$

Dc = Volume moyen de la patte après l'administration de la carraghénane

Do = Volume moyen de la patte avant l'injection.

5. Activité diurétique

5.1. Conception Expérimentale

Chaque rat a été maintenu dans une cage métabolique pendant 48 heures avant l'expérience. Quatre groupes de quatre rats chacun ont été formés : Le premier groupe a reçu de l'eau distillée (10 ml/kg de poids corporel), le deuxième groupe a reçu le furosémide par voie orale (10 mg/kg de poids corporel), le troisième groupe a reçu 250 mg/kg de SEFE et le quatrième groupe a reçu 500 mg/kg de SEFE pendant 15 jours. Le choix des deux doses testées s'est basé sur une étude de la toxicité aiguë de l'extrait des feuilles de *S. elaeagnifolium*, qui a montré que les doses toxiques de cette plante dépassaient 2000 mg/kg.

5.2. Collecte et examen des urines et du sang

Pour évaluer l'excrétion liquidienne, des échantillons d'urine ont été collectés dans des cylindres gradués aux jours 0, 7 et 15 de la période de traitement. Par la suite, les niveaux de sodium, potassium, créatinine et urée dans l'urine ont été mesurés et stockés à -20°C. Des échantillons de sang ont été prélevés à la fin du traitement en utilisant une ponction rétro-orbitale sous anesthésie légère à la kétamine sur des animaux légèrement endormis. Le plasma a ensuite été séparé par centrifugation à 10 000 g

6. Analyse statistique

Le test de Tukey a été utilisé pour identifier les différences significatives entre les traitements et les contrôles, et les résultats ont été soumis à une analyse de variance (ANOVA). Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne ± S.E.M.

III. Résultats et discussion

1. Toxicité aiguë

1.1. Toxicité aiguë des extraits de *S. elaeagnifolium*

L'administration orale d'une dose unique d'extrait aqueux des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium* à des souris a entraîné des signes de toxicité (anorexie, asthénie, convulsions, diarrhée, hypoactivité, syncope, léthargie, piloérection) et la mort à partir d'une dose de 2000 mg/kg (tableau 11). Cependant, il n'y a pas eu de différences significatives de poids corporel entre les souris traitées avec un extrait aqueux des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium* de 500 à 1000 mg/kg avec le groupe témoin. En revanche, la dose de 2000 mg/kg a été associée à une perte de poids par rapport au poids initial, bien que celle-ci ne soit pas significative (Figures 31 et 32). L'étude actuelle a été menée pour évaluer la toxicité aiguë d'un extrait aqueux des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium* chez un modèle animal. Un traitement aigu avec les extraits a entraîné des signes de toxicité et de mortalité à une dose de 2000 mg/kg. Ces signes incluent l'anorexie (perte d'appétit), l'asthénie (faiblesse générale), les convulsions, la diarrhée, l'hypoactivité (activité réduite), la syncope (perte de conscience temporaire), la léthargie (somnolence excessive) et la piloérection (soulevée des poils). Ces résultats sont cohérents avec ceux de Hawas et al. (2013), qui ont démontré que l'extrait aqueux des parties aériennes des fleurs de *S. elaeagnifolium* provoque la mortalité chez les souris, avec une DL50 dépassant 500 mg/kg (Hawas et al., 2013). Selon la littérature disponible, l'aspect toxicologique de *S. elaeagnifolium* était limité et cette étude représente la première approche globale de la toxicité aiguë. Par ailleurs, tous les groupes de souris ont connu une augmentation normale du poids corporel (figure 31).

Tableau 11. Étude de la toxicité aiguë de l'extrait **aqueux** de *S. elaeagnifolium* administré par voie orale chez la souris

Dose utilisée (mg/kg)	**Extrait**	D/T	Symptômes toxiques
500	**SEFE**	0/5	Absent
	SEFR	0/5	Absent
1000	**SEFE**	0/5	Absent
	SEFR	0/5	Anorexie (perte d'appétit), asthénie (faiblesse générale), hypoactivité (réduction de l'activité), piloérection (hérissement des poils).
2000	**SEFE**	1/5	Anorexie (perte d'appétit), asthénie (faiblesse générale), convulsions, diarrhée, hypoactivité (réduction de l'activité), syncope (perte de conscience temporaire), léthargie (somnolence excessive), piloérection (hérissement des poils).
	SEFR	2/5	Anorexie (perte d'appétit), asthénie (faiblesse générale), convulsions, diarrhée, hypoactivité (réduction de l'activité), syncope (perte de conscience temporaire), léthargie (somnolence excessive), piloérection (hérissement des poils).

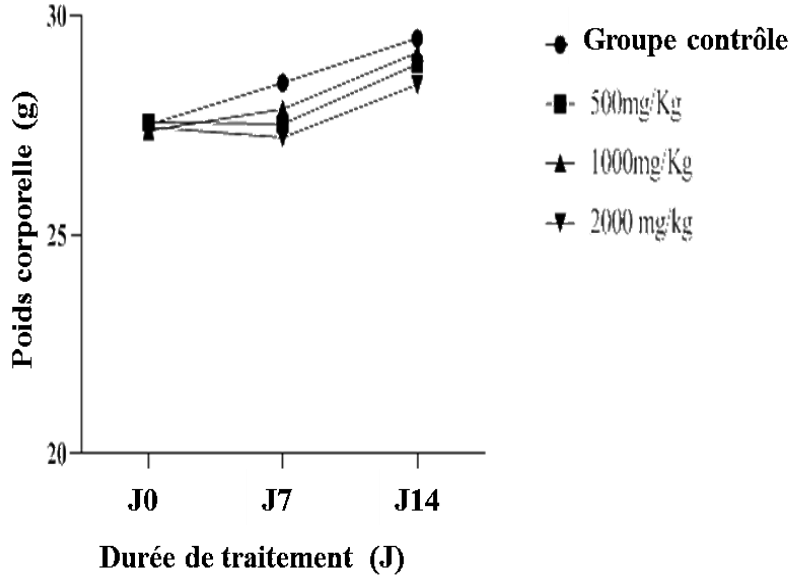


Figure 31. Effets de l'administration aiguë d'un extrait aqueux des feuilles de *S. elaeagnifolium* sur le poids corporel des souris

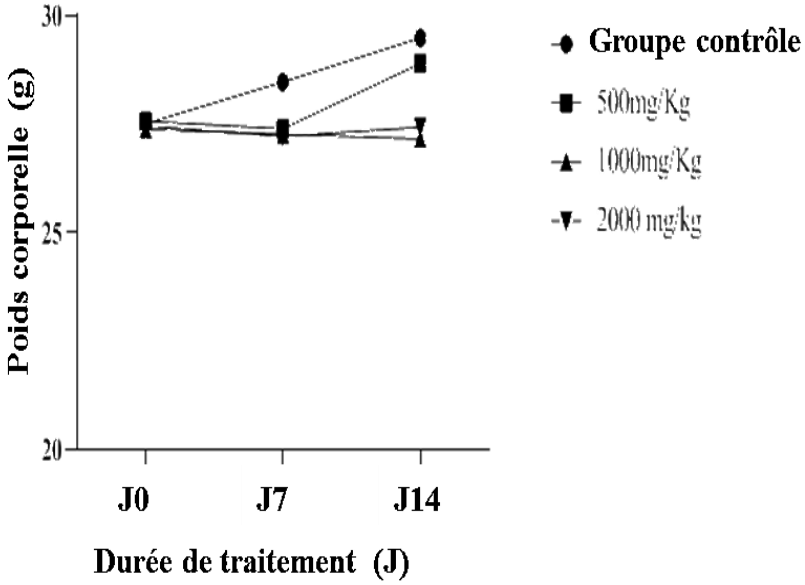


Figure 32. Effets de l'administration aiguë d'un extrait aqueux des fruits de *S. elaeagnifolium* sur le poids corporel des souris

1.2 Poids absolu des organes des souris

Les poids des organes (g) (reins, foie et rate) prélevés après 14 jours de traitement avec l'extrait aqueux des feuilles et des fruits de *S.elaeagnifolium* sont indiqués dans les deux figures 33 et 34. Les poids du foie, des reins et de la rate ne diffèrent pas significativement ($p<0,05$) entre le groupe témoin et le groupe traité. Les extraits de *S.elaeagnifolium* n'ont pas montré un changement significatif dans le poids de la rate, du foie ou des reins n'ont été observés, ce qui implique que l'administration de l'extrait de *S. elaeagnifolium* à des doses orales aiguës n'a pas d'effet sur la croissance normale des organes. Cette découverte peut être liée à la pratique courante de l'utilisation prolongée de formulations à base de plantes dans les populations rurales. Dans de nombreuses zones rurales, les plantes médicinales sont utilisées depuis des générations pour traiter divers maux et maintenir la santé générale. Ces résultats suggèrent que, lorsqu'ils sont utilisés à des doses appropriées, les extraits de *S. elaeagnifolium* peuvent être sûrs pour les animaux, renforçant ainsi la confiance dans l'utilisation continue de cette plante dans les pratiques médicales traditionnelles ou vétérinaires dans les communautés rurales (Alami Merrouni et al., 2021; Kandsi et al., 2022).

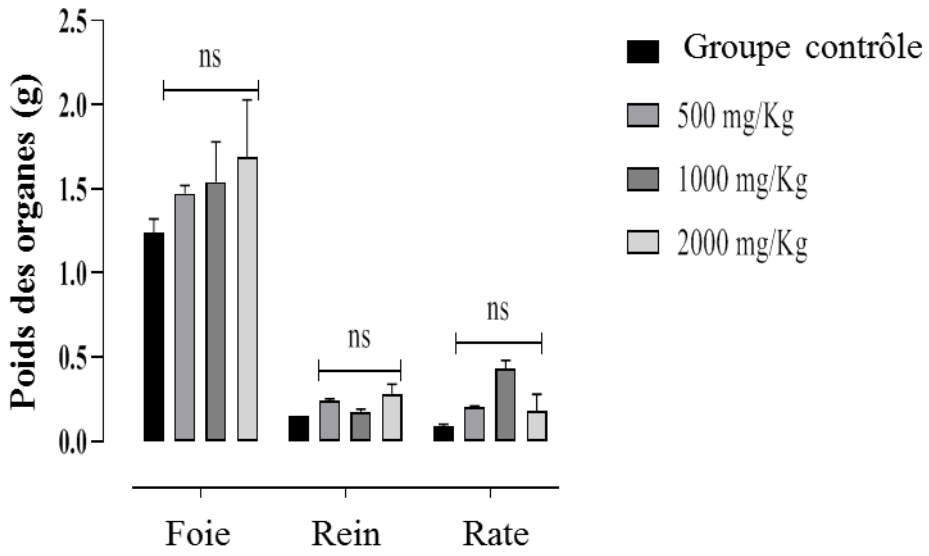


Figure 33. Poids du foie, des reins et de la rate après 14 jours de traitement avec l'extrait aqueux des feuilles de *S. elaeagnifolium*. Les données exprimées en M ± S.E.M.

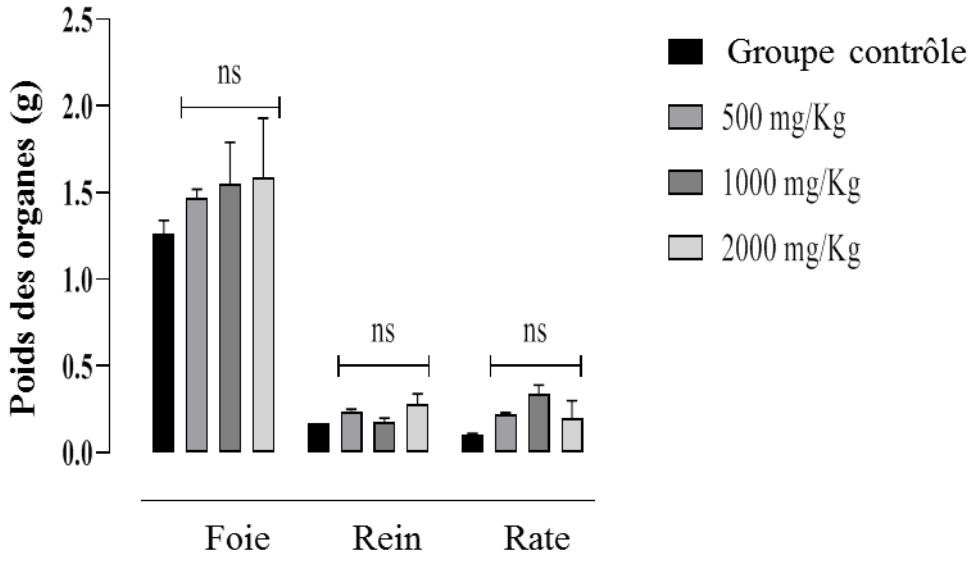


Figure 34. Poids du foie, des reins et de la rate après 14 jours de traitement avec l'extrait aqueux des fruits de *S. elaeagnifolium*. Les données exprimées en M ± S.E.M.

1.3. Paramètres biochimiques

Le tableau 12 présente les résultats de l'effet du traitement aigu avec l'extrait aqueux des fruits et des feuilles de *S. elaeagnifolium* sur certains marqueurs biochimiques chez les souris. En ce qui concerne les marqueurs biochimiques du foie tels que l'aspartate aminotransférase (AST), l'alanine aminotransférase (ALT) et la phosphatase alcaline (ALP), une augmentation significative de l'AST, de l'ALT et de l'ALP a été observée dans le groupe traité avec l'extrait aqueux des fruits à une dose de 2000 mg/kg par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$; $p < 0,01$ et $p < 0,001$). En ce qui concerne les marqueurs biochimiques rénaux, les valeurs moyennes de l'urée, de l'acide urique, de la bilirubine et des niveaux de créatinine dans le sérum des souris traitées avec l'extrait aqueux des fruits et des feuilles de *S. elaeagnifolium* ont été examinées. Cette analyse a révélé que l'extrait aqueux des fruits a provoqué une augmentation significative des niveaux de bilirubine et de créatinine chez les souris traitées avec une dose de 2000 mg/kg ($p < 0,01$) par rapport au groupe témoin. Cependant, aucune différence significative n'a été observée dans les niveaux d'acide urique et d'urée ($p <0,05$) chez les souris traitées avec l'extrait aqueux des feuilles et des fruits par rapport au groupe témoin (Tableau 4). L'évaluation des paramètres biochimiques sériques a été réalisée pour détecter d'éventuelles altérations des fonctions rénales et hépatiques induites par les extraits de *S. elaeagnifolium*. À une dose de 2000 mg/kg d'extrait aqueux des fruits de *S. elaeagnifolium*, une augmentation significative des niveaux d'AST ($p < 0,01$), d'ALT ($p < 0,001$) et d'ALP ($p < 0,05$) a été observée. Ces

augmentations des marqueurs biochimiques du foie suggèrent que l'extrait de fruit de *S. elaeagnifolium* induit des lésions aux cellules hépatiques, provoquant une augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire et la libération d'aminotransférases dans le sang (Porwal et al., 2017). De plus, cette augmentation induit une obstruction au niveau des voies biliaires. D'autre part, l'extrait aqueux des fruits de *S. elaeagnifolium* a révélé une augmentation significative de la créatinine ($p < 0,01$) et de la bilirubine totale ($p < 0,01$), suggérant un dysfonctionnement rénal. Cependant, les autres marqueurs biochimiques étudiés n'ont pas montré de différences significatives ($p > 0,05$). Sur la base des données biochimiques, il est possible de prédire qu'une dose élevée d'extrait aqueux des fruits de *S. elaeagnifolium* pourrait entraîner une toxicité pour les organes essentiels des souris. Pour la santé humaine, cela souligne la nécessité d'études approfondies sur l'innocuité et l'efficacité des extraits de *S. elaeagnifolium*, en particulier dans le contexte de la médecine traditionnelle ou alternative. Les personnes utilisant cette plante à des fins médicinales doivent être informées des risques potentiels pour la fonction rénale et hépatique, et il est recommandé de consulter un professionnel de la santé avant d'utiliser cet extrait, en particulier pour les patients ayant des problèmes rénaux ou hépatiques préexistants.

Tableau 12. Effet de l'administration orale aiguë de l'extrait aqueux de *S. elaeagnifolium* sur certains paramètres biochimiques chez la souris

Paramètres	Contrôle	500 mg/Kg		1000 mg/Kg		2000 mg/Kg	
		Feuilles	Fruits	Feuilles	Fruits	Feuilles	Fruits
ALT (U/l)	79.5 ±3.05	86±2.73	82.66±4.03	83.11±0.24	83.5±5.02	85.5±5.24	110±3.04 **
AST (U/l)	224 ±12.41	221±4.36	226.3±3.12	232±3.88	238±1.08	241±4.18	258±5.31 **
ALP (UI/l)	218.5 ± 4.1	225.5±3.07	222.78±5.76	231.5 ± 2.09	232.5±3.9	238±4.34	241±5.00 *
Créatinine (µmol/l)	34.1 ± 0.25	34.45±0.42	34±1.9	35.57±0.34	36.04 ± 0.25	37.24 ± 1.35	40.65 ± 2.00**
Urée (mmol/l)	10.24 ±0.07	10.36±0.04	10.32±1.00	10.49±0.12	7.38 ±0.00	8.16±1.27	8.09±0.13
Acide urique (mg/l)	18.34 ± 3.47	16.71±3.09	18.65±2.45	17.36±0.52	17.93±0.71	16.11±2.29	16.51±1.39
Bilirubine total (µmol/l)	0.78±0.5	0.85±0.6	0.78±0.4	0.73±0.14	0.95±0.06	0.90±0.45	1.96±0.05**

ALT : Alanine Aminotransférase **; AST** : Aspartate Aminotransférase et **ALP** : Phosphatase Alcaline

1.4. Paramètres hématologiques

L'analyse des paramètres hématologiques, notamment les RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC et PLT, chez les souris traitées avec l'extrait aqueux des feuilles de *S. elaeagnifolium* (500, 1000 et 2000 mg/kg), n'a pas révélé de différences significatives par rapport aux souris témoins (Tableau 13). Cependant, l'administration de l'extrait aqueux des fruits de *S. elaeagnifolium* aux souris à une dose de 2000 mg/kg a entraîné une variation notable de ces

paramètres hématologiques, comme l'indiquent les différences significatives (*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001). L'extrait aqueux des fruits de *S. elaeagnifolium* chez les souris, les résultats indiquent une diminution significative des globules rouges (GR), de l'hématocrite (HCT) et du volume corpusculaire moyen (VCM) chez les souris traitées avec une dose de 2000 mg/kg, suggérant que l'extrait pourrait induire une anémie. Cette observation est particulièrement intéressante car elle met en évidence la sensibilité des paramètres hématologiques en tant qu'indicateurs fiables de l'intrusion de substances toxiques. La diminution des globules rouges et de l'hématocrite est souvent associée à une capacité réduite de transport d'oxygène dans le sang, ce qui peut avoir des implications importantes pour la santé (Lisman et al., 2010). Cependant, l'augmentation significative du nombre de plaquettes (PLT) et de l'hémoglobine plasmatique (HGB) chez les souris exposées à la dose de 2000 mg/kg suggère un effet hémostatique de l'extrait (Kopec and Luyendyk, 2014). De plus, une augmentation des plaquettes et de l'hémoglobine est généralement associée à la réponse du corps pour contrer les saignements et maintenir la capacité de coagulation du sang. Ces résultats mettent en évidence un effet potentiellement complexe de l'extrait sur le système sanguin, avec des effets pro-anémiques et hémostatiques à fortes doses. Il est crucial de reconnaître les limites inhérentes à la conception et à la méthodologie de l'étude, telles que l'utilisation de modèles animaux qui peuvent ne pas refléter pleinement la réponse humaine, des doses élevées qui pourraient ne pas être représentatives des expositions réalistes, et une durée d'étude limitée qui pourrait ne pas capturer les effets à long terme de l'utilisation de *S. elaeagnifolium*. Ces limitations ouvrent la voie à de futures avenues de recherche, notamment des études approfondies sur la dose-réponse, des investigations moléculaires pour élucider les mécanismes sous-jacents de la toxicité hépatique et rénale, des analyses complètes de la physiopathologie des changements hématologiques contradictoires, des évaluations des interactions potentielles avec d'autres substances, et des explorations de la variabilité génétique pour la personnalisation des recommandations de dosage en médecine à base de plantes.

Tableau 13. Effet de l'administration orale aiguë de l'extrait aqueux de *S. elaeagnifolium* sur certains paramètres hématologiques chez la souris

		Feuilles			Fruits		
Paramètre	**Contrôle**	**500 mg/kg**	**1000 mg/kg**	**2000 mg/kg**	**500 mg/kg**	**1000 mg/kg**	**2000 mg/kg**
RBC (10^6 / µl)	7,67±0,19	7,44±0,23	7,65±0,17	7,77±1,05	7,74±1,32	7,57±1,23	6,32±1,14*
HGB (g/dl)	14,15±0,17	13,57±1,45	14,56±1,35	14,35±2,23	14,58±1,45	14,78±1,45	16,32±1,33** *
HCT (%)	45,28±0,59	45,75±2,18	45,38±2,53	45,35±3,15	45,54±2,23	46,35±1,24	38,45±2,57** *
MCV (fl)	60,45±3,41	60,74±1,23	60,35±2,57	59,85±3,25	60,45±2,39	61,53±1,57	56,34±1,28** *
MCHC (pg)	17,56±0,67	18,44±2,51	18,64±2,47	18,05±1,55	18,16±2,02	18,23±2,55	17,68±1,19
PLT (10^5 /µl)	6,17±0,59	6,81±2,25	7,47±1,08	7,35±277	7,73±1,05	7,58±1,12	9,26±1,55** *

RBC : Quantité de globules rouges ; **HGB** : Concentration d'hémoglobine **; HCT** : Proportion de globules rouges dans le sang **; MCV** : Taille moyenne des globules rouges ; **MCHC** : Concentration moyenne d'hémoglobine dans les globules rouges ; **PLT** : Nombre de plaquettes.

1.5. Etude histologique

1.5.1. Effet de l'extrait *aqueux* des fruits de *S. elaeagnifolium* sur les tissus du foie, des reins et de la rate

Les résultats de l'examen histologique du foie chez les animaux traités avec des doses de 500, 1000 et 2000 mg/kg de l'extrait aqueux des fruits de *S. elaeagnifolium* ont révélé une architecture hépatocellulaire normale, avec des veines centrolobulaires visibles et des hépatocytes séparés par des capillaires sinusoïdaux, similaire à celle du groupe témoin (Figure 35 (A, A', A' et A")). Les sections histologiques des reins du groupe témoin présentaient une histologie normale, avec des glomérules intacts, des tubules, de l'interstitium et des vaisseaux sanguins (Figure 35 (B)). Cependant, chez les souris traitées avec une dose de 500 mg/kg

d'extrait, aucune anomalie significative n'a été observée dans l'histologie rénale (Figure 35 (B)). Cependant, dans le groupe traité avec des doses de 1000 et 2000 mg/kg d'extrait, une légère altération de l'histologie rénale a été observée, notamment une réduction des cellules glomérulaires et une expansion secondaire de l'espace de Bowman (Figure 35 (B" et B'")). Les structures tubulaires sont restées inchangées. La figure 35 (C, C', C" et C'") illustre les résultats de l'histopathologie de la rate. Aucune anomalie histopathologique n'a été observée dans les quatre groupes de souris.

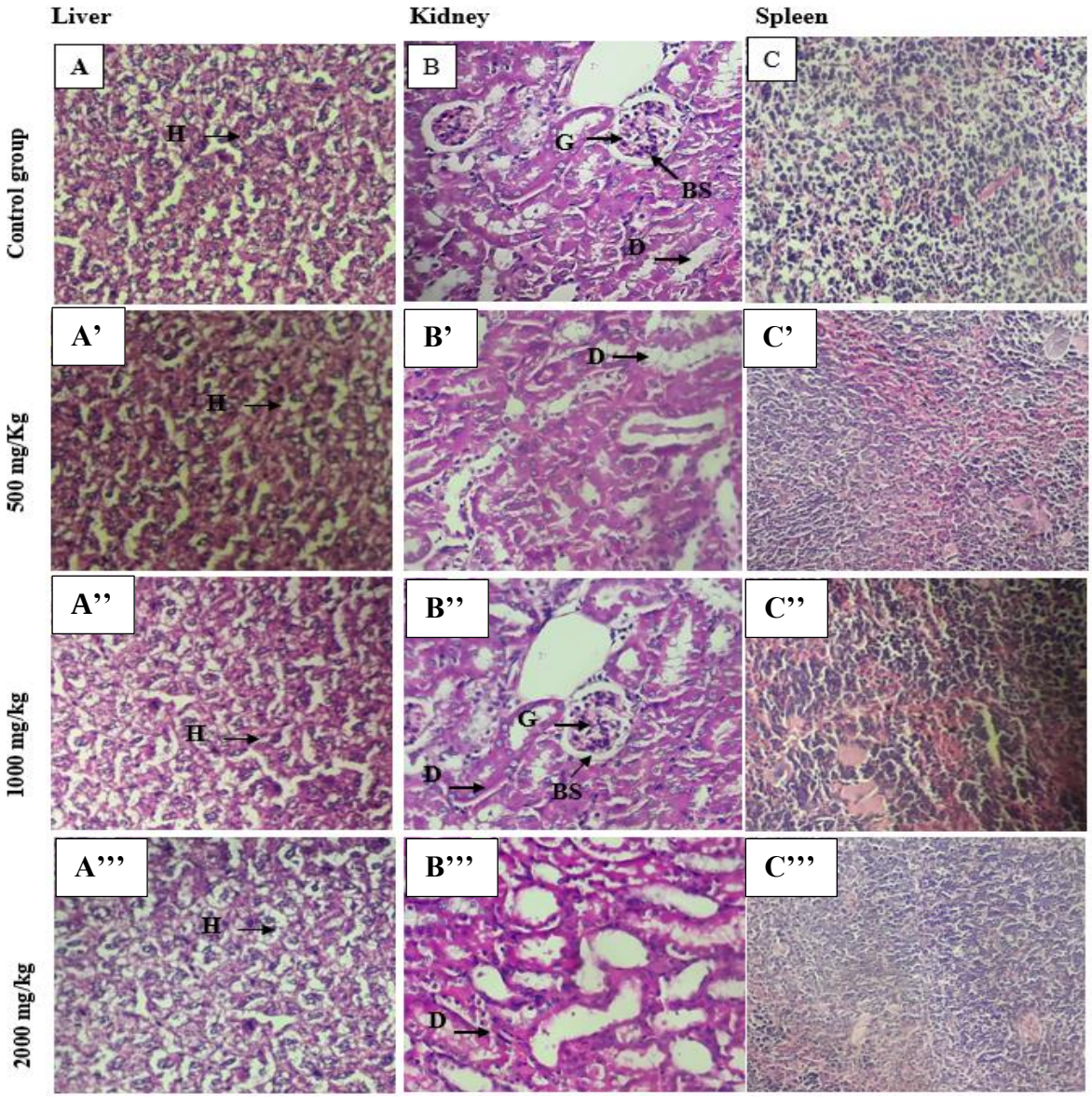


Figure 35. Étude histopathologique des coupes de foie, des reins et de la rate des souris Swiss albinos traités avec des doses croissantes de l'extrait aqueux des fruits de *S. elaeagnifolium* au microscope optique à un grossissement de 10× 10X.

H : Hépatocytes ; G : Glomérule, BS : Espace de Bowmen, D : Tubule contourné distal

1.5.2. Effet de l'extrait *aqueux* des feuilles de *S. elaeagnifolium* sur les tissus du foie, des reins et de la rate

Les résultats de l'analyse histologique du parenchyme hépatique chez les souris du groupe témoin ont révélé une architecture hépatocellulaire normale, avec des veines centrolobulaires bien définies et des hépatocytes séparés par des capillaires sinusoïdaux présentant une structure normale (Figure 36 D). Les résultats pour les animaux traités avec des doses de 500 et 1000 mg/kg ont montré un aspect similaire à celui du groupe témoin (Figures 36 D'et D").

Cependant, chez les souris traitées avec une dose de 2000 mg/kg d'extrait aqueux des feuilles *de S. elaeagnifolium*, une légère infiltration des trabécules hépatiques par des cellules inflammatoires, principalement des granulocytes et des lymphocytes, a été observée. Aucune nécrose n'a été détectée (Figure 36 D'"). En ce qui concerne les sections histologiques des reins, l'examen des échantillons provenant à la fois du groupe témoin et du groupe traité avec 500 mg/kg d'extrait aqueux des feuilles de *S. elaeagnifolium* a révélé une histologie normale. Les observations ont indiqué la présence de glomérules, de tubules et l'intégrité des vaisseaux sanguins et de l'interstitiel (Figure 36 (E et E')). Cependant, chez les souris soumises à un traitement aigu avec des doses de 1000 et 2000 mg/kg, de légères altérations de l'histoarchitecture rénale ont été observées. Ces altérations comprenaient une diminution des cellules glomérulaires et une expansion secondaire de l'espace de Bowman (Figure 36 (E' et E")). Il est important de noter que les structures tubulaires n'ont pas été affectées. Des images microscopiques légères des sections de la rate provenant de différents groupes de traitement sont présentées dans la Figure 36. Les groupes de traitement sont indiqués par des numéros dans les photos, avec (F) représentant les souris non traitées, (F') représentant les souris recevant un extrait aqueux des feuilles de *S. elaeagnifolium* à une dose de 500 mg/kg, (F") représentant les souris recevant un extrait aqueux des feuilles de *S. elaeagnifolium* à une dose de 1000 mg/kg, et (F"") représentant les souris recevant un extrait aqueux des feuilles de *S. elaeagnifolium* à une dose de 2000 mg/kg. Aucune anomalie histologique n'a été observée dans les quatre groupes de souris.

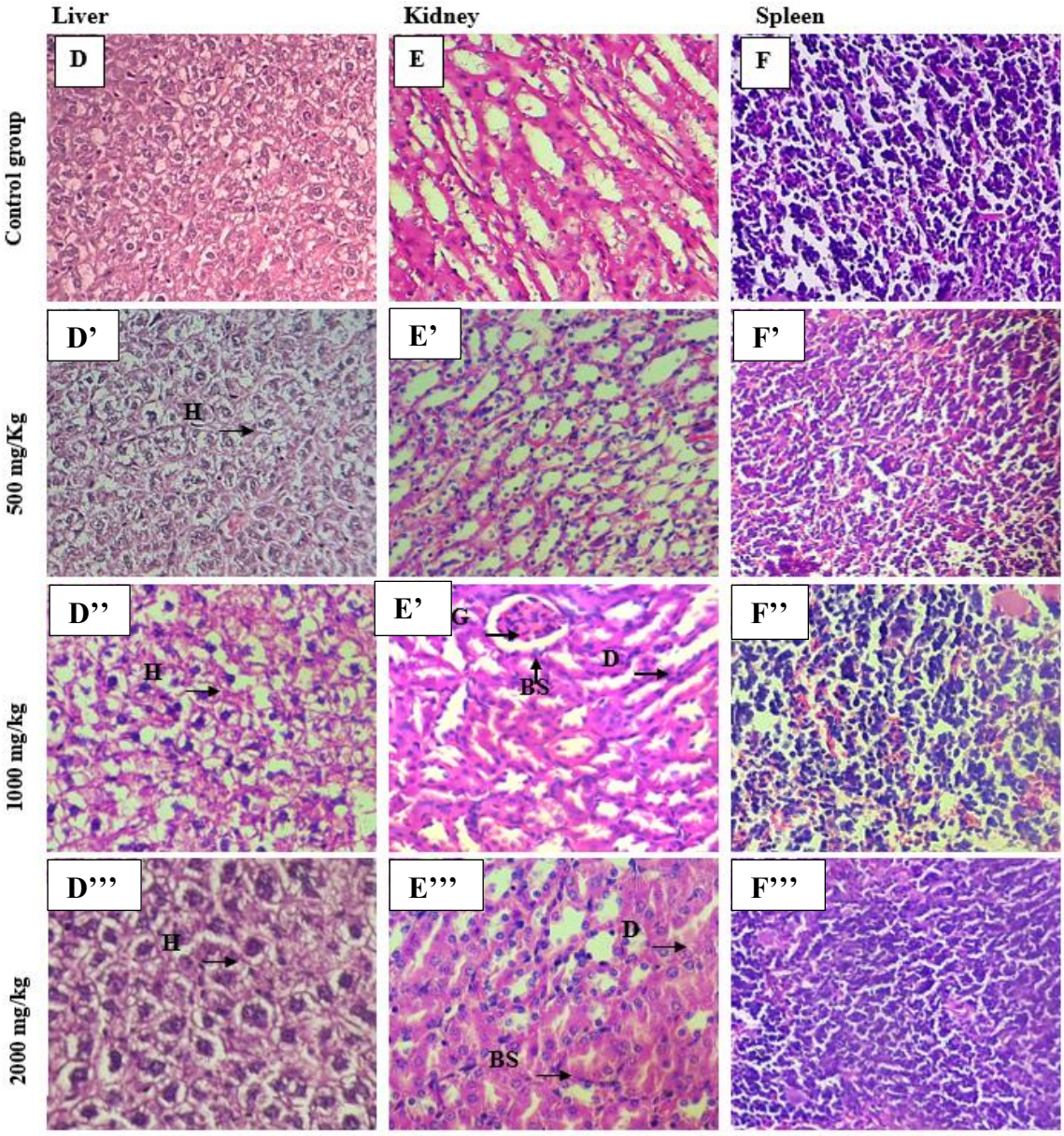


Figure 36. Étude histopathologique des coupes de foie, des reins et de la rate des souris Swiss albinos traités avec des doses croissantes de l'extrait aqueux des feuilles de *S. elaeagnifolium* au microscope à un grossissement de 10× 10X.

H : Hépatocytes ; G : Glomérule, BS : Espace de Bowmen, D : Tubule contourné distal

2. Activité antidiabétique

2.1. Test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT)

L'impact de deux extraits de *S. elaeagnifolium* sur des rats normaux soumis à une charge en glucose par voie orale est représenté dans les figures 37 et 38. Avant d'administrer leurs traitements respectifs, il n'y avait pas de variations notables des niveaux de glycémie à jeun entre les groupes. Les résultats d'un test de tolérance au glucose par voie orale mené sur des rats en bonne santé montrent que l'administration de 2 g/kg de glucose a entraîné un niveau de glycémie de base de 0,92 g/l pour les rats du groupe témoin, qui n'ont reçu que de l'eau distillée. Les niveaux d'hyperglycémie postprandiale ont atteint un pic à 1,76 ± 0,03 g/l après 60 minutes pour ensuite diminuer en moyenne à 1,02 ± 0,08 g/l après 120 minutes. Lorsqu'une substance appelée SEFE a été administrée à une dose de 150 mg/kg, elle a significativement supprimé l'hyperglycémie postprandiale par rapport aux rats du groupe témoin. Cette suppression a été observée à plusieurs moments : après 30 minutes ($P < 0,01$) avec une lecture de 0,98 ± 0,02 g/l, après 60 minutes ($P < 0,001$) avec une lecture de 1,04 ± 0,03 g/l, et à 120 minutes ($P < 0,01$) avec une lecture de 0,85 ± 0,01 g/l. En revanche, lorsque SEFE a été administré à une dose plus élevée de 300 mg/kg, il a également supprimé de manière significative l'hyperglycémie postprandiale par rapport aux rats du groupe témoin. Cette suppression a été observée à plusieurs moments : après 60 minutes ($P < 0,001$) avec une lecture de 1,03 ± 0,009 g/l, et à 120 minutes ($P < 0,01$) avec une lecture de 0,86 ± 0,01 g/l. Les résultats d'un test de tolérance au glucose par voie orale mené sur des rats en bonne santé montrent que l'administration de 2 g/kg de glucose a entraîné un niveau de glycémie de base de 0,92 g/l pour les rats du groupe témoin, qui n'ont reçu que de l'eau distillée. Les niveaux d'hyperglycémie postprandiale ont atteint un pic à 1,76 ± 0,03 g/l après 60 minutes pour ensuite diminuer en moyenne à 1,02 ± 0,08 g/l après 120 minutes. Lorsqu'une substance appelée SEFR a été administrée à une dose de 150 mg/kg, elle a significativement supprimé l'hyperglycémie postprandiale par rapport aux rats du groupe témoin. Cette suppression a été observée après 30 minutes ($P < 0,001$) avec une lecture de 1,15 ± 0,04 g/l. En revanche, lorsque SEFR a été administré à une dose plus élevée de 300 mg/kg, il a également significativement supprimé l'hyperglycémie postprandiale par rapport aux rats du groupe témoin. Cette suppression a été observée à plusieurs moments : après 30 minutes ($P < 0,05$) avec une lecture de 0,94 ± 0,02 g/l, à 60 minutes ($P < 0,001$) avec une lecture de 0,83 ± 0,06 g/l, et à 120 minutes ($P < 0,01$) avec 0,79 ± 0,03 g/l. L'extrait SEFR à une dose de 300 mg/kg semble présenter le potentiel anti-hyperglycémique le plus significatif parmi les extraits et doses testés ainsi que le glibenclamide. Cela est évident par sa suppression plus prononcée

de l'hyperglycémie postprandiale à plusieurs moments et des niveaux de glycémie plus bas par rapport aux autres extraits et doses testés. La charge en glucose par voie orale provoque le diabète sucré en augmentant progressivement les niveaux de glucose sanguin sans nuire aux cellules pancréatiques. Par conséquent, si un extrait réduit les niveaux de glucose sanguin chez les rats après une charge en glucose par voie orale, cela indique son potentiel thérapeutique dans la gestion du diabète (pal singh and Pathak, 2015).

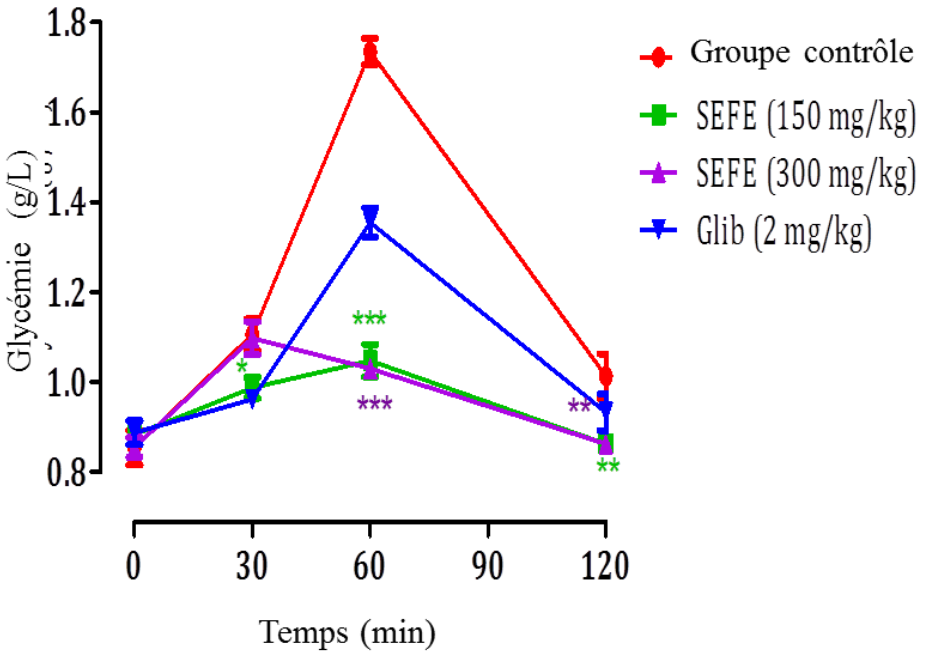


Figure 37. Effet du SEFE sur les rats gavés oralement de glucose.

***p < 0,001 par rapport au groupe témoin

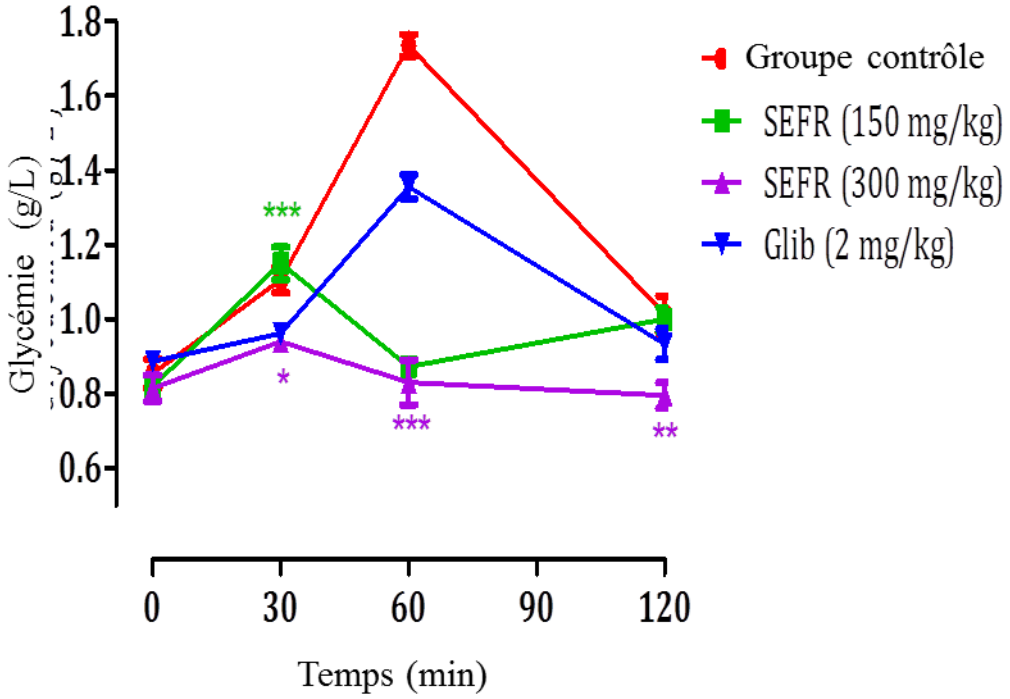


Figure 38. Effet du SEFR sur les rats gavés oralement de glucose.

***p < 0,001 par rapport au groupe témoin

2.2. Activité anti-α-amylase *in vivo* des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium*

Dans la recherche sur le traitement du diabète sucré, l'un des axes ciblés implique l'inhibition des enzymes digestives du sucre, notamment l'α-amylase pancréatique. Cette enzyme joue un rôle crucial dans la digestion initiale des disaccharides, qui subissent un processus de transformation comprenant à la fois des mécanismes intraluminaires et simples, aboutissant finalement à la formation d'oligosaccharides naturellement présents (Ogunyemi et al., 2022).

Après avoir étudié l'activité anti-α-amylase des extraits de *S. elaeagnifolium in vitro*, et pour confirmer l'activité inhibitrice des extraits SEFE et SEFR de *S. elaeagnifolium* sur l'enzyme α-amylase pancréatique, le test a été réalisé *in vivo* en utilisant le protocole défini par Elrherabi et al. et les résultats sont présentés dans les figures 39 et 40. Après l'administration de 2 g/kg d'amidon, il y a eu une augmentation notable des niveaux de glucose sanguin, atteignant un pic à 1,49 ± 0,02 g/L. Ce pic a progressivement diminué à 1,32 ± 0,07 g/L à 60 minutes. Cependant, après l'administration de SEFE à une dose de 150 mg/kg, une réduction substantielle des niveaux de glucose sanguin postprandial a été observée. La réduction était statistiquement significative à la fois à 30 minutes (P < 0,001) et à 60 minutes (P < 0,001), avec des valeurs

enregistrées de 0,9 ± 0,01 g/l et 0,83 ± 0,002 g/l, respectivement, par rapport au groupe témoin. Il n'y avait cependant aucune différence significative dans les niveaux de glucose sanguin à 120 minutes. En revanche, lorsque SEFE a été administré à une dose plus élevée de 300 mg/kg, il a également supprimé de manière significative l'hyperglycémie postprandiale par rapport aux rats du groupe témoin. Cette suppression a été observée à plusieurs moments : après 30 minutes ($P < 0,001$) avec une lecture de 0,9 ± 0,04 g/l, et à 60 minutes ($P < 0,011$) avec une lecture de 0,88 ± 0,007 g/l.

Après l'administration de 2 g/kg d'amidon, il y a eu une augmentation notable des niveaux de glucose sanguin, atteignant un pic à 1,49 ± 0,02 g/l. Ce pic a progressivement diminué à 1,32 ± 0,07 g/l à 60 minutes. Cependant, après l'administration de SEFR à une dose de 150 mg/kg, une réduction substantielle des niveaux de glucose sanguin postprandial a été observée. La réduction était statistiquement significative à 30 minutes ($P < 0,001$), 60 minutes ($P < 0,001$), et 120 minutes ($P < 0,01$) avec des valeurs enregistrées de 0,92 ± 0,02 g/L, 0,78 ± 0,02 g/l, et 0,7 ± 0,03 g/l respectivement, par rapport au groupe témoin. Il n'y avait cependant aucune différence significative dans les niveaux de glucose sanguin à 120 minutes. En revanche, lorsque SEFE a été administré à une dose plus élevée de 300 mg/kg, il a également supprimé de manière significative l'hyperglycémie postprandiale par rapport aux rats du groupe témoin. Cette suppression a été observée à plusieurs moments : après 30 minutes ($P < 0,001$) avec une lecture de 0,82 ± 0,009 g/l, à 60 minutes ($P < 0,001$) avec une lecture de 0,69 ± 0,03 g/l, et à 120 minutes ($P < 0,001$) avec 0,76 ± 0,01 g/l. De plus, l'introduction de 10 mg/kg d'acarbose a significativement entravé l'hyperglycémie induite par l'amidon. L'inhibition était significative à la fois à 30 minutes ($P < 0,001$) et à 60 minutes ($P < 0,001$), et a également montré une signification à 120 minutes ($P < 0,05$). Les valeurs de glucose sanguin mesurées étaient de 1,11 ± 0,06 g/l, 0,95 ± 0,004 g/l, et 0,91 ± 0,03 g/l pour les moments respectifs, comparées au groupe témoin. L'extrait SEFR, à une dose de 300 mg/kg, a démontré de manière cohérente l'activité antihyperglycémique la plus significative et constante à plusieurs moments, démontrant ainsi qu'il possède la plus haute potentiel antihyperglycémique parmi les extraits testés. Limiter l'activité des enzymes digestives des glucides dans l'intestin est une stratégie utilisée pour réduire l'hyperglycémie postprandiale. Les inhibiteurs de l'α-amylase préviennent la digestion et l'absorption des glucides dans l'intestin, entraînant une hypoglycémie (Ćorković et al., 2022).

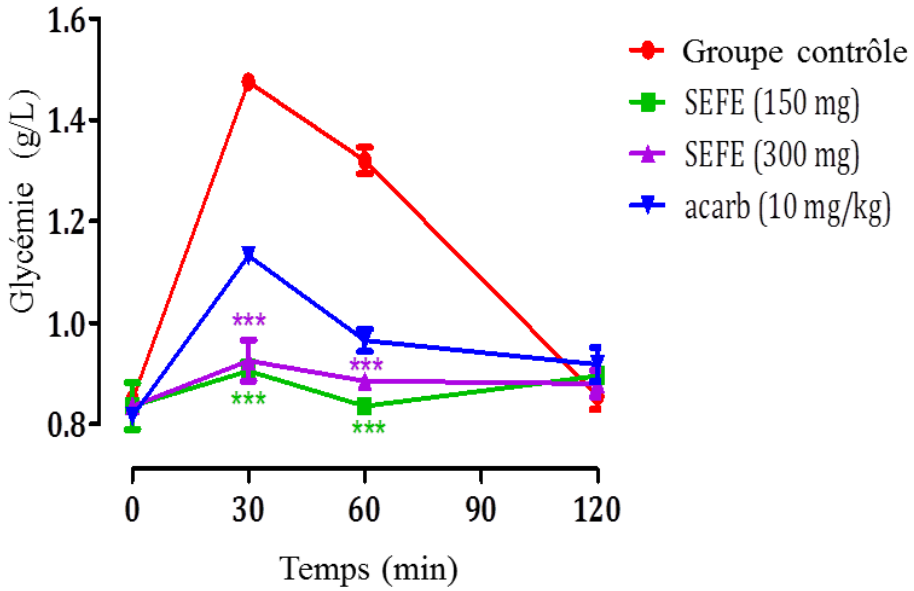


Figure 39. Glycémie postprandiale chez des rats normaux après administration de l'extrait des feuilles de *S. elaeagnifolium* et de l'acarbose. ***p < 0,001 par rapport au groupe témoin

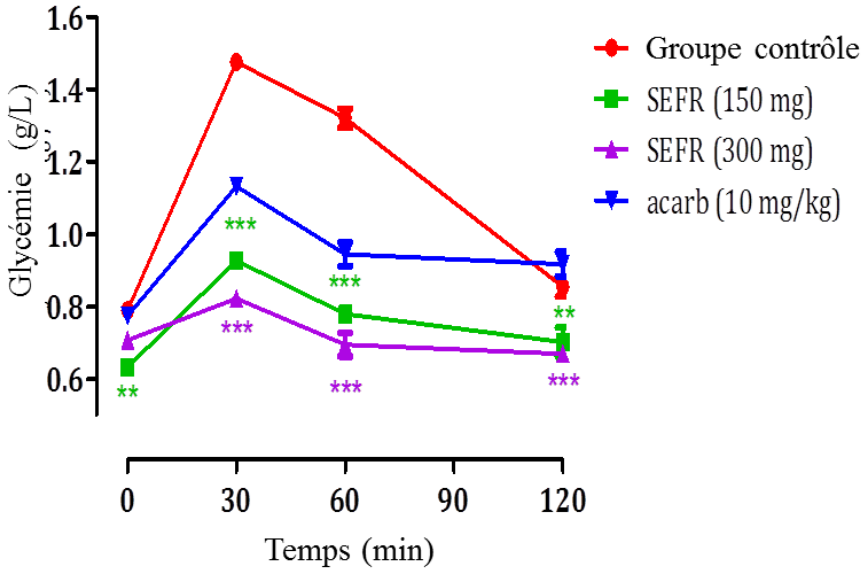


Figure 40. Glycémie postprandiale chez des rats normaux après administration de l'extrait des fruits de *S. elaeagnifolium* et de l'acarbose. ***p < 0,001 par rapport au groupe témoin

2.3. Activité anti-α-glucosidase *in vivo* des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium*

Dans des circonstances normales, les niveaux de D-glucose sanguin postprandial sont influencés par deux processus principaux : la conversion de sucres complexes en unités facilement absorbables et l'absorption ultérieure de ces unités glucidiques dans l'intestin. Après un repas, les polysaccharides subissent une décomposition enzymatique initiée par l'α-amylase, conduisant à leur transformation en oligosaccharides. Ensuite, la phase finale de ce processus implique l'action de l'α-glucosidase intestinale, résultant en la production de monosaccharides absorbables. Pour que ces monosaccharides pénètrent dans la circulation sanguine, ils doivent passer à travers les transporteurs SGLT1 situés sur la membrane bordante en brosse (MBB) des cellules épithéliales absorbantes. Ensuite, avec l'aide de la diffusion facilitée par les transporteurs GLUT2 situés sur la membrane basolatérale (BLM) des cellules épithéliales, ils sont capables de traverser dans la circulation sanguine.

Les feuilles et les fruits de *S. elaeagnifolium* ont été examinés pour leur potentiel à inhiber l'activité de l'α-glucosidase intestinale, suivant le protocole décrit par (Elrherabi et al., 2023). L'ingestion de saccharose (2 g/kg) a entraîné une augmentation marquée des niveaux de glucose sanguin postprandial, atteignant 1,45 ± 0,03 g/l à 60 minutes et 1,36 ± 0,01 g/l à 90 minutes. Cependant, lors de l'administration de SEFE à une dose de 150 mg/kg, une diminution significative des niveaux de glucose sanguin postprandial a été observée. Cette réduction a atteint une signification statistique à la fois à 60 minutes ($P < 0,001$) et à 120 minutes ($P < 0,001$), avec des valeurs enregistrées de 0,9 ± 0,02 g/l et 0,91 ± 0,01 g/l, respectivement, par rapport au groupe témoin. En revanche, lorsqu'une dose plus élevée de SEFE (300 mg/kg) a été administrée, elle a également exercé une suppression notable de l'hyperglycémie postprandiale par rapport aux rats du groupe témoin. Cet effet était évident à deux moments clés : à 60 minutes ($P < 0,001$) avec un niveau mesuré de 0,84 ± 0,02 g/l, et à 120 minutes ($P < 0,001$) avec un niveau de 0,95 ± 0,01 g/l. De même, l'administration de 10 mg/kg d'acarbose a également inhibé de manière significative l'hyperglycémie induite par l'amidon ($P < 0,001$ et $P < 0,001$) à 60 et 120 minutes, donnant des valeurs de 0,98 g/l et 1 g/l, respectivement (figures 41 et 42).

L'ingestion de saccharose (2 g/kg) a entraîné une augmentation marquée des niveaux du glucose sanguin postprandial, atteignant 1,45 ± 0,03 g/l à 60 minutes et 1,36 ± 0,01 g/l à 90 minutes. Cependant, lors de l'administration de SEFR à une dose de 150 mg/kg, une diminution significative des niveaux du glucose sanguin postprandial a été observée. Cette réduction a atteint une signification statistique à la fois à 60 minutes ($P < 0,001$) et à 120 minutes ($P <$

0,001), avec des valeurs enregistrées de 1 ± 0,05 g/l et 1,02 ± 0,02 g/l, respectivement, par rapport au groupe témoin. En revanche, lorsqu'une dose plus élevée de SEFR (300 mg/kg) a été administrée, elle a également exercé une suppression notable de l'hyperglycémie postprandiale par rapport aux rats du groupe témoin. Cet effet était évident à deux moments clés : à 60 minutes ($P < 0,001$) avec un niveau mesuré de 0,87 ± 0,02 g/l, et à 120 minutes ($P < 0,001$) avec un niveau de 0,9 ± 0,02 g/l. De même, l'administration de 10 mg/kg d'acarbose a également inhibé de manière significative l'hyperglycémie induite par l'amidon ($P < 0,001$ et $P < 0,001$) à 60 et 120 minutes, donnant des valeurs de 0,98 g/l et 1 g/l, respectivement. Les extraits de SEFE et de SEFR ont une activité anti-α-glycosidase, comme en témoigne leur capacité à réduire les niveaux de glucose sanguin postprandial et leurs effets comparables à l'acarbose, un inhibiteur connu de l'α-glycosidase. Les enzymes digestives du sucre telles que l'inhibition de la glucosidase intestinale et de l'amylase pancréatique, ainsi que le ralentissement de l'absorption intestinale du D-glucose et la réduction du D-glucose postprandial, sont parmi les domaines d'intérêt visés dans la régulation glycémique (Ćorković et al., 2022).

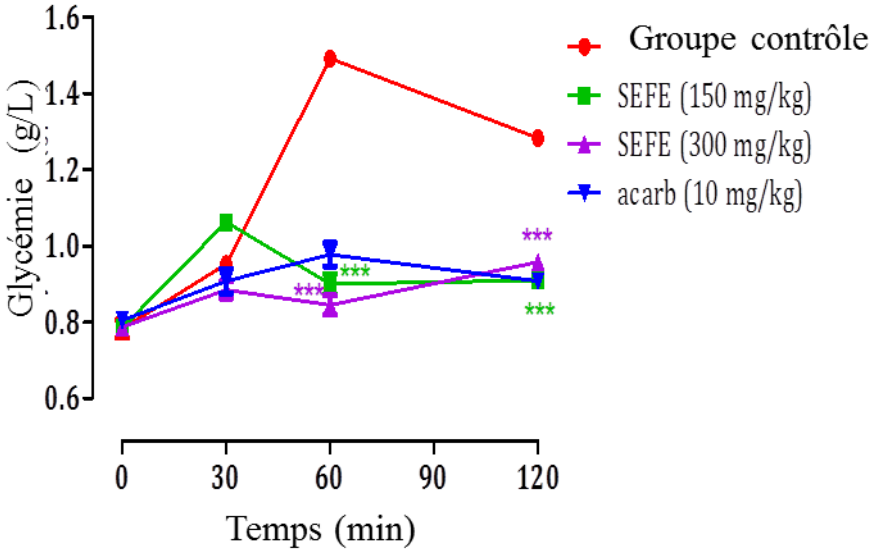


Figure 41. Réponse glycémique postprandiale chez des rats normaux à l'extrait des feuilles de *S. elaeagnifolium* et à l'acarbose. ****p* < 0,001 par rapport au groupe témoin

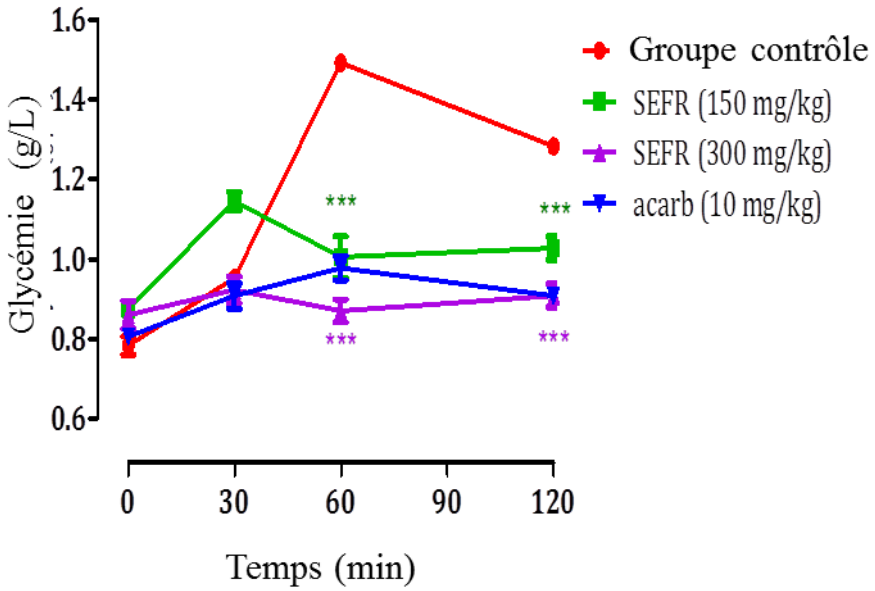


Figure 42. Réponse glycémique postprandiale chez des rats normaux à l'extrait des fruits de *S. elaeagnifolium* et à l'acarbose. ***p < 0,001 par rapport au groupe témoin

3. Activité anti-inflammatoire

Le Tableau 14 illustre les résultats de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire en utilisant la méthode d'induction de l'inflammation de la patte de rat par la carraghénane. Ces extraits végétaux ont montré des propriétés anti-inflammatoires, bien que l'effet varie en fonction de la partie de la plante utilisée et de la dose utilisée. SEFR à 400 mg/kg a montré un effet anti-inflammatoire (86 %) comparable à l'effet inhibiteur de l'inflammation de l'indométhacine (92 %) ; SEFE aux deux doses a également montré un effet anti-inflammatoire, mais dans une moindre mesure que SEFR. Badawy et ses collègues ont étudié les propriétés anti-inflammatoires de *S. elaeagnifolium* (Badawy et al., 2013). Quelques espèces du genre Solanum ont été démontrées dans des études scientifiques avoir des propriétés anti-inflammatoires. De plus, des études ont montré qu'un extrait hydro-éthanolique des parties aériennes de Solanum lycocarpum a une activité anti-inflammatoire contre l'inflammation de la patte induite par la carraghénane. La capacité anti-inflammatoire des extraits de plantes dépend de leur composition phytochimique. L'étude phytochimique a révélé la présence de quercétine en grande quantité, et cette molécule a démontré une activité anti-inflammatoire via les mécanismes de régulation de l'expression de la protéine COX-2, l'inhibition de l'activation de NF, et l'inhibition de la production de NO(Güran et al., 2019; Jucá et al., 2020; Rahman et al., 2019).

Les espèces de Solanum, y compris *Solanum nigrum* et *Solanum lycopersicum*, ont été étudiées pour leurs potentiels bienfaits pour la santé, en particulier en ce qui concerne leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Les extraits de ces plantes contiennent des flavonoïdes et des polyphénols, connus pour leur activité antioxydante. Ces composés peuvent aider à combattre le stress oxydatif en neutralisant les radicaux libres, protégeant ainsi les cellules contre les dommages associés au vieillissement et au développement de certaines maladies chroniques. De plus, des recherches suggèrent que certaines espèces de *Solanum*, telles que *Solanum lycopersicum* (tomate), possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Des études ont indiqué que les extraits de ces plantes peuvent inhiber l'inflammation en supprimant la production de cytokines pro-inflammatoires dans des modèles cellulaires. Cette activité anti-inflammatoire pourrait avoir des implications pour la gestion des conditions caractérisées par une inflammation chronique. Dans l'ensemble, les conclusions de ces études mettent en évidence les potentiels bienfaits pour la santé des espèces de *Solanum* et suggèrent que l'incorporation de ces plantes dans l'alimentation ou l'utilisation de leurs extraits pourrait offrir des avantages pour lutter contre le stress oxydatif et l'inflammation, impliqués dans diverses conditions de santé (Campisi et al., 2019; Navarrete et al., 2015; Yeom et al., 2019).

Tableau 14. Effet inhibiteur des extraits de *S. elaeagnifolium* et de l'indométhacine sur l'œdème de la carraghénane

		Diamètre (cm) et % d'inhibition				
Traitement	Dose (mg/kg)	0h	3h	4h	5h	6h
Contrôle (NaCl 0.9%)	-	2.43±0.12	3.03±0.03***	3.00±0.00***	2.96±0.03***	2.90±0.05**
Indométacine	10	2,30 ± 0,03	2,54 ± 0,03** (60%)	2,45 ± 0,03* (74%)	2,41 ± 0,02 (80%)	2,34 ± 0,03 (92%)
SEFR	200	2,36 ± 0,06	2,86 ± 0,06*** (17%)	2,76 ± 0,06** (30%)	2,63 ± 0,03* (50%)	2,53 ± 0,03 (64%)
SEFR	400	2,56 ± 0,06	2,96 ± 0,03*** (34%)	2,83 ± 0,03* (53%)	2,70 ± 0,00 (74%)	2,63 ± 0,03 (86%)
SEFE	200	2,60 ± 0,15	3,20 ± 0,00*** (0%)	3,06 ± 0,03** (20%)	3,00 ± 0,05* (25%)	2,93 ± 0,03* (30%)
SEFE	400	2,26 ± 0,15	2,36 ± 0,08	2,83 ± 0,06** (22%)	2,73 ± 0,08* (36%)	2,60 ± 0,05 (55%)

Les valeurs sont les moyennes ± SEM (n = 5). *p< 0,05 ; **p< 0,01 ; ***p< 0,001

4. Activité diurétique

4.1. Effet de SEFE sur le volume urinaire

L'élimination de l'urine a été mesurée au premier, septième et quinzième jour de traitement. Les résultats présentés dans le tableau 15 montrent que la production d'urine n'a pas été significativement affectée après un traitement à l'eau distillée. Les résultats de cette étude offrent une évaluation approfondie des effets diurétiques de SEFE (à des doses de 250 mg/kg et 500 mg/kg) et du furosémide sur une période de 15 jours. Tout au long de l'expérience, il est clair que SEFE ainsi que le furosémide ont induit des augmentations substantielles du volume urinaire, une indication claire de leurs propriétés diurétiques comparées au groupe témoin.

La performance de l'extrait aqueux des feuilles (SEFE à 500 mg/kg), qui a montré le plus grand effet diurétique avec une augmentation remarquable et significative ($p < 0,001$) du volume urinaire particulièrement visible au jour 15 (16,67 ± 9,86 ml/24h). (Tableau 15)

Tableau 16. Volume urinaire après l'administration quotidienne de SEFE et du furosémide

	Jours		
	J 0	**J 7**	**J 15**
Contrôle	4,00 ± 1,12	4,07 ± 1,20	4,25 ± 1,60
Furosémide	4,16 ± 0,86	5,82 ± 1,45 a*	10,03 ± 0,38 a*
SEFE-250 mg/kg	4 ± 1	6 ± 2,01 a**	10,67 ± 3,05 a*
SEFE-500 mg/kg	4,16 ± 1,06	6,67 ± 3,05 a**, b*	16,67 ± 9,86 a***, b***

Chaque statistique représente la moyenne ± E.S.M. *p <0,05, **p< 0,01, ***p<0,001 a par rapport au groupe témoin, b par rapport au groupe Furosémide et aux autres groupes restants.

4.2. Impact de SEFE sur les électrolytes urinaires, l'urée et la créatinine

Les résultats des effets de SEFE et du furosémide sur la créatinine, l'urée, le Na+ et le K+ sont présentés dans la figure 43. Par rapport au contrôle négatif, le furosémide et les deux doses de SEFE ont augmenté de manière significative (p<0,001) la clairance urinaire du sodium, du potassium, de la créatinine et de l'urée. L'excrétion de sodium était dose-dépendante, avec des valeurs allant de 127,30±2,12 mmol/l pour la dose (250 mg/kg de poids corporel) à 131,54±1,44 mmol/l pour la dose (500 mg/kg de poids corporel). L'augmentation due au furosémide était de 124,8±0,28 mmol/l.

La concentration de potassium était également dose-dépendante, avec des valeurs allant de 83,07±4,23 mmol/l pour la dose (250 mg/kg de poids corporel) à 93,08±2,64 mmol/l pour la dose (500 mg/kg de poids corporel). Les deux doses ont montré une excrétion de potassium supérieure à celle du furosémide ($p < 0,01$). SEFE, comme le furosémide, a entraîné une augmentation significative ($p < 0,01$) de la créatinine et de l'urée dans l'urine par rapport au contrôle négatif. Ces résultats suggèrent que SEFE est un diurétique efficace, avec SEFE à 500 mg montrant l'activité diurétique la plus puissante dans cette étude particulière.

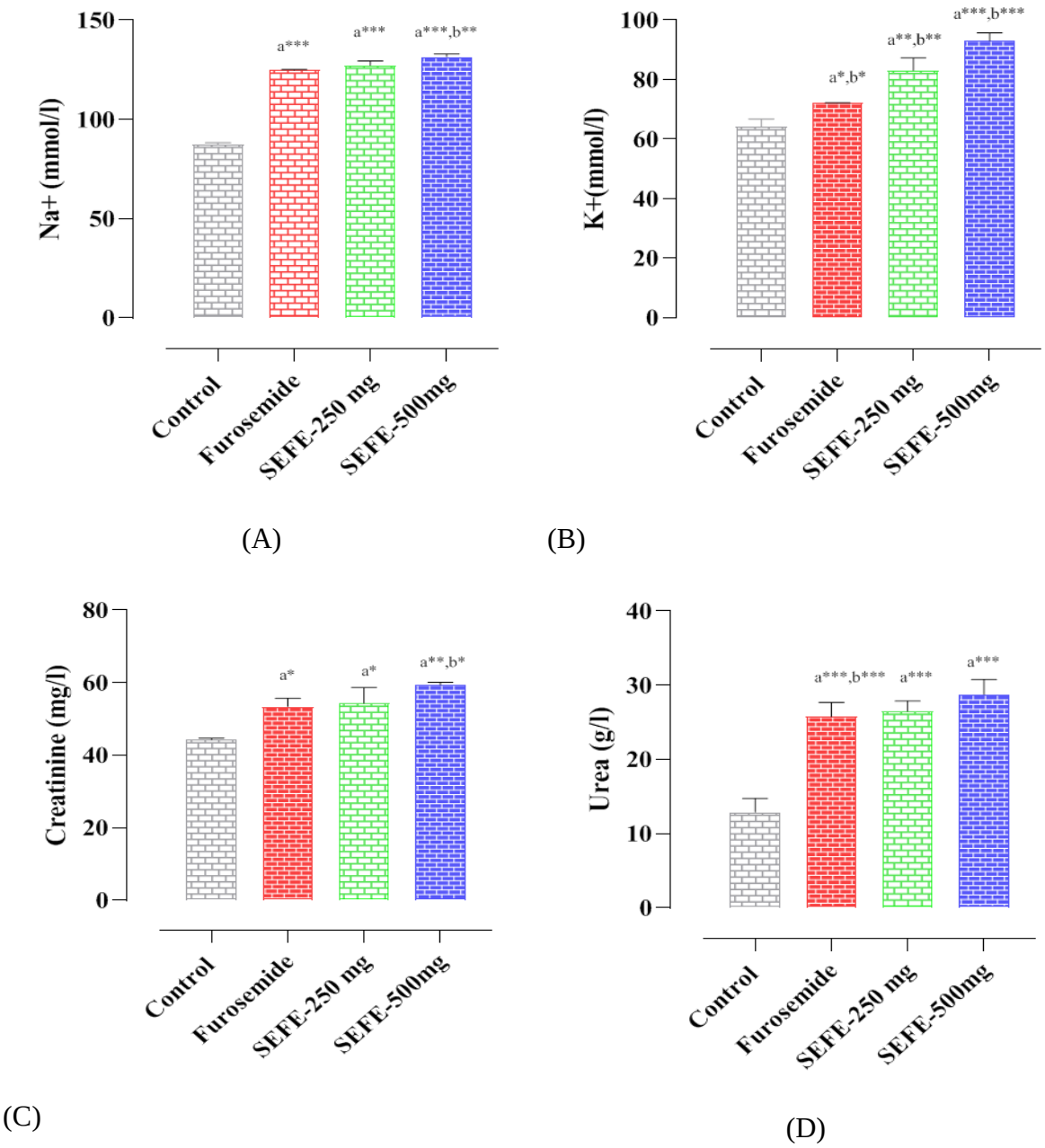


Figure 43. Effets de SEFE et du Furosémide sur le Na+ (A), le K+ (B), la créatinine (C) et) l'urée (D urinaire au 15ème jour. Chaque statistique symbolise la M ± S.E.M. *p <0.05, **p< 0.01, ***p<0.001 a par rapport au groupe témoin, b par rapport au groupe furosémide et aux autres groupes

Les diurétiques sont formulés pour augmenter l'élimination de l'eau et du sel par l'urine, ce qui entraîne une réduction de la rétention d'eau et une diminution de la pression artérielle. Il existe différentes catégories de diurétiques, à savoir les thiazidiques, les diurétiques de l'anse et les diurétiques épargneurs de potassium, chacun opérant en augmentant la production d'urine pour réduire les niveaux de fluides corporels globaux (Meera et al., 2009).

L'utilité clinique des diurétiques tourne souvent autour de la régulation de l'excrétion du sodium (Na^+), qui joue un rôle crucial dans le contrôle du volume des fluides extracellulaires. Le furosémide, par exemple, exerce ses effets en perturbant l'absorption des ions sodium, potassium et chlorure par l'inhibition du symporteur $Na^+/K^+/2Cl^-$.

La promotion de la diurèse peut offrir des avantages thérapeutiques dans diverses conditions médicales, notamment l'insuffisance cardiaque congestive, le syndrome néphritique, l'hypertension, la cirrhose du foie, les cas d'empoisonnement et certaines affections rénales spécifiques. De plus, la diurèse joue un rôle crucial dans la gestion des calculs rénaux. En augmentant le volume de liquide passant par les reins, ce processus peut faciliter la dissolution des calculs et l'élimination des dépôts dans le système urinaire (Yuliana et al., 2009). Outre les médicaments pharmaceutiques conventionnels, une large gamme de remèdes à base de plantes est utilisée comme diurétiques. Plusieurs études scientifiques ont donc été menées pour valider les propriétés diurétiques de divers produits médicinaux traditionnels à base de plantes (Asmara, 2018).

Le mécanisme précis responsable de l'effet diurétique de SEFE dans cette étude reste incertain. Cependant, il est possible qu'il présente un impact similaire à celui des diurétiques de l'anse, car il a montré une augmentation de l'excrétion de potassium et de sodium, semblable aux effets du furosémide. De plus, il est à noter que les composés phénoliques et les flavonoïdes sont reconnus pour leur potentiel à améliorer le taux de filtration glomérulaire en favorisant une augmentation du flux sanguin rénal, facilitant ainsi une augmentation de la production d'urine. Dans une étude impliquant l'administration de *Solanum xanthocarpum* (AESX) à des doses de 200 et 400 mg/kg, une augmentation significative du volume urinaire a été observée après 5 heures et 24 heures. En outre, lorsque l'AESX a été administré à des doses de 200 et 400 mg/kg, il y a eu une augmentation substantielle de l'excrétion urinaire de sodium, de potassium et de chlorure, avec des effets similaires en puissance à l'hydrochlorothiazide (HTZ), un diurétique reconnu. Cela indique que le Solanum xanthocarpum pourrait posséder des propriétés diurétiques comparables à celles de l'HTZ (Ranka et al., 2013). Dans une autre étude, il a été confirmé que l'extrait éthanolique de *Solanum surattense* Burm. Induisait une augmentation significative, dose-dépendante, de la production d'urine chez les rats, similaire aux effets du médicament diurétique standard, le furosémide. De plus, à mesure que le volume d'urine augmentait, l'extrait augmentait également l'excrétion urinaire de sodium (Na^+), de potassium (K^+) et de calcium (Ca^{2+}), démontrant un effet similaire à celui déclenché par la furosémide par rapport au groupe témoin (Ahmed et al., 2016).

4.3. Impact de SEFE sur les électrolytes sériques, l'urée et la créatinine

Les niveaux des électrolytes plasmatiques, de l'urée et de la créatinine après traitement des rats avec les extraits des feuilles (SEFE) aux doses de 250 et 500mg/kg et du furosémide pendant 15 jours sont présentés dans la figure 44. Par rapport au contrôle négatif, le furosémide et les deux doses de SEFE n'ont eu aucun effet sur les électrolytes plasmatiques, l'urée ou la créatinine.

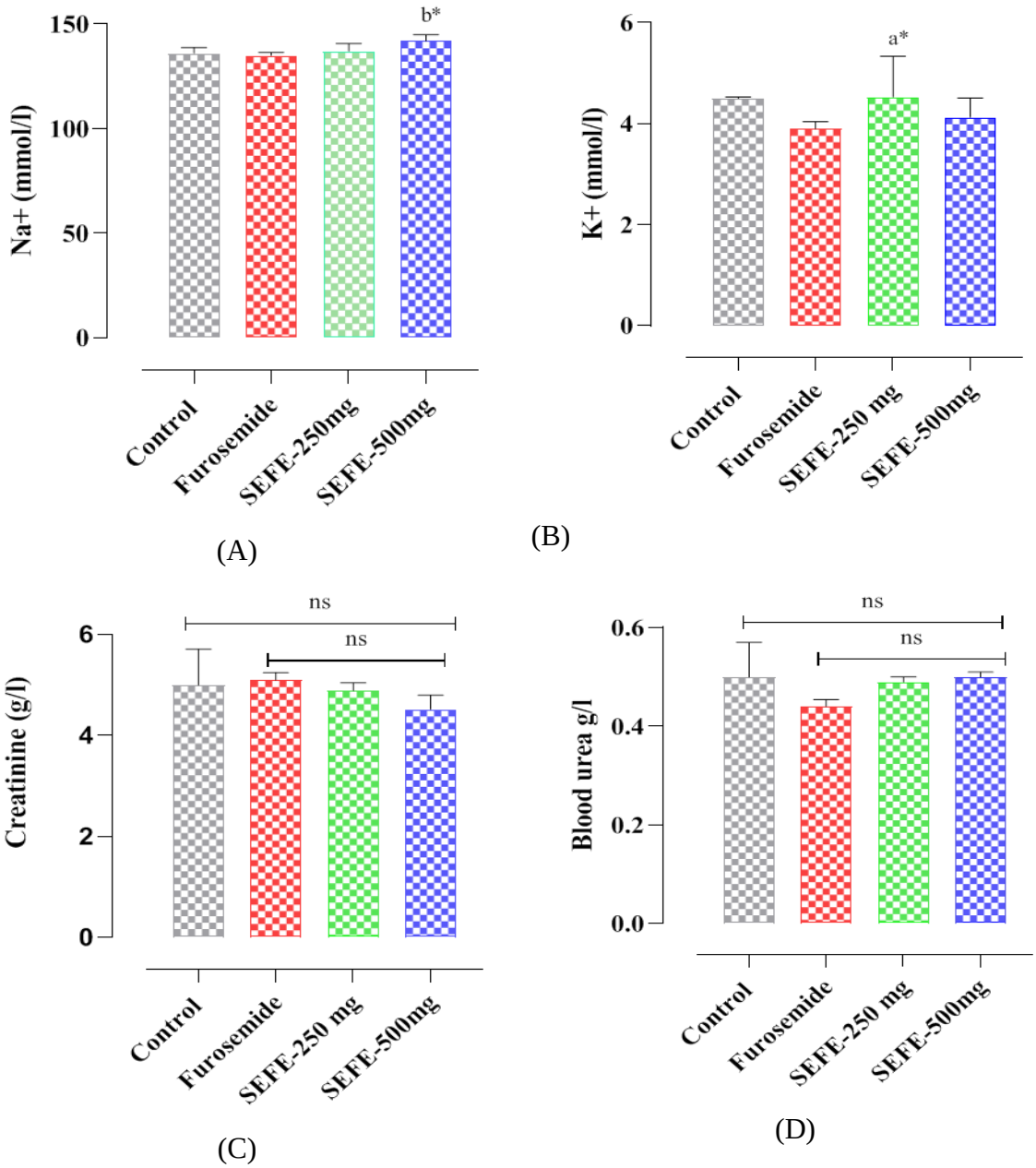


Figure 44. Effets de SEFE et du Furosémide sur le Na+ (A), le K+ (B), la créatinine (C) et) l'urée (D sérique au 15ème jour. Chaque statistique symbolise la moyenne S.E.M. *p <0.05, **p< 0.01, ***p<0.001 a par rapport au groupe témoin, b par rapport au groupe Furosémide et aux autres groupes

Les niveaux des électrolytes plasmatiques, de l'urée et de la créatinine après le traitement des rats avec les extraits des feuilles (SEFE) aux doses de 250 et 500mg/kg et du furosémide pendant 15 jours sont présentés dans la figure 3. Par rapport au contrôle négatif, le furosémide et les deux doses de SEFE n'ont eu aucun effet sur les électrolytes plasmatiques, l'urée ou la créatinine.

Ces résultats montrent que ni le furosémide ni les deux doses de SEFE n'ont eu d'effet significatif sur les niveaux des électrolytes plasmatiques, de l'urée et de la créatinine après 15 jours de traitement, en comparaison avec le contrôle négatif. Pour discuter ces résultats, il est important d'examiner les mécanismes sous-jacents et les implications cliniques possibles.

Les électrolytes tels que le sodium (Na+), le potassium (K+), et le chlore (Cl-) sont des composants cruciaux pour le fonctionnement cellulaire et la régulation de l'équilibre hydrique (Michałek et al., 2010). Les diurétiques peuvent influencer ces niveaux en augmentant l'excrétion urinaire de ces ions. Le furosémide, en tant que diurétique de l'anse, est connu pour provoquer une excrétion accrue de sodium, potassium et chlore. Cependant, dans cette étude, les niveaux plasmatiques de ces électrolytes n'ont pas été affectés après 15 jours de traitement. Cela peut indiquer que les mécanismes homéostatiques du corps ont compensé les pertes urinaires, maintenant ainsi les niveaux plasmatiques stables. De même, les deux doses de SEFE n'ont pas altéré les niveaux plasmatiques des électrolytes, suggérant soit une action diurétique modérée qui ne perturbe pas l'homéostasie électrolytique, soit des mécanismes compensatoires efficaces chez les rats traités.

L'urée et la créatinine sont des biomarqueurs utilisés pour évaluer la fonction rénale. Des augmentations significatives de ces niveaux plasmatiques peuvent indiquer une insuffisance rénale ou une altération de la fonction rénale. Le fait que ni le furosémide ni les doses de SEFE n'aient modifié les niveaux plasmatiques d'urée et de créatinine suggère que les fonctions rénales des rats n'ont pas été compromises par ces traitements. Cela est important car cela indique que, malgré l'effet diurétique, ces substances n'ont pas provoqué de dommages rénaux détectables sur cette période de traitement.

Ces résultats sont rassurants du point de vue de la sécurité, car ils suggèrent que ni le furosémide ni le SEFE, à ces doses et sur cette durée, n'ont provoqué de déséquilibre électrolytique ou de dysfonctionnement rénal. Le SEFE montre un potentiel comme diurétique qui peut être utilisé sans perturber les niveaux plasmatiques d'électrolytes ni altérer les marqueurs de la fonction rénale, ce qui est favorable pour son développement futur comme agent thérapeutique.

En conclusion, les résultats de cette étude montrent que le furosémide et les deux doses de SEFE n'ont pas eu d'effet significatif sur les niveaux plasmatiques des électrolytes, de l'urée et de la créatinine après 15 jours de traitement. Cela indique que, malgré leur action diurétique, ces traitements n'ont pas perturbé l'homéostasie électrolytique ni altéré la fonction rénale chez les rats.

Ces conclusions sont importantes pour évaluer la sécurité et l'efficacité potentielle des diurétiques dans des contextes cliniques, en particulier pour le développement de l'extrait de SEFE comme traitement diurétique fiable qui ne perturbe pas la fonction rénale.

IV. Conclusion

L'évaluation de la toxicité aiguë à l'aide d'un modèle animal n'a pas révélé des signes évidents de toxicité ou de mortalité à des doses inférieurs à 2000 mg/kg. Cependant, il n'y a pas eu de différences significatives de poids corporel entre les souris traitées avec un extrait aqueux des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium* de 500 à 1000 mg/kg avec le groupe témoin. L'administration orale aiguë de l'extrait n'a pas eu d'impact sur la croissance normale des organes, ce qui suggère une sécurité relative. L'analyse des paramètres biochimiques sériques a mis en évidence des changements significatifs dans les fonctions rénales et hépatiques à la dose de 2000 mg/kg, soulignant la nécessité d'une vigilance accrue. Les effets hématologiques ont montré une diminution significative de certains paramètres à cette dose, mais la dose recommandée semble avoir des effets limités sur ces paramètres. Bien que les doses plus élevées n'aient pas été létales et n'aient pas induit d'altérations dangereuses, il est impératif de poursuivre les recherches pour élucider les mécanismes sous-jacents des effets observés et explorer les avantages potentiels pour la santé. Ces recherches approfondies contribueront à une meilleure compréhension de la sécurité et de l'utilité potentielle de *S. elaeagnifolium*, fournissant une base solide pour son utilisation potentielle en toute sécurité dans divers contextes.

Les extraits des feuilles des fruits de *S. elaeagnifolium* ont révélé des activités pharmacologiques très importantes. Cette plante a montré des effets antidiabétiques pour tous les tests *in vivo* et *in vitro* utilisés pour évaluer l'activité antidiabétique. La plante a aussi montré une activité inhibitrice de l'inflammation et un effet diurétique manifeste.

Conclusion générale et perspectives

En conclusion, l'analyse approfondie de *S. elaeagnifolium* a mis en évidence la présence de divers composés bioactifs, tels que la catéchine, la vanilline, la naringine, la quercétine 3-O-β-D-glucoside, la rutine, l'acide cinnamique, l'acide p-coumarique, la quercétine, l'acide trans-3-hydroxycinnamique et le kaempférol. Ces substances, reconnues pour leurs propriétés pharmacologiques variées, jouent un rôle essentiel dans la protection de la plante contre les agressions environnementales et biologiques, et elles offrent un potentiel thérapeutique significatif.

En outre, la richesse de *S. elaeagnifolium* en minéraux essentiels tels que le calcium, le potassium et le magnésium, indispensables au bon fonctionnement du corps humain et animal, accentue son intérêt en tant que source naturelle de nutriments bénéfiques.

Les études *in vitro* et *in vivo* ont révélé que les extraits des feuilles et des fruits de *S. elaeagnifolium* possèdent des propriétés significatives antioxydantes, antibactériennes, antidiabétiques et antilipases. La plante a aussi montré une activité inhibitrice de l'inflammation et un effet diurétique très important pour des doses élevées.

Ces activités biologiques sont attribuées à la richesse en métabolites secondaires tels que les polyphénols, les flavonoïdes, présents dans les extraits. Les résultats suggèrent que *S. elaeagnifolium* peut être une ressource naturelle précieuse pour le développement de nouveaux traitements médicaux, en particulier pour des maladies telles que le diabète, l'inflammation et les infections bactériennes résistantes aux médicaments. Des études ultérieures sont souhaitables et nécessaires à cet effet.

Cependant, l'évaluation de la toxicité aiguë in vivo n'a pas révélé de signes de toxicité majeures à des doses inférieurs à (2000 mg/kg) chez les modèles animaux, sans effets notables sur les fonctions rénales ou hépatiques. Bien que ces doses n'aient pas induit d'altérations létales ou dangereuses chez l'animal, une vigilance accrue est nécessaire, et des recherches supplémentaires sont impératives pour comprendre les mécanismes sous-jacents et garantir une utilisation sécurisée.

S. elaeagnifolium offre une variété de bienfaits potentiels pour la santé humaine et peut être explorée dans divers contextes médicaux, agricoles et environnementaux pour ses multiples propriétés biologiques. En plus des activités que nous avons exploré, elle présente des propriétés analgésiques, antiseptiques, insecticides et molluscicides.

Enfin, *S. elaeagnifolium* présente des propriétés chimio-préventives et anti-tumorales, offrant un potentiel dans la prévention du développement de certains types de cancer et dans le traitement des tumeurs existantes.

En somme, les résultats de cette étude soulignent le potentiel thérapeutique de *S. elaeagnifolium* et justifient des recherches supplémentaires pour explorer ses applications médicinales potentielles. Cette plante pourrait servir de source naturelle de composés actifs pour le développement de nouveaux médicaments et traitements alternatifs. La poursuite des recherches permettra de mieux comprendre les mécanismes, les avantages et les risques associés à l'utilisation de *S. elaeagnifolium*, offrant ainsi une base solide pour son intégration sécurisée dans divers contextes thérapeutiques.

Références bibliographiques

Aabideen, Z.U., Mumtaz, M.W., Akhtar, M.T., Raza, M.A., Mukhtar, H., Irfan, A., Raza, S.A., Nadeem, M., Ling, Y.S., 2022. Anti-obesity effect and UHPLC-QTOF-MS/MS based metabolite profiling of Solanum nigrum leaf extract. Asian Pac. J. Trop. Biomed. 12, 164. https://doi.org/10.4103/2221-1691.340561

Afshari Babazad, M., Zandavar, H., 2023. Secondary Metabolites: Alkaloids and Flavonoids in Medicinal Plants. p. 28. https://doi.org/10.5772/intechopen.108030

Agour, A., Mssillou, I., Mechchate, H., Es-safi, I., Allali, A., El Barnossi, A., Kamaly, O., Alshawwa, S., Moussaoui, A., Bari, A., Badiaa, L., Derwich, E., 2022. Brocchia cinerea (Delile) Vis. Essential Oil Antimicrobial Activity and Crop Protection against Cowpea Weevil Callosobruchus maculatus (Fab.). Plants.

Agunu, A., Abdurahman, E.M., Andrew, G.O., Muhammed, Z., 2005. Diuretic activity of the stem-bark extracts of Steganotaenia araliacea hochst [Apiaceae]. J. Ethnopharmacol. 96, 471–475. https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.09.045

Ahirwar, R., 2023. An Overview of Medicinal Plants: Drugs of Tomorrow. pp. 1–16. https://doi.org/10.1007/978-981-99-4480-4_1

Ahmed, M., Andleeb, S., Saqib, F., Musaddiq, H., Khatun, M., Ch, B., Rahman, H., 2016. Diuretic and serum electrolyte regulation potential of aqueous methanolic extract of Solanum surattense fruit validates its folkloric use in dysuria. BMC Complement. Altern. Med. 16. https://doi.org/10.1186/s12906-016-1148-3

Ajebli, M., Eddouks, M., 2023. IMPORTANT MEDICINAL PLANTS -MOROCCO.

Akpanyung, E.O., Udoh, A.P., Akpan, E.J., 1995. Chemical composition of the edible leaves of Pterocarpus mildbraedii. Plant Foods Hum. Nutr. Dordr. Neth. 48, 209–215. https://doi.org/10.1007/BF01088442

Alam, M., Roy, S., Anisuzzaman, S., 2012. Antioxidant activity of the ethanolic extracts of leaves,stems and fruits of Solanum nigrum. Pharmacogn. Commun. 2, 67. https://doi.org/10.5530/pc.2012.3.14

Alami Merrouni, I., Kharchoufa, L., Bencheikh, N., Mostafa, E., 2021. Ethnobotanical profile of medicinal plants used by people of North-eastern Morocco:Cross-cultural and Historical approach (Part I). Ethnobot. Res. Appl. 21. https://doi.org/10.32859/era.21.34.1-45

Alavi, S., Sharif, A., 2018. Antioxidant activity of gallic acid as affected by an extra carboxyl group than pyrogallol in various oxidative environments: Antioxidant activity of gallic acid and pyrogallol. Eur. J. Lipid Sci. Technol. 1800319. https://doi.org/10.1002/ejlt.201800319

Alekshun, M., Levy, S., 2007. Alekshun MN, Levy SB.. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. Cell 128: 1037-1050. Cell 128, 1037–50. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.004

Al-hamaideh, K., Dmour, I., El-Elimat, T., Afifi, F., 2020. UPLC-MS Profile and Anti-Proliferative Activity of the Berries of an Aggressive Wild-Growing Weed: Solanum elaeagnifolium Cav. (Solanaceae). https://doi.org/10.26538/tjnpr/v4i12.16

Almasaudi, S., 2020. The Antibacterial Activities of Honey. Saudi J. Biol. Sci. 28. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.10.017

Alonso-Castro, A., Alba Betancourt, C., Yáñez-Barrientos, E., Luna-Rocha, C., Páramo-Castillo, A., Aragon-Martinez, O.H., Morales, J., Cruz-Jiménez, G., Gasca, D., González-Ibarra, A., Álvarez-Camacho, D., Alvarez, M., 2019. Diuretic activity and neuropharmacological effects and of an ethanol extract from Senna septemtrionalis (Viv.) H.S. Irwin & Barneby (Fabaceae). J. Ethnopharmacol. 239, 111923. https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111923

Al-Sinani, S., Eltayeb, E., Yt, K., Khan, M., Ahmad, S., 2015. Variations in the cytotoxic glycoalkaloids (solamargine and solasonine) in different plant parts during development of Solanum incanum grown in Oman. J. Taibah Univ. Sci. 56. https://doi.org/10.1016/j.jtusci.2014.11.013

Amrati, F.E.-Z., Bourhia, M., Saghrouchni, H., Slighoua, M., Grafov, A., Ullah, R., Ezzeldin, E., Mostafa, G., Bari, A., Samir, I., 2021. Caralluma europaea (Guss.) N.E.Br.: Anti-Inflammatory, Antifungal, and Antibacterial Activities against Nosocomial Antibiotic-Resistant Microbes of Chemically Characterized Fractions. Molecules 26, 636. https://doi.org/10.3390/molecules26030636

Arias-Sánchez, R.A., Torner, L., Fenton Navarro, B., 2023. Polyphenols and Neurodegenerative Diseases: Potential Effects and Mechanisms of Neuroprotection. Molecules 28, 5415. https://doi.org/10.3390/molecules28145415

Asmara, A., 2018. A PRELIMINARY STUDY OF INVESTIGATING OF COMPOUND GROUP CONTAINED IN ETHANOLIC EXTRACT OF MAHAGONY (Swietenia mahagoni L. Jacq.) SEEDS RELATED TO A-GLUCOSIDASE INHIBITION. J. Nat. 18. https://doi.org/10.24815/jn.v18i2.9236

Asmat, U., Abad, K., Ismail, K., 2016. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. Saudi Pharm. J. SPJ 24, 547–553. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013

Badawy, A., Zayed, R., Ahmed, S., Hassanean, H., 2013. Phytochemical and pharmacological studies of Solanum elaeagnifolium growing in Egypt. undefined.

Bae, S.-C., 2003. Cost-effectiveness of low dose corticosteroids versus non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 specific inhibitors in the long-term treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology 42, 46–53. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg029

Balah, M.A., Hassany, W.M., Kopici, A.A., 2022. Allelopathy of invasive weed Solanum elaeagnifolium Cav.: an investigation in germination, growth and soil properties. J. Plant Prot. Res. 62, 58–70. https://doi.org/10.24425/jppr.2022.140297

Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M.R., Sadeghi, M., 2021. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. Front. Pharmacol. 12, 643972. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972

Balavivekananthan, S., Xavier, T., Kumar, S., Sabitha, R., 2021. Antibacterial activity of Solanum elaeagnifolium Cav. stem and leaf extract against human pathogenic bacteria. Res. J. Pharm. Technol. 14, 1339–1345. https://doi.org/10.5958/0974-360X.2021.00238.9

Banday, M.Z., Sameer, A.S., Nissar, S., 2020. Pathophysiology of diabetes: An overview. Avicenna J. Med. 10, 174–188. https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20

Barkaoui, M., Katiri, A., Boubaker, H., Msanda, F., 2017. Ethnobotanical survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes in Chtouka Ait Baha and Tiznit (Western Anti-Atlas), Morocco. J. Ethnopharmacol. 198, 338–350. https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.01.023

Beckham, J., Venrooy, A., Kim, S., Li, G., Li, B., Duret, G., Arnold, D., Zhao, X., Li, J., Santos, A., Chaudhry, G., Liu, D., Robinson, J., Tour, J., 2023. Molecular machines stimulate

intercellular calcium waves and cause muscle contraction. Nat. Nanotechnol. 18, 1–9. https://doi.org/10.1038/s41565-023-01436-w

Belyagoubi-Benhammou, N., Bekkara, F., Kadifkova Panovska, T., 2007. Antioxidant and antimicrobial activities of the Pistacia lentiscus and Pistacia atlantica extracts 2.

Ben Khadher, T., Aydi, S., Mars, M., Bouajila, J., 2022. Study on the Chemical Composition and the Biological Activities of Vitis vinifera Stem Extracts. Molecules 27, 3109. https://doi.org/10.3390/molecules27103109

Benayad, O., Bouhrim, M., Tiji, S., Kharchoufa, L., Addi, M., Drouet, S., Hano, C., Lorenzo, J.M., Bendaha, H., Bnouham, M., Mimouni, M., 2021. Phytochemical Profile, α-Glucosidase, and α-Amylase Inhibition Potential and Toxicity Evaluation of Extracts from Citrus aurantium (L) Peel, a Valuable By-Product from Northeastern Morocco. Biomolecules 11, 1555. https://doi.org/10.3390/biom11111555

Bencheikh, N., Elbouzidi, A., 2023. Ethnobotanical, Phytochemical, Toxicological, and Pharmacological Properties of Ziziphus lotus (L.) Lam.: A Comprehensive Review. Pharmaceuticals 16, 575. https://doi.org/10.3390/ph16040575

Bencheikh, N., Mostafa, E., Mandal, S., 2022. Ethnobotanical, pharmacological, phytochemical, and clinical investigations on Moroccan medicinal plants traditionally used for the management of renal dysfunctions. J. Ethnopharmacol. https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115178

Ben-Ghabrit, S., BOUHACHE, M., Birouk, A., BON, M.-C., 2019. Macromorphological variation of the invasive Silverleaf nightshade (Solanum elaeagnifolium Cav.) and its relation to climate and altitude in Morocco 7(2), 243–251.

Beniaich, G., Hafsa, O., Maliki, I., Bin Jardan, Y.A., El Moussaoui, A., Chebaibi, M., Agour, A., Zouirech, O., Nafidi, H.-A., Khallouki, F., Bourhia, M., Taleb, M., 2022. GC-MS Characterization, In Vitro Antioxidant, Antimicrobial, and In Silico NADPH Oxidase Inhibition Studies of Anvillea radiata Essential Oils. Horticulturae 8, 886. https://doi.org/10.3390/horticulturae8100886

Benkhnigue, O., Zidane, L., Fadli, M., Elyacoubi, H., Rochdi, A., Douira, A., 2010. Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). Acta Botánica Barcinonensia 191–216.

Benrahou, K., Naceiri Mrabti, H., Bouyahya, A., Daoudi, N.E., Bnouham, M., Mezzour, H., Mahmud, S., Alshahrani, M., Obaidullah, A., Cherrah, Y., my el abbes, F., 2022. Inhibition of α-amylase, α-glucosidase, lipase, intestinal glucose absorption and antidiabetic properties by extracts of Erodium guttatum. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2022. https://doi.org/10.1155/2022/5868682

Bhosale, P.B., Ha, S.E., Vetrivel, P., Kim, H.H., Kim, S.M., Kim, G.S., 2020. Functions of polyphenols and its anticancer properties in biomedical research: a narrative review. Transl. Cancer Res. 9, 7619–7631. https://doi.org/10.21037/tcr-20-2359

Bignon, Y., 2017. Physiologie et physiopathologie des transports transépithéliaux du tubule proximal : mise en évidence du rôle de la sous-unité Kir4.2 et analyse d'un mutant de ClC-5 impliqué dans la maladie de Dent.

Bolat, E., Sarıtaş, S., Duman, H., Eker, F., Akdaşçi, E., Karav, S., Witkowska, A.M., 2024. Polyphenols: Secondary Metabolites with a Biological Impression. Nutrients 16, 2550. https://doi.org/10.3390/nu16152550

Boulfia, M., Lamchouri, F., Lachkar, N., Abdelmajid, K., Abdelouahab, A., Toufik, H., 2021a. Socio-economic value and ethnobotanical study of Moroccan wild Leopoldia comosa L. Parl. bulbs. Ethnobot. Res. Appl. 21. https://doi.org/10.32859/era.21.05.1-17

Boulfia, M., Lamchouri, F., Senhaji, S., Lachkar, N., Bouabid, K., Toufik, H., 2021b. Mineral Content, Chemical Analysis, In Vitro Antidiabetic and Antioxidant Activities, and Antibacterial Power of Aqueous and Organic Extracts of Moroccan Leopoldia comosa (L.) Parl. Bulbs. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2021, 1–17. https://doi.org/10.1155/2021/9932291

Bouslamti, M., Chelouati, T., El Moussaoui, A., El Barnossi, A., Badiaa, L., Benjelloun, A., 2022a. Solanum elaeagnifolium Var. Obtusifolium (Dunal) Dunal: Antioxidant, Antibacterial, and Antifungal Activities of Polyphenol-Rich Extracts Chemically Characterized by Use of In Vitro and In Silico Approaches. Molecules. https://doi.org/10.3390/molecules27248688

Bouslamti, M., El Barnossi, A., Kara, M., Alotaibi, B., Kamaly, O., Assouguem, A., Badiaa, L., Benjelloun, A., 2022b. Total Polyphenols Content, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Leaves of Solanum elaeagnifolium Cav. from Morocco. Molecules 27, 4322. https://doi.org/10.3390/molecules27134322

Bouslamti, M., Elrherabi, A., Loukili, E.H., Noman, O., Mothana, R., Ibrahim, M., Rhizlan, A., Slighoua, M., Bouhrim, M., Bnouham, M., Badiaa, L., Benjelloun, A., 2023a. Phytochemical Profile, Antilipase, Hemoglobin Antiglycation, Antihyperglycemic, and Anti-Inflammatory Activities of Solanum elaeagnifolium Cav. J. Appl. Sci. 13. https://doi.org/10.3390/app132011519

Bouslamti, M., Loukili, E.H., Elrherabi, A., Moussaoui, A., Chebaibi, M., Bencheikh, N., Nafidi, H.-A., Bin Jardan, Y., Bourhia, M., Bnouham, M., Badiaa, L., Benjelloun, A., 2023b. Phenolic Profile, Inhibition of α-Amylase and α-Glucosidase Enzymes, and Antioxidant Properties of Solanum elaeagnifolium Cav. (Solanaceae): In Vitro and In Silico Investigations. Processes 11, 1384. https://doi.org/10.3390/pr11051384

Bouyahya, A., Bakri, Y., Et-Touys, A., Talbaui, A., Khouchlaa, A., Charfi, S., Abrini, J., Dakka, N., 2017. Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. Phytotherapie.

Brantley, S.J., Argikar, A.A., Lin, Y.S., Nagar, S., Paine, M.F., 2014. Herb–Drug Interactions: Challenges and Opportunities for Improved Predictions. Drug Metab. Dispos. 42, 301. https://doi.org/10.1124/dmd.113.055236

Brima, E.I., 2017. Toxic Elements in Different Medicinal Plants and the Impact on Human Health. Int. J. Environ. Res. Public. Health 14, 1209. https://doi.org/10.3390/ijerph14101209

Brunel, S., 2011. Pest risk analysis for Solanum elaeagnifolium and international management measures proposed. EPPO Bull. 41, 232–242. https://doi.org/10.1111/j.1365-2338.2011.02457.x

Bruneton, J., Poupon, E., 2016. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 5e éd. ed. Lavoisier Tec & doc, Paris.

Brüssow, H., 2024. The antibiotic resistance crisis and the development of new antibiotics. Microb. Biotechnol. 17. https://doi.org/10.1111/1751-7915.14510

Cai, Y., Luo, Q., Sun, M., Corke, H., 2004. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. Life Sci. 74, 2157–2184. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.047

Campisi, A., Acquaviva, R., Raciti, G., Duro, A., Rizzo, M., Santagati, N.A., 2019. Antioxidant Activities of Solanum nigrum L. Leaf Extracts Determined in In Vitro Cellular Models. Foods 8, 63. https://doi.org/10.3390/foods8020063

Celikel, N., Kavas, G., 2008. Antimicrobial properties of some essential oils against some pathogenic microorganisms. Czech J. Food Sci. 26, 174–181. https://doi.org/10.17221/1603-CJFS

Chahdoura, H., Barreira, J., Adouni, K., Mha, L., Calhelha, R., Mejdi, S., Majdoub, H., Flamini, G., Ferreira, I., Hammami, M., 2017. Bioactivity and chemical characterization of: Opuntia macrorhiza Engelm. seed oil: Potential food and pharmaceutical applications. Food Funct 8. https://doi.org/10.1039/C7FO00731K

Chakraverty, R., Samanta, K., Mandal, P., Karmakar, S., 2023. Mechanism of action of diuretic and anti-diuretic drugs. pp. 369–390. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99855-0.00016-6

Chebbac, K., Ghneim, H., El Moussaoui, A., Bourhia, M., El Barnossi, A., Ouaritini, Z., Salamatullah, A., Alzahrani, A., Aboul-Soud, M., Giesy, J., Guemmouh, R., 2022. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Chemically-Characterized Essential Oil from Artemisia aragonensis Lam. against Drug-Resistant Microbes. Molecules 27, 1136. https://doi.org/10.3390/molecules27031136

Chebbac, K., Ouaritini, Z., Allali, A., Tüzün, B., Otmane, Z., Chalkha, M., El Moussaoui, A., Lafraxo, S., Nafidi, H.-A., Jardan, Y., Bourhia, M., Guemmouh, R., 2023. Promising Insecticidal Properties of Essential Oils from Artemisia aragonensis Lam. and Artemisia negrei L. (Asteraceae) by Targeting Gamma-Aminobutyric Acid and Ryanodine Receptor Proteins: In Vitro and In Silico Approaches. Separations 10, 329. https://doi.org/10.3390/separations10060329

Chedadi, M., Mohammed, B., Agour, A., El Asmi, H., Merzouki, M., Bari, A., 2023. Assessment of sediments contamination by potential toxic elements, in relationships with the physicochemical characteristics of Moroccan Oued Fez River. Sci. Afr. 22, e01949. https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2023.e01949

CHETOUI, A., Kaoutar, K., Kardoudi, A., Boutahar, K., Chigr, F., 2018. Epidemiology of diabetes in Morocco: review of data, analysis and perspectives. Int. J. Sci. Eng. Res. 9, 1310–1316.

Chidambaram, K., Alqahtani, T., Alghazwani, Y., Aldahish, A., Annadurai, S., Venkatesan, Kumar, Dhandapani, K., Thilagam, E., Venkatesan, Krishnaraju, Paulsamy, P., Vasudevan, R., Kandasamy, G., 2022. Medicinal Plants of Solanum Species: The Promising Sources of Phyto-Insecticidal Compounds. J. Trop. Med. 2022, 4952221. https://doi.org/10.1155/2022/4952221

Choramo, A., 2022. a-review-on-chemical-and-physical-methods-of-controlling-microbial-growth. Community Med. Public Health Care 9, 107. https://doi.org/10.24966/CMPH-1978/1000107

Citarella, G., Heitzmann, V., Ranninger, E., Bettschart-Wolfensberger, R., 2023. Analgesic Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Horses with Abdominal Pain: A Systematic Review. Animals 13, 3447. https://doi.org/10.3390/ani13223447

Collins, J., Oviatt, A., Chan, P., Osheroff, N., 2024. Target-Mediated Fluoroquinolone Resistance in Neisseria gonorrhoeae : Actions of Ciprofloxacin against Gyrase and Topoisomerase IV. ACS Infect. Dis. 10. https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.4c00041

Contreras, L., Emus-Medina, A., Gutiérrez-Grijalva, E., Perez, D., Romero, C.A., Heredia, J.B., 2020. Pharmacological Potential of Solanum Genus. pp. 1–199.

Ćorković, I., Gašo-Sokač, D., Pichler, A., Šimunović, J., Kopjar, M., 2022. Dietary Polyphenols as Natural Inhibitors of α-Amylase and α-Glucosidase. Life 12, 1692. https://doi.org/10.3390/life12111692

Costa, L., Marques, C., Soares, R., Junior, H., Sanches, L., Mello, R., 2023. Phytotherapy in the Family and Community Medicine Residency Program in Paraná, Brazil: A Cross-Sectional Study. J. Adv. Med. Med. Res. 35, 258–272. https://doi.org/10.9734/jammr/2023/v35i235299

da Costa, G.A.F., Morais, M.G., Saldanha, A.A., Assis Silva, I.C., Aleixo, Á.A., Ferreira, J.M.S., Soares, A.C., Duarte-Almeida, J.M., Lima, L.A.R. dos S., 2015a. Antioxidant, Antibacterial, Cytotoxic, and Anti-Inflammatory Potential of the Leaves of *Solanum lycocarpum* A. St. Hil. (Solanaceae). Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2015, e315987. https://doi.org/10.1155/2015/315987

da Costa, G.A.F., Morais, M.G., Saldanha, A.A., Assis Silva, I.C., Aleixo, Á.A., Ferreira, J.M.S., Soares, A.C., Duarte-Almeida, J.M., Lima, L.A.R. dos S., 2015b. Antioxidant, Antibacterial, Cytotoxic, and Anti-Inflammatory Potential of the Leaves of *Solanum*

lycocarpum A. St. Hil. (Solanaceae). Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2015, e315987. https://doi.org/10.1155/2015/315987

Dai, J., Mumper, R.J., 2010a. Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. Molecules 15, 7313–7352. https://doi.org/10.3390/molecules15107313

Dai, J., Mumper, R.J., 2010b. Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. Molecules 15, 7313–7352. https://doi.org/10.3390/molecules15107313

Daoudi, N.E., Bouhrim, M., Ouassou, H., Abdelkhaleq, L., Mekhfi, H., Ziyyat, A., Aziz, M., Bnouham, M., 2020. Inhibitory effect of roasted/ unroasted Argania spinosa seeds oil on α- glucosidase, α-amylase and intestinal glucose absorption activities. South Afr. J. Bot. 135, 413–420.

Dasgupta, S., 2023. Bioactive Compounds from Medicinal Plants and its Therapeutic Uses in the Traditional Healthcare System. pp. 525–537. https://doi.org/10.1007/978-981-19-9936-9_19

Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2009. . Diabetes Care 32, S62–S67. https://doi.org/10.2337/dc09-S062

Dludla, P.V., Mabhida, S.E., Ziqubu, K., Nkambule, B.B., Mazibuko-Mbeje, S.E., Hanser, S., Basson, A.K., Pheiffer, C., Kengne, A.P., 2023. Pancreatic β-cell dysfunction in type 2 diabetes: Implications of inflammation and oxidative stress. World J. Diabetes 14, 130–146. https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i3.130

Donadio, G., Mensitieri, F., Santoro, V., Parisi, V., Bellone, M.L., De Tommasi, N., Izzo, V., Dal Piaz, F., 2021. Interactions with Microbial Proteins Driving the Antibacterial Activity of Flavonoids. Pharmaceutics 13, 660. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050660

Egamberdieva, D., Mamedov, N., Ovidi, E., Tiezzi, A., Craker, L., 2017. Phytochemical and Pharmacological Properties of Medicinal Plants from Uzbekistan: A Review. J. Med. Act. Plants 5, 59–75.

El Ghouizi, A., Ousaaid, D., Laaroussi, H., Bakour, M., Aboulghazi, A., Soutien, R., Hano, C., Badiaa, L., 2023. Ficus carica (Linn.) Leaf and Bud Extracts and Their Combination

Attenuates Type-1 Diabetes and Its Complications via the Inhibition of Oxidative Stress. Foods 12, 759. https://doi.org/10.3390/foods12040759

El Hachlafi, N., Naceiri Mrabti, H., al-mijalli, S., Jeddi, M., Abdallah, E., Benkhaira, N., Hadni, H., Assaggaf, H., Qasem, A., Goh, K.W., Al-Farga, A., Bouyahya, A., Fikri Benbrahim, K., 2023. Antioxidant, Volatile Compounds; Antimicrobial, Anti-Inflammatory, and Dermatoprotective Properties of Cedrus atlantica (Endl.) Manetti Ex Carriere Essential Oil: In Vitro and In Silico Investigations. Molecules. https://doi.org/10.3390/molecules28155913

El Moussaoui, A., Fatima Zahra, J., Bourhia, M., Maliki, I., Sounni, F., Mothana, R., Bousta, D., Bari, A., 2020. Withania frutescens: Chemical characterization, analgesic, anti-inflammatory, and healing activities. Open Chem. https://doi.org/10.1515/chem-2020-0088

Elbouzidi, A., Taibi, M., Laaraj, S., Loukili, E.H., Haddou, M., El Hachlafi, N., Naceiri Mrabti, H., Baraich, A., Bellaouchi, R., Asehraou, A., Bourhia, M., Nafidi, H.-A., Bin Jardan, Y., Chaabane, K., Addi, M., 2024. Chemical profiling of volatile compounds of the essential oil of grey-leaved rockrose (Cistus albidus L.) and its antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, and anticancer activity in vitro and in silico. Front. Chem. 12. https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1334028

Elrherabi, A., Bouhrim, M., Rhizlan, A., Berraaouan, A., Ziyyat, A., Mekhfi, H., Legssyer, A., Bnouham, M., 2023. Antihyperglycemic potential of the Lavandula stoechas aqueous extract via inhibition of digestive enzymes and reduction of intestinal glucose absorption-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). J. Ayurveda Integr. Med. 14. https://doi.org/10.1016/j.jaim.2023.100795

El-Sayed, S., Ali, A., Omar, N., 2019. A comparative evaluation of antimicrobial activity of chitooligosaccharides with broad spectrum antibiotics on growth of some pathogenic microorganisms. Biocatal. Agric. Biotechnol. 22, 101382. https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101382

El-Shaboury, G.A., Al-Wadi, H.M., Badr, A., 2021. Biodiversity of some Solanum species from southwestern Saudi Arabia's highlands. Bot. Lett. 168, 246–255. https://doi.org/10.1080/23818107.2020.1846614

Enwa, F., 2013. A Review on the Phytochemical Profile and the Antibacterial Susceptibility Pattern of Some Clinical Isolates to the Ethanolic Leaves Extract of Moringa oleifera LAM (Moringaceae. Int. J. Adv. Res. 1, 226–238.

Ernst, M., Fravel, M., 2022. Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. Am. J. Hypertens. 35. https://doi.org/10.1093/ajh/hpac048

Fawzi, N., Habeeb, H., 2016. Taxonomic study on the wild species of genus Solanum L. in Egypt. Ann. Agric. Sci. 61. https://doi.org/10.1016/j.aoas.2016.10.003

Feki, H., Koubaa, I., Damak, M., 2014. Secondary metabolites and antioxidant activity of seed extracts from Solanum elaeagnifolium Cav. Mediterr. J. Chem. 2, 639–647. https://doi.org/10.13171/mjc.2.5.2014.05.01.22

Ferreira, T.S., Moreira, C.Z., Cária, N.Z., Victoriano, G., SILVA Jr, W.F., Magalhães, J.C., 2014. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. Rev. Bras. Plantas Med. 16, 290–298. https://doi.org/10.1590/S1516-05722014000200019

García-Aguilar, A., Palomino, O., Benito, M., Guillén, C., 2021. Dietary Polyphenols in Metabolic and Neurodegenerative Diseases: Molecular Targets in Autophagy and Biological Effects. Antioxidants 10, 142. https://doi.org/10.3390/antiox10020142

Gavali, N., Patil, V., Waghmare, P., Chaudhari, A., Pathare, P., 2020. BENEFITS OF PHYTOTHERAPY IN PERIODONTICS: A REVIEW 7.

Gębarowska, E., Łyczko, J., Rdzanek, M., Wiatrak, B., Pląskowska, E., Gołębiowska, H., Kuźniarski, A., Gębarowski, T., 2022. Evaluation of Antimicrobial and Chemopreventive Properties and Phytochemical Analysis of Solanum nigrum L. Aerial Parts and Root Extracts. Appl. Sci. 12, 6845. https://doi.org/10.3390/app12146845

Gebhardt, C., 2016. The historical role of species from the Solanaceae plant family in genetic research. TAG Theor. Appl. Genet. Theor. Angew. Genet. 129, 2281–2294. https://doi.org/10.1007/s00122-016-2804-1

Goulding, N., 2010. The impact of kidney failure on blood pressure. The Boolean 2010, 74–80. https://doi.org/10.33178/boolean.2010.16

Govindasamy, R., Britel, A., Ariyawardana, A., El Mourid, M., Shaqir, I., 2009. Herbal, Aromatic, and Medicinal Plants Industry in Morocco: The Way Forward. IUP J. Agric. Econ. VI, 45–55.

Grabska-Kobyłecka, I., Szpakowski, P., Król, A., Książek-Winiarek, D., Kobyłecki, A., Głąbiński, A., Nowak, D., 2023. Polyphenols and Their Impact on the Prevention of Neurodegenerative Diseases and Development. Nutrients 15, 3454. https://doi.org/10.3390/nu15153454

Guardado-Mendoza, R., Prioletta, A., Jiménez-Ceja, L.M., Sosale, A., Folli, F., 2013. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Arch. Med. Sci. AMS 9, 936–943. https://doi.org/10.5114/aoms.2013.34991

Guimarães, A.C., Meireles, L.M., Lemos, M.F., Guimarães, M.C.C., Endringer, D.C., Fronza, M., Scherer, R., 2019. Antibacterial Activity of Terpenes and Terpenoids Present in Essential Oils. Molecules 24, 2471. https://doi.org/10.3390/molecules24132471

Gupta, R., Kesari, A., Murthy, P., Chandra, R., Tandon, V., Watal, G., 2005. Hypoglycemic and antidiabetic effect of ethanolic extract of leaves of Annona squamosa L. in experimetal animals. J. Ethnopharmacol. 99, 75–81. https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.01.048

Gupta, T., Kataria, R., Sardana, S., 2022. A Comprehensive Review on Current Perspectives of Flavonoids as Antimicrobial Agent. Curr. Top. Med. Chem. 22, 425–434. https://doi.org/10.2174/1568026622666220117104709

Güran, M., Şanlıtürk, G., Kerküklü, N., Altundag, E., Yalçin, A.S., 2019. Combined effects of quercetin and curcumin on anti-inflammatory and antimicrobial parameters in vitro. Eur. J. Pharmacol. 859, 172486. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172486

Gürbüz Çolak, N., Uluışık, S., Frary, Anne, Frary, Amy, Doganlar, S., 2018. Health benefits and bioactive compounds of eggplant. Food Chem. 268. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.06.093

Hadjimbei, E., Botsaris, G., Goulas, V., Gekas, V., 2014. Health-Promoting Effects of Pistacia Resins: Recent Advances, Challenges, and Potential Applications in the Food Industry. Food Rev. Int. 31. https://doi.org/10.1080/87559129.2014.938350

Hanasaki, Y., Ogawa, S., Fukui, S., 1994. The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. Free Radic. Biol. Med. 16, 845–850. https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90202-X

Hawas, U.W., Soliman, G.M., Abou El-Kassem, L.T., Farrag, A.R.H., Mahmoud, K., León, F., 2013. A new flavonoid C-glycoside from Solanum elaeagnifolium with hepatoprotective and curative activities against paracetamol-induced liver injury in mice. Z. Naturforschung C J. Biosci. 68, 19–28.

Hbika, A., Daoudi, N.E., Bouyanzer, A., Bouhrim, M., Mohti, H., Loukili, E.H., Mechchate, H., Al-salahi, R., Nasr, F., Bnouham, M., Abdelhamid, Z., 2022. Artemisia absinthium L. Aqueous and Ethyl Acetate Extracts: Antioxidant Effect and Potential Activity In Vitro and In Vivo against Pancreatic α-Amylase and Intestinal α-Glucosidase. Pharmaceutics 14, 481. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030481

Hedayati, N., Yaghoobi, A., Salami, M., Gholinezhad, Y., Aghadavood, F., Eshraghi, R., Aarabi, M.-H., Homayoonfal, M., Asemi, Z., Mirzaei, H., Hajijafari, M., Mafi, A., Rezaee, M., 2023. Impact of polyphenols on heart failure and cardiac hypertrophy: clinical effects and molecular mechanisms. Front. Cardiovasc. Med. 10. https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1174816

Heinrich, M., Mah, J., Amirkia, V., 2021. Alkaloids Used as Medicines: Structural Phytochemistry Meets Biodiversity—An Update and Forward Look. Molecules 26, 1836. https://doi.org/10.3390/molecules26071836

Hmamou, A., Eloutassi, N., Alshawwa, S., kamaly, O., Kara, M., Bendaoud, A., El-Assri, E.-M., Tlemcani, S., Mostafa, E.K., Lahkimi, A., 2022. Total Phenolic Content and Antioxidant and Antimicrobial Activities of Papaver rhoeas L. Organ Extracts Growing in Taounate Region, Morocco. Molecules 27, 854. https://doi.org/10.3390/molecules27030854

Hossain, U., Das, A.K., Ghosh, S., Sil, P.C., 2020. An overview on the role of bioactive α-glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. Food Chem. Toxicol. 145, 111738. https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111738

Hou, T.-H., Chung, J.-P., Chen, S.-S., Chang, T., 2013. Antioxidation and antiglycation of 95% ethanolic extracts prepared from the leaves of black nightshade (Solanum nigrum). Food Sci. Biotechnol. 22. https://doi.org/10.1007/s10068-013-0153-2

Houda, M., Derbré, S., Jedy, A., Tlili, N., Legault, J., Richomme, P., Limam, F., Saidani-Tounsi, M., 2014. Combined anti-AGEs and antioxidant activities of different solvent extracts of Solanum elaeagnifolium Cav. (Solanaceae) fruits during ripening and related

to their phytochemical compositions. EXCLI J. 13, 1029–1042. https://doi.org/10.17877/DE290R-6704

Huang, Q., Liu, X., Zhao, G., Hu, T., Wang, Y., 2018. Potential and challenges of tannins as an alternative to in-feed antibiotics for farm animal production. Anim. Nutr. 4, 137–150. https://doi.org/10.1016/j.aninu.2017.09.004

Inoue, M., Hayashi, S., Craker, L., 2019. Role of Medicinal and Aromatic Plants: Past, Present, and Future. https://doi.org/10.5772/intechopen.82497

Isbrucker, R.A., Burdock, G.A., 2006. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. Regul. Toxicol. Pharmacol. 46, 167–192. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.06.002

Izah, S., Ogidi, O., Ogwu, M., Salimon, S., Yusuf, Z., Akram, M., Raimi, M., Austin-Asomeji, I., 2023. Historical Perspectives and Overview of the Value of Herbal Medicine. pp. 1–33. https://doi.org/10.1007/978-3-031-21973-3_1-1

Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B.B., Beeregowda, K.N., 2014. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. Interdiscip. Toxicol. 7, 60–72. https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009

Jones, M., Ionescu, C.M., Walker, D., Wagle, S.R., Kovacevic, B., Chester, J., Foster, T., Johnston, E., Kuthubutheen, J., Brown, D., Atlas, M.D., Mikov, M., Mooranian, A., Al-Salami, H., 2022. Biguanide Pharmaceutical Formulations and the Applications of Bile Acid-Based Nano Delivery in Chronic Medical Conditions. Int. J. Mol. Sci. 23, 836. https://doi.org/10.3390/ijms23020836

Juan, C.A., Pérez de la Lastra, J.M., Plou, F.J., Pérez-Lebeña, E., 2021. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. Int. J. Mol. Sci. 22, 4642. https://doi.org/10.3390/ijms22094642

Jucá, M.M., Cysne Filho, F.M.S., de Almeida, J.C., Mesquita, D. da S., Barriga, J.R. de M., Dias, K.C.F., Barbosa, T.M., Vasconcelos, L.C., Leal, L.K.A.M., Ribeiro, J.E., Vasconcelos, S.M.M., 2020. Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. Nat. Prod. Res. 34, 692–705. https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1493588

Kaczmarek, B., 2020. Tannic Acid with Antiviral and Antibacterial Activity as A Promising Component of Biomaterials—A Minireview. Materials 13, 3224. https://doi.org/10.3390/ma13143224

Kalam, S., Singh, R., Mani, A., Patel, J., Khan, F., Pandey, A., 2011. Antioxidants: Elixir of life. Int. Multidiscip. Res. J. 2, 18–34.

Kandsi, F., Lafdil, F.Z., Elbouzidi, A., Bouknana, S., Miry, A., Addi, M., Conte, R., Hano, C., Gseyra, N., 2022. Evaluation of Acute and Subacute Toxicity and LC-MS/MS Compositional Alkaloid Determination of the Hydroethanolic Extract of Dysphania ambrosioides (L.) Mosyakin and Clemants Flowers. Toxins 14, 475. https://doi.org/10.3390/toxins14070475

Karak, S., THAPA, U., 2023. Millets-The Super food and it nutritional and health benefits 5, 26–31. https://doi.org/10.5281/zenodo.8072882

Karmezi, M., Krigas, N., Papatheodorou, E.M., Argyropoulou, M., 2023. The Invasion of Alien Populations of Solanum elaeagnifolium in Two Mediterranean Habitats Modifies the Soil Communities in Different Ways. Plants 12, 2193. https://doi.org/10.3390/plants12112193

Kashtoh, H., Baek, K.-H., 2022. Recent Updates on Phytoconstituent Alpha-Glucosidase Inhibitors: An Approach towards the Treatment of Type Two Diabetes. Plants 11, 2722. https://doi.org/10.3390/plants11202722

Kaur, R., Bali, S., Singh, S., Kaur, A., Choudhary, D., Saini, B., Chandrasekaran, B., 2024. Mechanisms of Antibacterial Drug Resistance. pp. 26–50. https://doi.org/10.4018/979-8-3693-1540-8.ch002

Khameneh, B., Eskin, M., Iranshahy, M., Fazly Bazzaz, B.S., 2021. Phytochemicals: A Promising Weapon in the Arsenal against Antibiotic-Resistant Bacteria. Antibiot. Basel Switz. 10. https://doi.org/10.3390/antibiotics10091044

Khan, M., Manzoor, Z., Rafiq, M., Munawar, S., Waqas, Y., Majeed, H., Shah, S.Z., Shah, A., Hussain, H., Tahir, T., Kotwica-Mojzych, K., Mojzych, M., 2022. Phytochemical Screening, Anti-Inflammatory, and Antidiabetic Activities of Different Extracts from Caralluma edulis Plant. Molecules 27, 5346. https://doi.org/10.3390/molecules27165346

Khurana, S., Venkataraman, K., Hollingsworth, A., Piche, M., Tai, T.C., 2013. Polyphenols: Benefits to the Cardiovascular System in Health and in Aging. Nutrients 5, 3779–3827. https://doi.org/10.3390/nu5103779

Kluj, A., Kosiada, M., Mularczyk, P., Robakowski, F., Spławski, J., Tylkowska, K., Hadaś, E., 2023. The use of phytotherapy in the fight against parasitic diseases. Ann. Parasitol. 69, 91–102. https://doi.org/10.17420/ap6903/4.513

Kopec, A., Luyendyk, J., 2014. Coagulation in liver toxicity and disease: Role of hepatocyte tissue factor. Thromb. Res. 133 Suppl 1, S57-9. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.023

Korbecki, J., Rębacz-Maron, E., Kupnicka, P., Chlubek, D., Baranowska-Bosiacka, I., 2023. Synthesis and Significance of Arachidonic Acid, a Substrate for Cyclooxygenases, Lipoxygenases, and Cytochrome P450 Pathways in the Tumorigenesis of Glioblastoma Multiforme, Including a Pan-Cancer Comparative Analysis. Cancers 15, 946. https://doi.org/10.3390/cancers15030946

Krawczyk, M., Burzynska-Pedziwiatr, I., Wozniak, L.A., Bukowiecka-Matusiak, M., 2023. Impact of Polyphenols on Inflammatory and Oxidative Stress Factors in Diabetes Mellitus: Nutritional Antioxidants and Their Application in Improving Antidiabetic Therapy. Biomolecules 13, 1402. https://doi.org/10.3390/biom13091402

Ku, C.-M., Lin, J.-Y., 2013. Anti-inflammatory effects of 27 selected terpenoid compounds tested through modulating Th1/Th2 cytokine secretion profiles using murine primary splenocytes. Food Chem. 141, 1104–1113. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.04.044

Kulmatycki, K., Jamali, F., 2006. Drug disease interactions: Role of inflammatory mediators in depression and variability in antidepressant drug response. J. Pharm. Pharm. Sci. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Société Can. Sci. Pharm. 9, 292–306.

Kumar, M., Prakash, S., Radha, null, Kumari, N., Pundir, A., Punia, S., Saurabh, V., Choudhary, P., Changan, S., Dhumal, S., Pradhan, P.C., Alajil, O., Singh, Sudha, Sharma, N., Ilakiya, T., Singh, Surinder, Mekhemar, M., 2021. Beneficial Role of Antioxidant Secondary Metabolites from Medicinal Plants in Maintaining Oral Health. Antioxid. Basel Switz. 10, 1061. https://doi.org/10.3390/antiox10071061

Kumar, P., 2021. A review on the pharmaceutical activity of Solanum surattense. GSC Adv. Res. Rev. 7, 038–044. https://doi.org/10.30574/gscarr.2021.7.3.0128

Lachkar, N., Lamchouri, F., Bouabid, K., Boulfia, M., Senhaji, S., Stitou, M., Toufik, H., 2021a. Mineral Composition, Phenolic Content, and In Vitro Antidiabetic and Antioxidant Properties of Aqueous and Organic Extracts of Haloxylon scoparium Aerial Parts. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2021, 1–20. https://doi.org/10.1155/2021/9011168

Lachkar, N., Lamchouri, F., Bouabid, K., Boulfia, M., Senhaji, S., Stitou, M., Toufik, H., 2021b. Mineral Composition, Phenolic Content, and In Vitro Antidiabetic and Antioxidant Properties of Aqueous and Organic Extracts of Haloxylon scoparium Aerial Parts. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2021, 1–20. https://doi.org/10.1155/2021/9011168

Lafraxo, S., El Barnossi, A., El Moussaoui, A., Bourhia, M., Salamatullah, A., Alzahrani, A., Akka, A., Choubbane, A., Akhazzane, M., Aboul-Soud, M., Giesy, J., Bari, A., 2022a. Essential Oils from Leaves of Juniperus thurifera L., Exhibiting Antioxidant, Antifungal and Antibacterial Activities against Antibiotic-Resistant Microbes. Horticulturae 8, 321. https://doi.org/10.3390/horticulturae8040321

Lafraxo, S., El Moussaoui, A., Jardan, Y., El Barnossi, A., Chebaibi, M., Baammi, S., Akka, A., Chebbac, K., Akhazzane, M., Chelouati, T., Nafidi, H.-A., Farid, K., Bourhia, M., Bari, A., 2022b. GC-MS Profiling, In Vitro Antioxidant, Antimicrobial, and In Silico NADPH Oxidase Inhibition Studies of Essential Oil of Juniperus thurifera Bark. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2022, 1–13. https://doi.org/10.1155/2022/6305672

Lautrou, M., 2022. Modélisation des besoins phosphocalciques et stratégies d'amélioration de l'utilisation du phosphore chez le porc en croissance.

Leal, C., Santos, R., Pinto, R., Queiroz, M., Rodrigues, M., Saavedra, M., Barros, A., Gouvinhas, I., 2020. Recovery of bioactive compounds from white grape (Vitis vinifera L.) stems as potential antimicrobial agents for human health. Saudi J. Biol. Sci. 27. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.02.013

Leatherby, R., Theodorou, C., Dhanda, R., 2021. Renal physiology: blood flow, glomerular filtration and plasma clearance. Anaesth. Intensive Care Med. 22. https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2021.05.003

Lei, X.G., Vatamaniuk, M.Z., 2011. Two Tales of Antioxidant Enzymes on β Cells and Diabetes. Antioxid. Redox Signal. 14, 489–503. https://doi.org/10.1089/ars.2010.3416

Leon, B.M., Maddox, T.M., 2015. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. World J. Diabetes 6, 1246–1258. https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i13.1246

Lisman, T., Caldwell, S., Burroughs, A., Northup, P., Senzolo, M., Stravitz, R., Tripodi, A., Trotter, J., Valla, D., Porte, R., 2010. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs. J. Hepatol. 53, 362–71. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.042

Liu, Y., Breukink, E., 2016. The Membrane Steps of Bacterial Cell Wall Synthesis as Antibiotic Targets. Anitibiotics 5. https://doi.org/10.3390/antibiotics5030028

Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., Chandra, N., 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacogn. Rev. 4, 118–126. https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902

Lorenzati, B., Zucco, C., Miglietta, S., Lamberti, F., Bruno, G., 2010. Oral Hypoglycemic Drugs: Pathophysiological Basis of Their Mechanism of Action. Pharmaceuticals 3, 3005–3020. https://doi.org/10.3390/ph3093005

Loukili, E.H., Kadi, M., Elbouzidi, A., Taibi, M., Chebaibi, M., Legssyer, A., Mohammed, R., Naceiri Mrabti, H., Zengin, G., Addi, M., Fauconnier, M.-L., 2024. Analyzing the Bioactive Properties and Volatile Profiles Characteristics of Opuntia dillenii: Exploring its Potential for Pharmacological Applications. Chem. Biodivers. 21. https://doi.org/10.1002/cbdv.202301890

Lourenço, S.C., Moldão-Martins, M., Alves, V.D., 2019. Antioxidants of Natural Plant Origins: From Sources to Food Industry Applications. Molecules 24, 4132. https://doi.org/10.3390/molecules24224132

Lu, M., Li, T., Wan, J., Li, X., Yuan, L., Sun, S., 2017. Antifungal effects of phytocompounds on Candida species alone and in combination with fluconazole. Int. J. Antimicrob. Agents 49, 125–136. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.10.021

Lundh, K., Hindsén, M., Gruvberger, B., Möller, H., Svensson, A., Bruze, M., 2006. Contact allergy to herbal teas derived from Asteraceae plants. Contact Dermatitis 54, 196–201. https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00709.x

M., S., Jadhav, S., 2023. A Study on Anti-Inflammatory Analgesic Effect of Focus Religiosa Compared to Standard Drugs in Wister Rats. pp. 274–285. https://doi.org/10.4018/979-8-3693-1301-5.ch016

Ma, S., Hu, C., 2017. Recent Development of Lipoxygenase Inhibitors As Anti-inflammatory Agents. MedChemComm 9. https://doi.org/10.1039/C7MD00390K

Maache, S., Tahraoui, A., Nouioura, G., Lakhdar, Y., El-Yagoubi, K., Elarabi, I., Badiaa, L., 2024. Ethnobotanical knowledge of Medicinal plants in Fez-Meknes region: Origin of used species, plant-disease associations, used parts, and preparation forms. Ethnobot. Res. Appl. 29. https://doi.org/10.32859/era.29.4.1-20

Malviya, N., Jain, dr sanjay, Malviya, D., 2009. Antidiabetic Potential of Medicinal Plants. Acta Pol. Pharm. 67, 113–8.

Manoko, M.L.K., van Weerden, G.M., van Berg, R.G., Mariani, C., 2012. A new tetraploid species of Solanum L. sect. Solanum (Solanaceae) from Tanzania. PhytoKeys 65–74. https://doi.org/10.3897/phytokeys.16.2884

Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'andrea, L., Napolitano, P., D'Alessandro, A.G., 2022. Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. Oxygen 2, 48–78. https://doi.org/10.3390/oxygen2020006

Medzhitov, R., 2010. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. Cell 140, 771–776. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006

Medzhitov, R., 2008. Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature 454, 428-435. Nature 454, 428–35. https://doi.org/10.1038/nature07201

Meera, R., Devi, P., Muthumani, P., B.Kameswari, B.Eswarapriya, 2009. Evaluation of Diuretic activity from Tylophora indica leaves extracts. J. Pharm. Sci. Res. 1.

Mendes, S.S., Bomfim, R.R., Jesus, H.C.R., Alves, P.B., Blank, A.F., Estevam, C.S., Antoniolli, A.R., Thomazzi, S.M., 2010. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of the essential oil of Lippia gracilis leaves. J. Ethnopharmacol. 129, 391–397. https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.04.005

Michałek, K., Jankowiak, D., Ozgo, M., Skrzypczak, W., 2010. Renal regulation of sodium, potassium and chloride balance in single- and twin-pregnant goats. Acta Vet. Hung. 58, 199–209. https://doi.org/10.1556/AVet.58.2010.2.6

Mickymaray, S., 2019. Efficacy and Mechanism of Traditional Medicinal Plants and Bioactive Compounds against Clinically Important Pathogens. Antibiotics 8, 257. https://doi.org/10.3390/antibiotics8040257

Mitchell, S.L., Carranza Leon, D.A., Chaugai, S., Kawai, V.K., Levinson, R.T., Wei, W.-Q., Stein, C.M., 2020. Pharmacogenetics of Hypoglycemia Associated with Sulfonylurea Therapy in Usual Clinical Care. Pharmacogenomics J. 20, 831–839. https://doi.org/10.1038/s41397-020-0171-4

Msanda, F., Mayad, E.H., Furze, J.N., 2021. Floristic biodiversity, biogeographical significance, and importance of Morocco's Arganeraie Biosphere Reserve. Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 28, 64156–64165. https://doi.org/10.1007/s11356-020-11936-0

Mssillou, I., Agour, A., Hamamouch, N., Badiaa, L., Derwich, E., 2021. Chemical Composition and In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Activities of Marrubium vulgare L. Sci. World J. 2021. https://doi.org/10.1155/2021/7011493

Mukhtar, H., Mumtaz, M., Touqeer, T., Raza, S., 2020. Composition of Nigella sativa Seeds. pp. 45–57. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48798-0_5

Mutha, R., Tatiya, A., Surana, S., 2021. Flavonoids as natural phenolic compounds and their role in therapeutics: an overview. Future J. Pharm. Sci. 7. https://doi.org/10.1186/s43094-020-00161-8

Nagarajan, Y., 2016. In vitro evaluation of antidiabetic potential of leaf and stem extracts of Solanum xanthocarpum and Solanum nigrum 191–195.

Nair, R., Andersson, D., Warsi, O., 2024. Antibiotic resistance begets more resistance: chromosomal resistance mutations mitigate fitness costs conferred by multi-resistant clinical plasmids. Microbiol. Spectr. 12, e0420623. https://doi.org/10.1128/spectrum.04206-23

Nakano, I., Tsuda, M., Kinugawa, S., Fukushima, A., Kakutani, N., Takada, S., Yokota, T., 2020. Loop diuretic use is associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure. J. Cardiol. 76. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.01.003

Narain, N., Saravanan, S., Araújo, A., 2019. Antioxidant, Antimicrobial, Analgesic, Anti-inflammatory and Antipyretic Effects of Bioactive Compounds from Passiflora Species. pp. 243–274. https://doi.org/10.1007/978-3-030-31269-5_11

Navarrete, S., Alarcón, M., Palomo, I., 2015. Aqueous Extract of Tomato (Solanum lycopersicum L.) and Ferulic Acid Reduce the Expression of TNF-α and IL-1β in LPS-Activated Macrophages. Molecules 20, 15319–15329. https://doi.org/10.3390/molecules200815319

Ndebia, E., Kamgang, R., Nkeh-ChungagAnye, B., 2006. Analgesic And Anti-Inflammatory Properties Of Aqueous Extract From Leaves Of Solanum torvum (Solanaceae). Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med. AJTCAM Afr. Netw. Ethnomedicines 4, 240–4. https://doi.org/10.4314/ajtcam.v4i2.31214

Nguyen, T., Ren, S., Hussain, J., Balaoro, J., 2019. Role of Potassium-Sparing Diuretics in the Management of Hypokalemia in Peritoneal Dialysis. Am. J. Ther. Publish Ahead of Print, 1. https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001090

Nitiema, L., Savadogo, A., Simpore, J., Dianou, D., Traore, A., 2012. In vitro Antimicrobial Activity of Some Phenolic Compounds (Coumarin and Quercetin) Against Gastroenteritis Bacterial Strains. Int. J. Microbiol. Res. 3, 183–187.

Njeh, F., Feki, H., Koubaa, I., Hamed, N., Mohamed, D., Ayadi, A., Hammami, H., Jarraya, R., 2015. Molluscicidal activity of Solanum elaeagnifolium seeds against Galba truncatula intermediate host of Fasciola hepatica : Identification of β -solamarine. Pharm. Biol. 54, 1–6. https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1073332

Noble, W., Virani, Z., Cree, R., 1992. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from Enterococcus faecalis NCTC 12201 to Staphylococcus aureus. FEMS Microbiol. Lett. 72, 195–8. https://doi.org/10.1016/0378-1097(92)90528-V

Ogunyemi, O.M., Gyebi, G.A., Saheed, A., Paul, J., Nwaneri-Chidozie, V., Olorundare, O., Adebayo, J., Koketsu, M., Aljarba, N., Alkahtani, S., Batiha, G.E.-S., Olaiya, C.O., 2022. Inhibition mechanism of alpha-amylase, a diabetes target, by a steroidal pregnane and pregnane glycosides derived from Gongronema latifolium Benth. Front. Mol. Biosci. 9, 866719. https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.866719

Ojah, E.O., Moronkola, D.O., Akintunde, A.-A.M., Ojah, E.O., Moronkola, D.O., Akintunde, A.-A.M., 2020. α-amylase and α-glucosidase antidiabetic potential of ten essential oils from Calophyllum inophyllum Linn. Iberoam. J. Med. 2, 253–260. https://doi.org/10.5281/zenodo.3841108

Olmstead, R., 2013. Phylogeny and biogeography in Solanaceae, Verbenaceae and Bignoniaceae: A comparison of continental and intercontinental diversification patterns. Bot. J. Linn. Soc. 171. https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2012.01306.x

Ombašić, A., 2024. An Insight into Antibiotic Resistance Mechanisms: Microbiological Implications for Public Health. Acta Microbiol. Bulg. 40, 131–141. https://doi.org/10.59393/amb24400201

pal singh, M., Pathak, K., 2015. Animal models for biological screening of anti-diabetic drugs: An overview. Euro J Exp Biol 5, 37–48.

Panche, A.N., Diwan, A.D., Chandra, S.R., 2016. Flavonoids: an overview. J. Nutr. Sci. 5, e47. https://doi.org/10.1017/jns.2016.41

Pandey, K.B., Rizvi, S.I., 2009a. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. Oxid. Med. Cell. Longev. 2, 270–278.

Pandey, K.B., Rizvi, S.I., 2009b. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. Oxid. Med. Cell. Longev. 2, 270–278.

Perez-Vizcaino, F., Fraga, C., 2018. Research trends in flavonoids and health. Arch. Biochem. Biophys. 646. https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.03.022

Pinheiro, R.G.R., Pinheiro, M., Neves, A.R., 2021. Nanotechnology Innovations to Enhance the Therapeutic Efficacy of Quercetin. Nanomaterials 11, 2658. https://doi.org/10.3390/nano11102658

Piskin, E., Cianciosi, D., Gulec, S., Tomas, M., Capanoglu, E., 2022. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. ACS Omega 7, 20441–20456. https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01833

Poljsak, B., 2011. Strategies for Reducing or Preventing the Generation of Oxidative Stress. Oxid. Med. Cell. Longev. 2011, 194586. https://doi.org/10.1155/2011/194586

Porwal, Ali Khan, N., Kishore, K., 2017. Evaluation of Acute and Subacute Oral Toxicity Induced by Ethanolic Extract of Marsdenia tenacissima Leaves in Experimental Rats. Sci. Pharm. 85, 29. https://doi.org/10.3390/scipharm85030029

Radwan, M., Badawy, A., Zayed, R., Hassanin, H., Elsohly, M., Ahmed, S., 2014. Cytotoxic flavone glycosides from Solanum elaeagnifolium. Med. Chem. Res. 24. https://doi.org/10.1007/s00044-014-1219-2

Rahim, N.A., Jantan, I., Said, M.M., Jalil, J., Razak, A.F.A., Husain, K., 2021. Anti-Allergic Rhinitis Effects of Medicinal Plants and Their Bioactive Metabolites via Suppression of the Immune System: A Mechanistic Review. Front. Pharmacol. 12, 660083. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.660083

Rahman, N., Haris, M., Mahmood, R., ur Rahman, H., 2019. Antioxidant and anti-inflammatory potentials of Solanum pubescens Willd an ethnomedicinal plant of South Western Andhra Pradesh, India. J. Res. Pharm. 23, 187–197. https://doi.org/10.12991/jrp.2019.124

rahmanian-devin, P., Rakhshandeh, H., Baradaran Rahimi, V., Sanei, Z., Hasanpour, M., Memarzia, A., Iranshahi, M., Askari, V.R., 2021. Intraperitoneal Lavage with Crocus sativus Prevents Postoperative-Induced Peritoneal Adhesion in a Rat Model: Evidence from Animal and Cellular Studies. Oxid. Med. Cell. Longev. 2021, 1–22. https://doi.org/10.1155/2021/5945101

Ranka, D., Aswar, M., Aswar, U., Bodhankar, S., 2013. Diuretic potential of aqueous extract of roots of Solanum xanthocarpum Schrad & Wendl, a preliminary study. Indian J Exp Biol 51, 833–9.

Rezouki, S., Allali, A., Bouchra, L., Eloutassi, N., Fadli, M., 2021. The impact of the harvesting period and drying conditions on the essential oil yield of Rosmarinus officinalis, Thymus satureioides and Origanum compactum from the Taza-Taounate region 3, 202004251. https://doi.org/10.35495/ajab.2020.04.251

Romero, C.A., Montoya-Inzunza, L., Contreras, L., Heredia, J.B., Gutiérrez-Grijalva, E., 2021. Solanum Fruits: Phytochemicals, Bioaccessibility and Bioavailability, and Their Relationship With Their Health-Promoting Effects. Front. Nutr. 8, 1–9. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.790582

Sahni, A., Hajjari, M., Raheb, J., Foroughmand, A. mohammad, Asgari, M., 2019. The non-coding RNA rprA can increase the resistance to ampicillin in Escherichia coli. Microb. Pathog. 129. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.02.021

Saini, K., Sharma, S., Khan, Y., 2023. DPP-4 inhibitors for treating T2DM - hype or hope? an analysis based on the current literature. Front. Mol. Biosci. 10, 1130625. https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1130625

Sakah, J., Zhang, Y.-J., 2019. The Genus Solanum: An Ethnopharmacological, Phytochemical and Biological Properties Review. Nat. Prod. Bioprospecting 9. https://doi.org/10.1007/s13659-019-0201-6

Santos, P., Silva, M., Freitas, Y., Rocha, V., Filho, E., Cunha, R., Silva, L., 2024. Phytotherapy applied to Dentistry: A literature review. Res. Soc. Dev. 13, e7313746359. https://doi.org/10.33448/rsd-v13i7.46359

Saraswathi, K., Bharkavi, R., Khusro, A., Sivaraj, C., Arumugam, P., Alghamdi, S., Dablool, A., Almehmadi, M., Bannunah, A., Sahibzada, M., 2021. Assessment on in vitro medicinal properties and chemical composition analysis of Solanum virginianum dried fruits. Arab. J. Chem. 14, 103442. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103442

Satyanarayana, N., Chinni, S., Ramachawolran, G., Sunitha, P., Sankar, A., Muthuvenkatachalam, B., 2022a. Antidiabetic activity of Solanum torvum fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Front. Nutr. 9, 987552. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.987552

Satyanarayana, N., Chinni, S.V., Gobinath, R., Sunitha, P., Uma Sankar, A., Muthuvenkatachalam, B.S., 2022b. Antidiabetic activity of Solanum torvum fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Front. Nutr. 9.

Sekkat, Z., Hassikou, R., Skalli, S., 2023. Ethnobotanical study on the use of medicinal plants among diabetic patients in the Rabat-Salé-Kénitra region, Morocco. Ethnobot. Res. Appl. 26. https://doi.org/10.32859/era.71.5.1-7

Serbouti, S., Ettaqy, A., Boukcim, H., el Mderssa, M., el ghachtouli, N., Abbas, Y., 2023. Forests and Woodlands in Morocco: Review of Historical Evolution, Services, Priorities for Conservation Measures and Future Research. Int. For. Rev. 25, 121–145. https://doi.org/10.1505/146554823836838745

Seta, F., Bachschmid, M., 2012. Cyclooxygenase Pathway of the Arachidonate Cascade. https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0023401

Sharma, P., Jha, A.B., Dubey, R.S., Pessarakli, M., 2012. Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions. J. Bot. 2012, e217037. https://doi.org/10.1155/2012/217037

Smeriglio, A., Barreca, D., Bellocco, E., Trombetta, D., 2016. Proanthocyanidins and hydrolysable tannins: occurrence, dietary intake and pharmacological effects:

Pharmacological aspects of tannins. Br. J. Pharmacol. 174. https://doi.org/10.1111/bph.13630

Smith, A.G., Miles, V.N., Holmes, D.T., Chen, X., Lei, W., 2021. Clinical Trials, Potential Mechanisms, and Adverse Effects of Arnica as an Adjunct Medication for Pain Management. Medicines 8, 58. https://doi.org/10.3390/medicines8100058

Sreekantan, A., Rajan, P., Mini, M., Kumar, P., 2022. Multidrug Efflux Pumps in Bacteria and Efflux Pump Inhibitors. Postępy Mikrobiol. - Adv. Microbiol. 61, 105–114. https://doi.org/10.2478/am-2022-009

Sridevi, M., Kalaiarasi, P., Pugalendi, K., 2011. Antihyperlipidemic activity of alcoholic leaf extract of Solanum surattense in streptozotocin-diabetic rats. Asian Pac. J. Trop. Biomed. 1, S276–S280. https://doi.org/10.1016/S2221-1691(11)60171-8

Sun, L., MIAO, M., 2019. Dietary polyphenols modulate starch digestion and glycaemic level: a review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 60, 1–15. https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1544883

Sundaram Sanjay, S., Shukla, A.K., 2021. Mechanism of Antioxidant Activity, in: Sundaram Sanjay, S., Shukla, A.K. (Eds.), Potential Therapeutic Applications of Nano-Antioxidants. Springer, Singapore, pp. 83–99. https://doi.org/10.1007/978-981-16-1143-8_4

Taleb, A., Bouhache, M., Ameur, A., Baye, Y., 2007. Etat actuel de l?infestation par la morelle jaune (Solanum elaeagnifolium Cav.) au Maroc. Eppo Bull. 37, 119–124. https://doi.org/10.1111/j.1365-2338.2007.01090.x

Tataringa, G., Zbancioc, A.M., Tataringa, G., Zbancioc, A.M., 2019. Coumarin Derivatives with Antimicrobial and Antioxidant Activities, in: Phytochemicals in Human Health. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.88096

Tian, C., Liu, X., Chang, Y., Wang, R., Lv, T., Cui, C., Liu, M., 2021. Investigation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of luteolin, kaempferol, apigenin and quercetin. South Afr. J. Bot. 137, 257–264. https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.10.022

Timilsena, Y.P., Phosanam, A., Stockmann, R., 2023. Perspectives on Saponins: Food Functionality and Applications. Int. J. Mol. Sci. 24, 13538. https://doi.org/10.3390/ijms241713538

Tomimatsu, T., Horie, T., 2005. Enhanced glucose absorption in the rat small intestine following repeated doses of 5-fluorouracil. Chem. Biol. Interact. 155, 129–139. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.04.001

Traber, M., 2007. Vitamin E Regulatory Mechanisms. Annu. Rev. Nutr. 27, 347–62. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093819

Tretter, V., Hochreiter, B., Zach, M.L., Krenn, K., Klein, K.U., 2021. Understanding Cellular Redox Homeostasis: A Challenge for Precision Medicine. Int. J. Mol. Sci. 23, 106. https://doi.org/10.3390/ijms23010106

Uludag, A., Gbehounou, G., Kashefi, J., Bouhache, M., Bon, M.-C., Bell, C., Lagopodi, A., 2016. Review of the current situation for Solanum elaeagnifolium in the Mediterranean Basin. EPPO Bull. 46, 139–147. https://doi.org/10.1111/epp.12266

Umamageswari, M., Karthikeyan, T., Maniyar, Y.A., 2017. Antidiabetic Activity of Aqueous Extract of Solanum nigrum Linn Berries in Alloxan Induced Diabetic Wistar Albino Rats. J. Clin. Diagn. Res. JCDR 11, FC16–FC19. https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26563.10312

Uttara, B., Singh, A.V., Zamboni, P., Mahajan, R.T., 2009. Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. Curr. Neuropharmacol. 7, 65–74. https://doi.org/10.2174/157015909787602823

Vakayil, B., 2023. Excretory Physiology. pp. 213–231. https://doi.org/10.1007/978-981-19-9410-4_9

Vasconcelos, A.R., Cabral-Costa, J.V., Mazucanti, C.H., Scavone, C., Kawamoto, E.M., 2016. The Role of Steroid Hormones in the Modulation of Neuroinflammation by Dietary Interventions. Front. Endocrinol. 7, 9. https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00009

Vona, R., Pallotta, L., Cappelletti, M., Severi, C., Matarrese, P., 2021. The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders. Antioxidants 10, 201. https://doi.org/10.3390/antiox10020201

Wang, C.-Y., Chen, Y.-W., Hou, C.-Y., 2019. Antioxidant and antibacterial activity of seven predominant terpenoids. Int. J. Food Prop. 22, 230–238. https://doi.org/10.1080/10942912.2019.1582541

Wang, G., Wang, Y., Yao, L., Gu, W., Zhao, S., Shen, Z., Lin, Z., Liu, W., Yan, T., 2022. Pharmacological Activity of Quercetin: An Updated Review. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2022, e3997190. https://doi.org/10.1155/2022/3997190

World Health Organization, 2004. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. World Health Organization.

Xie, Q.-H., Hao, C.-M., 2023. Regulation of kidney on potassium balance and its clinical significance. Sheng Li Xue Bao 75, 216–230.

Xiong, W.-T., Gu, L., Wang, C., Sun, H.-X., Liu, X., 2013. Anti-hyperglycemic and hypolipidemic effects of Cistanche tubulosa in type 2 diabetic db/db mice. J. Ethnopharmacol. 150, 935–945. https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.027

Yadav, S., Koshi, F., 2022. Phytochemicals from Solanaceae Family and Their Anticancer Properties. https://doi.org/10.5772/intechopen.104462

Yakubu, M., Oyagoke, A., L., Q., Agboola, A., Oloyede, H., 2019. Diuretic activity of ethanol extract of Mirabilis jalapa (Linn.) leaf in normal male Wistar rats. J. Med. Plants Econ. Dev. 3. https://doi.org/10.4102/jomped.v3i1.70

Yang, D., Wang, Q., Ke, L., Jiang, J., Ying, T., 2007. Antioxidant activities of various extracts of lotus (Nelumbo nuficera Gaertn) rhizome. Asia Pac. J. Clin. Nutr. 16 Suppl 1, 158–63.

Yarmohammadi, F., Ghasemzadeh Rahbardar, M., Hosseinzadeh, H., 2021. Effect of eggplant (Solanum melongena) on the metabolic syndrome: A review. Iran. J. Basic Med. Sci. 24, 420–427. https://doi.org/10.22038/ijbms.2021.50276.11452

Yemmen, M., Landoulsi, A., Hamida, J., Mégraud, F., trabelsi ayadi, M., 2017. Antioxidant activities, anticancer activity and polyphenolics profile, of leaf, fruit and stem extracts of Pistacia lentiscus from Tunisia. Cell. Mol. Biol. 63, 87. https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.9.16

Yeom, Y.-E., Kim, M.A., Kim, J., Lee, C.-M., 2019. Anti-inflammatory effects of the extract of Solanum nigrum L. on an acute ear edema mouse model. Mater. Technol. 34, 851–857. https://doi.org/10.1080/10667857.2019.1638671

Yuan, G., Guan, Y., Yi, H., Lai, S., Sun, Y., Cao, S., 2021. Antibacterial activity and mechanism of plant flavonoids to gram-positive bacteria predicted from their lipophilicities. Sci. Rep. 11, 10471. https://doi.org/10.1038/s41598-021-90035-7

Yuliana, N., Khatib, A., Link-Struensee, A., Ijzerman, A., Rungkat-Zakaria, F., Choi, Y., Verpoorte, R., 2009. Adenosine A(1) Receptor Binding Activity of Methoxy Flavonoids from Orthosiphon stamineus. Planta Med. 75, 132–6. https://doi.org/10.1055/s-0028-1088379

Zagoskina, N.V., Zubova, M.Y., Nechaeva, T.L., Kazantseva, V.V., Goncharuk, E.A., Katanskaya, V.M., Baranova, E.N., Aksenova, M.A., 2023. Polyphenols in Plants: Structure, Biosynthesis, Abiotic Stress Regulation, and Practical Applications (Review). Int. J. Mol. Sci. 24, 13874. https://doi.org/10.3390/ijms241813874

Zahedi, K., Barone, S., Xu, J., Soleimani, M., 2013. Potentiation of the Effect of Thiazide Derivatives by Carbonic Anhydrase Inhibitors: Molecular Mechanisms and Potential Clinical Implications. PloS One 8, e79327. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079327

Zhang, F., Qiu, F., Zeng, J., Xu, Z., Tang, Y., Tengfei, Z., Gou, Y., Su, F., Wang, S., Sun, X., Xue, Z., Wang, W., Yang, C., Zeng, L., Lan, X., Chen, M., Zhou, J., Liao, Z., 2023. Revealing evolution of tropane alkaloid biosynthesis by analyzing two genomes in the Solanaceae family. Nat. Commun. 14. https://doi.org/10.1038/s41467-023-37133-4

Zhang, T.-T., Hu, T., Jiang, J.-G., Zhao, J.-W., Zhu, W., 2018. Antioxidant and anti-inflammatory effects of polyphenols extracted from Ilex latifolia Thunb. RSC Adv. 8, 7134–7141. https://doi.org/10.1039/C7RA13569F

Zhao, X., Wang, M., Wen, Z., Lu, Z., Cui, L., Fu, C., Xue, H., Liu, Y., Zhang, Y., 2021. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. Front. Endocrinol. 12, 721135. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.721135

Zhao, Y., Liu, G., Yang, F., Liang, Y., Gao, Q., Xiang, C., Li, X., Yang, R., Zhang, G., Jiang, H., Yu, L., Yang, S., 2023. Multilayered regulation of secondary metabolism in medicinal plants. Mol. Hortic. 3. https://doi.org/10.1186/s43897-023-00059-y

Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., Wu, M., Ventre, J., Doebber, T., Fujii, N., Musi, N., Hirshman, M.F., Goodyear, L.J., Moller, D.E., 2001. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J. Clin. Invest. 108, 1167–1174.

Zhou, Y., Chu, M., Ahmadi, F., Agar, O.T., Barrow, C., Dunshea, F., Suleria, H., 2023. A Comprehensive Review on Phytochemical Profiling in Mushrooms: Occurrence,

Biological Activities, Applications and Future Prospective. Food Rev. Int. 40, 1–28. https://doi.org/10.1080/87559129.2023.2202738

Zovko Koncić, M., Kremer, D., Karlović, K., Kosalec, I., 2010. Evaluation of antioxidant activities and phenolic content of Berberis vulgaris L. and Berberis croatica Horvat. Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc. 48, 2176–2180. https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.025

Zrira, S., 2017. Some Important Aromatic and Medicinal Plants of Morocco. pp. 91–125. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1120-1_5

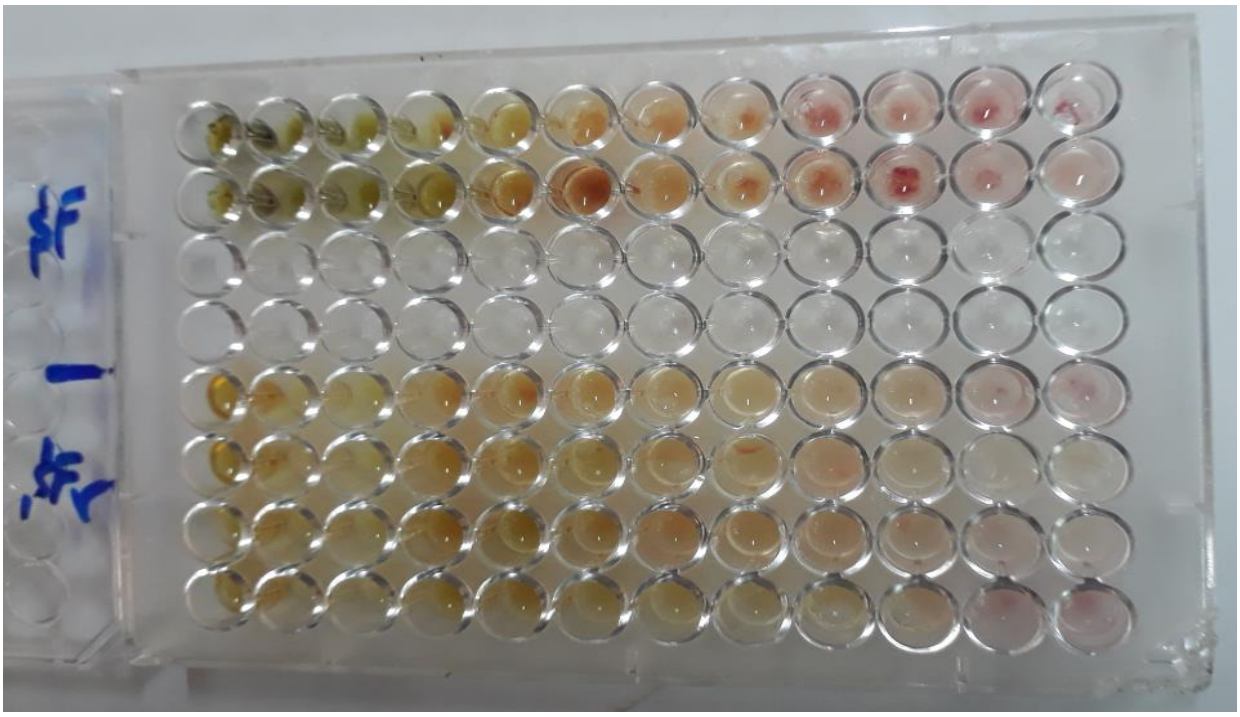
Annexe 1

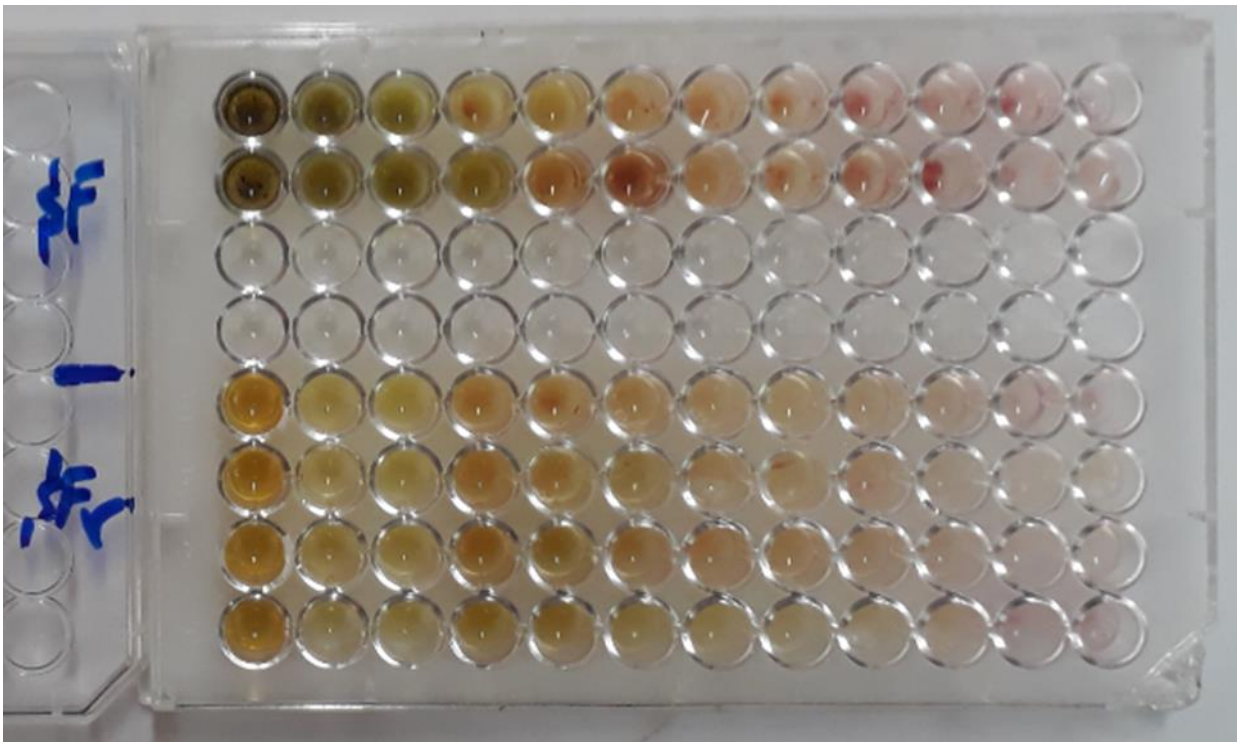
Composition gélose Mueller-Hinton (MH)	
Hydrolysat acide de caséine (peptone)	17,5 g

Extrait de viande	2,0 g
Amidon	1,5 g
Calcium	20 à 25 mg
Magnésium	10 à 12,5 mg
Agar	15,0 g
pH = 7,4 +/- 0,2	
Eau distillée	qsp 1 L

Composition gélose de l'extrait de malt (ME)	
Extrait de malt	30,0 g
Agar	15,0 g
pH final à 25°C : 5,5 ± 0,2	
Eau distillée	qsp 1 L

Annexe 2





Publications scientifiques

molecules

MDPI

Article

Total Polyphenols Content, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Leaves of *Solanum elaeagnifolium* Cav. from Morocco

Mohammed Bouslamti [1], Azeddine El Barnossi [2], Mohammed Kara [3,*], Badriyah S. Alotaibi [4], Omkulthom Al Kamaly [4], Amine Assouguem [5], Badiaa Lyoussi [1] and Ahmed Samir Benjelloun [1]

[1] Laboratories of Natural Substances, Pharmacology, Environment, Modeling, Health and Quality of Life (SNAMOPEQ), Faculty of Sciences, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, Fez 30000, Morocco; mohammed.bouslamti@usmba.ac.ma (M.B.); badiaa.lyoussi@usmba.ac.ma (B.L.); ahmed.samir.benjelloun@usmba.ac.ma (A.S.B.)

[2] Laboratory of Biotechnology, Environment, Agri-Food and Health, Faculty of Sciences Dhar El Mahraz, Sidi Mohammed Ben Abdellah University, Fez 30050, Morocco; azeddine.elbarnosi@usmba.ac.ma

[3] Laboratory of Biotechnology, Conservation and Valorisation of Natural Resources (LBCVNR), Department of Biology, Faculty of Science Dhar El Mahraz, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, Fez 30000, Morocco

[4] Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Princess Nourah bint Abdulrahman University, P.O. Box 84428, Riyadh 11671, Saudi Arabia; bsalotaibi@pnu.edu.sa (B.S.A.); omalkmali@pnu.edu.sa (O.A.K.)

[5] Laboratory of Functional Ecology and Environment, Faculty of Sciences and Technology, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, Imouzzer Street, Fez 30000, Morocco; assougam@gmail.com

* Correspondence: mohammed.kara@usmba.ac.ma

check for updates

Citation: Bouslamti, M.; El Barnossi, A.; Kara, M.; Alotaibi, B.S.; Al Kamaly, O.; Assouguem, A.; Lyoussi, B.; Benjelloun, A.S. Total Polyphenols Content, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Leaves of *Solanum elaeagnifolium* Cav. from Morocco. *Molecules* **2022**, *27*, 4322. https://doi.org/10.3390/molecules27134322

Academic Editors: Simona Piccolella and Pierluigi Plastina

Received: 28 May 2022
Accepted: 27 June 2022
Published: 5 July 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: *Solanum elaeagnifolium* is among the invasive plants of Morocco; studies on its chemical composition and biological activities are few in number in Morocco. *S. elaeagnifolium* has shown molluscicidal and nematicidal and cancer-inhibitory effects, anti-inflammatory, analgesic activity, and antibacterial activity. The objective of this research is to improve this plant and assess its antibacterial and antioxidant properties as well as its total polyphenolic content (TPC) and total flavonoid content (TFC). The Folin-Ciocalteu method and the aluminium-trichloride method were used to determine TPC and TFC in hydro-ethanolic (HEE) and hydro-acetonic (HAE) leaf extract. Three assays were performed to determine the antioxidant activity: the DPPH test (radical 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl), the FRAP test (Ferric Reducing Antioxidant Power), and the TAC test. Disk diffusion and microdilution were used to test antibacterial activity against four pathogenic bacteria and *Candida albicans*. The hydro-ethanolic extract 2.54 ± 0.4 mg EAG/g has a greater polyphenol concentration than the hydro-acetonic extract 1.58 ± 0.03 mg EAG/g. Although the flavonoid content of the hydro-acetonic extract (0.067 ± 0.001 mg EQ/g) is larger than that of the hydro-ethanolic extract (0.012 ± 0.001 mg EQ/g), the flavonoid content of the hydro-ethanolic extract (0.012 ± 0.001 mg EQ/g). The DPPH values were IC-50 = 0.081 ± 0.004 mg/mL for hydro-ethanoic extract and 0.198 ± 0.019 mg/mL for hydro-acetonic extract, both extracts superior to BHT (0.122 ± 0.021 g/mL). While the FRAP assay showed a low iron-reducing power values for both extracts compared to BHT), the overall antioxidant activity of the two extracts was found to be considerable. The overall antioxidant activity of the hydro-ethanolic extract was 8.95 ± 0.42 mg EAA/g, whereas the total antioxidant activity of the hydro-acetonic extract was 6.44 ± 0.61 mg EAA/g. In comparison with the antibiotic Erythromycin, HAE and HEE from *S. elaeagnifolium* leaves demonstrated significant antibacterial action. HAE had the best inhibitory efficacy against *Bacillus subtilis* DSM 6333, with an inhibition diameter of 10.5 ± 0.50 mm and a MIC of 7.5 ± 0.00 mg/mL, as well as against *Proteus mirabilis* ATCC 29906, with an inhibitory diameter of 8.25 ± 0.75 mm and a MIC of 15 ± 0.00 mg/mL.

Keywords: *Solanum elaeagnifolium*; polyphenols; flavonoids; antimicrobial activity; antioxidant activity

molecules

MDPI

Article

Solanum elaeagnifolium Var. Obtusifolium (Dunal) Dunal: Antioxidant, Antibacterial, and Antifungal Activities of Polyphenol-Rich Extracts Chemically Characterized by Use of In Vitro and In Silico Approaches

Mohammed Bouslamti [1,*], Amira Metouekel [2], Tarik Chelouati [1], Abdelfattah El Moussaoui [3], Azeddin El Barnossi [3], Mohamed Chebaibi [4], Hiba-Allah Nafidi [5], Ahmad Mohammad Salamatullah [6], Abdulhakeem Alzahrani [6], Mourad A. M. Aboul-Soud [7], Mohammed Bourhia [8,*], Badiaa Lyoussi [1] and Ahmed Samir Benjelloun [1]

1 Laboratories of Natural Substances, Pharmacology, Environment, Modeling, Health and Quality of Life (SNAMOPEQ), Faculty of Sciences, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, Fez 30000, Morocco
2 Euromed Research Center, Euromed Faculty of Pharmacy, Euromed University of Fes (UEMF) Route de Meknes, Fez 30000, Morocco
3 Laboratory of Biotechnology, Environment, Agri-Food and Health, Faculty of Sciences Dhar El Mahraz, Sidi Mohammed Ben Abdellah University, Fez 30050, Morocco
4 Biomedical and Translational Research Laboratory, Faculty of Medicine and Pharmacy of the Fez, University of Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fez 30070, Morocco
5 Department of Food Science, Faculty of Agricultural and Food Sciences, Laval University, 2325, Quebec City, QC G1V 0A6, Canada
6 Department of Food Science & Nutrition, College of Food and Agricultural Sciences, King Saud University, 11, P.O. Box 2460, Riyadh 11451, Saudi Arabia
7 Department of Clinical Laboratory Sciences, College of Applied Medical Sciences, King Saud University, P.O. Box 10219, Riyadh 11433, Saudi Arabia
8 Higher Institute of Nursing Professions and Technical Health, Laayoune 70000, Morocco
* Correspondence: mohammed.bouslamti@usmba.ac.ma (M.B.); bourhiamohammed@gmail.com (M.B.)

check for updates

Citation: Bouslamti, M.; Metouekel, A.; Chelouati, T.; El Moussaoui, A.; Barnossi, A.E.; Chebaibi, M.; Nafidi, H.-A.; Salamatullah, A.M.; Alzahrani, A.; Aboul-Soud, M.A.M.; et al. *Solanum elaeagnifolium* Var. Obtusifolium (Dunal) Dunal: Antioxidant, Antibacterial, and Antifungal Activities of Polyphenol-Rich Extracts Chemically Characterized by Use of In Vitro and In Silico Approaches. *Molecules* **2022**, *27*, 8688. https://doi.org/10.3390/molecules27248688

Academic Editors: Dimitrios Kouretas and Zoi Skaperda

Received: 11 November 2022
Accepted: 29 November 2022
Published: 8 December 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: The present work was designed to study the chemical composition and the antioxidant and antimicrobial properties of fruits (SFr) and leaf (SF) extracts from *Solanum elaeagnifolium* var. obtusifolium (Dunal) Dunal (*S. elaeagnifolium*). The chemical composition was determined using HPLC-DAD analysis. Colorimetric methods were used to determine polyphenols and flavonoids. Antioxidant capacity was assessed with DPPH, TAC, and FRAP assays. Antimicrobial activity was assessed using disk diffusion and microdilution assays against two Gram (+) bacteria (*Staphylococcus aureus* ATCC-6633 and *Bacillus subtilis* DSM-6333) and two Gram (-) bacteria (*Escherichia coli* K-12 and *Proteus mirabilis* ATCC-29906), while the antifungal effect was tested vs. *Candida albicans* ATCC-1023. By use of in silico studies, the antioxidant and antimicrobial properties of the studied extracts were also investigated. HPLC analysis showed that both fruits and leaf extracts from *S. elaeagnifolium* were rich in luteolin, quercetin, gallic acid, and naringenin. Both SFr and SF generated good antioxidant activity, with IC_{50} values of 35.15 ± 6.09 µg/mL and 132.46 ± 11.73 µg/mL, respectively. The EC_{50} of SFr and SF was 35.15 ± 6.09 µg/mL and 132.46 ± 11.73 µg/mL, respectively. SFr and SF also showed a good total antioxidant capacity of 939.66 ± 5.01 µg AAE/and 890.1 ± 7.76 µg AAE/g, respectively. SFr had important antibacterial activity vs. all tested strains—most notably *B. subtilis* DSM-6333 and *E. coli*, with MICs values of 2.5 ± 0.00 mg/mL and 2.50 ± 0.00 mg/mL, respectively. SFr demonstrated potent antifungal activity against *C. albicans*, with an inhibition diameter of 9.00 ± 0.50 mm and an MIC of 0.31 ± 0.00 mg/mL. The in silico approach showed that all compounds detected in SFr and SF had high activity (between −5.368 and 8.416 kcal/mol) against the receptors studied, including NADPH oxidase, human acetylcholinesterase, and beta-ketoacyl-[acyl carrier protein] synthase.

Keywords: *Solanum*; antimicrobial; fruits; antioxidant; leaves; HPLC-DAD; molecular docking

processes

MDPI

Article

Phenolic Profile, Inhibition of α-Amylase and α-Glucosidase Enzymes, and Antioxidant Properties of *Solanum elaeagnifolium* Cav. (Solanaceae): In Vitro and In Silico Investigations

Mohammed Bouslamti [1], El Hassania Loukili [2], Amal Elrherabi [3], Abdelfattah El Moussaoui [4], Mohamed Chebaibi [5], Noureddine Bencheikh [3], Hiba-Allah Nafidi [6], Yousef A. Bin Jardan [7], Mohammed Bourhia [8,*], Mohamed Bnouham [3], Badiaa Lyoussi [1] and Ahmed Samir Benjelloun [1]

[1] Laboratories of Natural Substances, Pharmacology, Environment, Modeling, Health and Quality of Life (SNAMOPEQ), Faculty of Sciences, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, Fez 30000, Morocco
[2] Laboratory of Applied Analytical Chemistry, Materials and Environment, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Mohammed First University, Oujda 717, Morocco
[3] Laboratory of Bioresources, Biotechnology, Ethnopharmacology, and Health, Faculty of Sciences, Mohammed First University, Oujda 717, Morocco
[4] Laboratory of Biotechnology, Environment, Agri-Food and Health, Faculty of Sciences Dhar El Mahraz, Sidi Mohammed Ben Abdellah University, Fez 30050, Morocco
[5] Biomedical and Translational Research Laboratory, Faculty of Medicine and Pharmacy of the Fez., University of Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fez 30070, Morocco
[6] Department of Food Science, Faculty of Agricultural and Food Sciences, Laval University, 2325, Quebec City, QC G1V 0A6, Canada
[7] Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, King Saud University, Riyadh 11451, Saudi Arabia
[8] Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine and Pharmacy, Ibn Zohr University, Laayoune 70000, Morocco
* Correspondence: bourhiamohammed@gmail.com

Abstract: In this study, the chemical composition and the antioxidant and antidiabetic properties of *S. elaeagnifolium* flower (SEFl), fruit (SEFr), and leaf (SEFe) extracts were investigated in vitro and in silico. HPLC-DAD analysis was used to determine the chemical components. Colorimetric techniques were used to identify polyphenols and flavonoids. The antioxidant capacity was determined using DPPH and TAC assays. The antidiabetic activity was examined using the enzymes α-amylase and α-glucosidase. Molecular docking methods were used to assess the anti-dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) activity. According to HPLC findings, extracts of *S. elaeagnifolium* flowers, leaves, and fruits are rich in salicylic acid, sinapic acid, chlorogenic acid, naringin, quercetin, quercetin-3-O-beta-glucoside, kaempferol, and chalcone. The IC_{50} for flower, leaf, and fruit extracts were 132 ± 5.59 µg/mL, 43.19 ± 1.46 µg/mL, and 132 ± 5.59 µg/mL, respectively. The total antioxidant capacity of SEFr, SEFe, and SEFl were determined to be 900.06 ± 4.01 µg AAE/mg, 792.10 ± 6.72 µg AAE/mg, and 681.10 ± 3.02 µg AAE/mg, respectively. Importantly, SEFe, SEFl, and SEFr displayed significant anti-α-amylase activity, with IC_{50} values of 79.16 ± 2.35 µg/mL, 99.16 ± 1.17 µg/mL, and 40.31 ± 2.04 µg/mL, respectively. The results also showed that SEFr, SEFe, and SEFl all exhibited potent anti-α-glucosidase activity, whose IC_{50} values were determined to be 20.53 ± 0.37 µg/mL (SEFr), 20.05 ± 0.12 µg/mL (SEFe), and 41.1 ± 1.55 µg/mL (SEFl). Molecular docking of *S. elaeagnifolium* phenolic compounds in the active site of DPP-IV revealed a strong inhibitory effect, with a glide score ranging from −2.63 to −8.10 Kcal/mol. Notably—with glide scores of −8.10, −6.23, −5.73, and −5.37 Kcal/mol—rutin, quercetin-3-O-beta-glucoside, chalcone, and naringin were the most active molecules against DPP-IV.

Keywords: *Solanum elaeagnifolium*; α-amylase; antioxidant; DPP-IV; α-glucosidase; HPLC-DAD

check for updates

Citation: Bouslamti, M.; Loukili, E.H.; Elrherabi, A.; El Moussaoui, A.; Chebaibi, M.; Bencheikh, N.; Nafidi, H.-A.; Bin Jardan, Y.A.; Bourhia, M.; Bnouham, M.; et al. Phenolic Profile, Inhibition of α-Amylase and α-Glucosidase Enzymes, and Antioxidant Properties of *Solanum elaeagnifolium* Cav. (Solanaceae): In Vitro and In Silico Investigations. *Processes* **2023**, *11*, 1384. https://doi.org/10.3390/pr11051384

Academic Editors: Maria das Graças Almeida, Jorge A. López, Jefferson Romário Duarte Da Luz and Alina Pyka-Pajak

Received: 11 February 2023
Revised: 16 March 2023
Accepted: 23 March 2023
Published: 4 May 2023

Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

applied sciences

MDPI

Article

Phytochemical Profile, Antilipase, Hemoglobin Antiglycation, Antihyperglycemic, and Anti-Inflammatory Activities of *Solanum elaeagnifolium* Cav.

Mohammed Bouslamti [1,*], Amal Elrherabi [2], El Hassania Loukili [3], Omar M. Noman [4], Ramzi A. Mothana [4], Mansour N. Ibrahim [5], Rhizlan Abdnim [2], Meryem Slighoua [6], Mohamed Bouhrim [7,8,*], Mohamed Bnouham [2], Badiaa Lyoussi [1] and Ahmed Samir Benjelloun [1]

1 Laboratories of Natural Substances, Pharmacology, Environment, Modeling, Health and Quality of Life (SNAMOPEQ), Faculty of Sciences, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, Fez 30000, Morocco; badiaa.lyoussi@usmba.ac.ma (B.L.); samir.benjelloun@usmba.ac.ma (A.S.B.)
2 Laboratory of Bioresources, Biotechnology, Ethnopharmacology, and Health, Faculty of Sciences, Mohammed First University, Oujda 60000, Morocco; amal.elrherabi@ump.ac.ma (A.E.); rhizlan.abdnim@ump.ac.ma (R.A.); mohamed.bnouham@ump.ac.ma (M.B.)
3 Laboratory of Applied Analytical Chemistry, Materials and Environment, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Mohammed First University, Oujda 60000, Morocco; e.loukili@ump.ac.ma
4 Department of Pharmacognosy, College of Pharmacy, King Saud University, Riyadh 11451, Saudi Arabia; rmothana@ksu.edu.sa (R.A.M.)
5 Department of Agricultural Engineering, College of Food and Agriculture Sciences, King Saud University, Riyadh 11451, Saudi Arabia; malsamee@ksu.edu.sa
6 Laboratory of Biotechnology, Environment, Agri-Food and Health, Faculty of Sciences Dhar El Mahraz, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, Fez 30000, Morocco; meryem.slighoua@usmba.ac.ma
7 Team of Functional and Pathological Biology, Laboratory of Biological Engineering, Faculty of Sciences and Technology Beni Mellal, University Sultan Moulay Slimane, Beni Mellal 23000, Morocco
8 Laboratoire TBC, Laboratory of Pharmacology, Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Lille, 3. Rue du Professeur Laguesse, 59000 Lille, France
* Correspondence: mohammed.bouslamti@usmba.ac.ma (M.B.); mb@laboratoires-tbc.com (M.B.)

check for updates

Citation: Bouslamti, M.; Elrherabi, A.; Loukili, E.H.; Noman, O.M.; Mothana, R.A.; Ibrahim, M.N.; Abdnim, R.; Slighoua, M.; Bouhrim, M.; Bnouham, M.; et al. Phytochemical Profile, Antilipase, Hemoglobin Antiglycation, Antihyperglycemic, and Anti-Inflammatory Activities of *Solanum elaeagnifolium* Cav. *Appl. Sci.* **2023**, *13*, 11519. https://doi.org/10.3390/app132011519

Academic Editor: Monica Gallo

Received: 27 August 2023
Revised: 21 September 2023
Accepted: 28 September 2023
Published: 20 October 2023

Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: In the present investigation, the phenolic compounds of *Solanum elaeagnifolium* were identified, and the plant's anti-lipase and anti-glycation effects on hemoglobin were discovered through in vitro experiments, as well as its short-term antihyperglycemic and anti-inflammatory effects. The chemical compound composition was detected using HPLC-DAD, the anti-lipase activity was tested in vitro using 4-nitrophenyl butyrate as a substrate, and the antiglycation activity of the plant extracts was also tested in vitro using a haemoglobin model. The antihyperglycemic effect was determined by inhibiting pancreatic α-amylase and α-glycosidase activity and performing an in vivo glucose tolerance test on normal rats, and the anti-inflammatory activity was determined by inducing paw inflammation with carrageenan. In both the SEFR (fruit) and SEFE (leaf) extracts, chromatographic analysis revealed the presence of quercetin 3-O-β-D-glucoside, rutin, and quercetin. SEFR inhibited the pancreatic lipase enzyme more effectively, with an IC_{50} of 0.106 ± 0.00 mg/mL. *S. elaeagnifolium* extracts demonstrated significant antiglycation activity, with 3.990 ± 0.23 mg/mL of SEFE and 3.997 ± 0.14 mg/mL of SEFR. When compared to positive and negative controls, plant extracts had very significant anti-diabetic and anti-inflammatory effects. The findings in this study and previous research on this plant encourage us to investigate other pharmacological activities of this plant besides its duiretic, cictrisant, and anti-ulcer activity.

Keywords: *Solanum elaeagnifolium*; HPLC; lipase; antihyperglycemic; antiglycation; fruits; leaves

1. Introduction

Diabetes is a persistent illness that causes a disruption in glucose metabolism, resulting in persistently high blood sugar levels, known as hyperglycemia. This disease is classified

Scientific African 24 (2024) e02212

Contents lists available at ScienceDirect

Scientific African

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sciaf

Phytochemical analysis and acute toxicity of *Solanum elaeagnifolium* extract in Swiss albino mice

Mohammed Bouslamti [a], Ghizlane Nouioura [a], Fahd Kandsi [b], Naoufal El Hachlafi [c,*], Amal Elrherabi [b], Badiaa Lyoussi [a], Ahmed Samir Benjelloun [a]

[a] *Laboratories of Natural Substances, Pharmacology, Environment, Modeling, Health and Quality of Life (SNAMOPEQ), Faculty of Sciences, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, Fes 30 000, Morocco*
[b] *Laboratory of Bioresources, Biotechnology, Ethnopharmacology and Health, Faculty of Sciences, Mohammed First University, B.P. 717, Oujda 60000, Morocco*
[c] *Laboratory of Microbial Biotechnology and Bioactive Molecules, Faculty of Sciences and Technologies, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, P.O. Box 2202, Imouaser Road, Fes, Morocco*

ARTICLE INFO

Editor: DR B Gyampoh

Keywords:
Solanum elaeagnifolium
Acute Toxicity
Hematological
Polyphenols
Calcium
Histological
Mice

ABSTRACT

Introduction: The curative effects of Solanum elaeagnifolium have aroused the interest of botanical medicine researchers. However, no research has been carried out into its potential toxicity. The aim of this study was firstly to screen the secondary metabolites contained in the leaves and fruits of *S. elaeagnifolium* and their mineralogical composition, and secondly to assess the acute oral toxicity of *S. elaeagnifolium* in Swiss albino mice.

Methods: The amount of minerals in the plant powder was assessed by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry, and phytochemical screening was performed. The hydroethanolic extracts of the leaves and fruits of this plant were prepared using the maceration method. Acute oral toxicity was assessed according to the OECD guideline 423. Mice were given leaf extracts (SEFE) and fruit extracts (SEFR) once at doses of 500 mg/kg, 1000 mg/kg and 2000 mg/kg in an acute toxicity study. The animals were then monitored for 14 days. The animals were then monitored for 14 days. To rule out any potential toxicity, the general behavior of the animals, the clinical symptoms of poisoning, body weight, biochemical and hematological markers, and liver, kidney, and spleen histology were examined.

Results: The two different plant extracts comprised very important mineralogical elements such as Mg, Zn, and k, as well as secondary metabolites such as polyphenols and flavonoids, these chemical elements were shown to have very important biological activities. An oral administration of a hydroethanolic extract of *S. elaeagnifolium* leaves and fruits at a dose of 2000 mg/kg resulted in toxicity and death in mice. We found no significant difference in the weight of the mice. For doses less than 2000 mg/kg, biochemical markers in the liver, kidneys, and hematology did not differ significantly from those in the control group. Furthermore, there were no changes in hematological markers. Furthermore, the architecture of the liver, spleen, and kidney was normal and histopathological analysis did not reveal significant adverse effects.

Conclusions: These findings indicate that the plant harbors a significant array of secondary metabolites and minerals. *S. elaeagnifolium* exhibited signs of toxicity and induced histological, hematological, and biochemical alterations at a dose of 2000 mg/kg body weight. These

* Corresponding author.
E-mail addresses: mohammed.bouslamti@usmba.ac.ma (M. Bouslamti), ghizlane.nouioura@usmba.ac.ma (G. Nouioura), naoufal.elhachlafi@usmba.ac.ma (N. El Hachlafi), Badiaa.lyoussi@usmaba.ac.ma (B. Lyoussi), Samir.benjelloun@usmba.ac.ma (A.S. Benjelloun).

https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2024.e02212

Available online 6 April 2024
2468-2276/© 2024 Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).